

## **KLH-16 verze 1 ZADAVATEL**

Tento pokyn nahrazuje KLH-16 s platností od 10.6.2011.

Tento pokyn vychází z z překladu kapitoly č. 5 ze směrnice správné klinické praxe ICH E6 vydané 1.5.1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (ICH), která stanoví povinnosti a práva zadavatele klinického hodnocení, dále z vyhlášky č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (dále jen „vyhláška o správné klinické praxi“) a ze zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (dále jen „zákon o léčivech“).

### **5.1 Zabezpečování jakosti a kontrola jakosti**

**5.1.1** Zadavatel je odpovědný za zavedení a udržování systémů zabezpečování a kontroly jakosti pomocí písemně zpracovaných standardních postupů zaručujících, že klinické hodnocení je prováděno a údaje jsou získávány, dokumentovány (zaznamenávány) a zpracovány v souladu s protokolem, správnou klinickou praxí a příslušnými právními předpisy, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost. V případě, že se provádění klinického hodnocení účastní smluvní výzkumná organizace nebo jiný subjekt, mají tito zaveden systém zabezpečování a řízení jakosti obdobně jako zadavatel.

**5.1.2** Zadavatel je odpovědný za to, že pro účely monitorování a auditů zadavatele a inspekce domácích i zahraničních kontrolních úřadů zajistí souhlas všech zúčastněných stran s přímým přístupem do všech zdravotnických zařízení, podílejících se na provádění klinického hodnocení, a k zdrojovým údajům/dokumentům a zprávám.

**5.1.3** Kontrola jakosti by se měla vztahovat na všechny fáze zacházení s údaji, aby bylo zajištěno, že všechny údaje jsou věrohodné a že byly správně zpracovány.

**5.1.4** Smlouvy uzavřené zadavatelem se zkoušejícím, popř. zdravotnickým zařízením nebo dalšími stranami zúčastněnými na klinickém hodnocení, by měly být v písemné formě jako součást protokolu nebo jako samostatná smlouva.

### **5.2. Smluvní výzkumná organizace (CRO)**

**5.2.1** Zadavatel může přenést některé nebo všechny své povinnosti či funkce, vztahující se ke klinickému hodnocení, nebo jejich část na smluvní výzkumnou organizaci. Konečná odpovědnost za kvalitu a ucelenost údajů získaných z klinického hodnocení zůstává vždy na zadavateli. Smluvní výzkumná organizace by měla mít zaveden systém zabezpečování a kontroly jakosti.

**5.2.2** Každá povinnost či funkce přenesená na smluvní výzkumnou organizaci a jí přijatá by měla být písemně zakotvena.

**5.2.3** Všechny povinnosti či funkce, které nejsou přenesené na smluvní výzkumnou organizaci a jí přijaté, zůstávají v odpovědnosti zadavatele.

**5.2.4** Všechny odkazy na zadavatele v této směrnici se vztahují také na smluvní výzkumnou organizaci v té míře, do jaké převzala povinnosti a funkce související s klinickým hodnocením od zadavatele.

### **5.3. Lékařský dohled**

Zadavatel ustanoví pro subjekty hodnocení nebo jejich zákonné zástupce náležitě kvalifikovaného a snadno dostupného lékaře pro poskytování konzultací o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvislosti s klinickým hodnocením.

### **5.4. Uspořádání klinického hodnocení**

**5.4.1** Zadavatel by měl podle potřeby používat kvalifikované pracovníky (např. biostatistiky, klinické farmakology a lékaře) v průběhu celého klinického hodnocení od navržení protokolu a záznamů subjektů hodnocení a naplánování analýz až po vyhodnocení a přípravu průběžných zpráv a závěrečné zprávy o klinickém hodnocení.

**5.4.2** Další pokyny vztahující se k této problematice: Protokol klinického hodnocení a doplňky k protokolu (viz kapitola 6), ICH směrnice pro strukturu a obsah souhrnné zprávy o klinickém hodnocení a ostatní příslušné ICH směrnice pro navrhování, plán a vedení studie.

## **5.5. Vedení klinického hodnocení, sběr údajů a uchovávání záznamů**

**5.5.1** Zadavatel by měl využívat vhodně kvalifikované osoby k doзору nad průběhem klinického hodnocení, sběru a ověřování údajů, provádění statistických rozborů a přípravě zpráv o klinickém hodnocení.

**5.5.2** Pro vyhodnocování postupu klinického hodnocení, včetně vyhodnocování údajů o bezpečnosti a kritických parametrů účinnosti v časových intervalech, může zadavatel ustavit nezávislou komisi monitorující údaje (IDMC). Tato komise doporučuje zadavateli, zda pokračovat, upravit nebo zastavit klinické hodnocení. Komise by měla pracovat podle písemných pracovních postupů a vést písemné záznamy o všech svých jednáních.

**5.5.3** Při použití systémů elektronického zacházení s údaji nebo dálkového systému vedení údajů o klinickém hodnocení by měl zadavatel:

- a) zajistit a dokumentovat, že elektronické systémy zpracovávání údajů splňují sponzorem stanovené požadavky na úplnost, přesnost, spolehlivost a jsou vhodné pro daný účel (např. pomocí validace),
- b) udržovat standardní postupy pro používání těchto systémů,
- c) zajistit, že navržené systémy dovolují změny údajů takovým způsobem, že změny údajů jsou dokumentovány a vložené údaje nejsou vymazávány (např. dohledání údajů při auditu, rozlišení původních dat a upravených dat),
- d) udržovat bezpečnostní systém, zabraňující neoprávněnému přístupu k údajům,
- e) udržovat seznam osob, které jsou oprávněny provádět změny údajů (viz kapitola 4.1.5 a 4.9.3),
- f) udržovat odpovídající zálohování údajů,
- g) zabezpečovat zaslepení, pokud je použito (tj. dodržet zaslepení během vkládání a zpracování údajů).

**5.5.4** Pokud jsou údaje v průběhu zpracování transformovány, mělo by být vždy možné porovnat původní údaje a nálezy se zpracovanými údaji.

**5.5.5** Zadavatel by měl používat jednoznačný identifikační kód subjektů hodnocení (viz kapitola 1.58), umožňující identifikaci všech hlášených dat, příslušejících jednotlivým subjektům hodnocení.

**5.5.6** Zadavatel nebo jiní vlastníci údajů by měli uchovávat všechny základní dokumenty příslušející zadavateli a vztahující se ke klinickému hodnocení (viz kapitola 8. Základní dokumenty pro vedení klinického hodnocení).

**5.5.7** Zadavatel by měl uchovávat všechny základní dokumenty příslušející zadavateli v souladu s příslušnými právními předpisy země/zemí, kde je provádění klinického hodnocení povoleno a/nebo kde zadavatel zamýšlí požádat o jeho povolení.

**5.5.8** V případě přerušení klinického vývoje hodnoceného léčiva (pro některé nebo všechny indikace, způsoby podání nebo lékové formy) by měl zadavatel uchovávat všechny jemu příslušející základní dokumenty ke klinickému hodnocení minimálně po dobu 2 let od data formálního přerušení vývoje léčiva nebo v souladu s právními předpisy.

**5.5.9** Zadavatel by měl oznámit všem zkoušejícím/ zdravotnickým zařízením a kontrolním úřadům přerušení klinického vývoje hodnoceného léčiva.

**5.5.10** Každý převod vlastnictví získaných dat by měl být podle příslušných právních předpisů oznámen příslušnému kontrolnímu úřadu.

**5.5.11** Základní dokumenty příslušející zadavateli by se měly uchovávat po dobu nejméně 2 let od posledního schválení registrace v oblasti, kde jsou přijaty zásady ICH, a pokud není podána žádost o registraci či není zamýšleno podat žádost o registraci v těchto zemích nebo dokud neuplynuly minimálně 2 roky od formálního přerušení klinického vývoje hodnoceného léčiva. Tyto dokumenty by měly být uchovávány delší dobu, pokud to vyžadují příslušné kontrolní úřady nebo pokud je to potřebné pro zadavatele.

**5.5.12** Zadavatel by měl písemně informovat zkoušejícího/ zdravotnické zařízení o potřebě uchování záznamů a písemně oznámit zkoušejícímu/ zdravotnickému zařízení, že nadále není třeba záznamy uchovávat.

## **5.6. Výběr zkoušejícího**

**5.6.1** Zadavatel je odpovědný za výběr zkoušejícího/ zdravotnického zařízení. Každý zkoušející by měl mít kvalifikaci získanou školením a praxí a přiměřené prostředky k řádnému provádění klinického hodnocení, pro které byl vybrán. Zadavatel je odpovědný u multicentrických studií za organizaci a výběr koordinující komise a/nebo výběr koordinujícího zkoušejícího.

**5.6.2** Před uzavřením smlouvy o provedení klinického hodnocení se zkoušejícím/ zdravotnickým zařízením by měl zadavatel poskytnout zkoušejícímu/ zdravotnickému zařízení protokol a aktualizovaný soubor informací pro zkoušejícího, a měl by poskytnout zkoušejícímu/ zdravotnickému zařízení dostatečný čas pro seznámení se s protokolem a poskytnutými informacemi.

**5.6.3** Zadavatel zajistí, aby zkoušející

- a) prováděl klinické hodnocení v souladu se správnou klinickou praxí, příslušnými právními předpisy, podle protokolu odsouhlaseného zadavatelem a v souladu se stanoviskem etické komise,
- b) dodržoval postupy pro zaznamenávání a hlášení údajů.

Zadavatel dále zajistí, aby zkoušející zabezpečil, že

- a) základní dokumenty týkající se klinického hodnocení budou uchovávány, dokud zadavatel neoznámí zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení, že již nejsou potřebné,
- b) bude umožněn přístup do zdravotnických zařízení provádějících klinické hodnocení, ke zdrojovým dokumentům a ke zprávám pro účely monitorování, auditů, inspekcí Ústavu nebo zahraničních kontrolních úřadů.

## **5.7 Rozdělení povinností a funkcí**

Zadavatel dále zajišťuje písemnou smlouvou jednoznačné vymezení povinností, funkcí a činností, které přenáší na smluvní výzkumnou organizaci, jestliže se taková organizace účastní provádění klinického hodnocení; odpovědnost za správnost a úplnost získaných údajů zadavatele však zůstává nedotčena. Před zahájením klinického hodnocení zadavatel vymezí, ustanoví a rozdělí všechny povinnosti a funkce vztahující se ke klinickému hodnocení a zajišťuje, aby se na veškerých činnostech souvisejících s přípravou, prováděním, vyhodnocováním, monitorováním a audity klinického hodnocení podílely pouze dostatečně kvalifikované a zkušené osoby, aby tyto osoby byly poučeny o svých právech, povinnostech a popřípadě funkcích a aby jejich kvalifikace byla dokumentována.

## **5.8 Úhrada subjektům a zkoušejícím**

**5.8.1** Pokud to vyžadují příslušné právní předpisy, zadavatel by měl zajistit pojištění nebo poskytnout právní či finanční záruky zkoušejícímu/ zdravotnickému zařízení pro krytí nároků vzešlých z hodnocení kromě těch, které vznikly v důsledku pochybení a/nebo nedbalosti.

**5.8.2** Pojištění a postupy zadavatele by se měly v souladu s právními předpisy vztahovat k úhradě nákladů na léčení subjektů v případě poškození zdraví v souvislosti s jejich účastí v klinickém hodnocení.

**5.8.3** Pokud subjekt hodnocení obdrží úhradu, měl by být postup a způsob poskytnutí úhrady v souladu s příslušnými právními předpisy.

## **5.9. Financování**

Finanční stránka klinického hodnocení by měla být dokumentována ve smlouvě mezi zadavatelem a zkoušejícím/ zdravotnickým zařízením.

## **5.10. Ohlášení/ předložení kontrolnímu úřadu**

Před zahájením klinického hodnocení by měl zadavatel (nebo zadavatel a zkoušející, pokud to vyžadují právní předpisy) předložit požadovanou žádost příslušnému úřadu k posouzení, přijetí a/nebo povolení (tak, jak je vyžadováno podle právních předpisů týkajících se zahájení klinického hodnocení). Každé ohlášení/ předložení žádosti by mělo být opatřeno datem a obsahovat dostatečné informace k identifikaci protokolu.

### **5.11. Souhlas nebo posouzení etickou komisí**

**5.11.1** Zadavatel by měl obdržet od zkoušejícího/ zdravotnického zařízení:

- a) jméno a adresu etické komise příslušného pracoviště,
- b) prohlášení od příslušné etické komise, že je organizována a postupuje v souladu se správnou klinickou praxí a příslušnými právními předpisy,
- c) doklad o povolení/souhlasu etické komise a pokud je vyžadováno zadavatelem, aktuální kopii protokolu, písemných informovaných souhlasů a ostatních písemných informací poskytovaných subjektům hodnocení, postupy pro získávání subjektů a dokumenty související s platbami a úhradami poskytovanými subjektům a všechny ostatní dokumenty požadované etickou komisí.

**5.11.2** Podmínil-li etická komise své povolení/ souhlas změnou protokolu studie, písemného informovaného souhlasu subjektu nebo jiné informace poskytované subjektům a/nebo jiných postupů, zadavatel by měl obdržet od zkoušejícího/ zdravotnického zařízení kopie všech provedených změn a datum, kdy bylo uděleno povolení/ souhlas etické komise.

**5.11.3** Zadavatel by měl obdržet od zkoušejícího/ zdravotnického zařízení dokumentaci a údaje o všech nových povoleních či přehodnoceních se souhlasným stanoviskem a o všech ukončeních nebo pozastaveních povolení či souhlasného stanoviska etické komise.

### **5.12. Informace o hodnocených léčivech**

**5.12.1** Při plánování klinického hodnocení by měl zadavatel zajistit dostatečné údaje o bezpečnosti a účinnosti hodnoceného léčiva dostupné z neklinických a/nebo klinických hodnocení pro podporu podávání léčiva lidem při daném způsobu podávání, dávkování, době podávání a hodnocené populaci.

**5.12.2** Zadavatel by měl aktualizovat soubor informací pro zkoušejícího v případě, že se objeví nové podstatné informace (viz kapitola 7. Soubor informací pro zkoušejícího).

### **5.13. Výroba, balení, označování a kódování hodnocených léčiv**

**5.13.1** Zadavatel by měl zajistit, že hodnocená léčiva (včetně případného srovnávacího přípravku a placeba) jsou charakterizována přiměřeně ke stupni vývoje léčiva, jsou vyrobena v souladu s příslušnou správnou výrobní praxí a jsou kódována a označena způsobem, který zajistí zaslepení, je-li třeba. Označení by mělo být v souladu s příslušnými právními předpisy.

**5.13.2** Zadavatel by měl stanovit pro hodnocená léčiva vhodnou teplotu uchovávání, podmínky uchovávání (např. ochranu před světlem), dobu uchovávání, rozpouštědla a postupy pro ředění roztoků a prostředky pro podávání infuzí, případně-li to v úvahu. Zadavatel by měl informovat všechny zúčastněné (např. monitory, zkoušející, lékárníky, skladníky) o těchto podmínkách.

**5.13.3** Hodnocená léčiva by měla být balena tak, aby byla chráněna před kontaminací a znehodnocením během dopravy a skladování.

**5.13.4** U zaslepených klinických hodnocení by měl kódovací systém hodnocených přípravků zahrnovat mechanismus umožňující rychlou identifikaci přípravků v případě naléhavé potřeby, ale neumožňující nezjistitelné porušení zaslepení.

**5.13.5** Pokud jsou provedeny významné změny lékové formy hodnoceného léčiva v průběhu jeho klinického vývoje, výsledky doplňujících studií změněné lékové formy přípravku/ů (např. stability, rozpustnosti, biologické dostupnosti) nutné k posouzení, zda tyto změny významně neovlivní farmakokinetický profil přípravku, by měly být dostupné před použitím nové lékové formy v klinických hodnoceních.

### **5.14. Poskytování hodnocených léčiv a zacházení s hodnocenými léčivy**

**5.14.1** Zadavatel je odpovědný za poskytování hodnocených léčiv zkoušejícímu/ zdravotnickému zařízení.

**5.14.2** Zadavatel by neměl poskytnout zkoušejícímu/ zdravotnickému zařízení hodnocená léčiva, dokud neobdrží všechny požadované dokumenty (např. souhlasné stanovisko etické komise a kontrolního úřadu).

**5.14.3** Zadavatel by měl zajistit, že písemné postupy zahrnují pokyny, které by měl zkoušející/ zdravotnické zařízení dodržovat při zacházení s hodnocenými léčivy a při jejich uchovávání v průběhu hodnocení, včetně dokumentování těchto činností. Postupy by měly řešit přiměřené a bezpečné převzetí, zacházení, uchovávání, výdej, stahování nepoužitých léčiv od subjektů hodnocení a vrácení nepoužitých léčiv zadavateli (nebo jiný způsob zacházení v souladu s oprávněním zadavatele a právními předpisy).

**5.14.4** Zadavatel by měl zajistit:

- a) včasné dodání hodnocených léčiv zkoušejícímu,
- b) vedení záznamů dokládajících transport, příjem, uchovávání, vrácení a likvidaci hodnocených léčiv (viz kapitola 8. Základní dokumenty pro vedení klinického hodnocení),
- c) systém stahování hodnocených léčiv a dokumentování tohoto stahování (např. stažení závadného léčiva, vrácení léčiv po ukončení studie, vrácení léčiv s ukončenou dobou použitelnosti),
- d) systém zacházení s nepoužitými hodnocenými léčivy, včetně dokumentování tohoto zacházení.

**5.14.5** Zadavatel by měl zajistit:

- a) aby hodnocená léčiva byla stabilní po celou dobu používání,
- b) dostatečné množství hodnocených léčiv použitých ve studii pro přezkoušení specifikací v případě potřeby a uchovávání záznamů o analýzách a charakteristikách vzorků jednotlivých šarží. Vzorky by se měly uchovávat, pokud to umožňuje jejich stabilita, dokud nejsou vyhodnoceny výsledky klinického hodnocení, nebo delší dobu, pokud to požadují právní předpisy.

## **5.15. Přístupnost záznamů**

**5.15.1** Zadavatel by měl zajistit, aby v protokolu studie nebo v jiné písemné dohodě bylo uvedeno, že zkoušející/ zdravotnické zařízení poskytne přímý přístup ke zdrojovým údajům/ dokumentům za účelem monitorování, auditu nebo kontroly daného klinického hodnocení etickou komisí či inspekcí kontrolního úřadu.

**5.15.2** Zadavatel by si měl ověřit, že každý subjekt hodnocení dal písemný souhlas s přímým přístupem do jeho/ její původní zdravotní dokumentace za účelem monitorování, auditu, kontroly etickou komisí a inspekce kontrolního úřadu v souvislosti s klinickým hodnocením.

## **5.16. Informace o bezpečnosti**

**5.16.1** Zadavatel je odpovědný za průběžné vyhodnocování bezpečnosti hodnocených léčiv.

**5.16.2** Zadavatel by měl neprodleně informovat všechny zúčastněné zkoušející/ zdravotnická zařízení a kontrolní úřady o skutečnostech, které by mohly nepříznivě ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, mít vliv na provádění klinického hodnocení nebo změnit povolení či souhlasné stanovisko etické komise s pokračováním klinického hodnocení.

## **5.17. Hlášení nežádoucích účinků**

**5.17.1** Zadavatel by měl neprodleně oznámit všem zúčastněným zkoušejícím/ zdravotnickým zařízením, etickým komisím, pokud je to požadováno, a kontrolnímu úřadu všechny nežádoucí účinky, které jsou současně závažné a neočekávané.

**5.17.2** Tato rychlá hlášení by měla být v souladu s právními předpisy a se směrnicí ICH týkající se definic a standardů pro hlášení údajů o bezpečnosti (Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

**5.17.3** Zadavatel by měl v souladu s právními předpisy předkládat kontrolním úřadům všechny nové údaje o bezpečnosti a periodická hlášení.

## **5.18. Monitorování**

### **5.18.1 Účel**

Účelem monitorování klinického hodnocení je ověřit, že:

- a) jsou chráněna práva a zdraví subjektů hodnocení,
- b) zaznamenávané údaje jsou správné, úplné a ověřitelné na základě zdrojových dokumentů,

- c) klinické hodnocení probíhá v souladu s poslední schválenou verzí protokolu/ dodatků, správnou klinickou praxí a právními předpisy.

#### 5.18.2 Výběr a kvalifikace monitorů

- a) monitoři by měli být určeni zadavatelem,
- b) monitoři by měli mít příslušnou kvalifikaci a vědecké a/nebo klinické znalosti potřebné k přiměřenému monitorování studie; jejich kvalifikace by měla být dokumentována,
- c) monitoři by měli být důkladně seznámeni s hodnocenými léčivy, protokolem, písemným informovaným souhlasem a všemi ostatními písemnými informacemi poskytovanými subjektům hodnocení, standardními pracovními postupy zadavatele, správnou klinickou praxí a právními předpisy vztahujícími se ke klinickému hodnocení.

#### 5.18.3 Rozsah a způsob monitorování

Zadavatel by měl zajistit, že klinická hodnocení jsou přiměřeně monitorována. Zadavatel by měl určit příslušný rozsah a způsob monitorování s ohledem na cíl, účel, uspořádání, složitost, zaslepení, rozsah a cílové parametry daného klinického hodnocení. V zásadě je třeba místo hodnocení monitorovat před zahájením hodnocení, v jeho průběhu a po jeho ukončení. Za výjimečných okolností zadavatel může rozhodnout, že pro zajištění provádění příslušného klinického hodnocení v souladu se správnou klinickou praxí je možné využít centrální monitorování prováděné v souvislosti se školením či schůzkami zkoušejících. Statisticky kontrolované vzorkování může být přijatelnou metodou pro výběr údajů k ověřování.

#### 5.18.4 Odpovědnosti monitora

Monitor by měl zajistit v souladu s požadavky zadavatele, že klinické hodnocení je řádně prováděno a dokumentováno prostřednictvím následujících činností týkajících se klinického hodnocení a místa jeho provádění:

- a) působí jako hlavní komunikační spojení mezi zadavatelem a zkoušejícím,
- b) ověřuje, zda zkoušející má odpovídající kvalifikaci a podmínky pro provádění hodnocení (viz kapitoly 4.1, 4.2, 5.6) a zda takto odpovídající stav zůstane po dobu průběhu klinického hodnocení a zda zařízení, včetně laboratoří, vybavení a personálu je odpovídající pro bezpečné a řádné provádění klinického hodnocení a zda zůstane takto odpovídající po dobu jeho průběhu,
- c) ověřuje pro hodnocená léčiva:
  - i) zda doba a podmínky uchovávání jsou přijatelné a zda jsou jejich zásoby v průběhu hodnocení dostatečné,
  - ii) zda hodnocená léčiva jsou poskytována pouze subjektům, kterým mají být podávána a v dávkách určených protokolem,
  - iii) zda subjekty hodnocení jsou patřičně poučeny o správném užívání, zacházení, uchovávání a vracení hodnocených léčiv,
  - iv) zda přejímání, používání a vracení hodnocených léčiv v místě hodnocení je odpovídajícím způsobem kontrolováno a dokumentováno,
  - v) zda zacházení s nepoužitými hodnocenými léčivy v místě hodnocení je v souladu s příslušnými právními předpisy a požadavky zadavatele,
- d) ověřuje, zda zkoušející dodržuje schválený protokol a případně i všechny jeho schválené dodatky,
- e) ověřuje, zda byl získán písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení před jeho zařazením do klinického hodnocení,
- f) zajišťuje, že zkoušející dostane poslední verzi Souboru informací pro zkoušejícího, všechny dokumenty a všechny náležitosti potřebné pro provádění klinického hodnocení řádně a v souladu s právními předpisy,
- g) zajišťuje, že zkoušející a jeho spolupracovníci jsou náležitě informováni o klinickém hodnocení,
- h) ověřuje, zda zkoušející a jeho spolupracovníci vykonávají v rámci klinického hodnocení specifikované funkce v souladu s protokolem nebo jinou písemnou dohodou mezi zadavatelem a zkoušejícím/ zdravotnickým zařízením a že nepřenesli tyto funkce na neoprávněné osoby,
- i) ověřuje, zda zkoušející zařazuje do klinického hodnocení pouze způsobilé subjekty,
- j) sleduje nábor subjektů do hodnocení,
- k) ověřuje, zda zdrojové dokumenty či jiné záznamy z klinického hodnocení jsou správné, úplné, aktuální a správně uchovávané,
- l) ověřuje, že zkoušející poskytuje všechny požadované zprávy, ohlášení, žádosti a podklady a že tyto dokumenty jsou správné, úplné, včasné, čitelné, opatřené datem a identifikovatelné podle klinického hodnocení,
- m) kontroluje a vzájemně porovnává správnost a úplnost údajů v záznamech subjektu hodnocení (CRF), zdrojových dokumentech a dalších záznamech vztahujících se ke klinickému hodnocení; monitor by měl ověřovat zejména, že:

- i) údaje požadované protokolem jsou správně zaznamenávány do záznamů subjektu hodnocení a jsou v souladu se zdrojovými dokumenty,
  - ii) všechny změny dávkování a/nebo léčby jsou řádně dokumentovány pro každý subjekt hodnocení,
  - iii) nežádoucí příhody, doplňková/ průvodní léčba a souběžná onemocnění jsou zaznamenána do záznamů subjektu hodnocení v souladu s protokolem,
  - iv) kontrolní návštěvy, které subjekt nevykonal, testy, které nebyly provedeny a vyšetření, která nebyla uskutečněna, jsou přesně zaznamenány do záznamů subjektu hodnocení,
  - v) všechna vyřazení a odstoupení zařazených subjektů z klinického hodnocení jsou zaznamenána a vysvětlena v záznamech subjektu hodnocení,
- n) informuje zkoušejícího o všech chybách, opomenutích či nečitelnosti zápisů v záznamech subjektu hodnocení; monitor by měl zajistit, že příslušné opravy, doplnění či zrušení zápisu jsou provedeny, označeny datem, vysvětleny (pokud je třeba) a podepsány zkoušejícím nebo tím jeho spolupracovníkem v klinickém hodnocení, který je oprávněn provádět změny v záznamech subjektu hodnocení pro zkoušejícího; toto oprávnění by mělo být doloženo,
- o) posuzuje, zda všechny nežádoucí příhody jsou řádně hlášeny v termínech požadovaných správnou klinickou praxí, protokolem, etickou komisí, zadavatelem a příslušnými právními předpisy,
- p) posuzuje, zda zkoušející uchovává základní dokumenty (viz kapitola 8. Základní dokumenty pro provádění klinického hodnocení),
- q) sděluje zkoušejícímu odchylky od protokolu, standardních pracovních postupů, správné klinické praxe a požadavků kontrolních úřadů a provede opatření k zabránění opakovaného výskytu zjištěných odchylek.

#### 5.18.5 Postupy monitorování

Monitor by měl postupovat podle písemných standardních pracovních postupů stanovených zadavatelem pro monitorování daného klinického hodnocení.

#### 5.18.6 Zpráva o monitorování

- a) monitor by měl předložit zadavateli písemnou zprávu po každé návštěvě místa hodnocení nebo po každé komunikaci v souvislosti s daným klinickým hodnocením,
- b) zprávy by měly obsahovat datum, místo hodnocení, jméno monitora a jméno zkoušejícího nebo jiných kontaktovaných osob,
- c) zpráva by měla obsahovat souhrn toho, co monitor kontroloval a jeho vyjádření týkající se významných zjištění/ skutečností, odchylek a nedostatků, závěrů, provedených nebo plánovaných opatření a/nebo doporučení opatření k zajištění souladu,
- d) posouzení zprávy monitora zadavatelem a její následné sledování by mělo být dokumentováno určeným zástupcem zadavatele.

### 5.19 Audit

Pokud zadavatelé vykonávají audity jako součást zavádění zabezpečování jakosti, měli by zvažovat:

#### 5.19.1 Účel auditu

Účelem auditu zadavatele, který je nezávislý a prováděný odděleně od běžného monitorování nebo kontrol zabezpečování jakosti, by mělo být vyhodnocení průběhu klinického hodnocení a soulad s protokolem, standardními pracovními postupy, správnou klinickou praxí a příslušnými právními předpisy.

#### 5.19.2 Výběr a kvalifikace auditorů

- a) zadavatel by měl k provádění auditu určit osoby, které jsou nezávislé na klinickém hodnocení/ systémech,
- b) zadavatel by měl zajistit, aby auditor měl pro řádné provádění auditů kvalifikaci získanou školením a praxí; kvalifikace auditora by měla být doložena.

#### 5.19.3 Postupy při auditu

- a) zadavatel by měl zajistit, aby se auditování klinického hodnocení/ systémů provádělo v souladu s písemnými postupy zadavatele, které stanoví co a jak auditovat, frekvenci auditů a formu a obsah zpráv o auditu,
- b) zadavatelův plán auditu a postupy pro audit klinického hodnocení by měly být vedeny významem klinického hodnocení s ohledem na údaje předkládané kontrolním úřadům, počtem subjektů hodnocení, typem a složitostí hodnocení, stupněm rizika pro subjekty hodnocení a všemi zjištěnými problémy,
- c) pozorování a nálezy auditora/ů by měly být dokumentovány,

- d) k zajištění nezávislosti a funkčnosti auditu by zprávy z auditu neměly být rutinně vyžadovány kontrolními úřady; tyto úřady si však mohou případ od případu vyžádat přístup ke zprávě z auditu, pokud existuje vážný nesoulad se správnou klinickou praxí nebo v průběhu právních postupů,
- e) pokud to vyžadují příslušné zákony či vyhlášky, zadavatel by měl poskytnout certifikát o auditu.

## **5.20 Nesoulad**

**5.20.1** Nesoulad činnosti zkoušejícího/ zdravotnického zařízení nebo členů týmu zadavatele s protokolem, standardními postupy, správnou klinickou praxí a právními předpisy by měl vést k neprodlenému zásahu zadavatele za účelem zajištění souladu.

**5.20.2** Jestliže monitorování a/nebo audit odhalily závažný a/nebo trvalý nesoulad na straně zkoušejícího/ zdravotnického zařízení, zadavatel by měl ukončit účast zkoušejícího/ zdravotnického zařízení v klinickém hodnocení. O této skutečnosti by měl zadavatel neprodleně informovat kontrolní úřad/y.

## **5.21 Předčasné ukončení nebo pozastavení klinického hodnocení**

V případě předčasného ukončení nebo pozastavení klinického hodnocení by měl zadavatel o této skutečnosti a důvodech neprodleně informovat zkoušející/ zdravotnická zařízení a kontrolní úřady. Zadavatel nebo zkoušející (podle příslušných právních předpisů) by měl neprodleně informovat o předčasném ukončení nebo přerušení klinického hodnocení také příslušnou etickou komisi a poskytnout jí vysvětlení.

## **5.22 Zprávy o klinickém hodnocení**

Ať je klinické hodnocení ukončeno podle plánu nebo předčasně, zadavatel by měl zajistit, že o klinickém hodnocení jsou vyhotoveny souhrnné zprávy a že jsou poskytnuty kontrolním úřadům. Zadavatel by měl dále zajistit, že souhrnné zprávy předkládané v rámci registračního řízení odpovídají požadavkům ICH směrnice pro strukturu a obsah zpráv (Poznámka: ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports, tato směrnice uvádí, že v některých případech je přijatelná zkrácená zpráva o klinickém hodnocení).

## **5.23 Multicentrické studie**

Pro multicentrické studie by měl zadavatel zajistit, že:

**5.23.1** Všichni zkoušející provádějí klinická hodnocení přísně v souladu s protokolem odsouhlaseným zadavatelem, kontrolním úřadem/y, pokud je to požadováno, a souhlasem etické komise.

**5.23.2** Záznamy subjektů hodnocení jsou navrženy tak, aby byly zachyceny požadované údaje ve všech místech multicentrického klinického hodnocení. Zkoušejícím, kteří shromažďují dodatečné údaje, by měly být poskytnuty doplňkové záznamy subjektů hodnocení, které jsou navrženy k zaznamenání dodatečných údajů.

**5.23.3** Před zahájením klinického hodnocení jsou dokumentovány odpovědnosti koordinujícího zkoušejícího a ostatních zúčastněných zkoušejících.

**5.23.4** Všichni zkoušející získají pokyny pro dodržování protokolu, jednotného souboru standardů pro posuzování klinických a laboratorních výsledků a pro vyplňování záznamů subjektů hodnocení.

**5.23.5** Je zajištěna komunikace mezi zkoušejícími.