

# Správná klinická praxe

## GCP ICH E6 R(2)

MUDr. Alice Němcová  
OKH  
SÚKL

## ICH E 6 (R2) - GCP - dodatky

# INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)

dated 9 November 2016

Integrated Addendum to ICH E6(R1) document. Changes are integrated directly into the following sections of the parental Guideline:

Introduction, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6,  
4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2,  
5.5.3 (a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e), 5.18.7, 5.20.1,  
8.1

## ICH E 6 (R2) - dodatky

Zvýšení rozsahu, komplexnosti a nákladů KH

Vývoj techniky a rozsahu řízení rizik

Používání elektronické evidence a vykazování dat



Zavádění zlepšených a efektivnějších přístupů ke koncepci KH ,  
jejich provádění, dozoru nad KH, evidenci a vykazování dat



**Při zachování ochrany SH a spolehlivosti dat z KH**

**E2A** Řízení / management bezpečnostních dat; **E3** Zprávy z klinického hodnocení  
**E7** Geriatrická populace; **E8** obecná doporučení je KH; **E9** statistické principy KH;  
**E11** pediatriká populace

## ICH E6 R(2) Good Clinical Practice

- vydána 4. května 1996
- obsahuje 8 kapitol
  - 1) **Slovník pojmů - *doplnění***
  - 2) **Principy GCP (13 zlatých standardů) - *doplnění***
  - 3) **Schvalování, odpovědnost, procedurální náležitosti**
  - 4) **Zkoušející - *doplnění***
  - 5) **Zadavatel - *doplnění***
  - 6) **Protokol a dodatky k protokolu**
  - 7) **Příručka pro zkoušejícího (Investigator's Brochure)**
  - 8) **Dokumentace a uchování - *doplnění***

Direktiva 2001/20/EK  
(pokyn International Conference on Harmonisation ICH E6 - Efficacy Guideline – GCP  
vydaný Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) jako pokyn CPMP/ICH/135/95)

Nařízení 536/2014

23. a 28. 11. 2017

## ICH E 6 (R2) - dodatky

**Ověřená kopie** = kopie původního záznamu jakéhokoli typu použitého média – ověřena datovaným podpisem nebo vygenerováním prostřednictvím validovaného procesu obsahující stejné informace jako původní záznam.

**Plán monitorování** = strategie, metody, odpovědnosti a požadavky monitorování KH

**Validace počítačových systémů** = Proces stanovení a zdokumentování toho, že specifikované požadavky počítačového systému lze důsledně plnit od návržení až po vyřazení systému z provozu nebo přechodu na nový systém.

## ICH E 6 – GCP – 13 zlatých standardů

- 10) **Všechny informace o KH by měly být zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování. Platí pro všechny použité média.**
- 13) **Měly by být zavedeny postupy pro zajištění jakosti ve vztahu ke všem aspektům KH**

Dodatek:

Je třeba, aby se takovéto systémy zaměřily na ty aspekty KH, které jsou zásadní pro zajištění ochrany SH a spolehlivosti výsledků KH.

## **ICH E 6 (R2) – etická komise**

Tato část doplněna nebyla, zůstává v původním znění

## ICH E 6 (R2) – zkoušející - dodatky

### Zkoušející odpovědný za

- ✓ **dohled nad všemi účastníky KH v daném centru, na které přenesse úkoly či povinnosti**
  
- ✓ **výběr členů i spolupracujících pracovišť**
  - musí mít odpovídající kvalifikaci
  - **zavede SP k zajištění povinností a provádění úkonů souvisejících s KH a veškerých vytvořených dat**



## ICH E 6 (R2) – zkoušející - dodatky

### Zkoušející – vedení záznamů a hlášení

- ✓ vede odpovídající a přesné zdrojové dokumenty a záznamy z KH, které budou zahrnovat všechna relevantní pozorování o každém SH v místě hodnocení
- ✓ zdrojová data = vysvětlující, čitelná, pocházející ze stejného období, původní, přesná a úplná
- ✓ změny ve zdrojových datech = dohledatelné, nesmí skrývat původní záznam a v případě potřeby by měly být vysvětleny (např. prostřednictvím auditní stopy)

## ICH E 6 (R2) – zadavatel - dodatky

### Řízení jakosti

- ✓ Systém řízení jakosti ve všech fázích KH
- ✓ Zaměřeno na **zásadní činnosti** pro zajištění **ochrany SH a spolehlivosti výsledků KH** (*efektivní protokoly, postupy pro sběr a zpracování dat a shromažďování informací zásadních pro KH*).
- ✓ **Zvolené metody** řízení jakosti - **úměrné rizikům KH** a významu shromažďovaných informací
- ✓ **Protokoly, záznamy SH** a další provozní **dokumenty** musí být **jednoznačné, výstižné a konzistentní**.

## ICH E 6 (R2) – zadavatel - dodatky

### Identifikace rizik

- ✓ Identifikovat rizika kritických procesů a dat KH
- ✓ Rizika hodnotit na **systemové úrovni** (např. standardní pracovní postupy, počítačové systémy, personál) i na **úrovni KH** (např. koncepce KH, sběr dat, proces IS).

### Hodnocení rizik – zadavatel uváží

- ✓ Pravděpodobnost vzniku chyb; možný rozsah a vliv těchto chyb na ochranu SH a spolehlivost dat KH

## ICH E 6 (R2) – zadavatel - dodatky

### Kontrola rizik

- ✓ **Činnosti snižování rizik** - v protokolu, plánu monitorování, dohodách mezi stranami účastnícími se provádění KH **definovat role a odpovědnosti, systém bezpečnostních opatření** pro zajištění souladu se SP, zajistit školení v procesech a postupech.
- ✓ **Zdokumentování činností řízení rizik** – s cílem usnadnit jejich přezkum ( ten je prováděn periodicky) a zlepšování
- ✓ **Vykazování rizik** – dle ICH E3, části 9,6 „Zabezpečení jakosti dat“

## ICH E 6 (R2) – zadavatel - dodatky

- ✓ **Veškeré povinnosti a úkoly** související s KH, které jsou **převáděny na CRO** a které CRO přejímá, by měly být **popsány v písemné formě**.
- ✓ Zadavatel zajistí **dohled nad plněním povinností a úkonů** souvisejících s KH, které jsou prováděny jeho jménem, včetně povinností a úkonů souvisejících s KH, které pro zadavatelovu smluvní CRO **subdodavatelsky zajišťuje jiná strana**.

## **ICH E 6 (R2) – zadavatel - dodatky**

Pro **elektronické zpracování dat** z KH a/nebo **vzdálených elektronických systémů** pro zpracování dat z KH –

- ✓ **Validace systémů** založena na posouzení **rizik**, která mohou ovlivnit ochranu SH nebo validitu dat z KH
- ✓ **SP** k těmto systémům by měly obsahovat:
  - **popisovat validaci systému**
  - **testování funkčností,**
  - **sběr dat a nakládání s daty,**
  - **údržbu systému,**
  - **bezpečnostní opatření pro systém,**
  - **kontrolu změn,**
  - **zálohování dat, obnovu, plánování pro stav nouze a vyřazení z provozu**

## **Monitoring KH- dodatek ICH E6 R(2)**

- ✓ **Založen na rizicích při stanovení priorit**
- ✓ **Flexibilita umožňující různé přístupy, které budou efektivnější a účinnější**
- ✓ **Různé druhy monitoringu**
  - ✓ **V centru**
  - ✓ **Kombinovaný = v centru + centralizovaný**
  - ✓ **Centralizovaný**
- ✓ **Plán monitorování – včetně zdůvodnění zvolené strategie**

## Monitoring KH- dodatek ICH E6 R2

- ✓ Centralizovaný monitoring = vyhodnocování kumulovaných dat na dálku za podpory data manažeru a biostatistiků
- ✓ Lze využít pro:
  - a) Identifikaci chybějících či nekonzistentních dat
  - b) Variabilita dat jednoho místa či mezi centry
  - c) Vyhodnocování systematických a významných chyb ve sběru dat a jejich vykazování
  - d) Analýza charakteristiky centra
  - e) Výběr centra pro cílené monitorování



## Monitoring KH- dodatek ICH E6 R2

- ✓ Zprávy z monitorování
- ✓ Plán monitorování by měl popisovat
  - strategii monitorování,
  - odpovědnosti všech zúčastněných stran
  - různé metody monitorování a odůvodnění jejich použití
- ✓ Plán - **důraz** na **monitorování kritických dat a procesů**
- ✓ **Zvláštní pozornost** - aspektům, které nepředstavují běžnou klinickou praxi a které vyžadují dodatečné vyškolení
- ✓ Plán monitorování by měl odkazovat na postupy

## **ICH E 6 (R2) – základní dokumenty - dodatky**

- ☉ Zadavatel a zkoušející/ZZ vedou evidenci umístění základních dokumentů, včetně zdrojových dokumentů.**
- ☉ Systém uchování - během hodnocení a pro archivaci (bez ohledu na typ použitého média) umožňovat identifikaci dokumentů, historii verzí a vyhledání.**
- ☉ V odůvodněných případech - lze základní dokumenty KH doplnit, případně zredukovat (před zahájením klinického hodnocení) - dle důležitosti a relevance konkrétního dokumentu pro KH.**

## ICH E 6 (R2) – základní dokumenty - dodatky

- ☉ Zadavatel zajistí, aby zkoušející měl kontrolu nad daty z CRF hlášenými zadavateli a nepřetržitý přístup k nim. Zadavatel by neměl mít výlučnou kontrolu nad těmito daty.
- ☉ V případě náhrady původního dokumentu (např. zdrojových dokumentů, CRF) se použije ověřená kopie.
- ☉ Zkoušející/ZZ - mají kontrolu nad všemi základními dokumenty a záznamy vytvářenými zkoušejícím/ZZ před KH, v jeho průběhu a po jeho skončení.