



FAKULTNÍ NEMOCNICE  
HRADEC KRÁLOVÉ

# Inspekce v klinickém hodnocení a tvorba CAPA

Mgr. Johana Kremková  
Referát klinických hodnocení  
Fakultní nemocnice Hradec Králové



Proběhla u vás na pracovišti inspekce klinického hodnocení Státním ústavem pro kontrolu léčiv?

1. Ano
2. Ne

Odpověď prosím v koláčovém grafu, děkuji!



# INSPEKCE STÁTNÍHO ÚSTAVU PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL)

Kontrola plnění požadavků správné klinické praxe stanovených legislativou:

- zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů a prováděcími právními předpisy,
- pokyny SÚKL pro oblast provádění klinických hodnocení,
- pokyny Evropské komise a Evropské lékové agentury pro Správnou klinickou praxi.

# INSPEKCE SÚKL

## PŘEDEM OHLÁŠENÁ

- Kontaktování zkoušejícího
- Může být vyžádáno zaslání některých dokumentů před inspekcí:
  - ✓ Seznam všech verzí ICF (včetně případných dodatků) použitých v centru od zařazení prvního pacienta
  - ✓ Kopie Delegation Log, Screening Log, Enrolment Log, Monitoring Visit Log
  - ✓ Zpráva monitora před zahájením KH
  - ✓ Kopie záznamů dokládajících dopočitatelnost IMP na centru (přijetí, podání, vrácení/likvidace)
  - ✓ Obsah Investigator Site File
- Zasílat zaslepené! Nezasílat Subject Identification Code List

## NEOHLÁŠENÁ

- Nemusí vždy souviset se samotným centrem (CRO, sponzor)

# ZÁKON č. 255/2012 Sb., ZÁKON O KONTROLE

Kontrola je zahájena 1. kontrolním úkonem:

- a) **doručení oznámení o zahájení kontroly** kontrolované osobě,
- b) **předložení pověření ke kontrole** kontrolované osobě nebo jiné osobě, jež je přítomna na místě kontroly. Při neohlášené inspekci nemusí být přítomen PI,
- c) první z kontrolních úkonů bezprostředně předcházejících předložení pověření ke kontrole.

# ZÁKON č. 255/2012 Sb., ZÁKON O KONTROLE

## Práva kontrolujícího (inspektora)

- Vstupovat do prostor, které souvisí s výkonem a předmětem kontroly,
- požadovat prokázání totožnosti osoby, jež je přítomna na místě kontroly, jde-li o osobu, která plní úkoly kontrolované osoby, nebo osobu, která může přispět ke splnění účelu kontroly,
- požadovat poskytnutí údajů, dokumentů a věcí vztahujících se k předmětu kontroly nebo k činnosti kontrolované osoby (dále jen „podklady“); v odůvodněných případech může kontrolující zajišťovat originální podklady (zaslepení, vést si seznam a kopie předaných dokumentů),
- **pořizovat obrazové nebo zvukové záznamy (včetně fotografování).**

# ZÁKON č. 255/2012 Sb., ZÁKON O KONTROLE

## Povinnosti kontrolujícího (inspektora)

- Předložit kontrolované osobě pověření ke kontrole, předložit další dokument, který dokládá, že se jedná o osobu uvedenou v pověření ke kontrole (průkaz inspektora), pokud je o něj požádán,
- vydat potvrzení o zajištěných originálních podkladech, a pominou-li důvody jejich zajištění, neprodleně je vrátit,
- umožnit kontrolované osobě účastnit se kontrolních úkonů při výkonu kontroly na místě, nebrání-li to splnění účelu nebo provedení kontroly,
- vyhotovit **protokol o kontrole** a doručit jeho stejnopis kontrolované osobě, ve lhůtě 30 dnů ode dne provedení posledního kontrolního úkonu (nemusí být poslední den inspekce), ve zvláště složitých případech do 60 dnů.

# SEZNAM POVĚŘENÝCH INSPEKTORŮ

<http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/povereni-inspektori>



STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV  
**PRŮKAZ INSPEKTORA**  
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Číslo průkazu

Titul, jméno a příjmení

Tento průkaz inspektora opravňuje v souladu s § 9 zákona č. 552/1991 Sb., o státní kontrole, ve znění pozdějších předpisů, jeho držitele k výkonu kontrolních činností podle zákonů upravujících činnost Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Průkaz inspektora Státního ústavu pro kontrolu léčiv je veřejnou listinou. Padělání, pozměňování nebo zneužití tohoto průkazu je trestné.

Nálezce průkazu inspektora je povinen jej odevzdat na nejbližší úřadovně Policie ČR nebo na kterémkoli pracovišti Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Průkaz vydal dne



Otisk razítka a podpis



# **ZÁKON č. 255/2012 Sb., ZÁKON O KONTROLE**

## **Práva a povinnosti kontrolované osoby**

### **Práva**

- Požádat o předložení pověření ke kontrole a dalšího dokumentu, který dokládá, že se jedná o pověřeného inspektora,
- namítat podjatost kontrolujícího nebo přizvané osoby,
- po inspekci se seznámit s obsahem protokolu o kontrole,
- podávat námitky proti kontrolním zjištěním uvedeným v protokolu o kontrole.

### **Povinnosti**

- Umožnit průběh inspekce, vytvořit podmínky pro výkon kontroly a poskytnout potřebnou součinnost – nebránit vstupu,
- podat v určené lhůtě kontrolujícím písemnou zprávu o odstranění nebo prevenci nedostatků zjištěných kontrolou (CAPA), pokud o to kontrolující požádá.

# **PROTOKOL O KONTROLE**

## **3 části**

### **Část A) PRŮBĚH KONTROLY A KONTROLNÍ ZJIŠTĚNÍ**

#### **A 1) ÚVODNÍ INFORMACE**

- 1.1 Stručný popis kontrolované osoby
- 1.2 Datum předchozí kontroly
- 1.3 Jméno inspektora, který provedl předchozí kontrolu
- 1.4 Změny od minulé kontroly
- 1.5 Kontrola odstraňování nedostatků zjištěných předchozí kontrolou SÚKL
- 1.6 Název studie, verze protokolu, dodatky, počet zkoušejících, počet subjektů

#### **A 2) PRŮBĚH KONTROLY A KONTROLNÍ ZJIŠTĚNÍ**

- 2.1 Pracovníci**
- 2.2 Prostory a zařízení
- 2.3 Dokumentace**
- 2.4 Schválení KH regulační autoritou a EK
- 2.5 Zprávy o průběhu klinického hodnocení
- 2.6 Smluvní vztahy**
- 2.7 Vedení studie**
- 2.8 Hodnocení léčivý přípravek
- 2.9 Laboratoře
- 2.10 Počítačové systémy, zpracování dat
- 2.11 Hlášení nežádoucích účinků a příhod
- 2.12 Monitoring
- 2.13 Zabezpečování jakosti, audity

**Všechny body nemusí být předmětem kontroly**

# PROTOKOL O KONTROLE

## Část B) KONTROLNÍ ZJIŠTĚNÍ – ZJIŠTĚNÉ NEDOSTATKY

B1) Kontrolní zjištění v rozsahu požadavků zákona o léčivech

B2) Kontrolní zjištění v rozsahu požadavků vyhlášky o SKP

B3) Ostatní kontrolní zjištění

- Uvedení konkrétních bodů, které nebyly dodrženy

### Klasifikace kontrolních zjištění

1. Kritické nedostatky
2. Významné nedostatky
3. Ostatní nedostatky
4. Doporučení



# PROTOKOL O KONTROLE

## Část C

### **C1) SHRNU TÍ CELKOVÉHO HODNOCENÍ**

**C2) NÁPRAVNÁ OPATŘENÍ** – uvedení termínu (1 měsíc) pro předložení **písemné zprávy o odstranění nebo prevenci nedostatků** (včetně termínu jejich odstranění) uvedených v části B protokolu o kontrole – **CAPA report**

**Poučení** – písemné námitky do 15 dnů

**Datum posledního kontrolního úkonu** – nemusí být poslední den kontroly, ale také doručení dalších vyžádaných dokumentů po inspekci, od této doby se počítá lhůta pro zaslání protokolu o kontrole

# NÁPRAVNÁ A PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ (CAPA)

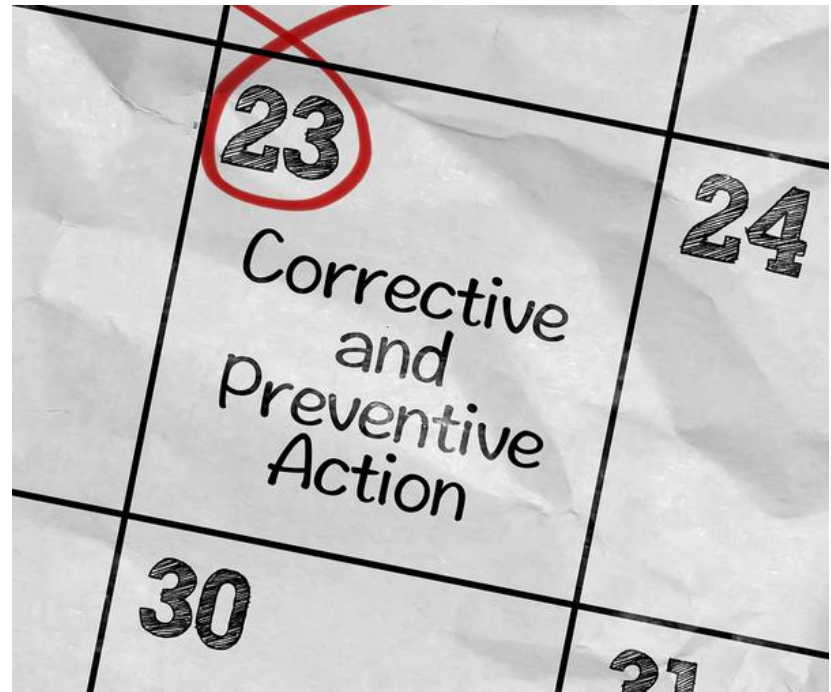
## ✓ CORRECTIVE ACTION

Nápravná opatření

## PREVENTIVE ACTION

Preventivní opatření

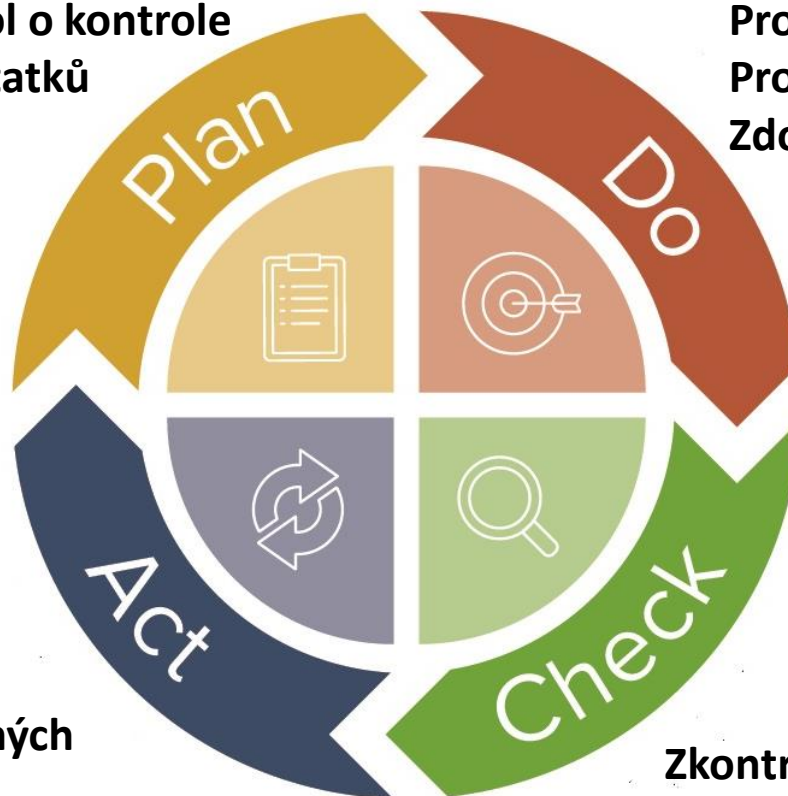
- ✓ CAPA report = písemná zpráva o odstranění nebo prevenci nedostatků
- ✓ Pokud lze nedostatek napravit: stanovit nápravné opatření
- ✓ Pokud nedostatek není možné napravit: stanovit preventivní opatření



# ZPRÁVA O ODSTRANĚNÍ A PREVENCI NEDOSTATKŮ (CAPA REPORT)

Prostudovat protokol o kontrole  
Zjistit příčinu nedostatků  
Nalézt řešení

Provést nápravná opatření  
Provést preventivní opatření  
Zdokumentovat

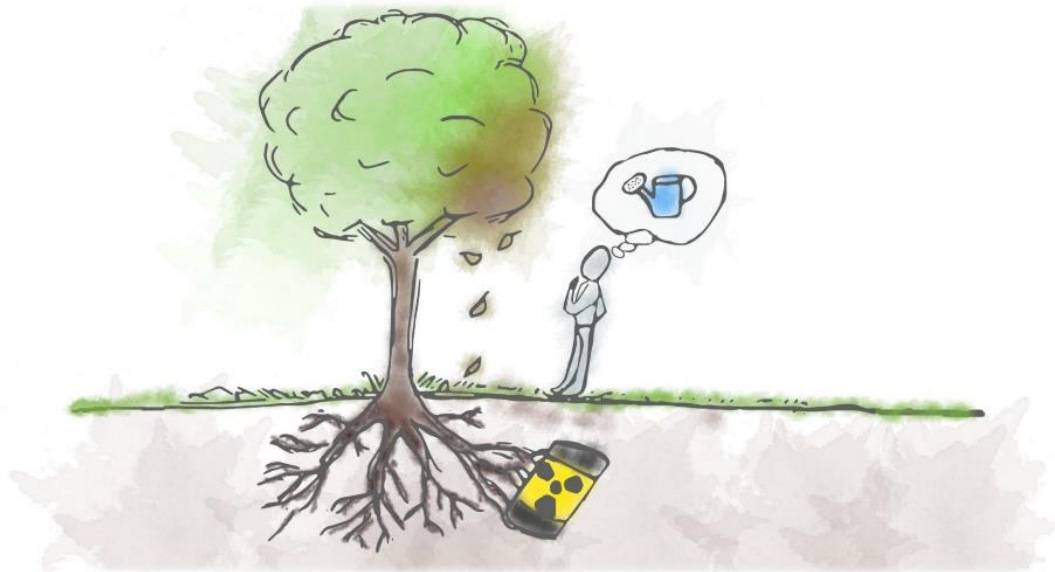


Řídit se dle stanovených  
opatření

Zkontrolovat provedená opatření

# ZJIŠTĚNÍ PRVOTNÍ PŘÍČINY ROOT CAUSE ANALÝZA (RCA)

- Zjištění základní příčiny
- Vyhnout se předpokládání, pracovat v týmu
- Různé sofistikované metody
- Oblíbená metoda: 5 PROČ (5 WHYS)



# 5 PROČ V DENNÍM ŽIVOTĚ



- 1) Proč jsi přišel pozdě? Nestihl jsem autobus.
- 2) Proč jsi nestihl autobus? Vyšel jsem pozdě z domu.
- 3) Proč jsi vyšel pozdě z domu? Protože jsem zaspal.
- 4) Proč jsi zaspal? Protože mi nezvonil budík.
- 5) Proč Ti nezvonil budík? Protože v budíku došly baterky.



# 5 PROČ V KLINICKÉM HODNOCENÍ

- 1) Proč pacientky nenesí sběr moči za 24 hodin?  
Zapomínají.
- 2) Proč? Nepamatují si přesné pokyny a postup sběru.
- 3) Proč? Je pro ně příliš složitý.
- 4) Proč? Je jim jednou ústně vysvětlen a další návštěvu mají za 3 měsíce.
- 5) Proč je postup vysvětlen pouze ústně? Protože neexistují žádné písemné pokyny pro pacientky.

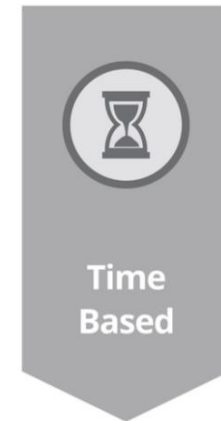
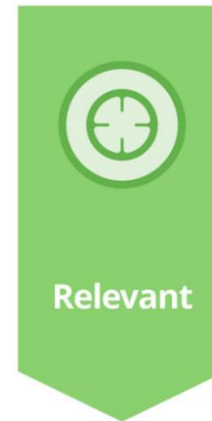
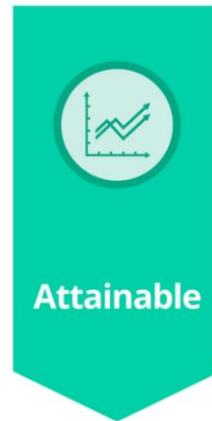
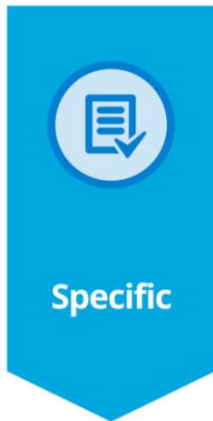


## Řešení:

Vytvoření pokynů pro pacientky (požádat sponzora o vytvoření/nebo po dohodě s ním vytvořit) a zajištění schválení etické komise.

# CAPA PRAKTICKY

# SMART



aby CAPA nebyla

O S T U D a

→ Overitelná'  
= dokumentace

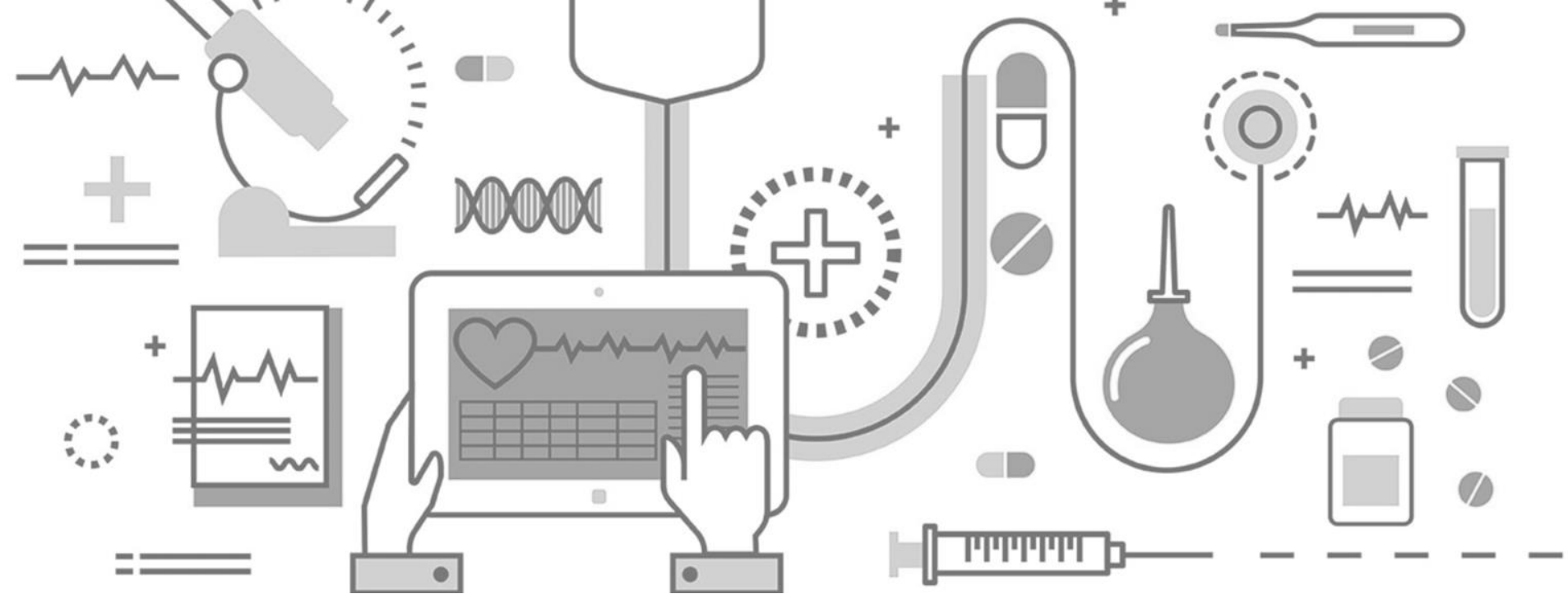
smysluplná'

termín  
splnění  
+ tým

užitá'  
na míru

dosažitelná'

musí být



# PŘÍKLADY

# INFORMOVANÝ SOUHLAS

Při inspekci bylo zjištěno, že pacienti, kteří již zemřeli, podepsali nesprávnou verzi informovaného souhlasu. Centrum nebylo o nové verzi IS včas informováno.

Bude provedené opatření nápravné nebo preventivní?

1. **Nápravné**
2. **Preventivní**

Výsledky prosím v koláčovém grafu.

# INFORMOVANÝ SOUHLAS

Při inspekci bylo zjištěno, že pacienti, kteří již zemřeli, podepsali nesprávnou verzi informovaného souhlasu. Centrum nebylo o nové verzi IS včas informováno.

Bude provedené opatření nápravné nebo preventivní?

1. **Nápravné**
2. **Preventivní**

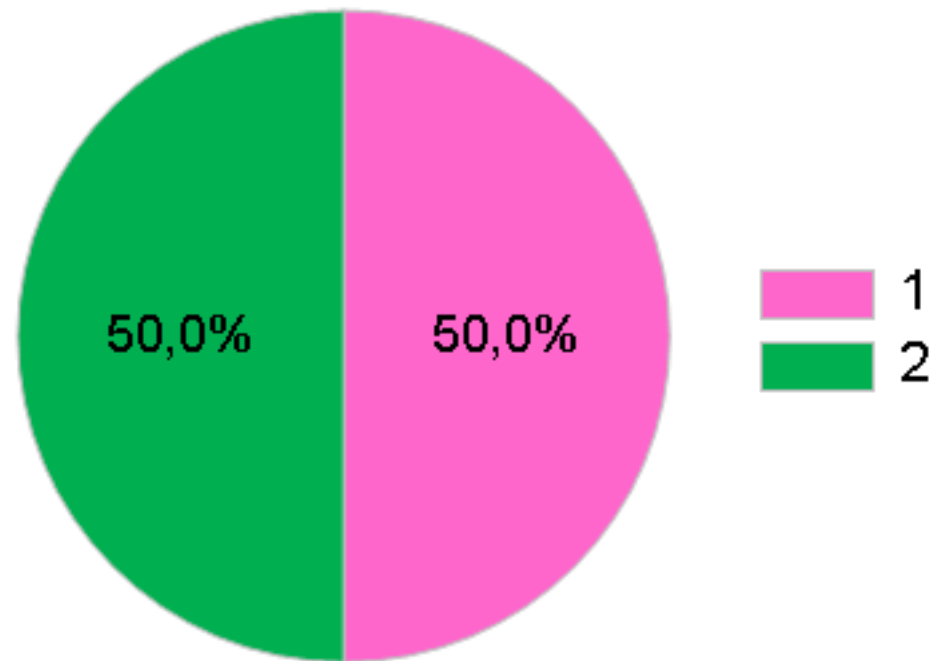
Výsledky prosím v koláčovém grafu.

# INFORMOVANÝ SOUHLAS

Bude provedené opatření nápravné nebo preventivní?

1. Nápravné

2. Preventivní



00:10

# INFORMOVANÝ SOUHLAS

## CAPA

Zjištěný nedostatek nelze napravit.

Provedené opatření bude **preventivní**.

Byl vytvořen „NTF“ ,který popisuje vzniklou situaci a problematika procesu informovaného souhlasu byla zařazena do nové verze směrnice ke klinickým hodnocením.



# ŽIVOTOPISY

V ISF nebyly dostupné aktuální životopisy PI, SI a ostatních členů studijního týmu, předloženy byly pouze životopisy ze zahájení studie z roku 2010 a 2011.

Nedodržení bodů 4.1.1 a 4.2.3 pokynu KLH 17

Bude provedené opatření nápravné nebo preventivní?

**1. Nápravné**

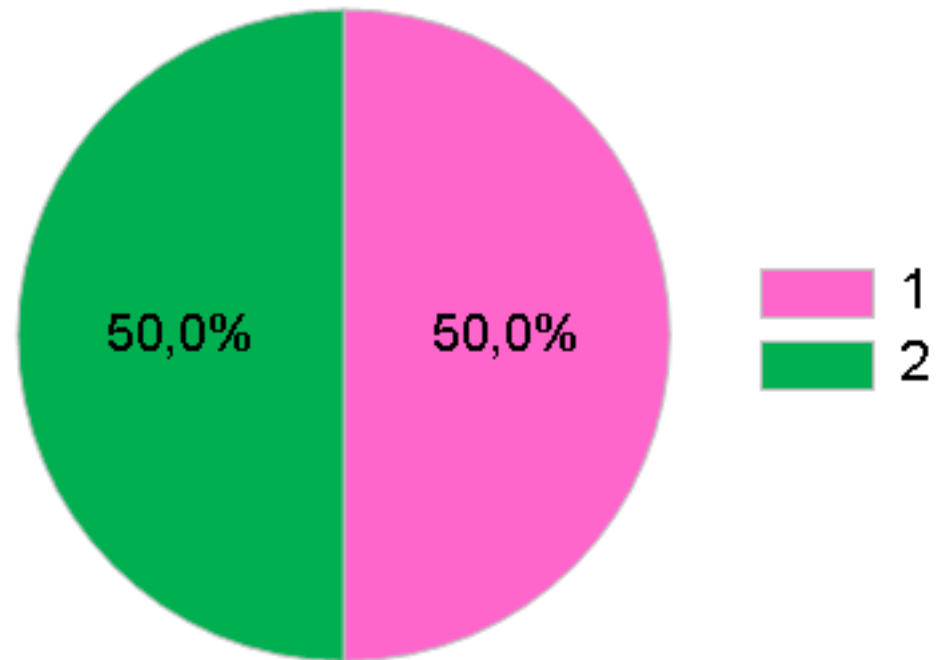
**2. Preventivní**

# ŽIVOTOPISY

Bude provedené opatření nápravné nebo preventivní?

**1. Nápravné**

**2. Preventivní**



00:10

# ŽIVOTOPISY

## CAPA

Zjištěný nedostatek lze napravit.

Provedené opatření bude **nápravné**.

Do ISF byly založeny aktuální životopisy členů studijního týmu.

GCP neudává frekvenci aktualizace CV. Někdy nastaveno SOP daného CRO/sponzora, případně centra.

Obecně nutná aktualizace při významných změnách: příjmení po svatbě, ukončení dalšího stupně vzdělání, atd. Pokud k těmto změnám nedojde, doporučuje se aktualizace alespoň 1 x 2 roky po absolvování nového GCP školení (případně mít alespoň v ISF založeny nové GCP certifikáty).

# POJIŠTĚNÍ A SMLOUVA

## Pojištění

Pojistná smlouva založená v ISF byla podepsaná pouze ze strany pojistitele (pojišťovny), nebyla podepsaná ze strany sponzora

## Smlouva o provedení KH

Smlouva o provedení klinického hodnocení nebyla součástí ISF.

Bude provedené opatření nápravné nebo preventivní?

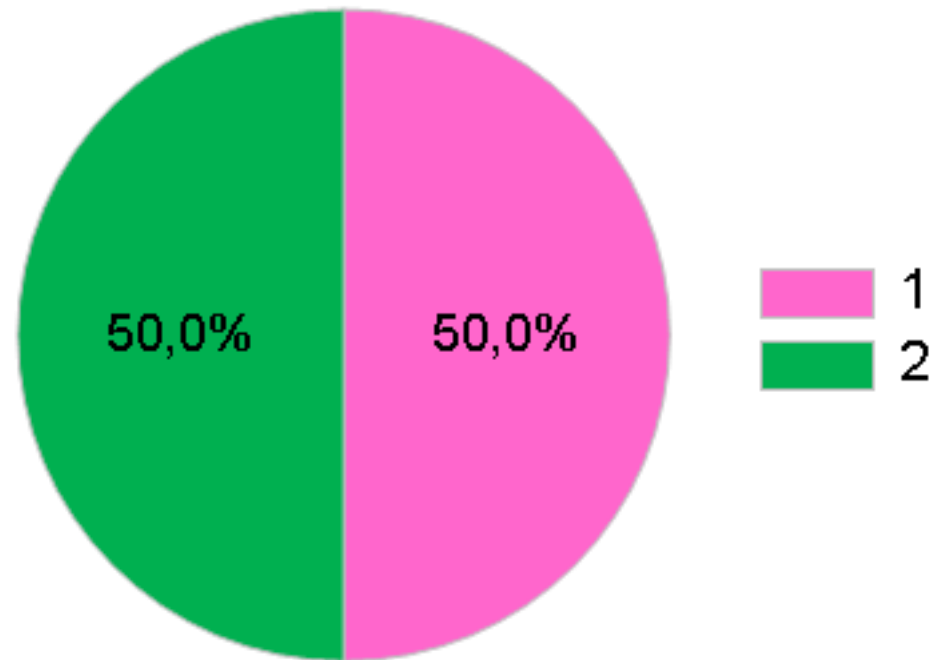
1. **Nápravné**
2. **Preventivní**

# POJIŠTĚNÍ A SMLOUVA

Bude provedené opatření nápravné nebo preventivní?

**1. Nápravné**

**2. Preventivní**



00:10

# POJIŠTĚNÍ A SMLOUVA

## CAPA

Bez dalších informací nelze rozhodnout. Je potřeba provést RCA a zjistit, kde se stala chyba.

### **Pojištění**

Byla smlouva podepsaná zástupci sponzora? Pokud ano, je možné si ji vyžádat?

### **Smlouva o provedení KH**

Byla podepsána? Pokud ano, proč není v šanonu? Pokud je umístěna jinde, stačí založit „*statement*“ s informací, kde je smlouva uložena (např. právní oddělení, pracovní zkoušejícího).

# ZÁKLADNÍ DOKUMENTY

Randomizace pacienta proběhla, aniž by měl hlavní zkoušející dostupnou aktuální platnou verzi IB a protokolu, oba dokumenty nebyly centru předány ze strany monitora.

Bude provedené opatření nápravné nebo preventivní?

**1. Nápravné**

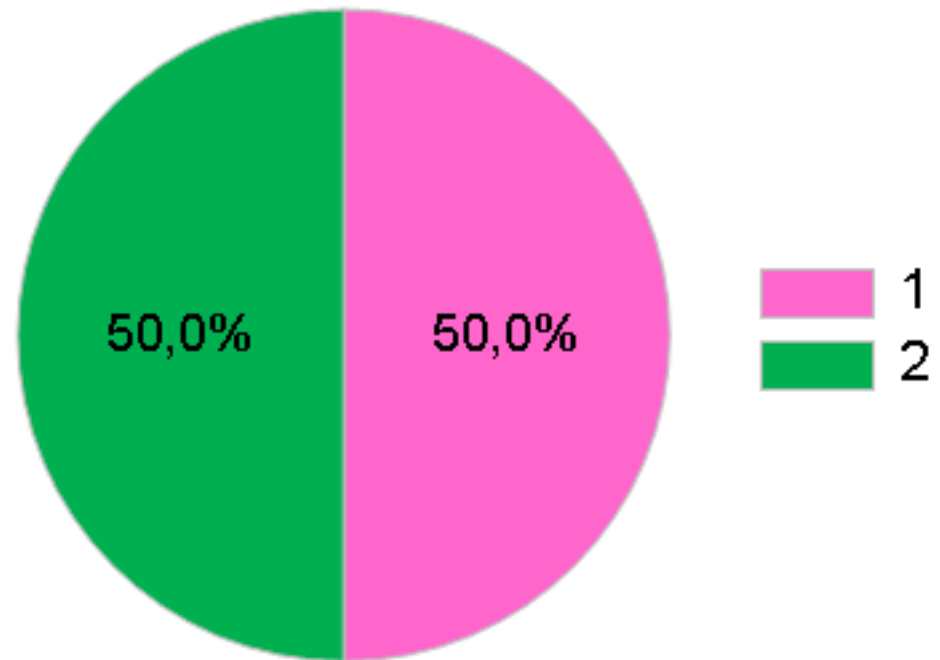
**2. Preventivní**

# ZÁKLADNÍ DOKUMENTY

Bude provedené opatření nápravné nebo preventivní?

**1. Nápravné**

**2. Preventivní**



00:10



# ZÁKLADNÍ DOKUMENTY

## CAPA

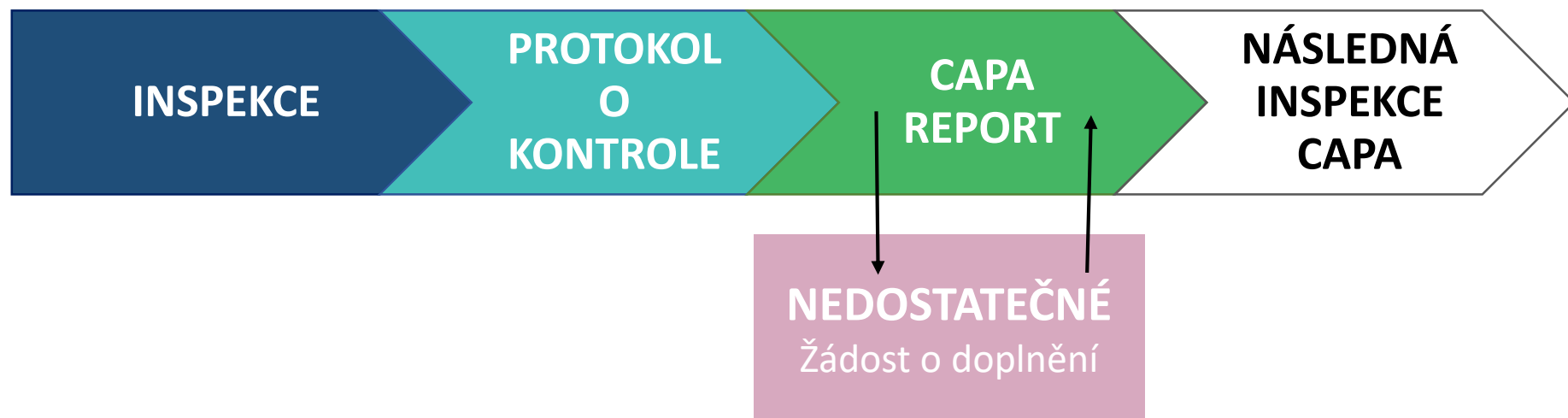
Zjištěný nedostatek nelze napravit. Opatření bude **preventivní** – klást důraz na tuto oblast při smluvním zajištění KH. Nedostatek ze strany CRO, které dodávalo tyto dokumenty s prodlevou. Důležité mít alespoň základní znalost právních předpisů, které se týkají KH.

Činnosti monitora součástí vyhlášky o SKP – příloha 10

Aby k tomuto nedostatku nedošlo, měl monitor:

- zajistit, že zkoušející obdrží poslední verzi Souboru informací pro zkoušejícího, všechny dokumenty a všechny náležitosti potřebné pro provádění KH řádně a v souladu s právními předpisy,
- zajistit, že zkoušející a jeho spolupracovníci jsou náležitě informováni o KH

# PRŮBĚH INSPEKCE



# ZÁVĚR

- ✓ Kdo je připraven, není překvapen? Existuje skutečně stav „Inspection readiness“?
- ✓ Uvědomit si a přijmout odpovědnost za dokumentaci na centru.
- ✓ Investigator Site File – nebát se toho, co skrývají, snažit se pochopit význam jednotlivých dokumentů, vzdělávat se a hlavně nalézt šikovného koordinátora



prostor pro  
váše otázky

děkuji vám  
za pozornost