

5. SPONSOR

5.1 Zapewnienie jakości i jej kontrola

5.1.1 Sponsor odpowiada za zapewnienie i kontrolę jakości badania oraz za zapewnienie przestrzegania standardowych procedur postępowania tak, aby prowadzenie badania, zbieranie, przechowywanie i raportowanie danych odbywało się zgodnie z protokołem, zasadami GCP i innymi obowiązującymi przepisami.

5.1.2 Sponsor odpowiada za zapewnienie zgody wszystkich stron na bezpośredni dostęp do danych i dokumentów źródłowych (patrz 1.21) we wszystkich ośrodkach, w celu umożliwienia monitorowania, kontroli przez sponsora oraz inspekcji ze strony odnośnych władz lokalnych i zagranicznych.

5.1.3 Kontrola jakości powinna być prowadzona na każdym etapie zbierania, przekazywania, analizowania i raportowania danych w celu zapewnienia ich wiarygodności i prawidłowego opracowania.

5.1.4 Porozumienie, które sponsor zawiera z badaczem/institucją badawczą lub jakąkolwiek stroną uczestniczącą w badaniu klinicznym, powinno być sformułowane na piśmie, jako część protokołu lub jako oddzielny dokument.

5.2 Organizacja prowadząca badania kliniczne na zlecenie - *Contract Research Organization (CRO)*

5.2.1 Sponsor może przekazać niektóre lub wszystkie swoje obowiązki i funkcje CRO lecz ostateczna odpowiedzialność za jakość i zgodność danych zawsze pozostaje po stronie sponsora. CRO zobowiązana jest wprowadzić system zapewnienia jakości i jej kontroli w trakcie trwania badania.

5.2.2 Wszelkie związane z badaniem obowiązki i funkcje przekazane CRO przez sponsora powinny być wyszczególnione na piśmie.

5.2.3 Jakiegokolwiek obowiązki i funkcje związane z badaniem, a nie wyszczególnione w powyższym piśmie, pozostają w gestii sponsora.

5.2.4 Po przejęciu przez CRO jakichkolwiek obowiązków i funkcji sponsora w badaniu klinicznym, wszelkie zawarte w niniejszych wskazówkach informacje odnoszące się do sponsora dotyczą również CRO.

5.3 Ekspertyza medyczna

Sponsor powinien powołać odpowiednio wykwalifikowany personel medyczny gotów w każdej chwili doradzać we wszystkich medycznych zagadnieniach i problemach związanych z badaniem. Jeśli jest to konieczne można w tym celu zaangażować niezależnego konsultanta.

5.4 Plan badania

5.4.1 Na każdym etapie planowania i prowadzenia badania sponsor powinien korzystać z pracy odpowiednio wykwalifikowanych osób (np.: statystyków medycznych, farmakologów klinicznych, lekarzy). Dotyczy to m.in. tworzenia protokołu i Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*), planowania i dokonywania analiz danych oraz przygotowywania raportów w trakcie badania i po jego zakończeniu.

5.4.2 Dalsze wskazówki: Protokół badania klinicznego i Zmiany do protokołu (patrz rozdz.6) zasady *ICH* dotyczące struktury i treści raportów z badania klinicznego (*ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*) oraz inne zasady *ICH* dotyczące planu badania, protokołu i prowadzenia badania.

5.5 Kierowanie badaniem, zbieranie, przechowywanie i analiza danych, przechowywanie dokumentacji

5.5.1 Sponsor powinien korzystać z pracy osób odpowiednio wykwalifikowanych do nadzorowania całego przebiegu badania. Dotyczy to m.in. zbierania i weryfikacji danych, prowadzenia analiz statystycznych i przygotowywania raportów.

5.5.2 Sponsor może rozważyć powołanie niezależnego zespołu do spraw monitorowania danych (*Independent Data Monitoring Committee*) aby oceniał on postęp badania klinicznego, w tym dane o bezpieczeństwie oraz skuteczności leczenia (w rozumieniu tzw. krytycznych punktów końcowych) i na podstawie tej oceny doradzał sponsorowi czy badanie należy prowadzić dalej, zmodyfikować czy może wstrzymać. Zespół taki powinien działać w oparciu o pisemne procedury postępowania i przechowywać pisemne protokoły wszystkich swoich spotkań.

5.5.3 Jeżeli do przechowywania danych lub pracy z danymi wykorzystywane są metody oparte o systemy elektroniczne to sponsor powinien:

- a) zapewnić i udokumentować, że powyższe systemy spełniają ustanowione przez sponsora wymagania dotyczące kompletności, dokładności, wiarygodności i spójności obróbki danych (tzw. walidacja)
- b) zapewnić pisemne standardowe procedury stosowania wspomnianych systemów
- c) zapewnić, że system taki pozwala na dostęp do danych i ich zmianę w taki sposób, aby nie uległy usunięciu pierwotne dane, a wprowadzone zmiany były udokumentowane (tzn. aby zachowany był tak zwany *Audit Trail* obróbki danych: dokumentacja pozwalająca odtworzyć kto i kiedy wprowadził zmiany i jak wyglądały dane przed zmianą)

- d) zapewnić system bezpieczeństwa uniemożliwiający dostęp do danych osobom nieupoważnionym
- e) przygotować listę osób upoważnionych do wprowadzania zmian w bazie danych (patrz 4.1.5 i 4.9.3)
- f) zapewnić system tworzenia zapasowych kopii zgromadzonych danych
- g) zapewnić możliwość wprowadzania danych w badaniach prowadzonych metodą ślepej próby (wprowadzanie i przetwarzanie danych powinno odbywać się bez naruszania tej metody).

5.5.4 Jeżeli zgromadzone dane ulegną zmianie w procesie ich przetwarzania, należy zapewnić możliwość porównania danych przetworzonych z oryginalnymi.

5.5.5 Do obowiązków sponsora należy opracowanie kodu identyfikacyjnego (patrz 1.58), umożliwiającego w sposób jednoznaczny przyporządkowanie uzyskanych danych temu uczestnikowi badania, którego dotyczą.

5.5.6 Do obowiązków sponsora oraz pozostałych osób, które są właścicielami uzyskanych danych, należy przechowywanie wszystkich istotnych z punktu widzenia sponsora dokumentów dotyczących badania klinicznego (patrz rozdz.8. Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego).

5.5.7 Sponsor obowiązany jest do przechowywania wszelkiej, istotnej dla niego, dokumentacji dotyczącej danego produktu w sposób zgodny z przepisami obowiązującymi w krajach, w których dany produkt jest zarejestrowany lub w krajach, w których sponsor zamierza ubiegać się o rejestrację.

5.5.8 W przypadku podjęcia przez sponsora decyzji o przerwaniu prac nad badanym produktem (np.: dotyczących wskazań do jego stosowania, dróg podawania lub jego postaci) powinien on przechowywać wszystkie istotne dokumenty przez co najmniej dwa lata od oficjalnego zakończenia prac lub przez czas określony obowiązującymi przepisami.

5.5.9 W przypadku podjęcia przez sponsora decyzji o przerwaniu prac nad badanym produktem powinien on poinformować o tym wszystkich badaczy/instytucje badawcze i wszystkie odnośne władze.

5.5.10 Każdy przypadek przekazania praw własności do danych powinien być zgłoszony odnośnym władzom zgodnie z obowiązującymi przepisami.

5.5.11 Sponsor obowiązany jest do przechowywania wszelkiej, istotnej dokumentacji (patrz rozdz.8. Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego) w czasie kiedy zgłoszenia o dopuszczenie produktu na rynek są w toku rozpatrywania i co najmniej

przez dwa lata po uzyskaniu ostatniej zgody na dopuszczenie produktu na rynek w danym regionie *ICH*, lub przynajmniej przez dwa lata po oficjalnym wstrzymaniu wszelkich badań klinicznych z danym produktem. Dokumenty te powinny być przechowywane przez okres dłuższy niż określono powyżej, w przypadku gdy wymagają tego obowiązujące przepisy lub sponsor.

5.5.12 Sponsor powinien poinformować badacza na piśmie o potrzebie przechowywania dokumentacji i w ten sam sposób poinformować o ustaniu takiej konieczności.

5.6 Wybór badacza

5.6.1 Za wybór badacza/institucji badawczej odpowiada sponsor. Każdy badacz powinien mieć odpowiednie kwalifikacje; wiedzę i doświadczenie oraz dysponować odpowiednimi środkami (patrz 4.1 i 4.2) dla właściwego prowadzenia badania, do którego został wybrany. W przypadku badania wielośrodkowego za ewentualne utworzenie komitetu koordynującego lub wybór koordynatora badania odpowiedzialny jest sponsor.

5.6.2 Przed zawarciem z badaczem/institucją badawczą umowy dotyczącej prowadzenia badania sponsor powinien udostępnić badaczowi/institucji badawczej protokół, aktualną Broszurę Badacza i zapewnić badaczowi/institucji badawczej wystarczającą ilość czasu na zapoznanie się z protokołem i dostarczonymi informacjami.

5.6.3 Sponsor powinien uzyskać od badacza/institucji badawczej zgodę na:

- a) przeprowadzenie badania zgodnie z zasadami *GCP*, obowiązującymi przepisami (patrz 4.1.3) oraz protokołem, który został uzgodniony ze sponsorem i uzyskał akceptację Niezależnej Komisji Etycznej (patrz 4.5.1);
- b) stosowanie się do zasad zbierania i raportowania danych;
- c) monitorowanie przebiegu badania, kontrole (audyty) i inspekcje, oraz
- d) przechowywanie przez badacza/institucję badawczą wszystkich istotnych, związanych z badaniem dokumentów do chwili powiadomienia przez sponsora o ustaniu takiej konieczności (patrz 4.9.4 i 5.5.12).

Zarówno sponsor jak i badacz/institucja badawcza powinni podpisać protokół lub inne odnośne dokumenty aby potwierdzić zawarte porozumienie.

5.7 Przydzielenie funkcji i obowiązków

Przed rozpoczęciem badania sponsor powinien określić, ustalić oraz przydzielić wszystkie związane z prowadzeniem badania funkcje i obowiązki.

5.8 Odszkodowania dla osób uczestniczących w badaniu i osób prowadzących badanie

5.8.1 Jeżeli wymagają tego obowiązujące przepisy prawne, sponsor powinien ubezpieczyć badacza lub zapewnić odszkodowanie (ochrona prawna i finansowa) na wypadek roszczeń mogących powstać w związku z badaniem. Nie dotyczy to roszczeń powstałych na skutek leczenia niezgodnego z zatwierdzonym protokołem (termin prawniczy *malpractice* - niewłaściwe leczenie - przyp.tłum.) lub z powodu zaniedbania.

5.8.2 Procedury postępowania sponsora powinny uwzględniać sprawy kosztów leczenia osób poddających się badaniu w przypadku powstania uszczerbku zdrowia spowodowanego badaniem, zgodnie z obowiązującymi przepisami.

5.8.3 Jeżeli osobie uczestniczącej w badaniu przyznane będzie odszkodowanie, jego forma i sposób przekazania powinien być zgodny z obowiązującymi przepisami.

5.9 Finansowanie

Wszelkie sprawy finansowe dotyczące badania powinny być udokumentowane w porozumieniu między badaczem/instytucją badawczą a sponsorem.

5.10 Zgłoszenie badania odnośnym władzom

Przed rozpoczęciem badania sponsor (lub sponsor i badacz jeśli są takie wymagania) powinien dostarczyć wszystkie wymagane dokumenty odnośnym władzom w celu oceny, aprobaty i /lub wydania zgody na rozpoczęcie badania (jeśli jest wymagana). Wszystkie dokumenty powinny zawierać datę ich opracowania oraz informację określającą dokładnie, którego protokołu dotyczą.

5.11 Opinia Niezależnej Komisji Etycznej

5.11.1 Sponsor powinien uzyskać od badacza/instytucji badawczej:

- a) nazwę i adres Niezależnej Komisji Etycznej właściwej dla badacza/instytucji
- b) oświadczenie Niezależnej Komisji Etycznej, że jej organizacja i działanie jest zgodne z zasadami *GCP* i obowiązującymi przepisami
- c) udokumentowaną akceptację Niezależnej Komisji Etycznej dla badania oraz - jeśli sponsor tego wymaga - aktualną kopię protokołu, aktualny formularz świadomej zgody na udział w badaniu oraz inne dokumenty informacyjne dla osób uczestniczących w badaniu, opis procedur związanych z naborem uczestników badania, dokumenty związane z płatnościami i odszkodowaniami dla osób uczestniczących w badaniu oraz inne dokumenty, których może wymagać Niezależna Komisja Etyczna.

5.11.2 Jeżeli warunkiem akceptacji przez Niezależną Komisję Etyczną jest dokonanie jakichkolwiek zmian, takich jak modyfikacja protokołu, formularza świadomej zgody czy innych dokumentów informacyjnych dla uczestników badania lub zmian w planowanych procedurach, to sponsor powinien otrzymać od badacza/instytucji badawczej kopię dokumentu opisującego dokonane zmiany oraz datowaną opinię Niezależnej Komisji Etycznej, dotyczącą tego dokumentu.

5.11.3 Sponsor powinien otrzymać od badacza/instytucji badawczej datowaną dokumentację dotyczącą jakiegokolwiek rewizji opinii Niezależnej Komisji Etycznej tak pozytywnej, jak i wycofującej czy zawieszającej zgodę na prowadzenie badania.

5.12 Informacja o badanym produkcie

5.12.1 W momencie planowania badania sponsor powinien zapewnić, że istnieją wystarczające dane (z badań klinicznych i/lub nieklinicznych) na temat bezpieczeństwa i skuteczności badanego produktu, usprawiedliwiające stosowanie go u danej populacji ludzi przy planowanej drodze podawania, dawkowaniu i czasie leczenia.

5.12.2 Sponsor powinien uaktualnić Broszurę Badacza w momencie otrzymania nowych istotnych danych (patrz rozdz. 7. Broszura Badacza).

5.13 Produkcja, pakowanie, oznaczanie i kodowanie badanego(ych) produktu(ów)

5.13.1 Do obowiązków sponsora należy zapewnienie prawidłowego sposobu oznakowania produktu badanego (także produktu kontrolnego i placebo) w zależności od stopnia zaawansowania badań. Substancja badana powinna być produkowana zgodnie z zasadami *Good Manufacturing Practice (GMP)*, zakodowana i oznakowana w sposób umożliwiający prowadzenie badania metodą ślepej próby - jeśli taka będzie stosowana. Sposób etykietowania powinien być zgodny z obowiązującymi przepisami.

5.13.2 Sponsor powinien określić w odniesieniu do badanego produktu: zakres dopuszczalnych temperatur i warunki przechowywania (np.: ochrona przed światłem), czas przechowywania, rodzaj płynów służących do rozpuszczania/infuzji, rodzaj niezbędnego do tego sprzętu oraz sposób wykonania takiej czynności. Sponsor powinien przekazać te informacje wszystkim zainteresowanym stronom (min.: monitorom, badaczom, farmaceutom, osobom nadzorującym przechowywanie produktu).

5.13.3 Badany produkt powinien być zapakowany w sposób zapobiegający jego zanieczyszczeniu czy niedopuszczalnemu pogorszeniu jego właściwości w czasie transportu i przechowywania.

5.13.4 W badaniach prowadzonych metodą ślepej próby system kodowania produktu powinien umożliwiać jego szybką identyfikację w nagłych sytuacjach lecz nie pozwalać na niezauważalne złamanie kodu.

5.13.5 Jeżeli w wyniku prac badawczych dokonane zostaną istotne zmiany postaci farmaceutycznej badanego lub kontrolnego produktu, to dane o tym, czy jej właściwości (np.: stabilność, rozpuszczalność, biodostępność) istotnie wpływają na profil farmakokinetyczny produktu należy udostępnić przed rozpoczęciem badań klinicznych z zastosowaniem tej nowej postaci.

5.14 Zasady postępowania z badanym produktem

5.14.1 Za dostarczenie badanego produktu do badacza/instytucji badawczej odpowiada sponsor.

5.14.2 Sponsor nie powinien dostarczać badaczowi/instytucji badawczej produktu przed otrzymaniem wszelkiej wymaganej dokumentacji (np: zgody Niezależnej Komisji Etycznej i odnośnych władz).

5.14.3 Sponsor powinien zapewnić, aby pisemne procedury zawierały instrukcję dla badacza/instytucji badawczej, dotyczącą postępowania z produktem badanym i jego dokumentacją. Procedury te obejmować powinny sposób właściwego i bezpiecznego odbioru, stosowania, przechowywania, wydawania i zwracania niewykorzystanego produktu przez uczestników badania oraz zwrotu nie wykorzystanych partii produktu sponsorowi (względnie inny sposób pozbywania się/niszczenia niewykorzystanego produktu uzgodniony ze sponsorem i zgodny z obowiązującymi przepisami).

5.14.4 Sponsor powinien także:

- a) zapewnić dostarczenie w odpowiednim czasie produktu badaczowi
- b) prowadzić dokumentację dotyczącą transportu, odbioru, przekazania, zwrotu i zniszczenia badanego produktu (patrz rozdz.8. Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego)
- c) zapewnić system odbierania produktu i dokumentowania zwrotów (w przypadkach reklamacji, zwrotów po zakończeniu badania czy zwrotów przeterminowanych partii produktu)
- d) zapewnić system usuwania/niszczenia nie wykorzystanych partii badanego produktu w sposób należycie udokumentowany.

5.14.5 Sponsor powinien również:

- a) podjąć niezbędne kroki w celu zapewnienia, że badany produkt zachowuje wszelkie swoje właściwości przez cały okres ważności
- b) przechowywać odpowiednie ilości badanego produktu tak, aby w razie potrzeby potwierdzić specyfikację oraz przechowywać dokumentację analizy próbek i właściwości danej partii produktu. Na ile pozwala stabilność badanego produktu, jego próbki powinny być przechowywane aż do czasu zakończenia analizy danych z badania lub do okresu przewidzianego w innych przepisach zależnie od tego, który z nich jest dłuższy.

5.15 Dostęp do dokumentacji

5.15.1 Sponsor powinien upewnić się, że w protokole lub innym pisemnym porozumieniu określono, że badacz/instytucja badawcza zapewni bezpośredni dostęp do dokumentacji źródłowej, w momencie wizyty monitora lub osoby dokonującej kontroli (audytu) badania, oceny badania przez Niezależną Komisję Etyczną czy w czasie inspekcji ze strony odnośnych władz.

5.15.2 Sponsor powinien też sprawdzić, czy każdy uczestnik badania wyraził na piśmie zgodę na dostęp do jego dokumentacji medycznej, w celu monitorowania lub kontrolowania badania (audytu), umożliwienia oceny przez Niezależną Komisję Etyczną czy inspekcji ze strony odnośnych władz.

5.16 Informacje dotyczące bezpieczeństwa

5.16.1 Za bieżącą ocenę bezpieczeństwa badanego produktu odpowiada sponsor.

5.16.2 Sponsor powinien niezwłocznie powiadamiać zainteresowanych badaczy i odnośne władze o wszelkich odkryciach mogących wiązać się z niekorzystnym wpływem na bezpieczeństwo uczestników badania, wpływać na przebieg badania lub mogących wpłynąć na zmianę opinii Niezależnej Komisji Etycznej o kontynuowaniu badania.

5.17 Raportowanie niepożądanych działań leku

5.17.1 Raporty o wszystkich ciężkich i jednocześnie nieoczekiwanych niepożądanych działaniach leku (*ADR*) sponsor powinien przysyłać w trybie przyspieszonym do wszystkich zainteresowanych badaczy/instytucji badawczych, Niezależnej Komisji Etycznej (jeśli to wymagane) i odnośnych władz.

5.17.2 Raporty te powinny być sporządzane zgodnie z obowiązującymi przepisami oraz z wytycznymi *ICH* dotyczącymi danych klinicznych o bezpieczeństwie (*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

5.17.3 Zgodnie z obowiązującymi przepisami sponsor powinien przedłożyć odnośnym władzom wszystkie raporty okresowe i uaktualnienia danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.18 Monitorowanie

5.18.1 Cel

Celem monitorowania badania jest ustalenie czy:

- a) chronione są prawa i dobro osób badanych
- b) zbierane dane są dokładne, kompletne i możliwe do weryfikacji na podstawie dokumentów źródłowych
- c) badanie jest prowadzone zgodnie z zaakceptowanym protokołem, zaakceptowanymi zmianami do protokołu, zasadami *GCP* i obowiązującym przepisami.

5.18.2 Wybór i kwalifikacje monitorów

- a) monitorzy badania powinni być wyznaczeni przez sponsora.
- b) monitorzy badania powinni zostać odpowiednio przeszkoleni, powinni również posiadać wiedzę merytoryczną i/lub kliniczną niezbędną do prawidłowego monitorowania badania. Kwalifikacje monitorów powinny być udokumentowane.
- c) monitorzy powinni posiadać dogłębną wiedzę na temat badanego produktu(ów), oraz dokładnie znać protokół badania, treść formularza świadomej zgody oraz pozostałych dokumentów przeznaczonych dla uczestników badania, a także standardowe procedury postępowania (*SOP*) sponsora, zasady *GCP* i obowiązujące przepisy.

5.18.3 Zakres i charakter monitorowania

Do obowiązków sponsora należy zapewnienie prawidłowego monitorowania badania. Sponsor powinien określić zakres i charakter monitorowania biorąc pod uwagę: cel, plan, złożoność badania, zastosowanie metody ślepej próby, wielkość i punkty końcowe badania. W zasadzie istnieje konieczność prowadzenia monitoringu na miejscu w ośrodku, w którym badanie jest prowadzone przed, w trakcie i po jego zakończeniu; jednak w wyjątkowych okolicznościach sponsor może zalecić monitorowanie centralne, powiązane z przeprowadzaniem szkoleń i spotkań dla badaczy oraz opracowaniem szczegółowych, pisemnych zaleceń umożliwiających prowadzenie badania zgodnie z zasadami *GCP*. Weryfikacja danych może odbywać się na zasadzie statystycznie kontrolowanego próbkowania.

5.18.4 Obowiązki monitora

Do obowiązków monitora należy kontrola, czy badanie jest prowadzone i dokumentowane zgodnie z zaleceniami sponsora. Monitor powinien więc:

- a) działać jako pośrednik pomiędzy sponsorem i badaczem
- b) oceniać, czy przez cały okres trwania badania, kwalifikacje posiadane przez badacza (patrz 4.1,4.2,5.6), jak również środki i warunki do prowadzenia badania, takie jak praca laboratorium, stan techniczny sprzętu, oraz umiejętności i liczba personelu, są wystarczające
- c) przeprowadzać kontrolę dotyczącą badanego produktu polegającą na:
 - i) ocenie czasu i warunków jego przechowywania, a także zapewnienia jego odpowiedniej ilości
 - ii) ocenie, czy badany produkt jest dostarczany wyłącznie osobom, które powinny go otrzymywać, a stosowane dawki są zgodne z protokołem badania
 - iii) ocenie, czy uczestnicy badania zostali właściwie poinformowani na temat prawidłowego użycia, przechowywania oraz zasad zwrotu badanego produktu
 - iv) ocenie, czy odbiór, użycie i zwrot badanego produktu w ośrodkach prowadzących badanie są udokumentowane i odbywają się w sposób prawidłowy
 - v) ocenie, czy postępowanie z nie wykorzystaną częścią produktu (w przypadku gdy nie jest on zwracany sponsorowi, lecz bezpośrednio z ośrodka przekazywany do zniszczenia lub niszczonej na miejscu - przyp.tłum.) jest zgodne z obowiązującymi przepisami oraz z wymaganiami sponsora
- d) sprawdzać, czy badacz postępuje zgodnie z zatwierdzonym protokołem i wszystkimi ewentualnymi zatwierdzonymi zmianami
- e) sprawdzić, czy w każdym przypadku przed włączeniem do badania uzyskano na piśmie zgodę uczestnika badania
- f) upewnić się, że badacz otrzymał aktualną Broszurę Badacza, wszystkie dokumenty oraz inne materiały niezbędne do właściwego prowadzenia badania zgodnie z obowiązującymi przepisami
- g) upewnić się, że zarówno badacz jak i jego personel są odpowiednio poinformowani

mowani o badaniu

- h) sprawdzić, czy badacz i jego personel wypełniają swoje obowiązki związane z badaniem zgodnie z protokołem i innymi pisemnymi porozumieniami pomiędzy badaczem a sponsorem, a w szczególności czy nie przekazano tych obowiązków osobom nieupoważnionym
- i) sprawdzić, czy badacz włącza do badania wyłącznie odpowiednie osoby (spełniające kryteria określone w protokole)
- j) sporządzać raporty dotyczące szybkości naboru
- k) sprawdzać, czy dokumenty źródłowe i inne dokumenty związane z badaniem są dokładne, kompletne, należycie aktualizowane i właściwie przechowywane
- l) sprawdzać, czy badacz dostarcza wszystkie wymagane raporty, zawiadomienia i zgłoszenia oraz czy są one dokładne i kompletne, wysyłane w odpowiednim czasie, datowane, czytelne i pozwalające na stwierdzenie jakiego badania dotyczą
- m) sprawdzać dokładność wypełniania Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*), dokumentów źródłowych i innych dokumentów związanych z badaniem oraz ich wzajemną zgodność. Monitor powinien dbać szczególnie aby:
 - i) dane wpisywane do Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*) wymagane przez protokół były dokładne i zgodne z dokumentami źródłowymi
 - ii) każda zmiana dawkowania lub leczenia dla poszczególnego uczestnika badania była dobrze udokumentowana
 - iii) zdarzenia niepożądane, leczenie współistniejące i współistniejące schorzenia były odnotowywane w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*) zgodnie z protokołem
 - iv) wszystkie wizyty, które się nie odbyły oraz badania i testy, które nie zostały przeprowadzone były jasno raportowane jako takie w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*)
 - v) wszystkie przypadki wycofania uczestników z badania (zarówno z ich własnej woli, lub decyzją badacza) były odnotowane i wyjaśnione w Kartach Obserwacji Klinicznej (*CRF*)
- n) informowanie badacza o wszelkich przypadkach błędów, pominięć i nieczytelności danych w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*). Monitor powinien upewnić się, że odpowiednie poprawki, dodatki i skreślenia w Karcie Ob-

serwacji Klinicznej (*CRF*) zostały zrobione, opatrzone datą, wyjaśnieniem (jeśli potrzebne) i podpisem przez badacza lub osobę upoważnioną przez niego do podpisywania zmian w Kartach Obserwacji Klinicznej (*CRF*). Upoważnienie tego rodzaju musi być udokumentowane na piśmie.

- o) sprawdzać, czy wszystkie zdarzenia niepożądane (*AE*) zgłaszane są w odpowiednim czasie zgodnie z wymaganiami *GCP*, protokołu, Niezależnej Komisji Etycznej, sponsora i odnośnych władz
- p) sprawdzać, czy badacz przechowuje wszystkie niezbędne dokumenty (patrz rozdz. 8. Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego)
- q) zgłaszać badaczowi wszelkie zauważone odchylenia od protokołu, standardowych procedur postępowania, zasad *GCP* i wymagań odpowiednich władz oraz poczynić właściwe kroki aby zapobiec takim odchyleniom w przyszłości.

5.18.5 Procedury monitorowania

Monitor powinien przestrzegać standardowych procedur postępowania określonych na piśmie przez sponsora oraz innych procedur, które sponsor określił dla monitorowania konkretnego badania.

5.18.6 Sprawozdanie monitora:

- a) monitor powinien składać sponsorowi pisemny raport po każdej związanej z badaniem wizycie lub kontakcie z ośrodkiem prowadzącym badanie
- b) raport taki powinien zawierać datę, identyfikację ośrodka, nazwisko monitora i nazwisko badacza lub innych osób, z którymi się kontaktowano
- c) raport powinien zawierać streszczenie opisujące zakres wykonanej pracy oraz stwierdzenia monitora dotyczące zauważonych błędów, odchyień i niedociągnięć, wnioski i opis działań podjętych, planowanych lub zalecanych dla zapewnienia prowadzenia badania w zgodności z protokołem
- d) przegląd raportu monitora i podjęcie dalszych działań, jeśli ich konieczność wynika z raportu, powinny być udokumentowane przez upoważnionego przedstawiciela sponsora.

5.19 Kontrola badania (Audyt)

W przypadku gdy sponsorzy przeprowadzają kontrolę badania (audyt) jako element systemu zapewnienia jakości, powinni oni mieć na uwadze:

5.19.1 Cel

Celem tego rodzaju kontroli (audytu), która jest niezależna i nie związana z rutynowym monitorowaniem czy inną kontrolą jakości, powinna być ocena prowadzenia badania i jego zgodności z protokołem, standardowymi procedurami postępowania (*SOP*), zasadami *GCP* i przepisami odnośnych władz.

5.19.2 Wybór i kwalifikacje audytorów:

- a) do przeprowadzenia kontroli (audytu) sponsor powinien zaangażować osoby niezależne i nie związane bezpośrednio z badaniami klinicznymi
- b) sponsor powinien upewnić się, że osoby te są odpowiednio wykwalifikowane (wyszkolone i doświadczone) do właściwego przeprowadzenia kontroli. Ich kwalifikacje powinny być udokumentowane.

5.19.3 Sposób przeprowadzania kontroli badania:

- a) sponsor powinien upewnić się, że kontrolowanie badań klinicznych prowadzone jest zgodnie z opisanymi przez niego procedurami w zakresie przedmiotu kontroli, sposobu jej prowadzenia, częstości kontroli oraz formy i treści raportu z takiej kontroli
- b) plan i sposób przeprowadzania kontroli w danym badaniu powinny uwzględniać istotność badania dla gromadzenia danych, które posłużą potencjalnej rejestracji leku, a także ilość osób włączonych do badania i poziom potencjalnego ryzyka dla tych osób, rodzaj i złożoność samego badania oraz wszelkie zaistniałe problemy
- c) obserwacje i stwierdzenia poczynione w czasie takiej kontroli powinny być udokumentowane
- d) dla zachowania niezależności i jakości kontroli (audytu) odnośne władze nie powinny rutynowo żądać sprawozdań z kontroli. Odnośne władze mogą zażądać dostępu do sprawozdań z kontroli w przypadku stwierdzenia poważnego naruszenia zasad *GCP* lub w trakcie postępowania prawnego.
- e) jeżeli wymagają tego obowiązujące przepisy, sponsor powinien dostarczyć świadectwo kontroli (audytu)

5.20 Niestosowanie się do protokołu badania i innych zaleceń

5.20.1 W przypadku stwierdzenia w postępowaniu badacza/instytucji badawczej lub członka zespołu sponsora niezgodności z protokołem, standardowymi procedurami postępowania, zasadami *GCP* i/lub innymi przepisami sponsor powinien szybko podjąć działania dla

zapewnienia zgodności.

5.20.2 Jeżeli w trakcie monitorowania lub kontroli (audytu) stwierdzone zostaną poważne i/lub powtarzające się uchybienia (niezgodności) ze strony badacza/instytucji badawczej sponsor powinien przerwać badanie w tym ośrodku. Jeśli udział badacza/instytucji badawczej w badaniu został przerwany z powodu uchybień, sponsor powinien powiadomić o tym niezwłocznie odnośne władze.

5.21 Przedwczesne zakończenie badania lub zawieszenie jego prowadzenia

Jeżeli badanie zostaje przedwczesnie zakończone lub zawieszona, sponsor powinien bezzwłocznie powiadomić o tym badaczy/instytucje badawcze i odnośne władze, podając przy tym powody przerwania lub zawieszenia badania. Powiadomienie o przedwczesnym zakończeniu lub zawieszeniu badania oraz o powodach takiej decyzji powinna bezzwłocznie otrzymać również Niezależna Komisja Etyczna, przy czym zależnie od obowiązujących przepisów przesyła je sponsor lub badacz/instytucja badawcza.

5.22 Raport z badania klinicznego

Zarówno po terminowym jak i przedwczesnym zakończeniu badania sponsor powinien zadbać, aby sporządzony został raport z tego badania i aby zgodnie z obowiązującymi przepisami został on dostarczony odnośnym władzom. Sponsor powinien także dopilnować, aby raporty z badań stanowiące element zgłoszenia o rejestrację leku spełniały normy zamieszczone w zasadach *ICH* dotyczących struktury i treści raportów z badania klinicznego (*ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*).

UWAGA: Zasady *ICH* dotyczące struktury i treści raportów z badania klinicznego określają, że w pewnych warunkach dopuszczalne mogą być skrócone wersje raportu.

5.23 Badania wieloośrodkowe

W przypadku badań wieloośrodkowych sponsor powinien zapewnić:

5.23.1 Prowadzenie badania przez wszystkich badaczy zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez sponsora, Niezależną Komisję Etyczną i odnośne władze.

5.23.2 Odpowiedni układ Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*) pozwalający na zebranie niezbędnych danych we wszystkich ośrodkach prowadzących badanie. Dla tych badaczy, którzy zbierają dodatkowe dane należy dostarczyć uzupełnienia do Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*) pozwalające na umieszczenie dodatkowych danych.

5.23.3 Określenie i udokumentowanie przed rozpoczęciem badania z zakresu odpowiedzialności koordynatora badania oraz badaczy w ośrodkach uczestniczących.

5.23.4 Otrzymanie przez wszystkich badaczy takich samych instrukcji na temat: przestrzegania

protokołu, oceny obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych oraz zasad wypełniania Karty Obserwacji Klinicznej (CRF)

5.23.5 Ułatwioną wzajemną wymianę informacji pomiędzy badaczami.