

На основу члана 29. став 2. Закона о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС", бр. 84/04 и 85/05 - др. закон),
Министар здравља доноси

Смернице Добре клиничке праксе у клиничком испитивању

Смернице су објављене у "Службеном гласнику РС", бр.
28/2008 од 18.3.2008. године.

УВОД

Добра клиничка пракса у клиничком испитивању (ДКП) представља међународни етички и научни стандард квалитета за планирање, спровођење, записивање и извештавање при испитивањима која се изводе на људима (у даљем тексту: испитаници). Поштовање ових стандарда обезбеђује уверење јавности да су права, безбедност и добробит испитаника заштићени и у складу са принципима проистеклим из Хелсиншке декларације и да су подаци добијени у клиничком испитивању веродостојни.

Циљ ових начела је да обезбеде јединствен стандард за Европску заједницу (ЕЗ), Јапан и Сједињене Америчке Државе ради олакшања међусобног прихватања клиничких података од стране надлежних органа.

Начела су развијена узимајући у обзир садашња начела Добре клиничке праксе Европске заједнице, Јапана и Сједињених Америчких Држава, као и оних у Аустралији, Канади, нордијским земљама и Светској здравственој организацији (СЗО).

Ова начела треба да се следе при анализи података о клиничком испитивању намењених за подношење надлежним органима.

Начела установљена у овим упутствима се такође могу односити на друга клиничка испитивања која могу имати утицаја на безбедност и добробит испитаника.

1. Дефиниције

Изрази употребљени у овим смерницама имају следеће значење:

1.1. Нежељена реакција на лек

Свака штетна и ненамерно изазвана реакција на лек која се појавила при примени уобичајене дозе лека код људи (у сврху лечења, спречавања болести, постављања дијагнозе, обнове, побољшања или промене физиолошке функције) или при примени било које дозе лека у току клиничког испитивања.

Израз реакција на лек значи да се узрочно последична повезаност између лека и нежељеног догађаја сматра барем могућом, односно узрочно последична веза не може да искључи.

1.2. Нежељени догађај

Нежељено искуство које се догодило у периоду примене лека у клиничком испитивању и за које узрочно-последична веза са применом лека не мора да буде доказана. Нежељено искуство представља било који ненамеравани и нежељени знак (нпр. абнормални лабораторијски налаз), симптом или болест временски повезану са применом лека (видети одговарајуће ICH смернице).

1.3. Измене и допуне протокола

Документ о изменама и допунама протокола или формално објашњење протокола.

1.4. Прописи који се примењују

Сви закони и прописи који се односе на спровођење клиничких испитивања.

1.5. Одобрење (у вези са Институционалним надзорним одбором)

Потврда од стране Институционалног надзорног одбора да је клиничко испитивање прегледано и да може да се спроводи у центру испитивања у складу са одредбама овог одбора и институције као и смерницама Добре клиничке праксе и прописима који се примењују.

1.6. Одит

Систематска и независна процена активности и докумената клиничког испитивања са циљем да се утврди да ли је испитивање спроведено, подаци бележени, анализирани и да ли је о њима тачно извештавано у складу са протоколом, стандардним оперативним поступцима (СОП) спонзора, Добром клиничком праксом и прописима који се примењују.

1.7. Потврда о извршеном одиту

Потврда одитора о извршеном одиту.

1.8. Извештај о одиту

Писмени извештај одитора о резултатима спроведеног одита.

1.9. Одит испитивања

Документација која дозвољава реконструкцију тока клиничког испитивања.

1.10. Слепо клиничко испитивање лека

Поступак којим се обезбеђује да једна или више страна у испитивању нема увид у припадност испитаника терапијским групама. Једноструко-слеп приступ значи да испитаник, односно испитаници немају увид у припадност терапијским групама, док двоструко-слеп приступ значи да увид у припадност терапијским групама, по правилу, немају испитаник, односно испитаници, истраживач, односно истраживачи, монитор, односно монитори у одређеним случајевима, као ни аналитичар података.

1.11. Тест листа

Штампани, оптички или електронски документ за сваког испитаника, намењен бележењу свих података које се захтевају протоколом, ради пријављивања предлагачу.

1.12. Клиничко испитивање лека

Испитивање које се врши на људима с циљем утврђивања или потврђивања клиничких, фармаколошких, фармакодинамских дејстава једног или више испитиваних лекова, идентификовања сваке нежељене реакције на један или више

испитиваних лекова, с циљем испитивања ресорпције, дистрибуције, метаболизма и излучивања једног или више лекова, као и утврђивања безбедности, односно ефикасности лека.

1.13. Извештај о клиничком испитивању

Документ о комплетном испитивању терапијске, профилактичке или дијагностичке ефикасности лека који се испитује, у коме су наведени обједињени клинички и статистички значајни подаци, налази и анализе добијених резултата испитивања (извештај о току, резултатима и закључцима испитивања у складу са смерницама Добре клиничке праксе).

1.14. Компаративни лек

Испитивани лек или лек са тржишта који представља активну контролу или плацебо, са којима се упоређује лек који се клинички испитује.

1.15. Поштовање усвојеног плана клиничког испитивања

Придржавање свих захтева који се налажу протоколом клиничког испитивања лека, смерницама Добре клиничке праксе и важећим прописима.

1.16. Поверљивост

Спречавање откривања информација које су власништво спонзора или откривање идентитета испитаника другим особама, осим за то овлашћеним.

1.17. Уговор

Писан, датиран и потписан документ између две или више укључених страна у коме су наведена сва задужења, распоред задатака и обавеза и, уколико је потребно, финансијска питања. Протокол може да послужи као основ за уговор.

1.18. Координациони комитет

Комитет који спонзор може да образује да би осигурао усаглашено спровођење мултицентричног испитивања.

1.19. Истраживач координатор

Истраживач одговоран за координацију истраживача у различитим центрима који учествују у мултицентричном испитивању.

1.20. Уговорна истраживачка организација (УИО)

Правно или физичко лице које склапа уговор са предлагачем клиничког испитивања лека, на основу кога преузима од предлагача клиничког испитивања сва овлашћења у клиничком испитивању лека или део овлашћења у клиничком испитивању лека, с тим да је одговорна за пренета овлашћења у спровођењу клиничког испитивања лека.

1.21. Директан приступ подацима

Дозвола да се прегледа, анализира, верификује и репродукује било која забелешка или извештај који су важни за процену клиничког испитивања. Свако ко

има право на директан приступ подацима о клиничком испитивању (нпр. домаће или стране надлежне власти, монитори и одитори) мора да предузме све разумне мере предострожности, у оквиру важећих прописа, у циљу очувања тајности идентитета испитаника и информација које су власништво спонзора.

1.22. Документација клиничког испитивања

Комплетна евиденција у било ком облику (укључујући писане, електронске, магнетне и оптичке записе, као и снимке, рентгенске снимке, електрокардиограме и др.), којом се описују или бележе методе, спровођење и резултати испитивања, све предузете активности, као и фактори који утичу на клиничко испитивање лека.

1.23. Основна документација

Документа која појединачно и збирно омогућавају процену спровођења клиничког испитивања и квалитет добијених података (види тачку 8. Основна документа за спровођење клиничког испитивања).

1.24. Добра клиничка пракса (ДКП)

Добра клиничка пракса је међународно прихваћен стандард за планирање, спровођење, извођење и праћење, одит над поступцима и подацима, извештавање у вези са клиничким испитивањем, којим се обезбеђује веродостојност и тачност пријављених података и резултата, као и заштићеност права, интегритета и тајности идентитета испитаника.

1.25. Независни комитет за мониторинг података

Независни комитет за мониторинг података може да формира спонзор у циљу спровођења периодичне процене тока клиничког испитивања, података о безбедности, кључних закључака о делотворности и који препоручује спонзору наставак, модификацију или прекид испитивања.

1.26. Непристрасни сведок

Особа, независна од испитивања, која не може бити подложна утицајима особа укључених у клиничко испитивање, која присуствује процесу потписивања сагласности за учешће у студији уколико испитаник или његов законски заступник не може да чита и која чита било коју писану информацију поднету испитанику.

1.27. Етички одбор

Стручни орган који се образује у здравственој установи у складу са законом којим се уређује здравствена заштита.

1.28. Информисани пристанак

Процес којим испитаник добровољно потврђује своју спремност да учествује у одређеном испитивању, пошто је претходно информисан о свим аспектима испитивања који су од значаја за доношење одлуке о учешћу. Пристанак испитаника уз пуну обавештеност се документује помоћу писаног, потписаног и датираног обрасца за информисани пристанак пацијента (у даљем тексту: пристанак испитаника).

1.29. Инспекција

Поступак надлежних власти којим се спроводи званични преглед докумената, установа, досијеа и било којих других података за које власти оцене да су у вези са клиничким испитивањем и који могу да се налазе у центру испитивања, просторијама спонзора или уговорне истраживачке организације или осталим институцијама које надлежни органи сматрају погодним за процену.

1.30. Место клиничког испитивања лека

Здравствена установа или више здравствених установа у којима се испитаник лечи, а у којима се спроводи клиничко испитивање.

1.31. Институционални надзорни одбор

Независно тело састављено од медицинских, научних или ненаучних чланова чија је дужност да обезбеди заштиту права, безбедност и добробит испитаника укључених у клиничко испитивање, између осталог и контролом, одобравањем, обезбеђивањем сталног увида у протокол испитивања и амандмане, као и метода и материјала намењених за документовање и добијање пристанка испитаника.

1.32. Извештај о току клиничког испитивања

Извештај о резултатима клиничког испитивања који садржи процену засновану на спроведеним анализама за одређени временски интервал током клиничког испитивања.

1.33. Лек који се клинички испитује

Фармацеутски облик активне супстанце која се испитује или плацебо са којим се испитивана супстанца пореди, као и лек који има дозволу за стављање у промет када је измењен облик или паковање, односно када се користи на другачији начин од дозволом одобреног начина коришћења, када се лек испитује за примену у новој индикацији или када се лек користи за добијање нових информација о одобреној употреби лека.

1.34. Истраживач у клиничком испитивању

Доктор медицине или доктор стоматологије који је непосредно укључен и одговоран за лечење и негу пацијената или учесника у испитивању и одговоран је за спровођење клиничког испитивања; ако клиничко испитивање лека спроводи истраживачки тим, истраживач који је одговоран за спровођење клиничког испитивања лека јесте главни истраживач.

1.35. Истраживач - установа

Израз истраживач, односно установа користи се уколико то захтевају прописи који се примењују.

1.36. Брошура за истраживача

Компилација клиничких и претклиничких података о испитиваном производу или производима значајних за тестирање испитиваног, односно испитиваних производа на људима (видети тачку 7. Брошуре за истраживача).

1.37. Законски заступник

Појединац или правно или друго тело овлашћено по важећем закону, да у име могућег учесника испитивања да пристанак на његово, односно њено учешће у датом испитивању.

1.38. Мониторинг

Поступак праћења процеса клиничког испитивања и потврђивања да се спровођење, документовање клиничког испитивања, као и извештавање спроводе у складу са протоколом, стандардним оперативним поступцима, Добром клиничком праксом и прописима који се примењују.

1.39. Извештај монитора

Писмени извештај који монитор доставља предлагачу клиничког испитивања лека после сваке посете месту испитивања, као и извештај о свим другим подацима у вези са клиничким испитивањем лека, у складу са стандардним оперативним поступцима предлагача клиничког испитивања лека.

1.40. Мултицентрично клиничко испитивање

Клиничко испитивање лека које се изводи према јединственом протоколу на више места испитивања и спроводи га више истраживача, без обзира на то да ли су места клиничког испитивања у истој или различитим земљама.

1.41. Претклиничко испитивање лека

Испитивање које се не спроводи на људима.

1.42. Мишљење Независног етичког одбора

Савет Независног етичког одбора.

1.43. Оригиналне медицинске белешке

Видети изворна документа.

1.44. Протокол клиничког испитивања

Документ који описује циљеве, план, методологију испитивања, начин статистичке обраде података и организације клиничког испитивања. Протокол обично садржи и увод и рационалну основу за испитивање или ово може бити описано амандманом протокола.

1.45. Амандман на протокол клиничког испитивања

Опис измене протокола, у писаној форми или формално разјашњење протокола.

1.46. Обезбеђење квалитета

Све планиране и систематске активности утврђене да осигурају да се испитивање спроводи, подаци прикупљају и документују, односно бележе, као и да се извештавање о испитивању спроводи у складу са Добром клиничком праксом и прописима који се примењују.

1.47. Контрола квалитета

Оперативне технике и активности које се предузимају ради обезбеђивања провере квалитета рада у поступку спровођења клиничког испитивања.

1.48. Рандомизација

Процес сврставања испитаника у терапијску или контролну групу, коришћењем елемената случајности при редоследу укључивања, са циљем да се смањи пристрасност истраживача.

1.49. Надлежни органи

Надлежни органи имају регулаторну моћ укључујући преглед поднешене клиничке документације и спровођење инспекције.

1.50. озбиљан нежељени догађај или озбиљна нежељена реакција на лек

Било која нежељена појава везана за здравље испитаника која, без обзира на дозу изазива:

- смрт;
- непосредно угрожава живот;
- захтева или продужава постојећу хоспитализацију;
- резултира трајно или значајно неспособношћу или инвалидитетом;
- представља конгениталну аномалију, односно дефект откривен по рођењу.

1.51. Изворни подаци

Оригинални медицински подаци из изворних докумената и оверене копије оригиналних клиничких и лабораторијских налаза или других резултата активности спроведених током клиничког испитивања лека, који су неопходни за процену резултата испитивања. Изворни подаци се налазе у изворној документацији (као оригинали или оверене копије).

1.52. Изворна документа

Оригинал докумената, података и досијеа (нпр. историја болести, клиничка и административна документа, лабораторијски налази, меморандуми, дневници испитаника или тест листе испитаника, евиденција о издатим лековима, аутоматски записи, копије или преписи оверени после провере веродостојности, негативи фотографија, микрофилмови или магнетни записи, рентгенски снимци, евиденција која се чува у апотеци, лабораторији и медицинско-техничким службама укљученим у клиничко испитивање лека).

1.53. Спонзор клиничког испитивања лека

Појединац или правно лице које преузима одговорност за започињање, спровођење, односно финансирање клиничког испитивања.

1.54. Спонзор-истраживач

Појединац који и покреће и води клиничко испитивање, сам или са другима и под чијим непосредним надзором се испитивани производ примењује и издаје испитанику или користи од стране испитаника. Овај термин подразумева само појединца (нпр. не укључује корпорацију или агенцију). У дужности спонзора - истраживача спојене су дужности спонзора и истраживача.

1.55. Стандардни оперативни поступци

Детаљна, писмена упутства за постизање униформности свих поступака при извођењу клиничког испитивања лека.

1.56. Истраживач-сарадник

Било који појединац, члан тима клиничког испитивања, именован и надзиран од стране истраживача у центру испитивања који спроводи кључне активности у испитивању, односно доноси важне одлуке везане за клиничко испитивање (нпр. сарадници, специјализанти, истраживачи-сарадници).

1.57. Испитаник

Лице које учествује у клиничком испитивању лека без обзира да ли је корисник лека који се клинички испитује или учествује ради контроле примене лека, односно ако узима лек са којим се лек у клиничком испитивању пореди.

1.58. Идентификациона шифра испитаника

Јединствена ознака коју истраживач додељује сваком испитанику уместо имена, ради заштите идентитета испитаника при пријављивању нежељених реакција на лек, односно других података из клиничког испитивања лека.

1.59. Центар испитивања

Установа у којој се спроводи клиничко испитивање.

1.60. Неочекивана нежељена реакција на лек

Реакција на лек чија природа, озбиљност или исход нису познати, односно описани у сажетку карактеристика лека или брошури за истраживача, а не могу се очекивати на основу познатих фармаколошких особина лека.

1.61. Вулнерабилни испитаници

Појединци на чију одлуку да приступе клиничком испитивању могу претерано да утичу очекивања, оправдана или не, или користи од учешћа у испитивању или претња консеквенцама од стране надређених особа у случају да одбију учешће. Примери су чланови групе са хијерархијском структуром, као што су студенти медицине, фармације, стоматологије и више медицинске школе, особље болнице и лабораторијски персонал, запослени у фармацеутској индустрији, припадници војних и полицијских снага и затвореници. Остале вулнерабилне испитанике чине пацијенти са неизлечивим болестима, особе у домовима за немоћне, незапослени или сиромашне особе, пацијенти у ургентним стањима, припадници етничких мањина, бескућници, номади, избеглице, малолетници и особе неспособне да дају пристанак.

1.62. Безбедност испитаника

Физички и ментални интегритет испитаника који учествује у клиничком испитивању.

2. Принципи Добре клиничке праксе у клиничком испитивању

2.1. Клиничка испитивања треба да се спроводе у складу са етичким начелима проистеклим из Хелсиншке декларације, смерницама Добре клиничке праксе и прописима који се примењују.

2.2. Пре почетка испитивања, треба да се процене ризици и непријатности у односу на очекивану добробит за испитанике и друштво. Клиничко испитивање треба да почне и да се спроведе само ако очекивана добробит оправдава ризик.

2.3. У спровођењу клиничког испитивања права, безбедност и добробит испитаника морају да буду приоритетни у односу на права, безбедност и интерес науке и друштва.

2.4. Предвиђено клиничко испитивање треба да буде подржано одговарајућим доступним претклиничким и клиничким подацима о леку који се испитује.

2.5. Клиничко испитивање треба да буде научно утемељено и јасно и детаљно описано у протоколу.

2.6. Клиничко испитивање треба да се спроведе поштујући протокол за који је добијена позитивна одлука Етичког одбора.

2.7. Медицинска нега и медицинске одлуке које се односе на испитаника, увек треба да буду одговорност истраживача.

2.8. Сваки појединац који учествује у спровођењу испитивања треба да поседује одговарајуће квалификације (стручну спрему, додатну обуку и искуство) за извођење предвиђеног задатка у клиничком испитивању.

2.9. Добровољно дат пристанак испитаника уз пуну обавештеност треба да се добије од сваког испитаника пре укључивања у клиничко испитивање.

2.10. Све информације о клиничком испитивању треба да се бележе, евидентирају и чувају на начин који омогућава тачно извештавање, тумачење и проверавање.

2.11. Подаци који могу да открију идентитет испитаника треба да се заштите поштујући правила приватности и поверљивости, у складу са прописима који се примењују.

2.12. Испитивани лекови треба да се производе, чувају и њима да се рукује у складу са Добром произвођачком праксом. Треба да се користе у складу са одобреним протоколом.

2.13. Процедуре које обезбеђују квалитет свих аспеката клиничког испитивања морају да се утврде.

3. Етични одбор

3.1. Одговорности

3.1.1. Етички одбор штити права, безбедност и добробит свих испитаника, а посебно осетљивих група пацијената.

3.1.2. Етички одбор треба да има следеће документе: протокол(е) испитивања, амандман(е), образац за добровољни пристанак испитаника, ажурирани образац за добровољни пристанак испитаника који истраживач планира да користи у испитивању, поступке за укључивање испитаника (нпр. огласе), писане информације за испитанике, брошуру за истраживача, расположиве податке о безбедности, информације о плаћању и надокнадама испитаницима, потписану и датирану актуелну биографију истраживача, односно друге документе који потврђују његову квалификацију и другу документацију на захтев Етичког одбора.

Етички одбор треба да размотри предложено клиничко испитивање у оправданом временском року и да у писаној форми документује своја гледишта, јасно идентификујући клиничко испитивање, као и размотрена документа и датуме за следеће:

- 1) позитивну одлуку;
- 2) неопходне модификације испитивања пре давања позитивне одлуке;
- 3) негативну одлуку;
- 4) трајно или привремено стављање ван снаге било које раније одлуке.

3.1.3. Етички одбор треба да размотри квалификације истраживача за предложено испитивање на основу биографије, односно друге релевантне документације коју Етички одбор захтева.

3.1.4. Етички одбор треба да спроводи континуирано праћење сваког клиничког испитивања које је у току, у периодима који су одговарајући за процену ризика за испитанике, а најмање једанпут годишње.

3.1.5. Етички одбор може да затражи да се додатне информације поднесу испитанику (видети 4.8.10), када по мишљењу Етичког одбора те информације могу знатно да допринесу заштити права, безбедности, односно добробити испитаника.

3.1.6. Када треба да се спроведе нетерапијско клиничко испитивање уз пристанак законског заступника (видети 4.8.12, 4.8.14), Етички одбор треба да одреди да ли су у предложеном протоколу, односно другим документима на прави начин сагледани значајни етички аспекти и да ли су у складу са важећим прописима за таква испитивања.

3.1.7. Када протокол предвиђа да није могуће да се благовремено добије пристанак испитаника или његовог правног заступника (видети 4.8.15), Етички одбор треба да одреди да ли су у предложеном протоколу, односно другим документима на прави начин сагледани значајни етички аспекти и да ли су у складу са прописима који се примењују за таква испитивања (нпр. у ургентним ситуацијама).

3.1.8. Етички одбор разматра износ и начин плаћања надокнаде трошкова испитаницима, како би се обезбедило да не постоји проблем принуде или непримереног утицаја на испитаника. Плаћање испитаницима треба да се врши у ратама, а не у целокупном износу по завршетку испитаниковог учешћа у испитивању.

3.1.9. Етички одбор треба да обезбеди да информације о плаћању испитаницима, укључујући методе, износе и распоред плаћања, буду дефинисане у обрасцу за писани пристанак испитаника и другим писаним информацијама које се подносе испитанику. Треба да се спецификује начин исплате у пропорционалним ратама.

3.2. Састав, функције и поступци

3.2.1. У здравственој установи у којој се спроводи клиничко испитивање лека одређени број чланова Етичког одбора морају да буду лица која имају одговарајућу квалификацију и искуство у вредновању научних и медицинских аспеката и етичких начела за клиничко испитивање лека. Препоручује се да Етички одбор буде састављен од:

- 1) најмање 5 чланова;
- 2) најмање једног члана чија је интересна сфера ненаучна;
- 3) најмање једног члана независног од установе, односно центра где се спроводи клиничко испитивање.

Ради спречавања сукоба интереса, само они чланови Етичког одбора који нису истраживачи и независни су од предлагача могу да гласају, односно да дају своје мишљење о питањима везаним за клиничко испитивање лека. Листа чланова Етичког одбора и њихових квалификација треба посебно да се чува.

3.2.2. Етички одбор треба да обавља своју функцију у складу са писаним стандардним оперативним поступцима и да чува писане белешке и извештаје са састанака и да се придржава смерница Добре клиничке праксе и прописа који се примењују.

3.2.3. Етички одбор треба да доноси своје одлуке на унапред најављеним састанцима, којима присуствује најмање кворум, одређен у стандардним оперативним поступцима.

3.2.4. Само чланови Етичког одбора који учествују у разматрању и дискусији треба да гласају, односно дају мишљење, односно савет.

3.2.5. Истраживач може да обезбеди информације о било ком аспекту испитивања, али не треба да учествује у разматрањима или доношењу одлука Етичког одбора.

3.2.6. Етички одбор може да позове као помоћ и експерте из специфичних области који нису чланови Етичког одбора.

3.3. Процедуре

Етички одбор треба да установи, писано документује и следи своје процедуре, које треба да укључују:

3.3.1. Одређивање састава (имена и квалификације чланова) и законодавне форме под којом је Етички одбор установљен.

3.3.2. Планирање, обавештавање чланова и одржавање састанака.

3.3.3. Спровођење почетног и континуираног ревидирања испитивања.

3.3.4. Одређивање фреквенце континуираног ревидирања, уколико је потребно.

3.3.5. Обезбеђење, у складу са важећим прописима, могућности убрзаног прегледа и одобравања, односно повољног мишљења за мање измене у текућим испитивањима за које постоји позитивна одлука од Етичког одбора.

3.3.6. Напомену да није дозвољено укључивање у испитивање једног испитаника пре него што Етички одбор изда писмену позитивну одлуку о спровођењу клиничког испитивања.

3.3.7. Напомену да нису дозвољена одступања од протокола или његове промене пре него што се добије писмена позитивна одлука о спровођењу клиничког испитивања Етичког одбора, за одговарајућу измену и допуно, осим када је неопходно елиминисати непосредну опасност по испитаника или када измене и допуне укључују само логичне или административне аспекте испитивања (нпр. промена броја телефона монитора - видети 4.5.2).

3.3.8. Напомену да истраживач мора хитно да извести Етички одбор о:

1) одступањима или изменама и допунама протокола у циљу елиминације непосредне опасности по испитаника (видети 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

2) изменама и допунама које повећавају ризик по испитанике, односно значајно утичу на спровођење испитивања (видети 4.10.2);

3) свим нежељеним реакцијама на лек које су озбиљне и неочекиване;

4) новим информацијама које могу да утичу неповољно на безбедност испитаника или спровођење испитивања.

3.3.9. Осигура да Етички одбор хитно, у писаном облику, обавести истраживача, односно установу у којој се спроводи клиничко испитивање о:

1) одлукама у вези са клиничким испитивањем;

2) разлозима за такве одлуке;

3) поступцима за подношење жалбе на одлуке.

3.4. Документација

Етички одбор треба да сачува све значајне записе (нпр. писане процедуре, листу чланова са њиховим занимањима, поднету документацију, извештаје са састанака и кореспонденцију) у периоду од најмање 3 године по завршетку испитивања и да их стави на располагање на захтев надлежних органа. Истраживачи, спонзори или надлежни органи могу да затраже од Етичког одбора да им проследи своје писане процедуре и листу чланова.

4. Истраживач

4.1. Квалификације истраживача

4.1.1. Истраживач треба да буде квалификован образовањем, практичним радом и искуством да би преузео дужности за правилно спровођење испитивања. Треба

да испуњава све квалификације које траже прописи који се примењују и треба да пружи доказ о таквим квалификацијама ажурираном биографијом, односно другом значајном документацијом коју захтева спонзор, Етички одбор, односно надлежни органи.

4.1.2. Истраживач мора да буде упознат са одговарајућом употребом испитиваног лека, односно испитиваних лекова, као што описују протокол, брошура за истраживача, информација о леку и остали извори информација које је доставио спонзор.

4.1.3. Истраживач мора да познаје и мора да поштује ДКП и прописе који се примењују.

4.1.4. Истраживачи установа треба да омогуће спонзору мониторинг и одит над поступцима и подацима, као и инспекцију од стране надлежних органа.

4.1.5. Истраживач треба да чува листу одговарајуће квалификованих особа којима је доделио значајне обавезе везане за клиничко испитивање.

4.2. Одговарајући капацитет

4.2.1. Истраживач треба да документује (нпр. ретроспективним подацима) потенцијал за регрутацију потребног броја погодних испитаника у оквиру договореног периода за регрутацију.

4.2.2. Истраживач треба да има довољно времена да испитивање правилно спроведе и заврши у оквиру договореног временског рока.

4.2.3. Истраживач треба да располаже одговарајућим бројем квалификованог особља, као и одговарајућим условима за правилно и безбедно спровођење испитивања у предвиђеном року.

4.2.4. Истраживач треба да буде сигуран да је особље укључено у испитивање у одговарајућој мери обавештено о протоколу, испитиваном производу и својим обавезама и функцијама везаним за клиничко испитивање.

4.3. Медицинска нега испитаника

4.3.1. Квалификовани лекар, односно стоматолог, ако је потребно, који је истраживач или истраживач-сарадник у клиничком испитивању, треба да буде одговоран за доношење свих медицинских, односно стоматолошких одлука у вези са клиничким испитивањем.

4.3.2. Током учешћа испитаника у испитивању и током периода праћења, истраживач, односно установа треба да обезбеди одговарајућу медицинску негу испитанику у случају било ког нежељеног догађаја, укључујући клинички значајне промене лабораторијских вредности, у вези са клиничким испитивањем. Испитивач, односно установа треба да информише испитаника када му је потребна медицинска нега због обољења насталог у току клиничког испитивања, које је утврдио истраживач.

4.3.3. Препоручује се да истраживач обавести испитаниковог изабраног лекара о учешћу испитаника у испитивању, уколико га испитаник има и уколико се слаже са тим да изабрани лекар буде обавештен о његовом учешћу у испитивању.

4.3.4. Иако испитаник није обавезан да наведе разлог(е) за превремени прекид учешћа у испитивању, истраживач треба оправдано да настоји да установи разлог(е), уз потпуно поштовање права испитаника.

4.4. Комуникација са Етичким одбором

4.4.1. Пре почетка испитивања, предлагач клиничког испитивања лека треба да има датирану, писмену позитивну одлуку Етичког одбора о протоколу испитивања, обрасцу за писани пристанак, ажурираном обрасцу за пристанак, поступку за регрутацију испитаника (нпр. огласе) и о било којој другој писаној информацији за подношење испитанику.

4.4.2. Уз захтев за добијање позитивне одлуке Етичког одбора, предлагач клиничког испитивања лека мора да обезбеди копију важеће брошуре за истраживача. Брошура за истраживача се ажурира током испитивања и предлагач клиничког испитивања лека треба да достави копију ажуриране брошуре за истраживача Етичком одбору.

4.4.3. Током испитивања, предлагач клиничког испитивања лека треба да проследи Етичком одбору сва документа која су подложна изменама.

4.5. Усклађеност са протоколом

4.5.1. Предлагач клиничког испитивања лека треба да спроводи клиничко испитивање у складу са протоколом одобреним од стране спонзора, надлежних органа и Етичког одбора. Предлагач клиничког испитивања лека и спонзор морају да потпишу протокол или уговор ради потврде договора.

4.5.2. Истраживач не треба да одступа од протокола, ни да га мења без договора са спонзором, као ни пре разматрања захтева за одобрење клиничког испитивања лека и позитивне одлуке Етичког одбора о изменама и допунама, осим када је неопходно спречити непосредну опасност по испитаника, или када измене и допуне укључују само логистичке или административне аспекте испитивања (нпр. промена монитора, односно броја телефона).

4.5.3. Истраживач или особа коју истраживач одреди треба да документује и објасни било које одступање од одобреног протокола.

4.5.4. Истраживач може да одступи од протокола или да га промени у циљу спречавања непосредне опасности по испитаника пре добијања позитивне одлуке Етичког одбора. Евентуално одступање, односно измене и допуне, разлоге за то и предлог измена и допуна протокола треба што је пре могуће поднети:

- 1) Етичком одбору;
- 2) спонзору на сагласност;
- 3) надлежним органима.

4.6. Лек који се клинички испитује

4.6.1. Истраживач, односно установа је одговоран(на) за количину лека узорка који се испитује у тој установи.

4.6.2. Када је дозвољено, односно захтевано истраживач, односно установа треба да пренесе неке или све обавезе истраживача, односно установе везане за бројно стање узорака испитиваног(их) производа фармацеуту или другој одговарајућој особи која је под надзором истраживача, односно установе.

4.6.3. Истраживач, односно установа или фармацеут, односно друга одговарајућа особа одређена од стране истраживача, односно установе треба да чува листу примљених производа у центар испитивања, инвентарску листу у центру испитивања, листу употребе за сваког испитаника и треба да врати спонзору неупотребљени производ, односно неупотребљене производе или на други начин да их повуче. Ови записи треба да садрже датуме, количине, шаржене, односно серијске бројеве, рок трајања (уколико није истекао) и јединствену идентификациону шифру додељену испитиваном производу и испитаницима. Истраживач треба да чува записе који документују да су испитаницима дате дозе назначене у протоколу и да су подударне са бројем доза испитиваног лека, које су добијене од спонзора.

4.6.4. Испитивани лек, односно испитивани лекови треба да се чувају на начин који наведе спонзор (видети 5.13.2 и 5.14.3) и у складу са прописима који се примењују.

4.6.5. Истраживач треба да обезбеди да се испитивани производ(и), употребљавају само у складу са одобреним протоколом.

4.6.6. Истраживач или особа коју одреди истраживач, односно установа треба да објасни правилну употребу испитиваног(их) производа сваком испитанику и треба

да провери, у периодима који су одговарајући за поједино клиничко испитивање, да ли сваки испитаник исправно следи упутства.

4.7. Поступци рандомизације и декодирања

Истраживач треба да следи поступке рандомизације испитивања, уколико постоје и треба да обезбеди да се шифра открије (дешифрира) само у случајевима дозвољеним протоколом. Уколико се спроводи слепо испитивање, истраживач треба спонзору хитно да документује и објасни свако превремено дешифровање испитиваног(их), производа (нпр. случајно дешифровање или дешифровање због озбиљног нежељеног догађаја).

4.8. Пристанак испитаника

4.8.1. При добијању и документовању пристанка испитаника, истраживач треба да следи важеће прописе и треба да се придржава ДКП, као и етичких начела проистеклих из Хелсиншке декларације. Пре почетка испитивања, истраживач треба да добије писмену позитивну одлуку Етичког одбора о обрасцу за писани пристанак испитаника уз пуну обавештеност и о свакој другој писаној информацији која ће да се поднесе испитанику.

4.8.2. Образац писаног пристанка испитаника уз пуну обавештеност и све друге писане информације намењене за подношење испитанику треба да се разматрају увек када се добије нова информација која може да утиче на пристанак испитаника. За сваки разматрани образац за писани пристанак испитаника уз пуну обавештеност и писану информацију треба да се добију позитивна одлука Етичког одбора пре примене. Испитаник или његов законски заступник треба да буде благовремено обавештен о новим информацијама које могу да утичу на одлуку испитаника да настави учешће у клиничком испитивању. Подаци о томе чувају се у писменом облику.

4.8.3. Ни истраживач, ни особље које учествује у испитивању не треба да принуде или да непримерено утичу на испитаника да учествује или настави учешће у испитивању.

4.8.4. Ниједна од усмених или писаних информација која се односи на клиничко испитивање, укључујући и образац за пристанак испитаника, не треба да буде писана језиком којим би испитанику или његовом законском заступнику било или могло да буде ускраћено било које законско право, или којим би истраживач, установа, спонзор или њихови заступници били ослобођени или могли да буду ослобођени дужности за немар.

4.8.5. Истраживач или особа коју одреди истраживач треба потпуно да информише испитаника или његовог законског заступника у случају да испитаник није у могућности да обезбеди пристанак о свим значајним аспектима испитивања, укључујући писану информацију за коју је добијена позитивна одлука Етичког одбора.

4.8.6. Језик који се користи у усменим и писаним информацијама о испитивању, укључујући образац за писани пристанак испитаника уз пуну обавештеност не треба да користи стручну терминологију, већ треба да буде практичан и разумљив за испитаника или његовог законског заступника и непристрасног сведока, уколико га има.

4.8.7. Пре добијања пристанка испитаника, истраживач или особа коју именује истраживач треба да обезбеди испитанику или његовом законском заступнику довољно времена и могућности да се распита о детаљима испитивања како би донео одлуку да ли жели да учествује у испитивању. На сва питања о испитивању треба да се дају одговори све док испитаник или његов законски заступник не буду задовољни њима.

4.8.8. Пре укључења у клиничко испитивање, образац за писани пристанак уз пуну обавештеност треба да буде потписан и датиран од стране испитаника или

његовог законског заступника и од стране особе која је водила разговор о пристанку испитаника на клиничко испитивање.

4.8.9. Уколико испитаник или његов законски заступник нису у могућности да читају, током читавог разговора о информисаном пристанку мора да биде присутан непристрасни сведок. Када је писани информисани пристанак или било која друга писана информација за испитаника прочитана и објашњена испитанику или његовом законском заступнику и када се испитаник или његов законски заступник усмено сложе са испитаниковим учешћем у испитивању, испитаник лично потписује и датира образац за пристанак испитаника уз пуну обавештеност, уколико је за то способан, а такође и непристрасни сведок треба да лично потпише и датира образац за пристанак. Потписивањем обрасца за пристанак, сведок потврђује да је информација за испитаника и било која друга писана информација тачно објашњена испитанику или његовом законском заступнику, да је јасна и да је пристанак за учешће у испитивању испитаника или његовог законског заступника дат добровољно.

4.8.10. Разговор о информисаном пристанку и обрасцу писане информације за пристанак, као и било која друга писана информација која се доставља испитанику, треба да садржи следећа објашњења:

- 1) да је клиничко испитивање у ствари истраживање;
- 2) циљ клиничког испитивања;
- 3) испитивану терапију, односно терапије и могућност случајног укључивања једној од терапијских група;
- 4) поступци у испитивању који се морају следити, укључујући све инвазивне поступке;
- 5) дужности испитаника;
- 6) оне аспекте испитивања који су експериментални;
- 7) реално предвидљиве ризике или непријатности за испитаника или када је сврсисходно, за ембрион, фетус или одојче које сиса;
- 8) реално очекиване користи - када се не планира клиничка корист за испитаника, он на то мора да биде упозорен;
- 9) алтернативне терапијске поступке доступне испитанику и њихове главне потенцијалне користи и ризике;
- 10) надокнаду, односно расположив третман за испитаника у случају повреде или погоршања стања изазваних испитивањем;
- 11) предвиђено пропорционално плаћање испитанику који учествује у испитивању;
- 12) предвиђене друге трошкове испитаника који учествује у испитивању, уколико их има;
- 13) да испитаник може да напусти, односно прекине клиничко испитивање лека у сваком тренутку, односно да повуче дати писмени пристанак за учествовање у клиничком испитивању лека. Испитаник не сме да трпи било какве последице због своје одлуке о повлачењу, односно одустајању од клиничког испитивања лека;
- 14) да ће монитор, одитор, Етички одбор и надлежне власти да добију директан приступ оригиналним медицинским подацима испитаника због проверавања поступака, односно података клиничког испитивања, без откривања идентитета испитаника, у опсегу који дозвољавају важећи прописи и да својим информисаним пристанком испитаник или његов законски заступник дозвољавају такав приступ;
- 15) да ће белешке које идентификују испитаника да се чувају у тајности у оквирима које дозвољавају важећи закони, односно прописи и да неће да буду доступне јавности. Ако се резултати испитивања објављују, идентитет испитаника ће да остане у тајности;
- 16) да ће испитаник или његов законски заступник бити благовремено обавештени о новопрстиглим информацијама које могу да утичу на одлуку испитаника да настави учешће у испитивању;

17) податке о особи, односно особама које могу бити контактиране за даље информације о испитивању и правима испитаника, као и о особама које треба контактирати у случају повреде изазване учешћем у испитивању;

18) о предвидивим околностима, односно разлозима због којих се испитаниково учешће у испитивању може окончати;

19) о очекиваној дужини испитаниковог учешћа у испитивању;

20) о приближном броју испитаника укључених у клиничко испитивање.

4.8.11. Пре укључивања у клиничко испитивање, испитаник или његов законски заступник треба да добију копије потписаног и датираног обрасца за пристанак испитаника уз пуну обавештеност и било које друге писане информације поднете испитанику. Током испитаниковог учешћа у испитивању, испитаник или његов законски заступник треба да добију потписану и датирану копију ажурираног обрасца за добровољни пристанак испитаника и копију сваке измене писмене информације за испитаника која је обезбеђена испитанику.

4.8.12. Када се у клиничко испитивање, терапијско или нетерапијско, укључују само испитаници за које сагласност даје и законски заступник (нпр. малолетници или пацијенти са израженом деменцијом), испитаник треба да буде информисан о испитивању у мери у којој може да схвати и уколико је способан, испитаник треба лично да потпише и датира писани образац за пристанак.

4.8.13. Осим описаног под 4.8.14, нетерапијско испитивање (нпр. испитивање где се не предвиђа директна клиничка корист за испитаника) треба да се спроводи на испитаницима који лично дају пристанак и који потпишу и датирају писани образац за пристанак.

4.8.14. Нетерапијска испитивања могу да се спроведу на испитаницима уз обезбеђен пристанак законског заступника уколико су испуњени следећи услови:

1) испитивање не може да се изводи на испитаницима који могу лично да дају пристанак;

2) предвидиви ризици за испитанике су мали;

3) негативан утицај на добробит испитаника је минималан и низак;

4) испитивање није законом забрањено;

5) изричито је тражено одобрење, односно повољно мишљење Етичког одбора за укључивање таквих испитаника и писано одобрење, односно повољно мишљење покрива тај аспект.

Оваква испитивања, осим ако изузетак није оправдан, треба да се спроводе код пацијената са обољењем или стањем за које је испитивани лек намењен. У оваквим испитивањима, испитаници треба пажљиво да се прате и треба да се искључе, уколико несумњиво постоји нелагодност проузрокована испитивањем.

4.8.15. У хитним случајевима, када није било могуће да се претходно добије пристанак испитаника, треба да се затражи пристанак његовог законског заступника, уколико је присутан. Када није могуће да се претходно добије пристанак испитаника, а испитаников законски заступник није присутан, укључивање испитаника захтева мере описане у протоколу, уз документовану позитивну одлуку Етичког одбора, у циљу заштите права, безбедности и добробити испитаника, уз стриктно поштовање важећих прописа. Испитаник или његов законски заступник морају да се обавесте о испитивању што је пре могуће и треба да се затражи пристанак за настављање испитивања или други одговарајући пристанак (видети 4.8.10).

4.9. Белешке и извештаји

4.9.1. Истраживач треба да обезбеди тачност, комплетност, читљивост и ажурност података пријављених спонзору у тест листама и осталим траженим извештајима.

4.9.2. Подаци наведени у тест листама који проистичу из изворне документације треба да су у складу са изворном документацијом, а евентуална неслагања треба да се објасне.

4.9.3. Било која промена или корекција у тест листи треба да буде датирана, парафирана и уколико је неопходно објашњена и не треба да прекрива оригиналан податак, односно треба да се омогући следљивост измена и корекција. Ово се односи и на писане и на електронске промене или корекције (видети 5.8.14). Спонзор треба да обезбеди упутство истраживачу или његовим именованим сарадницима за вршење измена и корекција. Спонзор треба да има писане поступке којима обезбеђује да су промене или корекције у тест листама направљене од стране именованог заступника спонзора, као и да су документоване, неопходне и подржане од стране истраживача. Истраживач треба да чува евиденцију о променама и корекцијама.

4.9.4. Истраживач, односно установа треба да чува документацију о испитивању као што је назначено у поглављу Основна документа за спровођење клиничког испитивања (видети 8) и као што се захтева прописима који се примењују. Истраживач, односно установа треба да предузме мере које спречавају случајно или превремено уништавање ових документа.

4.9.5. Основна документа треба да се чувају најмање две године након последњег добијања одобрења за стављање лека у промет у земљама ИСН региона, као и све док постоје нерешени или разматрани захтеви за добијање дозволе у земљама ИСН региона или док не протекну најмање две године од званичног прекида клиничког развоја испитиваног производа. Ова документа треба ипак да се чувају дужи временски период уколико тако захтевају важећи надлежни прописи или постоји договор са спонзором. Дужност спонзора је да обавести истраживача, односно установу о томе када више није потребно да се чува ова документација (видети 5.5.12).

4.9.6. Финансијски аспекти испитивања треба да се документују уговором између спонзора и истраживача, односно установе.

4.9.7. На захтев монитора, одитора, Етичког одбора или надлежних власти истраживач, односно установа треба да омогући директан приступ свим затраженим подацима у вези са клиничким испитивањем.

4.10. Извештаји о току испитивања

4.10.1. Истраживач треба да поднесе писмене сажетке о статусу испитивања Етичком одбору једанпут годишње или чешће, на захтев Етичког одбора.

4.10.2. Истраживач треба хитно да обезбеди писмени извештај спонзору, Етичком одбору (видети 3.3.8) о било којим променама које значајно утичу на спровођење испитивања, односно повећавају ризик по испитаника.

4.11. Извештај о безбедности

4.11.1. Сви озбиљни нежељени догађаји у клиничком испитивању треба одмах да се пријаве спонзору, осим оних за које протокол или други документ (нпр. брошура за истраживача) наводе да не захтевају хитно пријављивање. Хитне пријаве треба што пре да се поткрепе детаљним писаним извештајем. Хитни извештаји из периода праћења треба да идентификују испитаника првенствено оригиналном бројном шифром додељеном испитанику, а не испитаниковим именом, матичним бројем, односно адресом. Истраживач такође треба да поступа у складу са прописима који се примењују везано за извештавање надлежних органа о неочекиваним озбиљним нежељеним реакцијама на лек.

4.11.2. Нежељени догађаји, односно неуобичајени лабораторијски налази наведени у протоколу као критични за процену безбедности треба да се пријаве спонзору у складу са захтевима за извештавање и у временском периоду који је спонзор одредио у протоколу.

4.11.3. За пријаву смрти истраживач треба да обезбеди спонзору, односно Етичком одбору све тражене додатне информације (нпр. извештај са аутопсије и коначни медицински извештај).

4.12. Превремени завршетак или одлагање клиничког испитивања

Ако је испитивање прекинуто или одложено из било ког разлога, истраживач, односно установа треба одмах да обавести о томе испитанике, да обезбеди одговарајућу терапију и праћење болесника и, када то налажу прописи који се примењују, да обавести надлежне органе. Осим тога:

4.12.1. Уколико истраживач прекине или одложи испитивање без ранијег договора са спонзором, о томе треба да обавести институцију тамо где налаже случај. Такође, треба хитно да обавести спонзора и Етички одбор и да им обезбеди детаљно писано објашњење о прекиду или одлагању.

4.12.2. Уколико спонзор прекине или одложи испитивање (видети 5.21), истраживач о томе треба хитно да обавести институцију где налаже случај и истраживач, односно установа треба хитно да обавести Етички одбор и обезбеди му детаљно писано објашњење о прекиду или одлагању.

4.12.3. Уколико Етички одбор прекине или одложи своје одобрење, односно повољно мишљење за испитивање (видети 3.1.2 и 3.3.9), истраживач треба да о томе обавести институцију тамо где налаже случај и истраживач, односно установа треба хитно да обавести спонзора и обезбеди спонзору детаљно писано објашњење о прекиду или одлагању.

4.13. Завршни извештај истраживача

По завршетку испитивања, истраживач треба да обавести установу да је испитивање завршено. Истраживач, односно установа треба да обезбеди Етичком одбору сажетак о исходу испитивања, а надлежним властима било који извештај који затраже.

Предлагач клиничког испитивања лека припрема завршни извештај о резултатима клиничког испитивања лека који доставља Агенцији у року од годину дана по завршетку клиничког испитивања лека.

5. Спонзор

5.1. Обезбеђење квалитета и контрола квалитета

5.1.1. Спонзор је одговоран за увођење и обезбеђење квалитета и система контроле квалитета у складу са писаним стандардним оперативним поступцима, како би се обезбедило да спровођење испитивања, добијање података, документовање и извештавање буду у складу са протоколом, Добром клиничком праксом и прописима који се примењују у клиничком испитивању.

5.1.2. Спонзор је одговоран за склапање уговора са свим укљученим странама да би осигурао директан приступ (видети 1.21) центрима испитивања, изворним подацима, односно документима и извештајима у циљу мониторинга и одита од стране спонзора и домаће и стране инспекције.

5.1.3. Контрола квалитета треба да се спроведе на свим нивоима руковања подацима, у циљу осигурања поузданости података и њихове правилне обраде.

5.1.4. Уговори склопљени између спонзора и истраживача, односно установе и било које стране укључене у клиничко испитивање треба да буду у писаном облику, као део протокола или као посебан уговор.

5.2. Уговорна истраживачка организација

5.2.1. Спонзор може да пренесе неку или све своје обавезе и функције у вези са клиничким испитивањем на уговорну истраживачку организацију, али крајњу одговорност за квалитет и интегритет података испитивања увек носи спонзор. Уговорна истраживачка организација треба да испуњава услове обезбеђења и контроле квалитета.

5.2.2. Било која обавеза и функција у вези са клиничким испитивањем, која је пренета и прихваћена од стране уговорне истраживачке организације, мора да буде назначена у писаном облику.

5.2.3. Било коју обавезу и функцију у вези са клиничким испитивањем која није посебно пренесена и прихваћена од уговорне истраживачке организације, задржава спонзор.

5.2.4. Све одредбе ових смерница које се односе на спонзора, такође се односе и на уговорну истраживачку организацију у опсегу у коме је уговорна истраживачка организација преузела спонзорове обавезе и функције у вези са спровођењем клиничког испитивања.

5.3. Медицинска експертиза

Спонзор треба да одреди медицинске стручњаке са одговарајућим квалификацијама који ће бити лако доступни ради појашњења медицинских питања и решавања проблема у вези са клиничким испитивањем. Ако је неопходно, за ову сврху могу да се именују и спољни консултанти.

5.4. План испитивања

5.4.1. Спонзор треба да користи, по потреби и квалификоване појединце (нпр. биостатистичаре, клиничке фармакологе, лекаре) током свих фаза испитивања, од формирања протокола и тест листа, планирања до анализирања и припремања привремених и завршних извештаја клиничког испитивања.

5.4.2. Ближе појашњење у вези протокола и измена и допуна протокола налази се у поглављу 6. - Структура и садржај извештаја о клиничком испитивању и друга одговарајућа ИСН упутства за план испитивања, протокол и спровођење испитивања.

5.5. Руковођење испитивањем, руковање подацима и чување документације

5.5.1. Спонзор треба да именује одговарајуће квалификовано особље за надгледање укупног спровођења испитивања, за руковање подацима, за потврђивање података, за спровођење статистичке анализе и припрему извештаја о испитивању.

5.5.2. Спонзор може да размотри формирање независне комисије за праћење података, у циљу процене напредовања клиничког испитивања, укључујући податке о безбедности и критичне закључке о ефикасности. Комисија препоручује спонзору да ли да настави, модификује или прекине клиничко испитивање. Независна комисија треба да има писане стандардне оперативне поступке и да чува писане извештаје о свим својим састанцима.

5.5.3. Кад се у испитивању користи електронско управљање подацима клиничког испитивања, односно даљински електронски систем, спонзор треба да:

1) обезбеди и документује да је електронски систем за обраду података усаглашен са захтевима за комплетност, тачност, поузданост и да има уједначен начин функционисања, то јест валидацију;

2) очува стандардне оперативне поступке за коришћење ових система;

3) обезбеди систем који омогућава промену података таквим начином којим свака промена података може да се документује и који онемогућава брисање унетих података (тј. одржавање прегледности података испитивања);

4) одржава систем безбедности који спречава неовлашћен приступ подацима;

5) одржава листу особа које имају право да врше промену података (видети 4.1.5 и 4.9.3);

6) одржава одговарајућу заштиту података;

7) сачува слепост, уколико постоји (нпр. очува слепост приликом уноса и обраде података).

5.5.4. Уколико се подаци трансформишу у току обраде, увек треба да се омогући поређење оригиналних података са трансформисаним подацима.

5.5.5. Спонзор треба да користи недвосмислену шифру за идентификацију испитаника (видети 1.58.) која омогућава идентификацију свих пријављених података за сваког испитаника.

5.5.6. Спонзор или други власници података треба да чувају сва своја основна документа која се тичу спонзора у вези са клиничким испитивањем (видети поглавље 8).

5.5.7. Спонзор треба да чува сва своја основна документа сагласно важећим надлежним прописима земље, односно земаља у којима је производ одобрен за стављање у промет, односно где намерава да поднесе захтев за дозволу.

5.5.8. Уколико спонзор прекине клинички развој испитиваног производа (тј. за било коју или све индикације, начин примене или дозне форме), треба да чува сву своју основну документацију најмање две године после званичног прекида испитивања или у складу са прописима који се примењују.

5.5.9. Уколико спонзор прекине клинички развој испитиваног производа треба да обавести све истраживаче, односно установе и све надлежне власти.

5.5.10. Било који пренос власништва података треба да се пријави одговарајућим органима као што захтевају прописи који се примењују.

5.5.11. Основна документација спонзора треба да се чува најмање две године након последњег добијања дозволе за стављање лека у промет у земљама ИСН региона, као и док постоје нерешени или разматрани захтеви за добијање дозволе у земљама ИСН региона или док не протекну најмање две године од званичног прекида клиничког развоја испитиваног производа. Ова документа треба да се чувају у дужем временском периоду уколико тако захтевају прописи или потребе спонзора.

5.5.12. Спонзор треба да обавести истраживача(е), односно установу(е) у писаном облику о потреби да чувају белешке и треба да обавести истраживача(е), односно установу(е) у писаном облику и када белешке о клиничком испитивању више није потребно да се чувају.

5.6. Избор истраживача

5.6.1. Спонзор је одговоран за избор истраживача, односно установе. Сваки истраживач треба да буде квалификован знањем и искуством и треба да има могућност за регрутацију довољног броја испитаника (видети 4.1 и 4.2) како би правилно спровео клиничко испитивање за које је изабран. Уколико се у мултицентричним испитивањима формира комисија за координацију испитивања, односно врши избор истраживача-координатора, овај избор, односно организовање је дужност спонзора.

5.6.2. Пре склапања уговора о спровођењу клиничког испитивања са истраживачем, односно установом, спонзор треба да обезбеди протокол, ажурирану брошуру за истраживача и треба да му обезбеди довољно времена за преглед протокола и достављених информација.

5.6.3. Спонзор треба да уговори са истраживачем, односно установом:

1) да ће испитивање да се спроводи у складу са Добром клиничком праксом, прописима који се примењују (видети 4.1.3), протоколом одобреним од стране спонзора, одобрењем, односно повољним мишљењем Етичког одбора (4.5.1);

2) поштовање свих поступака за чување података и извештавање;

3) мониторинг, одит и инспекцију (видети 4.1.4);

4) чување основних докумената у вези са испитивањем све док спонзор не обавести истраживача, односно установу да ова документација више није потребна (видети 4.9.4 и 5.5.12).

Спонзор и истраживач, односно установа треба да потпишу протокол или алтернативни документ ради потврде договора.

5.7. Распоред обавеза и функција

Пре почетка испитивања, спонзор треба да дефинише, утврди и распореди све обавезе и дужности у вези са клиничким испитивањем.

5.8. Надокнада испитаницима и истраживачима

5.8.1. Предлагач пре почетка клиничког испитивања лека осигурава испитаника, у складу са законом, за случај настанка штете по здравље тог лица, а која је изазвана клиничким испитивањем.

5.8.2. Политика и процедуре спонзора треба да се односе на цену лечења испитаника за случај повреде у вези са клиничким испитивањем у складу са прописима који се примењују.

5.8.3. Када испитаници примају надокнаду, метод и начин надокнаде треба да буду у складу са прописима који се примењују.

5.9. Финансирање

Финансијски аспекти испитивања треба да се документују уговором између спонзора и истраживача, односно установе.

5.10. Обавештавање - подношење захтева надлежним властима

Предлагач клиничког испитивања лека који нема дозволу за стављање лека у промет пре почетка клиничког испитивања подноси Агенцији захтев за одобрење клиничког испитивања. Свако подношење захтева треба да носи датум и да садржи довољно информација за идентификацију протокола.

5.11. Одлука Етичког одбора

5.11.1. Спонзор треба да добије од истраживача, односно установе:

- 1) назив и адресу Етичког одбора истраживача, односно установе;
- 2) изјаву Етичког одбора да је формиран и да поступа у складу са Добром клиничком праксом и са важећим прописима;
- 3) документовано позитивну одлуку Етичког одбора и уколико спонзор затражи, копију текућег протокола, обрасца за писани пристанак испитаника уз пуну обавештеност и све друге писане информације намењене испитаницима, поступак регрутовања испитаника, документа која се односе на плаћање и надокнаду за испитанике, као и сва друга документа која је Етички одбор могао да тражи.

5.11.2. Уколико Етички одбор своју позитивну одлуку услови изменом било ког аспекта испитивања као што су измене и допуне протокола, писменог обрасца за пристанак испитаника уз пуну обавештеност и било које друге писане информације за достављање испитанику, односно других поступака, спонзор треба да од истраживача добије копију извршених модификација и датум добијања позитивне одлуке Етичког одбора.

5.11.3. Спонзор треба да добије од истраживача документацију са датумима за било која поновна одобрења, односно поновне процене са позитивном одлуком Етичког одбора, као и за било које повлачење или одлагање позитивне одлуке Етичког одбора о спровођењу клиничких испитивања.

5.12. Информација о испитиваном производу

5.12.1. При планирању испитивања, спонзор треба да обезбеди довољно података о безбедности и ефикасности из доступних претклиничких студија,

односно клиничких испитивања који оправдавају излагање људи начину примене, дозирању, дужини испитивања и популацију планирану за испитивање.

5.12.2. Спонзор треба да ажурира брошуру за истраживача када дође до значајних нових информација (видети 7).

5.13. Производња, паковање, обележавање и шифрирање испитиваног производа

5.13.1. Спонзор треба да обезбеди да испитивани производ (укључујући компаративни производ и плацебо, уколико постоје) буде окарактерисан у складу са стадијумом развоја лека, као и да свака серија лека буде произведена у складу са Добром произвођачком праксом, да се шифрира и обележава на начин који штити слепост, уколико постоји. Осим тога, обележавање треба да буде усклађено са прописима који се примењују.

5.13.2. За испитивани лек, спонзор треба да одреди температуру прихватљиву за чување, услове чувања (нпр. заштита од светла), температуру и време чувања и поступке за растварање лека и средства за инфузију, уколико је планирано. Спонзор треба да обавести све укључене стране (нпр. мониторе, истраживаче, фармацеуте, магационере) о овим одредницама.

5.13.3. Испитивани лекови треба да се пакују на начин који спречава контаминацију и неприхватљив степен оштећења током транспорта и складиштења.

5.13.4. У слепим испитивањима, систем шифрирања испитиваног лека треба да садржи механизам који омогућава брзу идентификацију лека у случају ургентне медицинске ситуације, али и онемогућава да се слепост прекине непримећено.

5.13.5. Уколико се изврше значајне измене у формулацији испитиваног или компаративног лека током клиничког развоја резултати било које додатне студије формулисаног лека (нпр. стабилност, степен растворљивости, биорасположивост), тражене ради процене да ли ће такве измене значајно да промене фармакокинетички профил производа, треба да буду доступни пре употребе нове формулације у клиничком испитивању.

5.14. Достављање и руковање испитиваним леком

5.14.1. Достављање испитиваног производа истраживачима, односно установама је дужност спонзора.

5.14.2. Спонзор не треба да достави испитивани производ истраживачима, односно установама пре него што добије сву потребну документацију (нпр. позитивну одлуку Етичког одбора и одобрење надлежних органа).

5.14.3. Спонзор треба да обезбеди да писани поступци садрже инструкције којих истраживач, односно установа треба да се придржава током испитивања, при руковању и чувању испитиваног производа као и значајну документацију. Поступци треба да наведу одговарајући начин потврде пријема, руковања, чувања, издавања, преузимања неискоришћеног производа од испитаника и враћање неискоришћеног производа спонзору (или алтернативног располагања уколико спонзор то одобри, а сагласно је са прописима који се примењују).

5.14.4. Спонзор треба да:

- 1) обезбеди правовремено достављање испитиваног производа истраживачима;
- 2) чува записе који документују превоз, пријем, располагање, враћање и уништавање испитиваног производа (видети 8);
- 3) обезбеђује систем за преузимање испитиваног производа и документује преузимање (нпр. за повраћај производа са грешком, преузимање по завршетку испитивања, преузимање по истеку рока трајања);
- 4) одржава систем за повлачење неискоришћеног испитиваног производа и за документовање таквог повлачења.

5.14.5. Спонзор треба да:

1) предузме кораке ради обезбеђења стабилности лека који се испитује током периода употребе;

2) располаже довољним количинама испитиваног производа који се употребљава у испитивању за накнадну потврду спецификација, уколико се то покаже неопходним и да чува документацију о анализи и карактеристикама узорка производне серије. У оквиру који дозвољава стабилност, узорци треба да се задрже било до завршетка анализе резултата испитивања, било до рока који наводе прописима који се примењују, ако се захтева и дужи период чувања.

5.15. Приступ документацији

5.15.1. Спонзор треба да осигура да у протоколу или другој писаној сагласности буде наглашено да ће истраживач, односно установа да дозволи мониторинг датог испитивања, одит, преглед од стране Етичког одбора и инспекцију надлежних органа, обезбедивши директан приступ подацима, односно документима.

5.15.2. Спонзор треба да утврди да је сваки испитаник у писаном облику пристао на директан приступ његовим, односно њеним оригиналним медицинским белешкама од стране монитора датог испитивања, одитора, разматрању Етичког одбора и инспекцији.

5.16. Подаци о безбедности

5.16.1. Дужност спонзора је да континуирано процењује безбедност испитиваног производа.

5.16.2. Спонзор треба хитно да обавести све заинтересоване стране, истраживаче, односно установе и надлежне органе о налазима који могу нежељено да утичу на безбедност испитаника, на спровођење испитивања или да измене позитивну одлуку Етичког одбора о наставку испитивања.

5.17. Пријављивање нежељених реакција на лек

5.17.1. Спонзор треба хитно да проследи свим истраживачима, односно установама укљученим у испитивање, Етичком одбору, а када се тражи и надлежним органима, извештај о свим нежељеним, тешким или о неочекиваним реакцијама на лек.

5.17.2. Овакви хитно прослеђени извештаји морају да буду у сагласности са прописима који се примењују (видети одговарајуће ICH).

5.17.3. Спонзор треба да достави надлежним властима све ажуриране и периодичне извештаје о безбедности, сагласно са прописима који се примењују.

5.18. Праћење испитивања - Мониторинг

5.18.1. Сврха мониторинга испитивања је да се потврди:

1) да су обезбеђени заштита права и добробити испитаника;

2) тачност и потпуност података из испитивања и сагласност са изворним документима;

3) да се испитивање спроводи у складу са важећим одобреним протоколом, односно његовим изменама и допунама, Добром клиничком праксом и прописима који се примењују у клиничком испитивању.

5.18.2. Избор и квалификација монитора:

1) монитора треба да обезбеди предлагач;

2) монитор треба да има одговарајуће квалификације и да има научно, односно клиничко знање потребно да врши одговарајући мониторинг испитивања. Квалификације монитора треба да буду документоване;

3) монитор треба да буде у потпуности упознат са леком који се испитује, протоколом, обрасцем за добровољни пристанак испитаника уз пуну обавештеност

и било којом другом писаном информацијом која се подноси испитанику, са стандардним оперативним поступцима спонзора, Добром клиничком праксом и прописима који се примењују.

5.18.3. Опсег и природа мониторинга испитивања

Спонзор треба да обезбеди одговарајући мониторинг испитивања као и да одреди одговарајући опсег и природу мониторинга. Одређивање опсега и природе мониторинга испитивања треба да буде засновано на чињеницама као што су циљ, сврха, план, комплексност, величина и закључци испитивања. Потребно је да се спроведе мониторинг центра испитивања пре почетка, за време и после завршетка испитивања. У изузетним околностима, спонзор може да одреди централни мониторинг за поступке као што су обука истраживача и састанци, док детаљна писана упутства могу да обезбеде спровођење испитивања у складу са Добром клиничком праксом. Статистички контролисано узорковање може бити прихватљива метода за избор података који ће бити проверени.

5.18.4. Дужност монитора

Монитор(и), у складу са захтевима спонзора, треба да обезбеди(е) правилно спровођење и документовање испитивања у центру испитивања, када је то потребно и неопходно за клиничко испитивање, тако што спроводи(е) следеће активности:

- 1) делује као главна линија у комуникацији између спонзора и истраживача;
- 2) потврђује да истраживач поседује одговарајуће квалификације и базу за регрутацију испитаника (4.1, 4.2, 5.6), који остају одговарајући током испитивања и да су адекватне могућности установе укључујући лабораторије, опрему и особље за безбедно и правилно спровођење испитивања и да остају одговарајући током периода испитивања;
- 3) потврђује за испитивани производ(е):
 - прихватљивост времена и начина чувања и утврђује да ли постоји довољна количина за спровођење клиничког испитивања;
 - да се леком снабдевају само испитаници укључени у испитивање и да се примењују дозе одређене протоколом;
 - да је испитаницима пружено неопходно упутство за правилну примену, руковање, чување и враћање испитиваног производа;
 - да се преузимање, употреба и враћање испитиваног производа у центру испитивања контролише и на одговарајући начин документује;
 - да је одлагање неискоришћеног производа у центру испитивања у сагласности са важећим надлежним прописима и упутствима спонзора;
- 4) потврђује да истраживач поштује одобрен протокол и све одобрене амандмане, уколико постоје;
- 5) потврђује да је добијен писани пристанак испитаника пре његовог укључивања у клиничко испитивање;
- 6) потврђује да је истраживач примио важећу брошуру за истраживача, сву документацију, као и остало потребно за правилно спровођење испитивања, а сагласно важећим надлежним прописима;
- 7) обезбеђује одговарајућу информисаност истраживача и истраживачког тима о испитивању;
- 8) потврђује да истраживач и истраживачки тим спроводе специфичне функције у испитивању, сагласно протоколу, поштују сваки други писани договор између спонзора и истраживача, односно установе и да ове функције нису пренете на неовлашћене појединце;
- 9) потврђује да истраживач укључује у клиничко испитивање само погодне пацијенте;
- 10) извештава о степену регрутовања испитаника;
- 11) потврђује да су изворни документи и остали подаци о испитивању тачни, потпуни и ажурно одржавани;

12) потврђује да истраживач подноси све тражене извештаје, забелешке, захтеve и поднеске; тачност, комплетност, правовременост, читљивост и датираност ове документације, као и то да они идентификују испитивање;

13) проверава тачност и комплетност попуњавања тест листи, изворне документације и осталих записа у вези са клиничким испитивањем.

Монитор треба посебно да потврди да се:

14) подаци који се захтевају протоколом тачно уписују у тест листу и у сагласности су са изворном документацијом;

15) било која промена дозе, односно терапије правилно документује за сваког испитаника;

16) нежељени догађаји, истовремена терапија и придружена обољења уписују у тест листу, сагласно протоколу;

17) посете на које испитаници нису дошли, тестови који нису изведени и прегледи који нису извршени јасно наводе у тест листама;

18) сва искључења и одустајања испитаника из клиничког испитивања пријављују и образлажу на тест листама;

19) обавештава истраживача о било којој грешци при уписивању у тест листу, изостављању података, односно нечитљивости. Монитор треба да обезбеди да се одговарајуће исправке, допуне или брисање врше, датирају, образлажу (ако је неопходно) и да се стављају иницијали истраживача или члана истраживачког тима овлашћеног да врши измене у тест листи у име истраживача (овлашћење треба да се документује);

20) утврђује да ли се нежељени догађаји правилно пријављују у временском року који захтева Добра клиничка пракса, протокол, Етички одбор, спонзор и прописи који се примењују;

21) утврђује начин чувања основних докумената од стране истраживача (видети 8);

22) указује истраживачу на одступања од протокола, стандардних оперативних поступака, Дobre клиничке праксе и важећих надлежних прописа и предузима одговарајуће мере у спречавању понављања откривених одступања.

5.18.5. Поступци мониторинга

Монитор треба да следи утврђене писане стандардне оперативне поступке спонзора, као и оне поступке спонзора који се посебно односе на мониторинг датог испитивања.

5.18.6. Извештај о мониторингу

1) Монитор треба да поднесе писани извештај спонзору после сваке посете центру у коме се врши испитивање или другог вида комуникације везаног за клиничко испитивање према спонзоровој стандардној оперативној процедури.

2) Извештај треба да укључи датум, место, име монитора и име контактираног истраживача или других појединаца.

3) Извештај треба да укључи сажетак онога што је монитор прегледао и изјаву монитора о значајним налазима, односно чињеницама, одступањима или недостацима, закључцима, предузетим корацима или корацима који се препоручују у циљу обезбеђења усклађености.

4) Преглед и праћење извештаја са мониторинга испитивања треба да документује спонзору овлашћени представник.

5.19. Одит

Ако или када спонзор спроводи одит, као део спровођења обезбеђења квалитета, треба да размотри:

5.19.1. Сврха

Сврха спонзоровог одита, који је независан и одвојен од рутинског мониторинга и контроле квалитета, треба да буде процена спровођења испитивања и придржавања протокола, стандардних оперативних поступака, Дobre клиничке праксе и важећих надлежних прописа.

5.19.2. Избор и квалификације одитора

1) за спровођење одита, спонзор треба да именује појединце који су независни од клиничког испитивања, односно система.

2) спонзор треба да обезбеди да одитори буду квалификовани праксом и искуством за правилно спровођење одита, квалификације одитора треба да буду документоване.

5.19.3. Поступци одита

1) Спонзор треба да обезбеди да се одит над подацима и поступцима клиничког испитивања спроводи у складу са спонзорским писаним поступцима о томе шта и како треба да се надзире, о учесталости надзора, његовом облику и садржају извештаја са надзора.

2) Спонзорски план и поступци одита испитивања треба да буду засновани на важности испитивања планираног за подношење надлежним властима, броју испитаника, типу и комплексности испитивања, нивоу ризика за испитанике и било којим другим идентификованим проблемима.

3) Одитор треба да документује своја запажања и налазе.

4) У циљу заштите независности и значаја функције одита, надлежни органи не треба рутински да траже извештаје са одита. Надлежни органи могу да затраже приступ извештајима са одита од случаја до случаја, када постоји доказ озбиљног непридржавања протокола, Добре клиничке праксе и прописа који се примењују.

5) Када је предвиђено важећим законом и прописима, спонзор треба да достави потврду о извршеном одиту.

5.20. Неусклађеност

5.20.1. У случају да се истраживач, односно установа или члан истраживачког тима не придржава протокола, стандардних оперативних поступака, Добре клиничке праксе, односно важећих надлежних прописа, спонзор треба да предузме хитне мере којима ће да обезбеди њихово поштовање.

5.20.2. Уколико се мониторингом испитивања, односно одитом у неком делу идентификује озбиљно, односно стално одступање од плана, спонзор треба да прекине учешће истраживача, односно установе у испитивању. Када се учешће истраживача, односно установе прекине због одступања, спонзор о томе треба хитно да обавести надлежне власти.

5.21. Превремен завршетак или одлагање клиничког испитивања

Уколико је испитивање прекинуто или одложено, спонзор треба хитно да обавести истраживача, односно установу и надлежне власти о прекиду или одлагању и о разлозима за прекид или одлагање. Такође, спонзор или истраживач, односно установа, зависно од важећих прописа, треба хитно да обавесте Етички одбор и да доставе разлоге за прекид или одлагање.

5.22. Извештаји о клиничком испитивању

Без обзира да ли је испитивање завршено или прекинуто, спонзор треба да обезбеди припрему и подношење извештаја о клиничком испитивању надлежним органима, уколико се захтева важећим надлежним прописима. Спонзор такође треба да обезбеди да су извештаји клиничког испитивања, поднети уз документацију за захтев за добијање дозволе за стављање лека у промет, формирану према ICH Начелу за структуру и садржај извештаја клиничког испитивања. (Пажња: ICH Начело за структуру и садржај извештаја клиничког испитивања специфицира да скраћени извештаји могу бити прихватљиви у неким случајевима).

5.23. Мултицентрична испитивања

За мултицентрична испитивања, спонзор треба да обезбеди:

1) да сви истраживачи спроводе испитивање стриктно се придржавајући протокола договореног са спонзором и одобреног од стране надлежних органа, уколико се тражи и за који постоји одобрење, односно повољно мишљење Етичког одбора;

2) да образац тест листе омогућава сагледавање свих тражених података у сваком центру мултицентричног испитивања. Оним истраживачима који прикупљају допунске податке треба да се доставе додатне тест листе чија форма такође омогућава прикупљање допунских података;

3) да се пре почетка испитивања документују дужности истраживача-координатора и других истраживача-учесника;

4) да су свим истраживачима дата упутства о праћењу протокола, поштовању јединствених стандарда за процену клиничких и лабораторијских налаза и о попуњавању тест листи.

5.23.5. Олакшану комуникацију између истраживача.

6. Протокол клиничког испитивања и његове измене и допуне

Протокол клиничког испитивања треба да садржи делове наведене у овом поглављу смерница Добре клиничке праксе. Међутим, информације у вези са центром испитивања могу да се наведу на посебним странама протокола или утврде у посебном уговору, а неке од информација које су доле наведене могу да буду део друге документације, као што је брошура за истраживача.

6.1. Опште информације

6.1.1. Назив протокола, идентификациони број протокола и датум. Сви амандмани такође треба да носе број амандмана и датум.

6.1.2. Име и адреса спонзора и монитора (уколико се адреса монитора разликује од спонзорове).

6.1.3. Имена и звања особа овлашћених да потпишу протокол и амандмане у име спонзора.

6.1.4. Име, звање, адреса и број телефона спонзорског медицинског експерта или уколико је потребно стоматолога, за испитивање.

6.1.5. Имена и звања истраживача одговорних за спровођење испитивања и адресе и бројеви телефона центара испитивања.

6.1.6. Име, звање и контакт (адреса и број телефона) квалификованог лекара, односно стоматолога одговорног за медицинске, стоматолошке одлуке у центру испитивања (уколико то није истраживач).

6.1.7. Назив и адреса клиничких лабораторија и других медицинских, односно техничких служби или установа укључених у испитивање.

6.2. Основне информације

6.2.1. Име и опис испитиваног, односно испитиваних производа.

6.2.2. Сажетак налаза претклиничких испитивања који имају потенцијалну клиничку важност, као и налаза из клиничких испитивања.

6.2.3. Сажетак познатих ризика и користи за испитанике, уколико их има.

6.2.4. Опис и оправданост начина примене, дозирања, режима дозирања и дужине терапије.

6.2.5. Изјава да ће се испитивање спроводити уз поштовање протокола, Добре клиничке праксе и прописа који се примењују.

6.2.6. Опис популације која ће бити укључена у испитивање.

6.2.7. Референце из литературе и подаци значајни за испитивање који потврђују рационалну основу за испитивање.

6.3. Циљеви и сврха испитивања

Детаљан опис циљева и сврхе испитивања.

6.4. План испитивања

Научни интегритет испитивања и веродостојност података добијених испитивањем битно зависе од плана испитивања. Опис плана испитивања обухвата:

6.4.1. Детаљан опис примарних и секундарних циљева, уколико постоје, које треба да се мере током испитивања;

6.4.2. Опис врсте, односно дизајна клиничког испитивања (нпр. двоструко слепо, плацебо контролисано, паралелно дизајнирано) и шематски дијаграм плана испитивања, поступака и фаза;

6.4.3. Опис мера предузетих за смањење, односно избегавање пристрасности, укључујући: - рандомизацију, - слепост;

6.4.4. Опис терапије, дозе и дозног режима испитиваног производа. Такође, треба да се укључи опис дозних облика, паковања и обележавања испитиваног производа;

6.4.5. Очекивано трајање учешћа испитаника и опис и дужину свих периода испитивања, укључујући и период праћења ако је предвиђен;

6.4.6. Опис појединачних правила за обуставу или критеријума за прекид испитивања за поједине испитанике, делове испитивања или целокупно испитивање;

6.4.7. Поступци за вођење документације о испитиваном производу, односно испитиваним производима, укључујући плацебо и компаративни лек, уколико их има;

6.4.8. Чување шифри за рандомизацију и поступака за разоткривање шифри;

6.4.9. Идентификација оних података који треба директно да се уносе у тест листе (нпр. без претходног писаног или електронског записа) и података који ће да се сматрају изворним подацима.

6.5. Избор и искључивање испитаника

6.5.1. Критеријуми за укључивање испитаника.

6.5.2. Критеријуми за неукључивање испитаника.

6.5.3. Критеријуми за искључивање испитаника, односно завршетак терапије испитиваним производом, односно испитиваном терапијом и посебни поступци:

1) када и како се искључује испитаник из испитивања, односно терапије испитиваним производом;

2) врста потребних података о искљученим испитаницима и временски рок за њихово прикупљање;

3) да ли и како треба да се замене испитаници;

4) период праћења за испитанике искључене из терапије испитиваним производом, односно терапијом.

6.6. Терапија испитаника

6.6.1. Терапија која ће да се примени, укључујући називе свих производа, дозе, режиме дозирања, начине примене и терапијски период, као и периоде праћења испитаника за сваки испитивани производ, терапијску групу.

6.6.2. Дозвољена медикација, односно терапија (укључујући ургентну терапију) и она која није дозвољена пре, односно током испитивања.

6.6.3. Поступци за праћење придржавања плана испитивања од стране испитаника.

6.7. Процена ефикасности

- 6.7.1. Утврђивање параметара ефикасности.
- 6.7.2. Методе и временски период за процену, бележење и анализу параметара ефикасности.

6.8. Процена безбедности

- 6.8.1. Утврђивање параметара безбедности.
- 6.8.2. Методе и временски период за процену, регистровање и анализу параметара безбедности.
- 6.8.3. Поступци за подстицање извештавања о нежељеним догађајима и придруженим обољењима, као и поступци за њихово регистровање и пријављивање.
- 6.8.4. Начин и дужина периода праћења испитаника после нежељеног догађаја.

6.9. Статистички подаци

- 6.9.1. Опис статистичких метода које ће се применити, укључујући и време за било коју планирану међуанализу.
- 6.9.2. Број испитаника планираних за укључивање у испитивање. Код мултицентричних испитивања треба да се наведе број испитаника планираних за укључивање у сваком центру у коме ће се вршити испитивање. Разлог за избор одређене величине узорка, односно броја испитаника, укључујући утицај на значај испитивања и клиничку оправданост.
- 6.9.3. Степен значаја који ће се користити.
- 6.9.4. Критеријуми за завршетак испитивања.
- 6.9.5. Поступак за објашњење недостатака, неискоришћених и лажних података.
- 6.9.6. Поступци за пријављивање било ког одступања од оригиналног статистичког плана (било које одступање од оригиналног статистичког плана треба да се опише и образложи у протоколу, односно завршном извештају).
- 6.9.7. Избор испитаника за укључивање у анализе (нпр. сви рандомизовани испитаници, испитаници третирани испитиваним дозама, сви погодни испитаници, процењиви испитаници).

6.10. Директан приступ изворним подацима, односно документима

Спонзор треба да обезбеди да у протоколу или другом писаном документу буде назначено да ће истраживачи, односно установе да дозволе мониторинг датог испитивања, одит, разматрање од стране Етичког одбора и инспекције од стране надлежних власти, обезбедивши директан приступ изворним подацима, односно документима.

6.11. Обезбеђење квалитета и контрола квалитета

6.12. Етички аспекти испитивања

Опис етичких разматрања у вези са клиничким испитивањем.

6.13. Руковање подацима и чување документације

6.14. Финансије и осигурање

Начин финансирања и осигурања треба да се наведе само уколико нису наведени у посебном уговору.

6.15. Политика објављивања

Договор о објављивању резултата испитивања треба да се наведе само уколико није наведен у посебном уговору.

6.16. Прилози

ПАЖЊА: С обзиром да су протокол и извештај клиничког испитивања, односно студије у блиској вези, додатне информације могу да се нађу у ICH Начелима за структуру и садржај извештаја клиничког испитивања.

7. Брошура за истраживача

7.1. Увод

Брошура за истраживача је компилација клиничких и претклиничких података о испитиваном производу који су важни за клиничко испитивање на људима. Њена сврха је да пружи истраживачу и другим појединцима укљученим у испитивање информације које ће им омогућити лакше схватање основа за испитивање, олакшати поштовање плана испитивања, разјаснити многе кључне ставке протокола као што су дозе, режим дозирања, начин примене и поступци за контролу безбедности испитивања. Брошура за истраживача такође пружа бољи увид у клиничку обраду испитаника током клиничког испитивања. Информације треба да се дају сажето, једноставно, објективно и уједињено како би клиничару или потенцијалном истраживачу било могуће да их разуме и створи своју сопствену, непристрасну оцену исправности предложеног испитивања на основу процене односа ризика и користи. Из тог разлога, уопштено, у изради брошуре за истраживача треба да учествује медицински квалификована особа, али садржај треба да буде одобрен од медицинског стручњака из области на коју се подаци односе.

Ове смернице утврђују минимум информација које треба да се укључе у брошуру за истраживача и дају сугестије за њен изглед. Може се очекивати да ће тип и обим доступних информација да варира зависно од степена развоја испитиваног производа. Ако се испитивани производ налази у промету и ако су његове фармаколошке особине опште познате лекарима, није потребна обимна брошура за истраживача. Уколико надлежне власти дозволе, брошура са основним информацијама о испитиваном производу и текст упутства за употребу лека могу да буду одговарајуће алтернативе једно другом, под условом да садрже важеће, обимне и детаљне информације о свим аспектима испитиваног производа који могу да буду значајни истраживачу. Уколико се испитује нова употреба испитиваног производа који има дозволу за промет (нпр. нова индикација), треба да се припреми брошура за истраживача специфична за ту нову употребу. Брошура за истраживача треба да се прегледа најмање једанпут годишње и да се ревидира, уколико је потребно да се усагласи са спонзорским писаним процедурама. Чешћа контрола може да буде потребна зависно од стадијума развоја и брзине пристизања нових значајних информација. Међутим, у складу са Добром клиничком праксом, нове значајне информације могу да буду толико важне, да пре укључивања у ревидирану брошуру за истраживача треба да се размотре са истраживачима и Етичким одбором, као и са надлежним властима.

Уопштено, дужност спонзора је да истраживачима стави на располагање ажурирану брошуру за истраживача, а истраживачи су дужни да ажурирану брошуру за истраживача доставе одговорном Етичком одбору. У случају испитивања које спонзорише истраживач, спонзор-истраживач треба да утврди да ли брошуру може да добије од произвођача. Уколико испитивани производ обезбеђује спонзор-истраживач, тада он треба да обезбеди неопходне информације особљу које спроводи испитивања. У случајевима када није практично да се припрема брошура за истраживача, спонзор-истраживач треба да

обезбеди, као замену, проширен уводни део протокола који садржи бар текуће податке описане у овим смерницама.

7.2. Опште одредбе

Брошура за истраживача треба да садржи:

7.2.1. Насловну страну

На насловној страни треба да се наведе име спонзора, испитиваног производа (тј. истраживачки број, хемијско име, генерички назив - ИНН, заштићено име ако постоји, а правно је могуће) и датум издавања брошуре. Наводи се и број до тада важеће брошуре, датум и број издања које се замењује. Пример за насловну страну брошуре за истраживача је приказан у прилогу 1 (видети 7.4).

7.2.2. Изјаву о поверљивости

Спонзор може по жељи да укључи изјаву којом упућује истраживача да брошуру за истраживача сматра поверљивим документом и да је користи за информисање искључиво истраживачког тима, као и за достављање Етичком одбору и надлежним властима.

7.3. Садржај брошуре за истраживача

Брошура треба да садржи и следећа поглавља, документована доступним подацима из литературе:

7.3.1. Садржај - приказан је у прилогу 2 (видети 7.5).

7.3.2. Сажетак

Треба дати кратак сажетак (по могућству до две стране) наводећи доступне значајне физичке, хемијске, фармацеутске, фармаколошке, токсиколошке, фармакокинетичке, метаболичке и доступне клиничке податке релевантне стадијуму клиничког развоја испитиваног производа.

7.3.3. Увод

Кратко уводно поглавље треба да садржи хемијско име (генерички назив - ИНН, заштићено име, ако постоји) испитиваног производа, све активне састојке, фармаколошку групу испитиваног производа и очекиван положај у оквиру групе (нпр. предности), рационалну основу за спровођење истраживања са испитиваним производом и предвиђену профилактичку, терапијску или дијагностичку индикацију. Коначно, уводно поглавље треба да постави општи приступ који треба следити при процени испитиваног производа.

7.3.4. Физичко-хемијске, фармацеутске особине и формулација

Треба да се наведе опис супстанције испитиваног производа (укључујући хемијску, односно структурну формулу) и кратак сажетак о значајним физичко-хемијским и фармацеутским особинама.

Да би се омогућило преузимање одговарајућих мера безбедности током клиничког испитивања, треба да се наведе и образложи опис формулације (а), односно формулација које ће да се користе, укључујући ексципијенсе уколико је то клинички значајно. Треба да се да упутство за чување и руковање одређеним фармацеутским облицима.

Треба да се наведе свака структурна сличност са другим познатим препаратима.

7.3.5. Претклиничка испитивања

У виду сажетка треба да се наведу резултати свих значајних претклиничких фармаколошких, токсиколошких, фармакокинетичких, метаболичких студија испитиваног производа. У сажетку треба да се објасни коришћена методологија, резултати и разматрање значајних налаза о испитиваном производу и могући неповољни и ненамеравани ефекти код људи.

Уколико су применљиве и познате, односно доступне, информације могу да укључе и следеће:

- врсте експерименталних животиња на којима је спроведено претклиничко испитивање;

- број и пол животиња у свакој групи;
- јединицу дозе (нпр. mg/kg);
- дозни интервал;
- начин примене;
- дужину примене;
- информације о системској расподели;
- дужину периода праћења после терапије;
- резултате, укључујући следеће аспекте:
 - природу и фреквенцију фармаколошких или токсиколошких реакција,
 - степен или интензитет фармаколошких или токсиколошких реакција,
 - време повлачења реакција,
 - реверзибилност реакција,
 - трајање ефекта,
 - однос дозе и ефекта.

У циљу боље прегледности, пожељно је да се подаци прикажу табеларно.

У следећим поглављима треба да се размотре најважнији налази из студија, укључујући уочене ефекте при примењеним дозама, могућу применљивост код људи и сваки други аспект који ће да се проучава на људима. Уколико је могуће, треба да се упореде резултати примене ефикасних и нетоксичних доза код исте животињске врсте (тј. да се размотрити терапијски индекс). Треба да се истакне релевантност свих информација при планирању дозирања код људи. Увек када је могуће, дозирање треба да се врши на бази нивоа у крви/ткиву, а не на бази mg/kg.

1) Претклиничка фармакологија

Треба да се укључи сажетак фармаколошких аспеката испитиваног производа, а где постоји, значајних метаболичких студија на животињама. Овакав сажетак треба да садржи студије на основу којих може да се процени потенцијално терапијско дејство (нпр. начин деловања испитиваних производа, везивање за рецепторе и специфичност), као и оне којима може да се процени безбедност (нпр. резултате посебних испитивања за процену фармаколошких дејстава, ван оних у којима се намерава постизање терапијских ефеката).

2) Фармакокинетика и метаболизам испитиваног производа код животиња

Треба да се да сажетак фармакокинетике, биолошке трансформације и дистрибуције испитиваног производа код свих испитиваних врста. При разматрању резултата треба да се узме у обзир ресорпција и локална и системска биорасположивост испитиваног производа и његових метаболита, као и њихова веза са фармаколошким и токсиколошким налазима добијеним из експеримената на животињским врстама.

3) Токсикологија

У сажетку треба да се опишу токсични ефекти из значајних студија спроведених на различитим животињским врстама и то тако да садржи следеће:

- појединачну дозу;
- поновљену дозу;
- канцерогеност;
- посебна испитивања као што су изазивање иритација и алергијски потенцијал;
- репродуктивна токсикологија;
- генотоксичност (мутагеност).

7.3.6. Деловање код људи

Треба да се детаљно наведу познати ефекти испитиваног, односно испитиваних производа код људи, укључујући информације о фармакокинетички, метаболизму, фармакодинамици, односу дозе и ефекта, безбедности, делотворности и осталим фармаколошким дејствима. Кад је могуће, треба да се наведе сажетак сваког комплетираних клиничког испитивања као и информације о резултатима другачије употребе од оне намењене у клиничком испитивању, као што су искуства са тржишта из земаља где је лек стављен у промет.

1) Фармакокинетика и метаболизам испитиваног производа код људи

Уколико су доступни, треба да се да сажетак података о фармакокинетици испитиваног производа, укључујући следеће:

- фармакокинетику (укључујући, ако је могуће, ресорпцију, метаболизам, везивање за протеине плазме, расподелу и елиминацију);
- биорасположивост испитиваног производа (апсолутну, односно релативну, уколико је могуће) за различите дозне облике;
- посебне популационе подгрупе (нпр. према полу, старости, оштећењу функција одређених органа);
- интеракције (нпр. интеракције производ - производ и утицаји хране);
- остале фармакокинетичке податке (нпр. резултате испитивања спроведених у оквиру различитих популационих група током клиничких испитивања).

2) Безбедност и ефикасност

Треба да се наведе сажетак информација о безбедности, фармакодинамским ефектима и делотворности (и метаболизму, уколико је потребно) испитиваног, односно испитиваних производа, као и информације о дозној зависности ефекта, добијене у претходним испитивањима код људи (здрави добровољци, односно пацијенти). Треба да се размотри могући значај ових информација. У случају када су комплетирана бројна клиничка испитивања, јасна презентација података из неколико испитивања се може постићи употребом сажетка о безбедности и делотворности по подгрупама или индикацијама. Заједнички табеларни приказ нежељених реакција на испитивани производ из свих клиничких испитивања (укључујући и она за све испитиване индикације) може бити врло значајан. Треба да се размотре важне разлике које се јављају у вези узрока, односно инциденце нежељене реакције на испитивани производ код различитих индикација или подгрупа. Брошура за истраживача треба да обезбеди опис могућих ризика и нежељених реакција на испитивани производ који се могу предвидети на основу ранијих искустава са производом који се испитује и са сродним производима. Треба да се наведу упозорења или посебне мере које треба да се предузму као део испитиване употребе производа.

3) Искуство са тржишта

Треба да се наведу земље у којима је испитивани производ добио дозволу за стављање у промет. Било која значајна информација добијена са тржишта треба да се резимира (нпр. формулације, дозирање, начин примене и нежељена реакција на производ). У брошури за истраживача такође треба да се наведу све земље у којима није добијено одобрење, односно регистрација испитиваног производа или је лек повучен из промета, односно укинута регистрација.

7.3.7. Сажетак података и упутства истраживачу

Ово поглавље треба да садржи свеобухватно разматрање претклиничких и клиничких података, као и информације из различитих извора о другачијим аспектима испитиваног производа, ако је могуће. Истраживачу се тако обезбеђује најрелевантнија презентација доступних података, уз процену утицаја ових информација на будућа клиничка испитивања.

Када постоје, треба да се размотре објављени подаци о сродним производима. То може да помогне истраживачу да предвиди нежељене реакције на испитивани производ или друге проблеме у клиничком испитивању.

Циљ овог поглавља је да истраживачу обезбеди јасно схватање о могућим ризицима и нежељеним реакцијама на испитивани производ, као и посебним тестовима, запажањима и мерама опреза које могу да буду потребне током клиничког испитивања. Ова схватања треба да буду заснована на постојећим физичким, хемијским, фармацеутским, фармаколошким, токсиколошким и клиничким информацијама о испитиваном производу. Треба да се обезбеди упутство истраживачу како да препозна и третира могуће случајеве предозирања и нежељене реакције на испитивани производ на основу ранијих искустава код људи и фармакологији испитиваног производа.

ПРИЛОГ 1:

ПРИМЕР ЗА НАСЛОВНУ СТРАНУ БРОШУРЕ ЗА ИСТРАЖИВАЧА

Спонзор:
Производ:
Истраживачки број:
Име(на): хемијско, генеричко (ако има),
заштићено(а) имена (по жељи спонзора)
Број едиције брошуре за истраживача:
Датум издавања брошуре:
Број претходне верзије брошуре:
Датум издавања претходне верзије брошуре:

ПРИЛОГ 2:

ПРИМЕР ЗА САДРЖАЈ БРОШУРЕ ЗА ИСТРАЖИВАЧА

Изјава о поверљивости (опционо)
Схема са потписима (опционо)
Садржај
Сажетак
Увод
Физичко-хемијске, фармацеутске особине и формулације
Претклиничка испитивања
Претклиничка фармакологија
Фармакокинетика и метаболизам код животиња
Токсикологија
Деловање код људи
Фармакокинетика и метаболизам код људи
Безбедност и ефикасност
Искуства са тржишта
Сажетак података и упутства истраживачима
Референце: 1) публикације
2) извештаји
Референце, уколико постоје, треба да се сложе на крају сваког поглавља.
Прилози (ако их има).

8. Основна документација за спровођење клиничког испитивања

8.1 Увод

Основни документи су они документи који појединачно и збирно омогућавају процену спровођења испитивања и квалитет података који се добију кроз клиничко испитивање. Ова документација служи да се покаже да су истраживач, спонзор и монитор поштовали Добру клиничку праксу и важеће прописе.

Основни документи, такође имају и друге важне улоге. Правовремено попуњавање ових докумената од стране истраживача и спонзора веома много значи за успешно спровођење испитивања од стране истраживача, спонзора и монитора. Ови документи су предмет независних оцењивача (одита) или одговарајућих надлежних органа, као део процеса којим се потврђује валидност испитивања и интегритет сакупљених података.

У поглављима 8.2, 8.3. и 8.4. наводе се листе основних докумената. Документи су груписани у три групе према стадијуму испитивања у ком се формирају:

- 1) пре започињања испитивања,
- 2) током спровођења испитивања;
- 3) после завршетка или прекида испитивања.

Наводи се и сврха сваког документа, место где ће документ да се чува; у центру испитивања, код спонзора или на оба места.

Основни документи треба да се формирају на почетку испитивања и треба да се чувају у центру испитивања и код спонзора. Клиничко испитивање може да се заврши само ако је монитор прегледао документацију истраживача, односно установе и спонзора и потврдио да се сва неопходна документација чува на одговарајућим местима.

Неки или сви документи наведени у овим смерницама треба да буду доступни одиту од стране спонзора или инспекцији од стране надлежних власти.

8.2. Пре почетка клиничког испитивања

Током фазе планирања испитивања, потребно је да се документи, наведени у доле приказаној табели, формирају пре формалног почетка испитивања.

Број	Назив документа	Сврха	Место чувања	
			Истраживач - Установа	Спонзор
8.2.1	Брошура за истраживача	Документовати да су одговарајуће научне информације у вези испитиваног производа обезбеђене истраживачу	X	X
8.2.2	Потписан протокол са амандманима и примерак тест листе	Документовати договор истраживача и спонзора око протокола/амандмана и тест листа	X	X
8.2.3	Информације испитаницима: - пристанак испитаника (укључујући све применљиве преводе) - све друге писане информације - огласи за регрутовање испитаника	Документовати информисани пристанак Документовати да ће се испитаницима пружити одговарајуће писане информације (садржај и стил) како би се подржала њихова способност да дају пун информисани пристанак Документовати да су мере регрутације одговарајуће	X X	X
8.2.4	Финансијски аспекти клиничког испитивања	Да се документује финансијски уговор између истраживача/установе	X	X

		и спонзора за истраживање		
8.2.5	Осигурање (где је неопходно)	Документовати компензацију испитаницима у случају оштећења везаних за испитивање	X	X
8.2.6	Потписани уговор између учесника, нпр. - истраживач-установа и спонзор - истраживач-установа и УИО - спонзор и УИО - спонзор и власти (ако треба)	Документовати уговоре	X X X	X X X X
8.2.7	Датирано позитивно мишљење Етичког одбора на: - протокол и амандмане - тест листу (ако треба) - информисани пристанак - и било које друге писане информације обезбеђене за испитанике - огласе за регрутацију испитаника (ако се користе) - компензације (ако се користе) - друго	Документовати да је испитивање разматрао Етички одбор и да је дао одобрење, односно повољно мишљење. Да се идентификује верзија, број и датум сваког документа.	X	X
8.2.8	Састав Етичког одбора	Документовати да је Етички одбор конституисан у складу са Добром клиничком праксом	X	X (ако треба)
8.2.9	Дозвола/пријава надлежних органа	Документовати одговарајућу дозволу надлежних органа добијену пре започињања испитивања и која је у складу са прописима који се примењују	X (ако треба)	X (ако треба)
8.2.10	Биографија и други документи о квалификацији главног истраживача/субистраживача	Документовати квалификацију и способност испитивача да спроведе испитивање	X	X
8.2.11	Референтне вредности медицинских/лабораторијских/техничких процедура и тестова из протокола	Да се документују вредности и распони тестова	X	X

8.2.12	Медицинске/лабораторијске/ техничке процедуре/тестови - сертификати или - акредитација или - утврђена контрола квалитета, односно спољна контрола - валидације (ако треба)	Документовати компетентност установе да спроведе тестове и да подржи веродостојност резултата	X (ако треба)	X
8.2.13	Примерак налепнице која се ставља на испитивани производ	Документовати сагласност са одговарајућим прописима за обележавање и да су обезбеђене одговарајуће инструкције за испитанике	X	
8.2.14	Инструкције за руковање леком који се испитује и осталим материјалом везаним за клиничко испитивање (ако није описано у протоколу и Брошури за истраживача)	Документовати неопходне инструкције да се осигура правилно складиштење, паковање, издавање, повлачење испитиваног производа и осталог материјала у вези са испитивањем	X	X
8.2.15	Белешке о транспорту испитиваног производа и осталог материјала у вези са испитивањем	Документовати датум транспорта , бројеве шаржи и методе транспорта испитиваног производа и осталог материјала, на начин који дозвољава праћење броја шарже испитиваног производа, преглед услова транспорта и броја узорака.	X	X
8.2.16	Сертификат анализе лека који се испитује	Документовати идентитет, чистоћу и јачину испитиваног производа	X	
8.2.17	Процедура за декодирање код слепих испитивања	Документовати како се, у случају хитности, открива идентитет испитиваног производа без откривања слепости	X	X (ако треба и на другом месту)

		за остале испитанике		
8.2.18	Главни рандомизациони лист	Документовати метод рандомизације за испитивану популацију		X (ако треба и на другом месту)
8.2.19	Извештај монитора пре почетка испитивања	Документује да је место испитивања одговарајуће (може се комбиновати са 8.2.20)	X	
8.2.20	Извештај монитора на почетку испитивања	Документовати да су процедуре у испитивању прегледане од стране истраживача и његових сарадника (може се комбиновати са 8.2.19).	X	X

8.3. Током спровођења клиничког испитивања

Уз већ поменуте документе, следећи документи, приказани у доле наведеној табели, треба да се оформе током клиничког испитивања као доказ да су све нове информације документоване и приказане.

Број	Назив документа	Сврха	Место чувања	
			Истраживач - Установа	Спонзор
8.3.1	Измене и допуне Брошуре за истраживача	Документовати да је истраживач на време информисан о свим релевантним информацијама пошто су постале доступне	X	X
8.3.2	Ревизије на: - протокол/амандман/е - тест листе - информисани пристанак - информације за испитаника - огласе за регрутацију пацијената (ако се користе)	Документовати измене наведених докумената у испитивању	X	X
8.3.3	Датирано одобрење/ позитивно мишљење Етичког одбора на: - амандмане протокола - ревизије (информисаног	Документовати амандман/е, односно ревизије прегледане од стране Етичког одбора и да је о њима донето	X	X

	пристанка и било које информације обезбеђене пацијенту, огласа) - друге документе - извештај о праћењу испитивања	позитивно мишљење. Да се утврди број, верзија и датум сваког документа		
8.3.4	Дозвола/пријава надлежних органа где се захтева за: - амандман на протокол и друга документа	Документовати усклађеност са прописима који се примењују	X (ако треба)	X
8.3.5	CV за нове истраживаче и коистраживаче	(види 8.2.10.)	X	X
8.3.6	Ажуриране нормалне вредности /распони за медицинске/ лабораторијске/техничке процедуре/тестове који су укључени у протокол	Документовати да се нормалне вредности и распони ревидирају током периода испитивања (види 8.2.11.)	X	X
8.3.7	Ажуриране медицинске /лабораторијске/техничке процедуре/тестови - сертификати; или - акредитације; или - утврђена контрола квалитета, односно екстерна контрола квалитета - дуге валидације (ако треба)	Документовати да се тестови одржавају адекватним током периода испитивања (види 8.2.12.)	X (ако треба)	X
8.3.8	Документација о испитиваном производу и транспорту материјала везаних за испитивање	(види 8.2.15.)	X	X
8.3.9	Сертификати анализе за нове серије испитиваног производа	(види 8.2.16.)	X	
8.3.10	Извештаји о посети монитора	Документовати посете и налазе монитора у центру испитивања	X	
8.3.11	Остале одговарајуће комуникације са центром испитивања: - писма - белешке са састанака - белешке телефонских разговора	Документовати уговоре или значајне разговоре у вези са спровођењем испитивања, непридржавањем протокола, извештавањем о нежељеним догађајима итд.	X	X
8.3.12	Потписани информисани пристанци	Документовати да је пристанак добијен у	X	

		складу са Добром клиничком праксом и протоколом и да је датиран пре започињања укључивања испитаника у испитивање. Такође, документовати да је директан приступ дозвољен		
8.3.13	Изворни документи	Документовати постојање испитаника и интегритет сакупљених података, укључујући оригинална документа у вези за испитивањем, медицинском терапијом и историјом болести	X	
8.3.14	Потписана, датирана и испуњена тест листа	Документовати да је истраживач или овлашћени члан истраживачког тима потврдио записе у тест листи	X (копија)	X (оригинал)
8.3.15	Документација о изменама у тест листи	Документовати све измене/додатке или корекције у тест листи, као и да су парафиране и датиране	X (копија)	X (оригинал)
8.3.16	Обавештење истраживача спонзору о озбиљном нежељеном догађају и одговарајући извештаји	Документовати обавештење истраживача спонзору о озбиљном нежељеном догађају и одговарајуће извештаје у складу са 4.11.	X	X
8.3.17	Обавештење спонзора и/или истраживача, где је применљиво, надлежним органима, односно Етичком одбору о неочекиваним озбиљним нежељеним реакцијама и другим информацијама у вези безбедности	Документовати обавештење спонзора, односно истраживача, где је применљиво, надлежним органима, односно Етичком одбору о неочекиваним озбиљним нежељеним догађајима и другим информацијама у вези безбедности у складу са 5.17. и 4.11.1. и другим информацијама везаним за безбедност у складу са 5.16.2.	X (ако треба)	X
8.3.18	Обавештење спонзора истраживачу/има о	Документовати обавештење спонзора	X	X

	информацијама везаним за безбедност	истраживачима у вези безбедности у складу са 5.16.2.		
8.3.19	Периодични или годишњи извештаји Етичком одбору и надлежним органима о безбедности	Документовати достављање периодичних извештаја Етичком одбору у складу са 4.10. и надлежним органима у складу са 5.17.3.	X	X (ако треба)
8.3.20	Листа за одабир (скрининг) испитаника	Документовати идентификацију испитаника који су одабрани за скрининг пре почетка испитивања	X	X (где је потребно)
8.3.21	Листа за идентификацију испитаника	Документовати да истраживач/установа чува у тајности сва имена испитаника као и додељен број под којим су укључени у испитивање и да дозвољава истраживачу/установи да открије идентитет испитаника	X	
8.3.22	Листа за укључене испитанике	Документовати хронолошко укључивање испитаника, као и додељени број у испитивању	X	
8.3.23	Листа са бројним стањем испитиваног производа	Документовати да је испитивани производ коришћен у складу са протоколом	X	X
8.3.24	Листа са потписима	Документовати потписе и иницијале свих особа које имају право на унос и/или корекцију података у тест листи	X	X
8.3.25	Белешке о чувању биолошког материјала испитаника	Да се документује место чувања и идентификација чуваног биолошког материјала уколико би било потребно поновити анализе.	X	X

8.4. После завршетка или прекида испитивања

После завршетка или прекида испитивања, сва документација из одељака 8.2. и 8.3. треба да се чува, као и документација наведена у доле приказаној табели:

Број	Назив документа	Сврха	Место чувања	
			Истраживач - Установа	Спонзор
8.4.1	Листа са бројним стањем испитиваног производа у центру испитивања	Документовати да је испитивани производ коришћен у складу са протоколом, да је достављен у центар испитивања, подељен испитаницима, враћен од стране испитаника и враћен спонзору	X	X
8.4.2	Документ о уништењу/уклањању лека који се испитује	Документовати да је испитивани производ који није искоришћен, уништен од стране спонзора или установе	X (ако је уништен у установи)	X
8.4.3	Листа са идентификационим шифрама испитаника	Да омогући идентификацију свих укључених субјеката у испитивање у случају потребе. Листу је потребно чувати у тајности у договореном временском периоду	X	
8.4.4	Доказ о извршеном одиту	Документовати да је одит изведен	X	
8.4.5	Извештај монитора о завршетку испитивања	Документовати да су све активности у испитивању завршене и да се копије основних докумената чувају у одговарајућим фајловима	X	
8.4.6	Терапијске групе и документација о декодирању	Враћена спонзору да документује ако је дошло до декодирања	X	
8.4.7	Завршни извештај истраживача упућен Етичком одбору (ако је потребно) и ако је потребно надлежним органима	Документовати завршетак испитивања	X	
8.4.8	Завршни извештај о клиничком испитивању	Документовати резултате и интерпретацију испитивања	X (ако треба)	X

9. Завршна одредба

Ове смернице објавити у "Службеном гласнику Републике Србије".

Број 110-00-60/2008-03

У Београду, 11. марта 2008. године

Министар,
проф. др Томица Милосављевић, с.р.

Претходни део