

SMERNICE

DOBRE KLINIČKE PRAKSE

("Sl. glasnik RS", br. 108/2017)

UVOD

Dobra klinička praksa u kliničkom ispitivanju (Good Clinical Practice, GCP) predstavlja međunarodni etički i naučni standard kvaliteta za planiranje, sprovođenje, evidentiranje i izveštavanje o ispitivanjima koja uključuju učešće ljudskih ispitanika. Usaglašenost sa ovim standardima obezbeđuje javnu garanciju da su prava, sigurnost i dobrobit ispitanika zaštićeni i u skladu sa principima proisteklim iz Helsinške deklaracije i da su podaci iz kliničkog ispitivanja verodostojni.

Cilj ovih smernica je da obezbede jedinstven standard za Evropsku uniju (EU), Japan i Sjedinjene Američke Države radi olakšavanja međusobnog prihvatanja kliničkih podataka od strane nadležnih organa.

Smernice su razvijene uzimajući u obzir postojeće dobre kliničke prakse Evropske unije, Japana i Sjedinjenih Američkih Država, kao i onih u Australiji, Kanadi, nordijskim zemljama i Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO).

Ove smernice treba da se slede prilikom generisanja podataka iz kliničkog ispitivanja namenjenih za podnošenje nadležnim organima.

Principi ustanovljeni u ovim smernicama takođe se mogu primeniti na druga klinička ispitivanja koja mogu imati uticaj na sigurnost i dobrobit ispitanika.

DODATAK

Od razvoja smernice ICH GCP-a, skale, složenost i troškovi kliničkih ispitivanja su porasli. Evolucije u tehnologiji i procesima upravljanja rizikom nude nove mogućnosti za povećanje efikasnosti i fokusiranje na relevantne aktivnosti. Kada je originalni ICH E6 (R1) tekst pripremljen, klinička ispitivanja su u velikoj meri izvođena na procesu baziranom na papiru. Napredak u korišćenju elektronskog snimanja podataka i izveštavanja olakšava implementaciju drugih pristupa. Na primer, centralizovani monitoring sada može ponuditi veću prednost širem spektru ispitivanja nego što je predloženo u originalnom tekstu. Stoga je ova smernica izmenjena da podstakne implementaciju unapređenih i efikasnijih pristupa dizajniranju kliničkog ispitivanja, sprovođenju, nadzoru, evidentiranju i izveštavanju dok se i dalje obezbeđuje zaštita ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja. Standardi koji se odnose na elektronske zapise i osnovne dokumente koji imaju za cilj povećanje kvaliteta i efikasnosti kliničkog ispitivanja takođe su ažurirani.

Ova smernica treba da bude korišćena zajedno sa drugim ICH smernicama relevantnim za sprovođenje kliničkih ispitivanja (npr. E2A (upravljanje kliničkim podacima o sigurnosti), E3 (izveštavanje o kliničkom ispitivanju), E7 (gerijatrijska populacija), E8 (opšte razmatranje za klinička ispitivanja), E9 (statistički principi) i E11 (pedijatrijska populacija)).

Integrirani dodatak ove ICH GCP smernice daje jedinstveni standard za Evropsku uniju, Japan, Sjedinjene države, Kanadu i Švajcarsku kako bi se olakšalo međusobno prihvatanje podataka iz kliničkih ispitivanja od strane nadležnih organa. U slučaju bilo kakvog sukoba između teksta E6 (R1) i teksta E6 (R2) tekst sa dodatkom, dopuna E6 (R2) treba da ima prioritet.

1. REČNIK

1.1. Neželjena reakcija na lek (Adverse Drug Reaction, ADR)

U kliničkom iskustvu pre odobravanja novog leka ili nove primene leka, posebno ako terapijska(e) doza(e) nisu utvrđene: svi štetni i neželjeni odgovori na lek koji se odnose na bilo koju dozu smatraju se neželjenim reakcijama. Fraza odgovori na lek znači da je uzročna veza između leka i neželjenog događaja barem razumna mogućnost, npr. veza ne može biti isključena.

Što se tiče lekova u prometu: odgovor na lek koji je štetan i neželjen i koji se javlja u dozama koje se normalno koriste kod čoveka za profilaksu, dijagnozu ili terapiju bolesti ili za modifikaciju fiziološke funkcije

(videti ICH smernicu za Upravljanje podacima o kliničkoj sigurnosti: definicije i standardi za ubrzano izveštavanje).

1.2. Neželjeni događaj (Adverse Event, AE)

Bilo koja nepopravljiva medicinska pojava kod pacijenta ili subjekta u kliničkom ispitivanju na kome je primenjen lek i koji ne mora nužno imati uzročnu vezu sa ovim tretmanom. Neželjeni događaj (AE) stoga može biti bilo koji nepovoljni i neželjeni znak (uključujući i abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest koja je privremeno povezana sa upotrebom (ispitivanog) leka, bez obzira da li je povezano sa (ispitivanim) lekom (pogledajte ICH Smernice za upravljanje podacima o kliničkoj sigurnosti: Definicije i standardi za ubrzano izveštavanje).

1.3. Amandmani protokola

Pogledati amandmane protokola.

1.4. Primenjivi regulatorni zahtev(i)

Svaki zakon(i) i propis(i) koji se odnose na sprovođenje kliničkih ispitivanja ispitivanih proizvoda.

1.5. Odobrenje (u vezi sa Institucionalnim odborom za pregled)

Potvrda od strane Institucionalnog odbora za pregled da je kliničko ispitivanje pregledano i da može da se sprovedi u ustanovi koja je mesto ispitivanja u skladu sa odredbama ovog odbora, ustanove, kao i smernicama GCP primenjivim regulatornim zahtevima.

1.6. Odit

Sistematska i nezavisna procena aktivnosti i dokumenata kliničkog ispitivanja sa ciljem da se utvrdi da li je ispitivanje sprovedeno, podaci beleženi, analizirani i da li je o njima tačno izveštavano u skladu sa protokolom, SOPs sponzora, GCP i primenjivim regulatornim zahtevom(ima).

1.7. Sertifikat o oditu

Deklaracija o potvrđivanju oditora da je odit izvršen.

1.8. Izveštaj o oditu

Pismena evaluacija oditora sponzora o rezultatima odita.

1.9. Odit ispitivanja

Dokumentacija koja dozvoljava rekonstrukciju sleda događaja.

1.10. Zaslepljivanje/Maskiranje

Procedura kojom se obezbeđuje da jedna ili više strana u ispitivanju nema uvid u terapijski(e) zadatak(tke)je. Jednostruko-zaslepljen pristup znači da ispitanik(ci) nemaju uvid, a dvostruko-zaslepljen, po pravilu, nemaju ispitanik(ci), istraživač(i), monitor i u određenim slučajevima ni analitičar(i) podataka nemaju uvid u terapijski(e) zadatak(tke).

1.11. Obrazac izveštaja o slučajevima (Case Report Form CRF)

Štampani, optički ili elektronski dokument posebno za svakog ispitanika, dizajniran da evidentira sve informacije koje se zahtevaju protokolom, radi prijavljivanja sponzoru.

1.12. Kliničko ispitivanje/Studija

Svako ispitivanje koje se vrši na ljudima s ciljem utvrđivanja ili potvrđivanja kliničkih, farmakoloških, farmakodinamskih dejstava ispitivanog(ih) leka(ova), identifikovanja svake ADR na jedan ili više ispitivanih lekova, s ciljem ispitivanja resorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja leka(ova), kao i utvrđivanja sigurnosti, odnosno efikasnosti leka. Termini kliničko ispitivanje i klinička studija su sinonimi.

1.13. Izveštaj o kliničkom ispitivanju/Izveštaj o studiji

Pisani dokument o ispitivanju/studiji svih terapijskih, profilaktičkih ili dijagnostičkih agenasa sprovedenih na ljudima u kome su navedeni objedinjeni klinički i statistički značajni podaci, nalazi i analize dobijenih rezultata ispitivanja (pogledati ICH Smernice o strukturi i sadržaju Izveštaja o kliničkoj studiji).

1.14. Komparativni lek

Ispitivani lek ili lek sa tržišta (npr. aktivna kontrola) ili placebo korišćen kao referentan lek u kliničkom ispitivanju.

1.15. Usaglašenost (u vezi sa ispitivanjem)

Pridržavanje svih zahteva koji se nalažu protokolom kliničkog ispitivanja leka, smernicama GCP i važećim propisima.

1.16. Poverljivost

Sprečavanje otkrivanja informacija koje su vlasništvo sponzora ili otkrivanje identiteta ispitanika drugim osobama, osim za to ovlašćenim.

1.17. Ugovor

Pisan, datiran i potpisan sporazum između dve ili više uključenih strana u kome su navedena sva zaduženja, raspored zadataka i obaveza i, ukoliko je potrebno, finansijska pitanja. Protokol može da posluži kao osnov za ugovor.

1.18. Koordinacioni komitet

Komitet koji sponzor može da obrazuje da bi osigurao usaglašeno sprovođenje multicentričnog ispitivanja.

1.19. Istraživač koordinador

Istraživač odgovoran za koordinaciju istraživača u različitim centrima koji učestvuju u multicentričnom ispitivanju.

1.20. Ugovorna istraživačka organizacija (Contract Research Organization, CRO)

Pravno ili fizičko lice koje sklapa ugovor sa sponzorom kliničkog ispitivanja leka, na osnovu koga preuzima od sponzora kliničkog ispitivanja sva ovlašćenja u kliničkom ispitivanju leka ili deo ovlašćenja u kliničkom ispitivanju leka, s tim da je odgovorna za prenetu ovlašćenja u sprovođenju kliničkog ispitivanja leka.

1.21. Direktan pristup

Dozvola da se pregleda, analizira, verifikuje i reprodukuje bilo koja zabeleška ili izveštaj koji su važni za procenu kliničkog ispitivanja. Svako ko ima pravo na direktan pristup podacima o kliničkom ispitivanju (npr. domaće ili strane nadležne vlasti, monitori i oditori) mora da preduzme sve razumne mere predostrožnosti, u okviru primenjivih regulatornih zahteva, u cilju očuvanja tajnosti identiteta ispitanika i informacija koje su vlasništvo sponzora.

1.22. Dokumentacija

Kompletna evidencija u bilo kom obliku (uključujući pisane, elektronske, magnetne i optičke zapise, kao i skenirane, rentgenske snimke, elektrokardiogramе i dr.), kojom se opisuju ili beleže metode, sprovođenje i rezultati ispitivanja, sve preduzete aktivnosti, kao i faktori koji utiču na kliničko ispitivanje leka i mere koje su preduzete.

1.23. Osnovna dokumentacija

Dokumenti koji pojedinačno i zbirno dozvoljavaju evaluaciju sprovođenja studije i kvalitet dobijenih podataka (vidi tačku 8. Osnovna dokumenta za sprovođenje kliničkog ispitivanja).

1.24. Dobra klinička praksa (Good Clinical Practice, GCP)

Dobra klinička praksa je standard za dizajniranje, sprovođenje, izvođenje, praćenje, odit, evidentiranje, analizu i izveštavanje o kliničkom ispitivanju, kojim se obezbeđuje verodostojnost i tačnost prijavljenih rezultata, kao i zaštićenost prava, integriteta i poverljivosti podataka o ispitaniku.

1.25. Nezavisni komitet za monitoring podataka (Independent Data-Monitoring Committee, IDMC) - Odbor za monitoring podataka i sigurnosti, Komitet za monitoring, Komitet za monitoring podataka

Nezavisni komitet za monitoring podataka koji može da formira sponzor u cilju sprovođenja periodične procene toka kliničkog ispitivanja, podataka o sigurnosti, kritičnih tačaka efikasnosti i koji preporučuje sponzoru nastavak, modifikaciju ili prekid ispitivanja.

1.26. Nepristrasni svedok

Lice nezavisno od ispitivanja, koja ne može biti podložno uticajima osoba uključenih u kliničko ispitivanje, koje prisustvuje procesu davanja informisanog pristanka za učešće u studiji ukoliko ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne može da čita i koja čita bilo koju pisanu informaciju podnetu ispitaniku.

1.27. Nezavisni Etički odbor (Independent Ethics Committee, IEC)

Nezavisno telo (odbor za razmatranje ili odbor, institucionalni, regionalni, nacionalni ili nadnacionalni), sastavljen od medicinskih stručnjaka i članova nemedicinskih službi, čija je odgovornost da obezbedi zaštitu prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika koji su uključeni u ispitivanje i obezbeđuju javnu garanciju te zaštite, između ostalog, preispitujući i odobravajući/davajući pozitivno mišljenje ne protokol ispitivanja, pogodnost istraživača, ustanova i metoda i materijala koji će se koristiti za dobijanje i dokumentovanje informisanog pristanka ispitanika.

Pravni status, sastav, funkcija, operacije i regulatorni zahtevi koji se odnose na nezavisne etičke komitete mogu se razlikovati među zemljama, ali bi trebalo da omoguće nezavisnom etičkom komitetu da postupa u skladu sa GCP kako je opisano u ovoj smernici.

1.28. Informisani pristanak

Proces kojim ispitanik dobrovoljno potvrđuje svoju spremnost da učestvuje u određenom ispitivanju, pošto je prethodno informisan o svim aspektima ispitivanja koji su od značaja za donošenje odluke o učešću. Pristanak ispitanika se dokumentuje pomoću pisanog, potpisanog i datiranog obrasca za informisani pristanak ispitanika.

1.29. Inspekcija

Postupak nadležnih vlasti kojim se sprovodi zvanični pregled dokumenata, ustanova, dosijea i bilo kojih drugih podataka za koje vlasti ocene da su u vezi sa kliničkim ispitivanjem i koji mogu da se nalaze u centru ispitivanja, prostorijama sponzora ili CRO ili ostalim institucijama koje nadležni organi smatraju pogodnim za procenu.

1.30. Ustanova (medicinska)

Javna ili privatna zdravstvena ustanova ili više zdravstvenih ustanova u kojima se ispitanik leči, a u kojima se sprovodi kliničko ispitivanje.

1.31. Institucionalni odbor za pregled (Institutional Review Board, IRB)

Nezavisno telo sastavljeno od medicinskih, naučnih ili nenaučnih članova čija je dužnost da obezbedi zaštitu prava, sigurnost i dobrobit ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje, između ostalog i kontrolom, odobravanjem, obezbeđivanjem stalnog uvida u protokol ispitivanja i amandmane, kao i metoda i materijala namenjenih za dokumentovanje i dobijanje pristanka ispitanika.

1.32. Međuizveštaj o kliničkom ispitivanju/Izveštaj o studiji

Izveštaj o srednjim rezultatima i njihovoj proceni zasnovanoj na analizama izvršenim u toku ispitivanja.

1.33. Ispitivani lek

Farmaceutski oblik aktivnog sastojka ili placebo koji se testira ili koristi kao referentan u kliničkom ispitivanju uključujući i lek koji ima dozvolu za stavljanje u promet kada se koristi ili sastavlja (formulisane ili pakovane) na način drugačiji od odobrene forme ili kada se koristi za neodobrenu indikaciju ili kada se koristi za dobijanje dodatnih informacija o odobrenoj upotrebi.

1.34. Istraživač

Lice odgovorno za sprovođenje kliničkog ispitivanja na mestu ispitivanja. Ako kliničko ispitivanje leka sprovodi tim lica na mestu ispitivanja, istraživač je lider odgovoran za tim i može se nazvati glavnim istraživačem. Pogledati takođe i Podistraživač.

1.35. Istraživač/Ustanova

Izraz istraživač, odnosno ustanova koristi se ukoliko to zahtevaju propisi koji se primenjuju.

1.36. Brošura za istraživača

Kompilacija kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom proizvodu(ima) značajnim za testiranje ispitivanog proizvoda na ljudima (videti tačku 7. Brošure za istraživača).

1.37. Zakonski zastupnik

Pojedinac ili pravno ili drugo telo ovlašćeno po primenljivom zakonu da u ime mogućeg učesnika ispitivanja da pristanak na njegovo učešće u kliničkom ispitivanju.

1.38. Monitoring

Postupak praćenja napretka kliničkog ispitivanja i potvrđivanja da se sprovođenje, dokumentovanje, i izveštavanje o kliničkom ispitivanju sprovode u skladu sa protokolom, SOPs, GCP i primenjivim regulatornim zahtevima.

1.39. Izveštaj monitoringa

Pisani izveštaj koji monitor dostavlja sponzoru posle svake posete mestu ispitivanja, odnosno druga komunikacija povezana sa ispitivanjem u skladu sa SOPs sponzora.

1.40. Multicentrično ispitivanje

Kliničko ispitivanje leka koje se sprovodi prema jedinstvenom protokolu na više mesta ispitivanja, pa ga iz tog razloga sprovodi više istraživača.

1.41. Pretklinička studija

Biomedicinska studija koja se ne sprovodi na ljudima.

1.42. Mišljenje (u vezi sa nezavisnim etičkim odborom)

Odluka, odnosno savet nezavisnog etičkog odbora (Independent Ethics Committee, IEC).

1.43. Originalne medicinske beleške

Videti izvorna dokumenta.

1.44. Protokol

Dokument koji opisuje cilj(eve), dizajn, metodologiju, statistička razmatranja i organizaciju ispitivanja. Protokol obično sadrži i pozadinu i obrazloženje ispitivanja ili ovo može biti obezbeđeno protokolom i amandmanima protokola.

1.45. Amandmani protokola

Pisani opis amandmana protokola ili formalno pojašnjenje protokola.

1.46. Obezbeđenje kvaliteta (Quality Assurance, QA)

Sve planirane i sistematske aktivnosti utvrđene da osiguraju da se ispitivanje sprovodi, podaci prikupljaju i dokumentuju, odnosno beleže, kao i da se izveštavanje o ispitivanju sprovodi u skladu sa GCP i primenljivim regulatornim zahtevima.

1.47. Kontrola kvaliteta (Quality Control, QC)

Operativne tehnike i aktivnosti koje se preduzimaju u okviru sistema QA koje potvrđuju da su zahtevi kvaliteta aktivnosti povezanih sa ispitivanjem ispunjeni.

1.48. Randomizacija

Proces svrstavanja ispitanika u terapijsku ili kontrolnu grupu, korišćenjem elemenata slučajnosti pri redosledu uključivanja, sa ciljem da se smanji pristrasnost.

1.49. Regulatorni organi

Tela ovlašćena da regulišu. U smernicama ICH GCP izraz regulatorni organi uključuju organe koji pregledaju dostavljene kliničke podatke i one koji sprovode inspekcije (vidi 1.29). Ova tela se ponekad nazivaju nadležnim organima.

1.50. Ozbiljan neželjeni događaj ili ozbiljna neželjena reakcija na lek (Serious Adverse Event, SAE or Serious Adverse Drug Reaction, Serious ADR)

Bilo koja neželjena medicinska pojava koja bez obzira na dozu:

- rezultira smrću;
- ugrožava život;
- zahteva ili produžava postojeću hospitalizaciju;
- rezultira trajnom ili značajnom invaliditetom/nesposobnošću;
- predstavlja kongenitalnu anomaliju/urođeni defekt.

1.51. Izvorni podaci

Sve informacije u originalnim zapisima i sertifikovane kopije originalnih zapisa klinički nalazi, zapažanja ili druge aktivnosti u kliničkom ispitivanju neophodni za rekonstrukciju i evaluaciji ispitivanja. Izvorni podaci se nalaze u izvornoj dokumentaciji (kao originali ili sertifikovane kopije).

1.52. Izvorna dokumenta

Original dokumenata, podaci i dosijei (npr. bolnički zapisi, klinička i kancelarijske karte, laboratorijske zabeleške memorandumima, dnevnicima ispitanika ili kontrolne liste za evaluaciju, evidencija o izdatim lekovima, automatski zapisi, kopije ili prepisi sertifikovani posle provere verodostojnosti, negativni fotografija, mikrofilmovi ili magnetni zapisi, rentgenski snimci, evidencija koja se čuva u apoteci, laboratoriji i medicinsko-tehničkim službama uključenim u kliničko ispitivanje).

1.53. Sponzor

Pojedinac ili pravno lice koje preuzima odgovornost za započinjanje, sprovođenje, odnosno finansiranje kliničkog ispitivanja.

1.54. Sponzor - istraživač

Pojedinac koji i pokreće i vodi kliničko ispitivanje, sam ili sa drugima, i pod čijim neposrednim nadzorom se ispitivani proizvod primenjuje i izdaje ispitaniku ili koristi od strane ispitanika. Ovaj termin podrazumeva samo pojedinca (npr. ne uključuje korporaciju ili agenciju). U dužnosti sponzora - istraživača spojene su dužnosti sponzora i istraživača.

1.55. Standardni operativni postupci (Standard Operating Procedures, SOPs)

Detaljna, pisana uputstva za postizanje uniformnosti performansi specifične funkcije.

1.56. Podistraživač

Bilo koji pojedinac, član tima kliničkog ispitivanja, imenovan i nadziran od strane istraživača u mestu ispitivanja koji sprovodi ključne aktivnosti u ispitivanju, odnosno donosi važne odluke vezane za kliničko ispitivanje (npr. saradnici, specijalizanti, istraživači - saradnici). Pogledati takođe i Istraživač.

1.57. Ispitanik/Subjekt ispitivanja

Lice koje učestvuje u kliničkom ispitivanju leka bez obzira da li je korisnik ispitivanoh(ih) proizvoda ili radi kontrole.

1.58. Identifikaciona šifra ispitanika

Jedinstveni identifikator koji istraživač dodeljuje svakom ispitaniku, radi zaštite identiteta ispitanika, koji se koristi umesto imena subjekta pri prijavljivanju ADR, odnosno drugih podataka povezanih sa kliničkim ispitivanjem.

1.59. Mesto ispitivanja

Ustanova(e) u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje.

1.60. Neočekivana neželjena reakcija na lek

Reakcija na lek čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu konzistentni sa primenljivim informacijama o proizvodu (npr. Brošura za istraživača za neodobreni ispitivani proizvod ili pakovanje/sažetak karakteristika odobrenog proizvoda) (pogledati ICH Smernica za upravljanje kliničkim podacima o sigurnosti: definicije i standardi za brzo izveštavanje).

1.61. Vulnerabilni ispitanici

Pojedinci na čiju spremnost da volontiraju u kliničkom ispitivanju mogu prekomerno da utiču očekivanja, opravdana ili ne, ili koristi od učešća u ispitivanju ili povratnog odgovora od strane nadređenih lica u slučaju da odbiju učešće. Primeri su članovi grupe sa hijerarhijskom strukturom, kao što su studenti medicine, farmacije, stomatologije i negovateljstva, potčinjeno bolničko i laboratorijsko osoblje, zaposleni u farmaceutske industriji, pripadnici vojnih i policijskih snaga i zatvorenici. Ostale vulnerabilne ispitanike čine pacijenti sa neizlečivim bolestima, lica u domovima za nemoćne, nezaposleni ili siromašne osobe, pacijenti u urgentnim stanjima, pripadnici etničkih manjina, beskućnici, nomadi, izbeglice, maloletnici i osobe nesposobne da daju pristanak.

1.62. Dobrobit (ispitanika)

Fizički i mentalni integritet ispitanika koji učestvuje u kliničkom ispitivanju.

DODATAK

1.63. Sertifikovana kopija

Kopija (bez obzira na vrstu korišćenog medija) originalnog zapisa koji je verifikovan (npr. datiranim potpisom ili generisanjem putem validiranog procesa) da bi imala iste informacije, uključujući podatke koji opisuju kontekst, sadržaj i strukturu kao original.

1.64. Plan monitoringa

Dokument koji opisuje strategiju, metode, odgovornosti i zahteve za praćenje ispitivanja.

1.65. Validacija kompjuterizovanih sistema

Proces uspostavljanja i dokumentovanja da specifični zahtevi kompjuterizovanog sistema mogu biti dosledno ispunjavani od dizajna do razgradnje sistema ili prelaska na novi sistem. Pristup validaciji treba da se zasniva na proceni rizika koja uzima u obzir nameravanu upotrebu sistema i potencijal sistema da utiče na zaštitu ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja.

2. PRINCIPI GCP U KLINIČKOM ISPITIVANJU

2.1. Klinička ispitivanja treba da se sprovede u skladu sa etičkim principima proisteklim iz Helsinške deklaracije i da su konzistentna sa smernicama GCP i primenjivim regulatornim zahtevima.

2.2. Pre početka ispitivanja, treba da se procene predvidljivi rizici i neprijatnosti u odnosu na očekivanu korist za ispitanike i društvo. Kliničko ispitivanje treba da se inicira i nastavi samo ako očekivana korist opravdava rizik.

2.3. Prava, sigurnost i dobrobit ispitanika su najvažniji razlozi koji treba da prevagnu u odnosu na interes nauke i društva.

2.4. Dostupne pretkliničke i kliničke informacije o ispitivanom proizvodu treba da budu adekvatne za podršku predloženom kliničkom ispitivanju.

2.5. Kliničko ispitivanje treba da bude naučno utemeljeno i jasno i detaljno opisano u protokolu.

2.6. Kliničko ispitivanje treba da se sprovede u skladu sa protokolom koji je dobio odobrenje/pozitivno mišljenje institucionalnog odbora za pregled (institutional review board, IRB)/nezavisnog etičkog odbora (independent ethics committee, IEC).

2.7. Medicinska nega i medicinske odluke koje se odnose na ispitanika, uvek treba da budu odgovornost kvalifikovanog lekara ili, kada je odgovarajuće, kvalifikovanog stomatologa.

2.8. Svaki pojedinac koji učestvuje u sprovođenju ispitivanja treba da bude kvalifikovan obrazovanjem, obukom i iskustvom za izvođenje predviđenog(ih) zadatka(taka).

2.9. Slobodno dat informisani pristanak treba da bude pribavljen od svakog ispitanika pre uključivanja u kliničko ispitivanje.

2.10. Sve informacije o kliničkom ispitivanju treba da se beleže, da se njima rukuje i da se čuvaju na način koji omogućava tačno izveštavanje, tumačenje i verifikaciju.

DODATAK

Ovaj princip se primenjuje na sve zapise navedene u ovom uputstvu, bez obzira na vrstu medija koji se koristi.

2.11 Tajnost zapisa koja bi mogla identifikovati ispitanike treba da bude zaštićena, poštujući pravila o privatnosti i poverljivosti u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevima.

2.12 Ispitivani proizvod treba da se proizvodi, sa njim se rukuje i skladišti u skladu sa primenljivom dobrom proizvođačkom praksom (good manufacturing practice, GMP). Trebalo bi ih koristiti u skladu sa odobrenim protokolom.

2.13 Treba implementirati sisteme sa procedurama koje osiguravaju kvalitet svakog aspekta ispitivanja.

DODATAK

Aspekti ispitivanja koji su od esencijalni za obezbeđivanje zaštite ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja treba da budu fokus takvih sistema.

3. INSTITUCIONALNI ODBOR ZA PREGLED/NEZAVISNI ETIČKI ODBOR (INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE, IRB/IEC)

3.1. Odgovornosti

3.1.1. IRB/IEC treba da štiti prava, sigurnost i dobrobit svih ispitanika, a posebno vulnerabilnih ispitanika.

3.1.2. IRB/IEC treba da dobije sledeće dokumente: protokol(e) ispitivanja/ amandman(e), obrazac(sce) za dobrovoljni pristanak ispitanika, ažurirani obrazac za dobrovoljni pristanak ispitanika koji istraživač planira da koristi u ispitivanju, postupke za uključivanje ispitanika (npr. oglase), pisane informacije za ispitanike, Brošuru za istraživača (Investigator's Brochure, IB), raspoložive podatke o sigurnosti, informacije o plaćanju i

nadoknadama ispitanicima, potpisanu i datiranu aktuelnu biografiju istraživača, odnosno druge dokumente koji potvrđuju njegovu kvalifikaciju i drugu dokumentaciju na zahtev IRB/IEC koja je potrebna da bi ispunio svoje odgovornosti.

IRB/IEC treba da razmotri predloženo kliničko ispitivanje u razumnom roku i da u pisanoj formi dokumentuje svoja gledišta, jasno identifikujući ispitivanje, kao i razmotrena dokumenta i datume za sledeće:

- odobrenje/pozitivno mišljenje;
- neophodne modifikacije ispitivanja pre odobrenja/pozitivnog mišljenja;
- neodobravanje/negativno mišljenje;
- ukidanje/suspenzija bilo kog prethodnog odobrenja/pozitivnog mišljenja.

3.1.3. IRB/IEC treba da razmotri kvalifikacije istraživača za predloženo ispitivanje na osnovu biografije, odnosno druge relevantne dokumentacije koju IRB/IEC zahteva.

3.1.4. IRB/IEC treba da sprovodi kontinuiran nadzor svakog ispitivanja koje je u toku, u periodima koji su odgovarajući za procenu rizika za ispitanike, a najmanje jedanput godišnje.

3.1.5. IRB/IEC može da zatraži da se dodatne informacije navedene u tački 4.8.10 daju ispitaniku, kada po mišljenju IRB/IEC te dodatne informacije mogu smisljeno da doprinesu zaštiti prava, sigurnosti, odnosno dobrobiti ispitanika.

3.1.6. Kada treba da se sprovede neterapijsko ispitivanje uz pristanak zakonskog zastupnika (videti 4.8.12, 4.8.14), IRB/IEC treba da odredi da li su u predloženom protokolu, odnosno drugom(im) dokumentu(ima) adekvatno sagledani relevantni etički aspekti i da li su u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevima za takva ispitivanja.

3.1.7. Kada protokol predviđa da nije moguće da se prethodno dobije pristanak ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika (videti 4.8.15), IRB/IEC treba da odredi da li su u predloženom protokolu, odnosno drugom(im) dokumentu(ima) adekvatno sagledani relevantni etički aspekti i da li su u skladu sa primenjivim regulatornim aspektima za takva ispitivanja (npr. u urgentnim situacijama).

3.1.8. IRB/IEC razmatra iznos i način plaćanja nadoknade troškova ispitanicima, kako bi se obezbedilo da ne postoji problem prinude ili neprimerenog uticaja na ispitanika. Plaćanje ispitanicima treba da se vrši u ratama, a ne u celokupnom iznosu po završetku ispitanikovog učešća u ispitivanju.

3.1.9. IRB/IEC treba da obezbedi da informacije o plaćanju ispitanicima, uključujući metode, iznose i raspored plaćanja, budu definisane u obrascu za pisani pristanak ispitanika i drugim pisanim informacijama koje se podnose ispitaniku. Treba da se specifikuje način isplate u proporcionalnim ratama.

3.2. Sastav, funkcije i operacije

3.2.1 IRB/IEC treba da je sastavljen od razumnog broja članova koji zajednički imaju kvalifikacije i iskustvo za pregled i procenu naučnih i medicinskih aspekata i etičkih načela za ispitivanje leka. Preporučuje se da IRB/IEC bude sastavljen od:

- (a) najmanje pet članova;
- (b) najmanje jednog člana čija je interesna sfera nenaučna;
- (c) najmanje jednog člana nezavisnog od ustanove/mesta ispitivanja.

Samo oni članovi IRB/IEC koji su nezavisni od istraživača i sponzora mogu da glasaju, odnosno da daju svoje mišljenje o pitanjima vezanim za ispitivanje leka.

Lista članova IRB/IEC i njihovih kvalifikacija treba da se održava.

3.2.2. IRB/IEC treba da obavlja svoju funkciju u skladu sa pisanim operativnim postupcima i da čuva pisane zapise svojih aktivnosti i zapisnika sa sastanaka i da se pridržava smernica GCP i primenjivih regulatornih zahteva.

3.2.3. IRB/IEC treba da donosi svoje odluke na unapred najavljenim sastancima, kojima prisustvuje najmanje kvorum, određen u pisanim operativnim procedurama.

3.2.4. Samo članovi IRB/IEC koji učestvuju u razmatranju i diskusiji treba da glasaju, odnosno daju mišljenje, odnosno savet.

3.2.5. Istraživač može da obezbedi informacije o bilo kom aspektu ispitivanja, ali ne treba da učestvuje u razmatranjima ili donošenju odluka IRB/IEC.

3.2.6. IRB/IEC može da pozove kao pomoć i eksperte iz specifičnih oblasti koji nisu članovi IRB/IEC.

3.3. Procedure

IRB/IEC treba da ustanovi, pisano dokumentuje i sledi svoje procedure, koje treba da uključuju:

3.3.1. Određivanje sastava (imena i kvalifikacije članova) i nadležnog organa pod kojim je Etički odbor ustanovljen.

3.3.2. Planiranje, obaveštavanje članova i održavanje sastanaka.

3.3.3. Sprovođenje početnog i kontinuiranog pregleda ispitivanja.

3.3.4. Određivanje frekvence kontinuiranog pregleda, kada je odgovarajuće.

3.3.5. Obezbeđenje, u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevima, ubrzan pregled i odobravanje/pozitivno mišljenje za manje izmene u tekućim ispitivanjima za koje postoji odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC.

3.3.6. Specificira da nije dozvoljeno uključivanje u ispitivanje nijednog ispitanika pre nego što IRB/IEC izda pismeno odobrenje/pozitivno mišljenje o sprovođenju ispitivanja.

3.3.7. Specificira da nisu dozvoljena odstupanja od protokola ili njegove promene pre nego što se dobije pisano odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC za odgovarajući amandman, osim kada je neophodno eliminisati neposrednu opasnost po ispitanika ili kada amandman(i) uključuju samo logične ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promena broja(eve) telefona monitora; videti 4.5.2).

3.3.8. Specificira da istraživač mora hitno da izvesti IRB/IEC o:

(a) odstupanjima ili amandmanima protokola u cilju eliminacije neposredne opasnosti po ispitanika (videti 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

(b) amandmanima koji povećavaju rizik po ispitanike, odnosno značajno utiču na sprovođenje ispitivanja (videti 4.10.2);

(c) svim neočekivanim neželjenim reakcijama na lek;

(d) novim informacijama koje mogu da utiču nepovoljno na sigurnost ispitanika ili sprovođenje ispitivanja.

3.3.9. Osigura da IRB/IEC hitno, u pisanom obliku, obavesti istraživača, odnosno ustanovu u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje o:

(a) odlukama/mišljenjima u vezi sa ispitivanjem;

(b) razlozima za takve odluke/mišljenja;

(c) procedurama za podnošenje žalbe na odluke/mišljenje.

3.4. Zapisi

IRB/IEC treba da sačuva sve značajne zapise (npr. (npr. pisane procedure, liste članova, liste zanimanja/pripadnosti članova, podneta dokumenta, zapisnik sastanaka i korespondencija)) u periodu od najmanje tri godine po završetku ispitivanja i da ih stavi na raspolaganje na zahtev nadležnih organa.

Istraživači, sponzori ili nadležni organi mogu da zatraže od IRB/IEC da im prosledi svoje pisane procedure i listu članova.

4. ISTRAŽIVAČ

4.1. Kvalifikacije i sporazumi istraživača

4.1.1. Istraživač(i) treba da bude kvalifikovan obrazovanjem, obukom i iskustvom da bi preuzeo dužnosti za pravilno sprovođenje ispitivanja i treba da ispunjava sve kvalifikacije koje traže primenjivi regulatorni zahtevi i treba da pruži dokaz o takvim kvalifikacijama ažuriranom biografijom, odnosno drugom relevantnom dokumentacijom koju zahteva sponzor, IRB/IEC, odnosno nadležni organ(i).

4.1.2. Istraživač treba da bude temeljno upoznat sa odgovarajućom upotrebom ispitivanog(ih) leka(ova), kao što opisuju protokol, Brošura za istraživača, informacija o leku i ostali izvori informacija koje je dostavio sponzor.

4.1.3. Istraživač mora da poznaje i mora da poštuje GCP i propise koji se primenjuju.

4.1.4. Istraživač/ustanova treba da omoguće sponzoru monitoring i odit, kao i inspekciju od strane odgovarajućih nadležnih organa.

4.1.5. Istraživač treba da održava listu odgovarajuće kvalifikovanih osoba kojima je dodelio značajne obaveze vezane za ispitivanje.

4.2. Odgovarajući resursi

4.2.1. Istraživač treba da prikaže (npr. retrospektivnim podacima) potencijal za regrutaciju potrebnog broja pogodnih ispitanika u okviru dogovorenog perioda za regrutaciju.

4.2.2. Istraživač treba da ima dovoljno vremena da ispitivanje pravilno sprovede i završi u okviru dogovorenog vremenskog roka.

4.2.3. Istraživač treba da raspolaže odgovarajućim brojem kvalifikovanog osoblja i adekvatnim prostorom za predviđeno trajanje ispitivanja kako bi bilo sprovedeno pravilno i sigurno.

4.2.4. Istraživač treba da bude siguran da su sva lica uključena adekvatno informisana o protokolu, ispitivanom(im) proizvodu(ima) i svojim obavezama i funkcijama u vezi ispitivanje.

DODATAK

4.2.5 Istraživač je odgovoran za nadzor nad bilo kojim pojedincem ili stranom na koju istraživač delegira zadatke i funkcije povezane sa ispitivanjem na mestu ispitivanja.

4.2.6 Ako istraživač/institucija zadržava usluge bilo kog pojedinca ili strane radi obavljanja dužnosti i funkcija vezanih za ispitivanje, istraživač/institucija treba da osigura da je ovo lice ili strana kvalifikovana za obavljanje zadataka i funkcija vezanih za ispitivanje i treba da implementira procedure kako bi se obezbedio integritet izvršenih zadataka i funkcija vezanih za ispitivanje i svih prikupljenih podataka.

4.3. Medicinska nega ispitanika

4.3.1. Kvalifikovani lekar (ili stomatolog, kada je odgovarajuće), koji je istraživač ili podistraživač u ispitivanju, treba da bude odgovoran za donošenje svih medicinskih (ili stomatoloških) odluka u vezi sa ispitivanjem.

4.3.2. Tokom učešća ispitanika u ispitivanju i tokom perioda praćenja, istraživač/ustanova treba da obezbedi odgovarajuću medicinsku negu ispitaniku u slučaju bilo kog AE, uključujući klinički značajne promene laboratorijskih vrednosti, u vezi sa ispitivanjem. Istraživač/ustanova treba da informiše ispitanika kada mu je potrebna medicinska nega zbog oboljenja nastalog u toku ispitivanja, a koga je istraživač postao svestan.

4.3.3. Preporučuje se da istraživač obavesti ispitanikovog izabranog lekara o učešću ispitanika u ispitivanju, ukoliko ga ispitanik ima i ukoliko se slaže sa tim da izabrani lekar bude obavešten o njegovom učešću u ispitivanju.

4.3.4. Iako ispitanik nije obavezan da navede razlog(e) za prevremeni prekid učešća u ispitivanju, istraživač treba opravdano da nastoji da ustanovi razlog(e), uz potpuno poštovanje prava ispitanika.

4.4. Komunikacija sa IRB/IEC

4.4.1. Pre početka ispitivanja, istraživač/ustanova treba da ima pisano i datirano odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC o protokolu ispitivanja, obrazac pisanog informisanog pristanka, ažurirani obrazac pristanka, postupak za regrutaciju ispitanika (npr. oglase) i o bilo koju drug pisanu informaciju za podnošenje ispitaniku.

4.4.2. Kao deo pisanog zahteva istraživača/ustanove, istraživač/ustanova treba da obezbedi IRB/IEC kopiju važeće Brošure za istraživača. Brošura za istraživača se ažurira tokom ispitivanja i istraživač/ustanova treba

da dostavi kopiju ažurirane Brošure za istraživača IRB/IEC.

4.4.3. Tokom ispitivanja istraživač/ustanova treba da obezbedi IRB/IEC sva dokumenta podložna pregledu.

4.5. Usklađenost sa protokolom

4.5.1. Istraživač/institucija treba da sprovodi ispitivanje u skladu sa protokolom odobrenim od strane sponzora i, ako je to zahtevano, od nadležnog(ih) organa i IRB/IEC. Istraživač/ustanova i sponzor moraju da potpišu protokol ili ugovor radi potvrde sporazuma.

4.5.2. Istraživač ne treba da implementira bilo koje odstupanje od protokola bez sporazuma sa sponzorom, kao ni pre pregleda zahteva i dokumentovanog odobrenja/pozitivnog mišljenja IRB/IEC o amandmanima, osim kada je neophodno sprečiti neposrednu(e) opasnost(i) po ispitanika, ili kada amandman(i) uključuje(u) samo logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promena monitora, odnosno broja(eva) telefona).

4.5.3. Istraživač ili osoba koju istraživač odredi treba da dokumentuje i objasni bilo koje odstupanje od odobrenog protokola.

4.5.4. Istraživač može da odstupa od protokola ili da ga promeni u cilju sprečavanja neposredne(ih) opasnosti po ispitanika pre dobijanja odobrenja/pozitivnog mišljenja IRB/IEC. Eventualno odstupanje, odnosno amandmane, razloge za to i predlog amandmana protokola treba što je pre moguće podneti:

(a) IRB/IEC na pregled i davanje odobrenja/pozitivnog mišljenja;

(b) sponzoru na saglasnost, i ako je zahtevano;

(c) nadležnom(im) organu(ima).

4.6. Lek koji se klinički ispituje

4.6.1. Odgovornost za obaveze u vezi sa ispitivanim lekom(vima) na mestu(ima) ispitivanja leži na istraživaču/ustanovi.

4.6.2. Kada je dozvoljeno/zahtevano istraživač/ustanova može/treba da prenese neke ili sve obaveze istraživača/ustanove u vezi sa ispitivanim lekom(vima) na mestu(ima) ispitivanja na odgovarajućeg farmaceuta ili drugo odgovarajuće lice koje je pod nadzorom istraživača/ustanove.

4.6.3. Istraživač/ustanova, odnosno farmaceut, odnosno drugo odgovarajuće lice imenovano od strane istraživača/ustanove treba da čuva zapise o lekovima dostavljenim mestu ispitivanja, inventar na mestu ispitivanja, upotrebu za svakog ispitanika i treba da vrati sponzoru ili na drugi način rasporedi neupotrebljeni lek(ove). Ovi zapisi treba da sadrže datume, količine, serijske brojeve, rokove trajanja (ako je primenjivo) i jedinstvenu identifikacioni kod dodeljen ispitivanom leku(ovima) i ispitanicima. Istraživač treba da čuva zapise koji adekvatno dokumentuju da su ispitanicima date doze naznačene u protokolu i da su podudarne sa brojem doza ispitivanog leka(ova) koje su dobijene od sponzora.

4.6.4. Ispitivani lek(ovi) treba da se čuvaju na način koji navede sponzor (videti 5.13.2. i 5.14.3) i u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevima.

4.6.5. Istraživač treba da obezbedi da se ispitivani lek(ovi) upotrebljavaju samo u skladu sa odobrenim protokolom.

4.6.6. Istraživač ili lice imenovano od istraživača/ustanove treba da objasni pravilnu upotrebu ispitivanog(ih) leka(ova) svakom ispitaniku i treba da proverí, u periodima koji su odgovarajućí za ispitivanje, da svaki ispitanik ispravno sledi uputstva.

4.7. Postupci randomizacije i odslepljivanja

Istraživač treba da prati procedure randomizacije, ukoliko postoje i treba da obezbedi da se šifra otkrije (dešifrira) samo u skladu sa protokolom. Ukoliko je ispitivanje zaslepljeno, istraživač treba sponzoru hitno da dokumentuje i objasni svako prevremeno odslepljivanje ispitivanog(ih) leka(ova) (npr. slučajno ili odslepljivanje zbog SAE).

4.8. Informisani pristanak ispitanika

4.8.1. Pri pribavljanju i dokumentovanju informisanog pristanka, istraživač treba da se usaglasi sa primenjivim regulatornim zahtevima i da se pridržava GCP, kao i etičkih principa proisteklih iz Helsinške deklaracije. Pre

početka ispitivanja, istraživač treba da dobije pisano odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC na obrazac pisanog informisanog pristanka i svaku drugu pisanu informaciju koja se obezbeđuje ispitanicima.

4.8.2. Obrazac pisanog informisanog pristanka ispitanika i sve druge pisane informacije koje će biti obezbeđene ispitaniku treba da se revidiraju uvek kada postane dostupna nova informacija koja može da bude relevantna za pristanak ispitanika. Za svaki razmatrani obrazac za pisani informisani pristanak ispitanika i pisanu informaciju treba da se dobiju odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC pre primene. Ispitanik ili njegov zakonski zastupnik treba da bude blagovremeno obavešten ako postanu dostupne nove informacije koje mogu da budu relevantne za volju ispitanika da nastavi učešće u ispitivanju. Komunikacija o ovim informacijama se dokumentuje.

4.8.3. Ni istraživač, ni osoblje koje učestvuje u ispitivanju ne treba da prinude ili da neprimereno utiču na ispitanika da učestvuje ili nastavi učešće u ispitivanju.

4.8.4. Nijedna od usmenih ili pisanih informacija koja se odnosi na ispitivanje, uključujući i obrazac informisanog pristanka ispitanika, ne treba da bude pisana jezikom kojim bi ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku bilo ili moglo da bude uskraćeno bilo koje zakonsko pravo, ili kojim bi istraživač, ustanova, sponzor ili njihovi zastupnici bili oslobođeni ili mogli da budu oslobođeni odgovornosti i za nemar.

4.8.5. Istraživač ili osoba koju odredi istraživač treba potpuno da informiše ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika, u slučaju da ispitanik nije u mogućnosti da obezbedi pristanak, o svim značajnim aspektima ispitivanja, uključujući pisanu informaciju za koju je dobijeno odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC.

4.8.6. Jezik koji se koristi u usmenim i pisanim informacijama o ispitivanju, uključujući obrazac za pisani informisani pristanak ispitanika ne treba da koristi stručnu terminologiju, već treba da bude praktičan i razumljiv za ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika i nepristrasnog svedoka, gde je primenjivo.

4.8.7. Pre dobijanja pristanka ispitanika, istraživač ili osoba koju imenuje istraživač treba da obezbedi ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku dovoljno vremena i mogućnosti da se raspita o detaljima ispitivanja kako bi doneo odluku da li želi da učestvuje u ispitivanju. Na sva pitanja o ispitivanju treba da se daju odgovori sve dok ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne budu zadovoljni njima.

4.8.8. Pre uključenja u kliničko ispitivanje, obrazac pisanog informisanog pristanka treba da bude potpisan i datiran od strane ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika i od strane osobe koja je vodila razgovor o informisanom pristanku.

4.8.9. Ukoliko ispitanik ili njegov zakonski zastupnik nisu u mogućnosti da čitaju, tokom čitavog razgovora o informisanom pristanku mora da bude prisutan nepristrasni svedok. Kada je pisani informisani pristanak ili bilo koja druga pisana informacija za ispitanika pročitana i objašnjena ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku i kada se ispitanik ili njegov zakonski zastupnik usmeno slože sa ispitanikovim učešćem u ispitivanju, ispitanik lično potpisuje i datira obrazac informisanog pristanka ispitanika, ukoliko je za to sposoban, a takođe i nepristrasni svedok treba da lično potpiše i datira obrazac za pristanak. Potpisivanjem obrasca za pristanak, svedok potvrđuje da je informacija za ispitanika i bilo koja druga pisana informacija tačno objašnjena ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku, da je jasna i da je pristanak za učešće u ispitivanju ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika dat dobrovoljno.

4.8.10. Razgovor o informisanom pristanku i obrazac pisanog informisanog pristanka, kao i bilo koja druga pisana informacija koja se dostavlja ispitaniku, treba da sadrži sledeća objašnjenja:

- (a) da ispitivanje uključuje istraživanje;
- (b) svrhu ispitivanja;
- (c) ispitivanu terapiju, odnosno terapije i mogućnost nasumičnog uključivanja u svaki tretman;
- (d) procedure u ispitivanju koji se moraju slediti, uključujući sve invazivne procedure;
- (e) dužnosti ispitanika;
- (f) one aspekte ispitivanja koji su eksperimentalni;
- (g) razumno predvidljive rizike ili neprijatnosti za ispitanika ili kada je svrsishodno, za embrion, fetus ili odojče;
- (h) razumne očekivane koristi. Kada se ne planira klinička korist za ispitanika, on toga mora da bude svestan;
- (i) alternativne terapijske procedure dostupne ispitaniku i njihove glavne potencijalne koristi i rizike;

- (j) nadoknadu, odnosno raspoloživ tretman za ispitanika u slučaju povrede povezane se ispitivanjem;
- (k) očekivanu srazmernu isplatu za ispitanika koji učestvuje u ispitivanju;
- (l) očekivane troškove, ako postoje, za ispitanika koji učestvuje u ispitivanju;
- (m) da je učešće ispitanika u ispitivanju dobrovoljno i da ispitanik može da odbije da učestvuje, odnosno da se povuče iz ispitivanja, u bilo koje vreme bez kazne ili gubitka koristi na koje ispitanik ima pravo;
- (n) da će monitor(i), oditor(i), IRB/IEC i nadležni organ(i) da dobiju direktan pristup originalnim medicinskim podacima ispitanika zbog verifikacije procedura kliničkog ispitivanja i/ili podataka, bez otkrivanja poverljivosti ispitanika, u opsegu koji dozvoljavaju zakoni i propisi i da potpisivanjem pisanog obrasca informisanog pristanka ispitanik ili njegov zakonski zastupnik dozvoljavaju takav pristup;
- (o) da će zapisi koje identifikuju ispitanika održati poverljivim, u okvirima koje dozvoljavaju primenljivi zakoni i/ili propisi, i neće biti dostupni javnosti. Ako se rezultati ispitivanja objavljuju, identitet ispitanika ostaje poverljiv;
- (p) da će ispitanik ili njegov zakonski zastupnik biti blagovremeno obavješteni ako postanu dostupne informacije koje mogu da utiču na volju ispitanika da nastavi učešće u ispitivanju;
- (q) podatke o licu(ima) za kontakt dalje informacije o ispitivanju i pravima ispitanika, kao koga kontaktirati u slučaju povrede u vezi sa ispitivanjem;
- (r) o predvidivim okolnostima i/ili razlozima zbog kojih se ispitanikovo učešće u ispitivanju može okončati;
- (s) o očekivanoj dužini ispitanikovog učešća u ispitivanju;
- (t) o približnom broju ispitanika uključenih u ispitivanje.

4.8.11. Pre uključivanja u ispitivanje, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik treba da dobiju kopije potpisanog i datiranog pisanog obrasca informisanog pristanka ispitanika i bilo koje druge pisane informacije obezbeđene ispitaniku. Tokom ispitanikovog učešća u ispitivanju, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik treba da dobiju potpisanu i datiranu kopiju ažuriranog obrasca pristanka i kopiju svake izmene pisanih informacija obezbeđenih ispitaniku.

4.8.12. Kada se u kliničko ispitivanje (terapijsko ili neterapijsko) uključuju samo ispitanici za koje saglasnost daje i zakonski zastupnik (npr. maloletnici ili pacijenti sa ozbiljnom demencijom) ispitanik treba da bude informisan o ispitivanju u meri kompatibilnoj njegovom razumevanju i ukoliko je sposoban, ispitanik treba lično da potpiše i datira pisani informisani pristanak.

4.8.13. Osim opisanog pod 4.8.14, neterapijsko ispitivanje (npr. ispitivanje gde se ne predviđa direktna klinička korist za ispitanika) treba da se sprovodi na ispitanicima koji lično daju pristanak i koji potpišu i datiraju pisani obrazac informisanog pristanka.

4.8.14. Neterapijska ispitivanja mogu da se sprovede na ispitanicima uz obezbeđen pristanak zakonskog zastupnika ukoliko su ispunjeni sledeći uslovi:

- 1) ciljevi ispitivanja ne mogu da se ostvare sredstvima ispitivanja u kome učestvuju ispitanici koji mogu lično da daju informisani pristanak;
- 2) predvidivi rizici za ispitanike su niski;
- 3) negativan uticaj na dobrobit ispitanika je minimalan i nizak;
- 4) ispitivanje nije zakonom zabranjeno;
- 5) izričito je traženo odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC za uključivanje takvih ispitanika i pisano odobrenje/pozitivno mišljenje pokriva taj aspekt.

Ovakva ispitivanja, osim ako izuzetak nije opravdan, treba da se sprovede kod pacijenata sa oboljenjem ili stanjem za koje je ispitivani lek namenjen. U ovakvim ispitivanjima, ispitanici treba pažljivo da se prate i treba da se isključe, ukoliko nesumnjivo postoji nelagodnost prouzrokovana ispitivanjem.

4.8.15. U hitnim slučajevima, kada nije bilo moguće da se prethodno dobije pristanak ispitanika, treba da se zatraži pristanak njegovog zakonskog zastupnika, ukoliko je prisutan. Kada nije moguće da se prethodno dobije pristanak ispitanika, a ispitanikov zakonski zastupnik nije dostupan, uključivanje ispitanika zahteva

mere opisane u protokolu i/ili na drugom mestu, uz dokumentovano odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC, u cilju zaštite prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika i obezbeđivanje usaglašenosti sa primenjivim regulatornim zahtevima. Ispitanik ili njegov zakonski zastupnik moraju da se obaveste o ispitivanju što je pre moguće i treba da se zatraži pristanak za nastavak ispitivanja ili drugi odgovarajući pristanak treba da bude zatražen (videti 4.8.10).

4.9. Beleške i izveštaji

DODATAK

4.9.0. Istraživač/institucija treba da održava adekvatne i tačne izvorne dokumente i zapise ispitivanja koji uključuju sva relevantna zapažanja na svakom ispitaniku na mestu ispitivanja. Izvorni podaci trebaju biti pripisivi, čitljivi, savremeni, originalni, tačni i potpuni. Promene izvornih podataka trebalo bi da budu sledive, ne bi trebalo da zamagljuju originalni unos i treba ih objasniti ako je potrebno (npr. putem odita ispitivanja).

4.9.1. Istraživač treba da obezbedi tačnost, kompletnost, čitljivost i ažurnost podataka prijavljenih sponzoru u CRF i ostalim traženim izveštajima.

4.9.2. Podaci navedeni u CRF koji proističu iz izvorne dokumentacije treba da su u skladu sa izvornom dokumentacijom, a eventualna neslaganja treba da se objasne.

4.9.3. Bilo koja promena ili korekcija u CRF treba da bude datirana, parafirana i objašnjena (ako je potrebno) i ne treba da prekriva originalan unos, odnosno treba da se omogući sledivost i pisanih i elektronskih izmena i korekcija (videti 5.18.4. (n)). Sponzor obezbeđuje vodič istraživaču ili njegovim imenovanim saradnicima za vršenje izmena i korekcija. Sponzor treba da ima pisane procedure kojima obezbeđuje da su promene ili korekcije u CRF napravljene od strane imenovanog zastupnika sponzora, kao i da su dokumentovane, neophodne i podržane od strane istraživača. Istraživač treba da čuva evidenciju o promenama i korekcijama.

4.9.4. Istraživač/ustanova čuva dokumentaciju o ispitivanju kao što je naznačeno u poglavlju Osnovna dokumenta za sprovođenje kliničkog ispitivanja (videti 8) i kao što se zahteva primenjivim regulatornim zahtevima. Istraživač, odnosno ustanova treba da preduzme mere koje sprečavaju slučajno ili prevremeno uništavanje ovih dokumenta.

4.9.5. Osnovna dokumenta čuvaju se najmanje dve godine nakon poslednjeg dobijanja odobrenja za stavljanje leka u promet u zemljama ICH regiona, kao i sve dok postoje nerešeni ili razmatrani zahtevi za dobijanje dozvole u zemljama ICH regiona ili dok ne proteknu najmanje dve godine od zvaničnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda. Ova dokumenta se čuvaju duži vremenski period ukoliko tako zahtevaju primenjivi regulatorni zahtevi ili postoji sporazum sa sponzorom. Dužnost sponzora je da obavesti istraživača, odnosno ustanovu kada više nije potrebno da se čuva ova dokumentacija (videti 5.5.12).

4.9.6. Finansijski aspekti ispitivanja treba da se dokumentuju ugovorom između sponzora i istraživača/ustanove.

4.9.7. Na zahtev monitora, oditora, IRB/IEC ili regulatornih organa istraživač/ustanova treba da omogući direktan pristup svim zatraženim podacima u vezi sa ispitivanjem.

4.10. Izveštaji o toku ispitivanja

4.10.1. Istraživač treba da podnese pisane sažetke o statusu ispitivanja IRB/IEC jedanput godišnje ili češće, na zahtev IRB/IEC.

4.10.2. Istraživač treba hitno da obezbedi pisani izveštaj sponzoru, IRB/IEC (videti 3.3.8) i kada je primenjivo, ustanovi o svim promenama koje značajno utiču na sprovođenje ispitivanja, odnosno povećavaju rizik po ispitanika.

4.11. Izveštaj o sigurnosti

4.11.1. O svim SAE izveštava se sponzor, osim onih za koje protokol ili drugi dokument (npr. Brošura za istraživača) navode da ne zahtevaju hitno izveštavanje. Neposredni izveštaji su odmah praćeni detaljnim pisanim izveštajem. Neposredni izveštaji i prateći izveštaji identifikuju ispitanika jedinstvenom brojnomo šifrom dodeljenom ispitaniku pre nego ispitanikovim imenom, ličnim identifikacionim brojem, odnosno adresom. Istraživač takođe, postupa u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevima u vezi izveštavanja nadležnih organa i IRB/IEC o neočekivanim ozbiljnim neželjenim reakcijama na lek.

4.11.2. O AE, odnosno neuobičajenim laboratorijskim nalazima navedenim u protokolu kao kritičnim za procenu sigurnosti izveštava se sponzor u skladu sa zahtevima za izveštavanje i u vremenskom periodu koji je sponzor odredio u protokolu.

4.11.3. Za prijavu smrti istraživač treba da obezbedi sponzoru, odnosno IRB/IEC sve tražene dodatne informacije (npr. izveštaj sa autopsije i konačni medicinski izveštaj).

4.12. Prevremani završetak ili odlaganje kliničkog ispitivanja

Ako je ispitivanje prevremeno ukinuto ili suspendovano iz bilo kog razloga, istraživač/ustanova odmah da obaveštava ispitanike, obezbeđuje odgovarajuću terapiju i praćenje ispitanika i kada to nalažu primenjivi regulatorni zahtevi, obaveštava regulatorne organe. Pored toga:

4.12.1. Ukoliko istraživač ukine ili suspenduje ispitivanje bez ranijeg dogovora sa sponzorom, istraživač informiše instituciju, kada je primenjivo, i odmah informiše sponzora i IRB/IEC i obezbeđuje detaljno pisano objašnjenje ukidanja ili suspenzije.

4.12.2. Ukoliko sponzor ukine ili suspenduje ispitivanje (videti 5.21), istraživač odmah obaveštava instituciju, kada je primenjivo, i istraživač/ustanova odmah obaveštava IRB/IEC i obezbeđuje detaljno pisano objašnjenje ukidanja ili suspenzije.

4.12.3. Ukoliko IRB/IEC ukine ili suspenduje svoje odobrenje/pozitivno mišljenje za ispitivanje (videti 3.1.2. i 3.3.9), istraživač obaveštava instituciju, kada je primenjivo, i istraživač/ustanova odmah obaveštava sponzora i obezbeđuje mu detaljno pisano objašnjenje o ukidanju ili suspenziji.

4.13. Završni izveštaj istraživača

Po završetku ispitivanja, istraživač, kada je primenjivo, obaveštava ustanovu da je ispitivanje završeno. Istraživač/ustanova obezbeđuje IRB/IEC sažetak rezultata ispitivanja, a regulatornom organu(ima) sve izveštaje koji se zahtevaju.

5. SPONZOR

DODATAK

5.0. Upravljanje kvalitetom

Sponzor implementira sistem za upravljanje kvalitetom u svim fazama procesa ispitivanja. Sponzori se fokusiraju na probne aktivnosti koje su od suštinskog značaja za obezbeđivanje zaštite ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja. Upravljanje kvalitetom uključuje dizajn efikasnih protokola kliničkog ispitivanja i alate i procedure za prikupljanje i obradu podataka i procesuiranje, kao i prikupljanje informacija koje su od suštinskog značaja za donošenje odluka.

Metode koje se koriste za obezbeđivanje i QC ispitivanja su srazmerne rizicima koji su inherentni u ispitivanju i važnosti prikupljenih informacija. Sponzor obezbeđuje da su svi aspekti ispitivanja operativno izvodljivi i da izbegavaju nepotrebnu složenost, procedure i prikupljanje podataka. Protokoli, obrazac izveštaja o slučajevima i drugi operativni dokumenti treba da budu jasni, koncizni i konzistentni.

Sistem upravljanja kvalitetom koristi pristup zasnovan na riziku kao što je opisano u nastavku.

5.0.1. Kritični proces i identifikacija podataka

Tokom razvoja protokola, sponzor identifikuje one procese i podatke koji su od ključnog značaja za osiguranje zaštite ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja.

5.0.2. Identifikacija rizika

Sponzor identifikuje rizike za kritične procese ispitivanja i podatke. Rizici se uzimaju u obzir na nivou sistema (npr. SOPs, kompjuterizovani sistemi, osoblje) i nivou kliničkog ispitivanja (npr. dizajn ispitivanja, prikupljanje podataka, proces dobijanja informisanog pristanka).

5.0.3. Evaluacija rizika

Sponzor procenjuje identifikovane rizike, u odnosu na postojeće kontrole rizika uzimajući u obzir:

- (a) verovatnoću nastale greške.
- (b) Obim do kog bi takve greške mogle da se otkriju.
- (c) Uticaj takvih grešaka na zaštitu ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja.

5.0.4. Kontrola rizika

Sponzor odlučuje koje rizike treba smanjiti i/ili koji rizike će prihvatiti. Pristup koji se koristi za smanjenje rizika na prihvatljiv nivo treba da bude proporcionalan značaju rizika. Aktivnosti u vezi sa smanjenjem rizika mogu se uključiti u dizajniranje i implementaciju protokola, planove nadzora, sporazume između strana o određivanju uloga i odgovornosti, sistematske zaštitne mere kako bi se osiguralo poštovanje SOPs i obuka u procesima i procedurama.

Utvrđuju se predefinisane granice tolerancije kvaliteta, uzimajući u obzir medicinske i statističke karakteristike varijabli kao i statistički dizajn ispitivanja, kako bi se identifikovali sistemski problemi koji mogu uticati na sigurnost ili pouzdanost rezultata ispitivanja. Detekcija odstupanja od predefinisanih ograničenja tolerancije kvaliteta treba da pokrene procenu kako bi se utvrdilo da li je potrebna akcija.

5.0.5. Komunikacija sa rizikom

Sponzor dokumentuje aktivnosti upravljanja kvalitetom. Sponzor komunicira o aktivnostima upravljanja kvalitetom sa onima koji su uključeni ili su pogođeni takvim aktivnostima, kako bi se olakšalo preispitivanje rizika i kontinuirano poboljšanje tokom trajanja kliničkog ispitivanja.

5.0.6. Pregled rizika

Sponzor periodično pregleda mere kontrole rizika kako bi utvrdio da li implementirane aktivnosti upravljanja kvalitetom ostaju delotvorne i relevantne, uzimajući u obzir nastajuće znanje i iskustvo.

5.0.7. Izveštavanje o rizicima

Sponzor opisuje pristup upravljanja kvalitetom koji se implementira u ispitivanje i sumira važna odstupanja od predefinisanih granica tolerancije kvaliteta i korektivnih mera preduzetih u izveštaju o kliničkom ispitivanju (ICH E3, Odeljak 9.6. Obezbeđenje kvaliteta podataka).

5.1. QA i QC

5.1.1. Sponzor je odgovoran za implementaciju i održavanje QA i sistema QC u skladu sa pisanim SOPs, kako bi se obezbedilo da sprovođenje ispitivanja, dobijanje podataka, dokumentovanje i izveštavanje budu u skladu sa protokolom, GCP i primenjivim regulatornim zahtevima.

5.1.2. Sponzor je odgovoran za obezbeđivanje sporazuma sa svim uključenim stranama da bi osigurao direktan pristup (videti 1.21) mestima ispitivanja, izvornim podacima/dokumentima i izveštajima u cilju monitoringa i odita od strane sponzora i domaće i strane inspekcije.

5.1.3. QC se sprovodi na svim nivoima rukovanja podacima, u cilju osiguranja pouzdanosti podataka i njihove pravilne obrade.

5.1.4. Sporazumi sačinjeni od sponzora sa istraživačem/ustanovom i bilo koje strane uključene u kliničko ispitivanje treba da budu u pisanom obliku, kao deo protokola ili kao poseban sporazum.

5.2. Ugovorna istraživačka organizacija (CRO)

5.2.1. Sponzor može da prenese neku ili sve svoje obaveze i funkcije u vezi sa ispitivanjem na CRO, ali krajnju odgovornost za kvalitet i integritet podataka ispitivanja uvek nosi sponzor. CRO treba da ispunjava uslove obezbeđenja i QC.

5.2.2. Bilo koja obaveza i funkcija u vezi sa kliničkim ispitivanjem, koja je preneti i prihvaćena od strane CRO, mora da bude naznačena u pisanom obliku.

DODATAK

Sponzor treba da obezbedi nadzor nad svakom dužnošću i funkcijom vezanom za ispitivanje, koje se obavlja u njegovo ime, uključujući dužnosti i funkcije koje su podugovorene sa drugom stranom od CRO koju je

ugovorio sponzor.

5.2.3. Bilo koju dužnost i funkciju u vezi sa kliničkim ispitivanjem koja nije posebno prenesena i prihvaćena od CRO, zadržava sponzor.

5.2.4. Sve odredbe ovih smernica koje se odnose na sponzora, takođe se odnose i na CRO u opsegu u kome je CRO preuzela sponzorove dužnosti i funkcije.

5.3. Medicinska ekspertiza

Sponzor imenuje kvalifikovano medicinsko osoblje koje će biti lako dostupno radi pojašnjenja medicinskih pitanja i rešavanja problema u vezi sa ispitivanjem. Ako je neophodno, za ovu svrhu mogu da se imenuju i spoljni konsultanti.

5.4. Dizajn ispitivanja

5.4.1. Sponzor koristi, po potrebi i kvalifikovane pojedince (npr. biostatističare, kliničke farmakologe i lekare) tokom svih faza ispitivanja, od formiranja protokola i CRF, planiranja analiza do analiziranja i pripremanja privremenih i završnih izveštaja kliničkog ispitivanja.

5.4.2. Bliže pojašnjenje u vezi protokola i amandmana protokola nalazi se u poglavlju 6 - Struktura i sadržaj izveštaja o kliničkom ispitivanju i drugi odgovarajući ICH vodiči o dizajnu ispitivanja, protokolu i sprovođenju ispitivanja.

5.5. Rukovođenje ispitivanjem, rukovanje podacima i čuvanje zapisa

5.5.1. Sponzor koristi odgovarajuće kvalifikovane pojedince za nadgledanje ukupnog sprovođenja ispitivanja, za rukovanje podacima, za potvrđivanje podataka, za sprovođenje statističke analize i pripremu izveštaja o ispitivanju.

5.5.2. Sponzor može da razmotri formiranje nezavisnog komiteta za praćenje podataka (IDMC), kako bi se ocenilo napredovanje kliničkog ispitivanja, uključujući podatke o sigurnosti i kritične zaključke o efikasnosti krajnjih tačaka u intervalima i kako bi se preporučilo sponzoru da li da nastavi, modifikuje ili zaustavi ispitivanje. IDMC ima pisane SOPs i da čuva pisane izveštaje o svim svojim sastancima.

5.5.3. Kad se u ispitivanju koristi elektronsko upravljanje podacima kliničkog ispitivanja, odnosno daljinski elektronski sistem, sponzor treba da:

a) obezbedi i dokumentuje da je elektronski sistem za obradu podataka usaglašen sa zahtevima za kompletnost, tačnost, pouzdanost i da ima ujednačen način funkcionisanja (tj. validacija);

DODATAK

Sponzor bazira svoj pristup validaciji takvih sistema na proceni rizika koji uzima u obzir nameravanu upotrebu sistema i potencijal sistema da utiče na zaštitu ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja.

b) održava SOPs za korišćenje ovih sistema;

DODATAK

SOP-ovi pokrivaju podešavanje sistema, instalaciju i upotrebu. SOP-ovi opisuju validaciju sistema i testiranje funkcionalnosti, prikupljanje i rukovanje podacima, održavanje sistema, mere sigurnosti sistema, kontrolu promene, kopije podataka, oporavak, planiranje nepredviđenih okolnosti i razgradnju. Odgovornosti sponzora, istraživača i drugih strana u vezi sa korišćenjem ovih kompjuterizovanih sistema su jasne, a korisnicima se obezbeđuje obuka o njihovoj upotrebi.

c) obezbedi sistem koji je dizajniran tako da dozvoljava promenu podataka na način kojim je svaka promena podataka dokumentovana i koji onemogućava brisanje unetih podataka (tj. održavanje odita ispitivanja, podataka ispitivanja, korigovanja ispitivanja);

d) održava sistem sigurnosti koji sprečava neovlašćen pristup podacima;

5) održava listu osoba koje imaju pravo da vrše promenu podataka (videti 4.1.5. i 4.9.3);

e) održava odgovarajuće kopije podataka;

f) sačuva zaslepljenost, ukoliko postoji (npr. održavanje zaslepljenosti prilikom unosa i obrade podataka).

DODATAK

(h) Obezbeđuje integritet podataka uključujući sve podatke koji opisuju kontekst, sadržaj i strukturu. Ovo je posebno važno kada se vrše izmene u kompjuterizovanim sistemima, kao što su nadogradnja softvera ili migracija podataka.

5.5.4. Ukoliko se podaci transformišu u toku obrade, uvek se omogućava poređenje originalnih podataka sa obrađenim podacima.

5.5.5. Sponzor koristi nedvosmislenu šifru za identifikaciju ispitanika (videti 1.58.) koja omogućava identifikaciju svih prijavljenih podataka za svakog ispitanika.

5.5.6. Sponzor ili drugi vlasnici podataka čuvaju sva za sponzora specifična osnovna dokumenta u vezi sa ispitivanjem (videti poglavlje 8).

5.5.7. Sponzor čuva sva za sponzora specifična osnovna dokumenta u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevima zemlje(alja) u kojima je proizvod odobren i/ili gde sponzor namerava da podnese zahtev za odobrenjem(ima).

5.5.8. Ukoliko sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog proizvoda (tj. za bilo koju ili sve indikacije, način primene ili dozne forme), sponzor održava svu za sponzora specifičnu osnovnu dokumentaciju najmanje dve godine posle zvaničnog diskontinuiteta ispitivanja ili u skladu sa propisima koji se primenjuju.

5.5.9. Ukoliko sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog proizvoda obaveštava sve istraživače/ustanove i sve regulatorne organe.

5.5.10. Bilo koji prenos vlasništva podataka treba da se prijavi odgovarajućem(im) organu(ima) kao što zahtevaju primenjivi regulatorni zahtev(i).

5.5.11. Osnovna dokumentacija specifična za sponzora čuva se najmanje dve godine nakon poslednjeg dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet u zemljama ICH regiona, kao i dok postoje nerešeni ili razmatrani zahtevi za dobijanje dozvole u zemljama ICH regiona ili dok ne proteknu najmanje dve godine od zvaničnog diskontinuiteta kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda. Ova dokumenta se čuvaju u dužem vremenskom periodu ukoliko tako zahtevaju primenjivi regulatorni zahtev(i) ili potrebe sponzora.

5.5.12. Sponzor obaveštava istraživača(e)/ustanovu(e) u pisanom obliku o potrebi da čuvaju zapisi i obaveštava istraživača(e)/ustanovu(e) u pisanom obliku i kada zapisi u vezi sa ispitivanjem više nisu potrebni.

5.6. Izbor istraživača

5.6.1. Sponzor je odgovoran za izbor istraživača/ustanove(a). Svaki istraživač je kvalifikovan znanjem i iskustvom i treba da ima resurse za regrutaciju dovoljnog broja ispitanika (videti 4.1. i 4.2) kako bi pravilno sproveo kliničko ispitivanje za koje je izabran. Ukoliko se u multicentričnim ispitivanjima formira koordinacioni komitet i/ili izbor koordinirajućeg, organizacija i/ili izbor suodgovornost sponzora.

5.6.2. Pre sklapanja sporazuma o sprovođenju kliničkog ispitivanja sa istraživačem(ima)/ustanovom(ama), sponzor treba da obezbedi protokol, ažuriranu Brošuru za istraživača i treba da mu obezbedi dovoljno vremena za pregled protokola i dostavljenih informacija.

5.6.3. Sponzor se sporazumeva sa istraživačem/ustanovom:

1) da će ispitivanje sprovesti u skladu sa GCP, primenjivim regulatornim zahtevima (videti 4.1.3), protokolom odobrenim od strane sponzora i datim odobrenjem/pozitivnim mišljenjem IRB/IEC (4.5.1);

2) poštovanje svih postupaka za čuvanje podataka i izveštavanje;

3) monitoring, odit i inspekciju (videti 4.1.4);

4) čuvanje osnovnih dokumenata u vezi sa ispitivanjem sve dok sponzor ne obavesti istraživača/ustanovu da ova dokumentacija više nije potrebna (videti 4.9.4 i 5.5.12).

Sponzor i istraživač/ustanova potpisuju protokol ili alternativni dokument radi potvrde sporazuma.

5.7. Raspored obaveza i funkcija

Pre početka ispitivanja, sponzor definiše, utvrđuje i raspoređuje sve dužnosti u vezi sa ispitivanjem i funkcije.

5.8. Nadoknada ispitanicima i istraživačima

5.8.1. Ako je to zahtevano primenjivim regulatornim zahtevom(ima), sponzor obezbeđuje osiguranje ili obeštećenje (pravna i finansijska pokrivenost) istraživaču/instituciji protiv zahteva koji proizilaze iz ispitivanja, izuzev zahteva koji proizilaze iz pogrešnog lečenja i/ili nemara.

5.8.2. Politika i procedure sponzora odnose se na cenu lečenja ispitanika za slučaj povrede u vezi sa kliničkim ispitivanjem u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevom(ima).

5.8.3. Kada ispitanici primaju nadoknadu, metod i način nadoknade treba da budu u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevom(ima).

5.9. Finansiranje

Finansijski aspekti ispitivanja se dokumentuju sporazumom između sponzora i istraživača/ustanove.

5.10. Obaveštavanje/Podnošenje regulatornom organu

Pre početka kliničkog ispitivanja, sponzor (ili sponzor i istraživač, ako je to zahtevano primenjivim regulatornim zahtevom(ima)) podnosi svaki traženi zahtev(e) odgovarajućem organu(ima) za pregled, prihvatanje i/ili dozvolu (ako je to zahtevano primenjivim regulatornim zahtevom(ima) da započne ispitivanje. Svako obaveštenje/podnošenje je datirano i sadrži dovoljno informacija za identifikaciju protokola.

5.11. Potvrda pregleda IRB/IEC

5.11.1. Sponzor od istraživača/odnosno ustanove dobija:

- 1) naziv i adresu IRB/IEC istraživača/ustanove;
- 2) izjavu IRB/IEC da je organizovan i da postupa u skladu sa GCP i primenjivim zakonima i propisima;
- 3) dokumentovano odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC i ukoliko sponzor zatraži, kopiju tekućeg protokola, pisani obrazac informisanog pristanka ispitanika i sve druge pisane informacije namenjene ispitanicima, proceduru regrutovanja ispitanika, dokumenta koja se odnose na plaćanje i nadoknadu za ispitanike, kao i sva druga dokumenta koja je IRB/IEC mogao da traži.

5.11.2. Ukoliko IRB/IEC svoje odobrenje/pozitivno mišljenje uslovi izmenom(ama) bilo kog aspekta ispitivanja kao što je modifikacija(e) protokola, pisanog obrasca informisanog pristanka ispitanika i bilo koje druge pisane informacije namenjene za dostavljanje ispitaniku i/ili drugih procedura, sponzor od istraživača pribavlja kopiju izvršenih modifikacija i datum dobijanja odobrenja/pozitivnog mišljenja IRB/IEC.

5.11.3. Sponzor pribavlja od istraživača/ustanove dokumentaciju sa datumima bilo kog ponovnog odobrenja/ponovne procene sa pozitivnim mišljenjem IRB/IEC, kao i za bilo koje povlačenje ili suspenziju odobrenja/pozitivnog mišljenja.

5.12. Informacija o ispitivanom proizvodu(ima)

5.12.1. Pri planiranju ispitivanja, sponzor obezbeđuje dovoljno podataka o sigurnosti i efikasnosti iz dostupnih pretkliničkih studija i/ili kliničkih ispitivanja koji opravdavaju izlaganje ljudi načinu primene, doziranju, dužini ispitivanja i populaciju planiranu za ispitivanje.

5.12.2. Sponzor ažurira Brošuru za istraživača kada dođe do značajnih novih informacija (videti 7 Brošura za istraživača).

5.13. Proizvodnja, pakovanje, obeležavanje i šifriranje ispitivanog(ih) proizvoda

5.13.1. Sponzor obezbeđuje da ispitivani proizvod(i) (uključujući komparativni(e) proizvod(e) i placebo, ukoliko postoje) bude okarakterisan u skladu sa stadijumom razvoja leka(ova), proizveden u skladu sa primenjivom GCP, šifriran i obeležen na način koji štiti zaslepljenost, ako je primenjivo. Pored toga, obeležavanje treba da bude usaglašeno sa primenjivim regulatornim zahtevom(ima).

5.13.2. Za ispitivani(e) lek(ove), sponzor određuje temperaturu prihvatljivu za skladištenje, uslove skladištenja (npr. zaštita od svetla), vreme skladištenja, rekonstituciju tečnosti i procedure i sredstva za infuziju, ako

postoji. Sponzor treba da obavesti sve uključene strane (npr. monitore, istraživače, farmaceute, magacionere) o ovim odrednicama.

5.13.3. Ispitivani lek(ovi) se pakuje na način koji sprečava kontaminaciju i neprihvatljiv stepen oštećenja tokom transporta i skladištenja.

5.13.4. U zaslepljenim ispitivanjima, sistem šifriranja ispitivanog leka(ova) sadrži mehanizam koji omogućava brzu identifikaciju leka(ova) u slučaju urgentne medicinske situacije, ali i onemogućava da se zaslepljenost prekine neprimećeno.

5.13.5. Ukoliko se izvrše značajne izmene u formulaciji ispitivanog(ih) ili komparativnog(ih) leka(ova) tokom kliničkog razvoja rezultati bilo koje dodatne studije formulisanog(ih) leka(ova) (npr. stabilnost, stepen rastvorljivosti, bioraspoloživost), potrebne za procenu da li će takve izmene značajno da promene farmakokinetički profil proizvoda dostupni su pre upotrebe nove formulacije u kliničkom ispitivanju.

5.14. Dostavljanje i rukovanje ispitivanim lekom(vima)

5.14.1. Dostavljanje ispitivanog proizvoda istraživačima, odnosno ustanovama je dužnost sponzora.

5.14.2. Sponzor ne dostavlja ispitivani proizvod istraživaču/ ustanovi pre nego što dobije svu potrebnu dokumentaciju (npr. odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC i nadležnog(ih) organa).

5.14.3. Sponzor obezbeđuje da pisane procedure uključuju instrukcije kojih se istraživač/ustanova pridržava tokom ispitivanja, pri rukovanju i čuvanju ispitivanog(ih) proizvoda kao i dokumentaciju. Procedure navode odgovarajući način potvrde prijema, rukovanja, čuvanja, izdavanja, preuzimanja neiskorišćenog proizvoda od ispitanika i vraćanje neiskorišćenog ispitivanog(ih) proizvoda sponzoru (ili alternativnog raspolaganja ukoliko sponzor to odobri u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevima).

5.14.4. Sponzor:

(a) obezbeđuje pravovremeno dostavljanje ispitivanog(ih) proizvoda istraživaču(ima);

(b) održava zapise koji dokumentuju prevoz, prijem, raspolaganje, vraćanje i uništavanje ispitivanog(ih) proizvoda (videti 8. Osnovna dokumentacija za sprovođenje kliničkog ispitivanja);

(c) obezbeđuje sistem za preuzimanje ispitivanog(ih) proizvoda i dokumentuje ovaj povraćaj (npr. za povraćaj proizvoda sa greškom, preuzimanje po završetku ispitivanja, preuzimanje po isteku roka upotrebe);

4) održava sistem za povlačenje neiskorišćenog ispitivanog(ih) proizvoda i za dokumentovanje takvog povlačenja.

5.14.5. Sponzor:

1) preduzima korake da osigura da je ispitivani proizvod(i) stabilan tokom perioda upotrebe;

2) održava dovoljnim količine ispitivanog(ih) proizvoda koji se upotrebljava u ispitivanju za naknadnu potvrdu specifikacija, ukoliko se to pokaže neophodnim i čuva dokumentaciju o analizi i karakteristikama uzorka proizvodne serije. U okviru koji dozvoljava stabilnost, uzorci treba da se zadrže bilo do završetka analize rezultata ispitivanja, bilo do roka koji navode primenjivim regulatornim zahtevom(ima), ako se zahteva i duži period zadržavanja.

5.15. Pristup zapisima

5.15.1. Sponzor osigurava da u protokolu ili drugoj pisanoj saglasnosti bude specificirano da će istraživač(i)/ustanova(e) da dozvoli direktan pristup podacima/dokumentaciji radi monitoringa ispitivanja, odita, pregleda IRB/IEC i regulatorne inspekcije.

5.15.2. Sponzor potvrđuje da je svaki ispitanik u pisanom obliku pristao na direktan pristup njegovim/njenim originalnim medicinskim zapisima od strane monitora ispitivanja, oditora, pregleda IRB/IEC i regulatorne inspekcije.

5.16. Podaci o sigurnosti

5.16.1. Sponzor je odgovoran da kontinuirano procenjuje sigurnost ispitivanog proizvoda.

5.16.2. Sponzor odmah obaveštava sve zainteresovane istraživače/ustanove i regulatorne organe o nalazima koji mogu neželjeno da utiču na sigurnost ispitanika, na sprovođenje ispitivanja ili da izmene odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC o nastavku ispitivanja.

5.17. Izveštavanje o ADR

5.17.1. Sponzor odmah prosleđuje svim istraživačima/ustanovama uključenim u ispitivanje, IRB/IEC, a kada je zahtevano i regulatornim organima, izveštaj o svim teškim i neočekivanim neželjenim reakcijama na lek.

5.17.2. Ovakvi hitni izveštaji su usaglašeni sa primenjivim regulatornim zahtevima i ICH Smernicama za upravljanje podacima o kliničkoj sigurnosti: Definicije i standardi za hitno izveštavanje).

5.17.3. Sponzor dostavlja regulatornom(im) organu(ima) sva ažuriranja sigurnosti i periodične izveštaje, kako je zahtevano primenjivim regulatornim zahtevom(ima).

5.18. Praćenje ispitivanja - Monitoring

5.18.1. Svrha:

Svrha monitoringa ispitivanja je da potvrdi da:

- (a) su prava i dobrobiti ispitanika zaštićeni;
- (b) su podaci o ispitivanju u izveštaju tačni, kompletni i proverljivi iz izvornih dokumenata;
- (c) je sprovođenje ispitivanja usaglašeno sa sa važećim odobrenim protokolom/amandmanima, GCP i primenjivim regulatornim zahtevima.

5.18.2. Izbor i kvalifikacija monitora:

- (a) monitora imenuje sponzor;
- (b) monitor ima odgovarajuće kvalifikacije i naučno i/ili kliničko znanje potrebno da vrši odgovarajući monitoring ispitivanja. Kvalifikacije monitora su dokumentovane;
- (c) monitor je u potpunosti upoznat sa ispitivanim proizvodom(ima), protokolom, obrascem za dobrovoljni informisani pristanak ispitanika i bilo kojom drugom pisanom informacijom koja se podnosi ispitaniku, sa SOPs, GCP i primenjivim regulatornim zahtevima.

5.18.3. Opseg i priroda monitoringa

Sponzor osigurava odgovarajući monitoring ispitivanja. Sponzor određuje odgovarajući opseg i prirodu monitoringa. Određivanje opsega i prirode monitoringa ispitivanja je zasnovano na činjenicama kao što su cilj, svrha, plan, kompleksnost, veličina i zaključci ispitivanja. Potrebno je da se sprovede monitoring mesta ispitivanja pre početka, za vreme i posle završetka ispitivanja; u izuzetnim okolnostima, sponzor može da odredi centralni monitoring za postupke kao što su obuka istraživača i sastanci, dok detaljna pisana uputstva mogu da obezbede sprovođenje ispitivanja u skladu sa GCP. Statistički kontrolisano uzorkovanje može biti prihvatljiva metoda za izbor podataka koji će biti provereni.

DODATAK

Sponzor razvija sistematski, prioritetni pristup zasnovan na riziku za monitoring kliničkih ispitivanja. Fleksibilnost u opsegu i prirodi praćenja opisanog u ovom odeljku ima za cilj omogućavanje različitih pristupa koji poboljšavaju efikasnost i efikasnost monitoringa. Sponzor može da izabere monitoring na mestu ispitivanja, kombinaciju monitoringa na mestu ispitivanja i centralizovanog monitoringa, ili, gde je to opravdano, centralizovani monitoring. Sponzor dokumentuje razloge za izabranu strategiju monitoringa (npr. u planu monitoringa).

Monitoring na mestu ispitivanja se vrši na mestima na kojima se sprovodi kliničko ispitivanje. Centralizovani monitoring je daljinska procena prikupljenih podataka, izvršen blagovremeno, podržavan odgovarajućim kvalifikovanim i obučanim licima (npr. rukovodioci podataka, biostatističari).

Centralizovani procesi monitoringa pružaju dodatne mogućnosti nadgledanja koje se mogu dopunjavati i smanjiti obim i/ili učestalost monitoringa na mestu ispitivanja i pomoći razlikovanju pouzdanih podataka i potencijalno nepouzdanih podataka.

Pregled, koji može obuhvatiti statističke analize, prikupljanje podataka od centralizovanog praćenja može da se koristi za:

- (a) identifikaciju nedostajućih podataka, nekonzistentnih podataka, izlaza podataka, neočekivanog nedostatka varijabilnosti i odstupanja protokola.
- (b) ispitivanje trendova podataka, kao što su opseg, konzistentnost i varijabilnost podataka unutar i između mesta ispitivanja.
- (c) procenu sistematske ili značajne greške u prikupljanju podataka i izveštavanju na mestu ili preko mesto ispitivanja; ili mogućih manipulacija sa podacima ili integritetom podataka.
- (d) analiziranje karakteristika mesta ispitivanja i mernih performansi.
- (e) odabir mesta i/ili procesa za ciljani monitoring na mestu ispitivanja.

5.18.4. Dužnost monitora

Monitor(i), u skladu sa zahtevima sponzora, obezbeđuje pravilno sprovođenje i dokumentovanje ispitivanja u mestu ispitivanja, kada je to potrebno i neophodno za kliničko ispitivanje, tako što sprovodi sledeće aktivnosti:

- (a) deluje kao glavna linija u komunikaciji između sponzora i istraživača;
- (b) potvrđuje da istraživač poseduje odgovarajuće kvalifikacije i resurse (videti 4.1, 4.2. i 5.6), koji ostaju odgovarajući tokom ispitivanja i da su adekvatne mogućnosti ustanove uključujući laboratorije, opremu i osoblje za sigurno i pravilno sprovođenje ispitivanja i da ostaju odgovarajući tokom perioda ispitivanja;
- (c) potvrđuje za ispitivani(e) proizvod(e):
 - (i) da su vreme i načina čuvanja prihvatljivi i da postoji dovoljna količina za period ispitivanja;
 - (ii) da se ispitivanim proizvodim(ima) snabdevaju samo pogodni ispitanici i da se primenjuju doze određene protokolom;
 - (iii) da je ispitanicima pruženo neophodno uputstvo za pravilnu primenu, rukovanje, čuvanje i vraćanje ispitivanog(ih) proizvoda;
 - (iv) da se preuzimanje, upotreba i vraćanje ispitivanog(ih) proizvoda u mestu ispitivanja kontroliše i na odgovarajući način dokumentuje;
 - (v) da je odlaganje neiskorišćenog proizvoda u mestu ispitivanja u saglasnosti sa primenjivim regulatornim zahtevom(ima) i uputstvima sponzora;
- (d) potvrđuje da istraživač poštuje odobren protokol i sve odobrene amandmane, ukoliko postoje;
- (e) potvrđuje da je dobijen pisani informisani pristanak ispitanika pre njegovog uključivanja u kliničko ispitivanje;
- (f) potvrđuje da je istraživač primio važeću Brošuru za istraživača, svu dokumentaciju, kao i ostalo potrebno za pravilno sprovođenje ispitivanja, u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevom(ima);
- (g) obezbeđuje odgovarajuću informisanost istraživača i istraživačkog tima o ispitivanju;
- (h) potvrđuje da istraživač i istraživački tim sprovode specifične funkcije u ispitivanju, saglasno protokolu, poštuju svaki drugi pisani sporazum između sponzora i istraživača, odnosno ustanove i da ove funkcije nisu prenete na neovlašćene pojedince;
- (i) potvrđuje da istraživač uključuje u kliničko ispitivanje samo pogodne pacijente;
- (j) izveštava o stepenu regrutovanja ispitanika;
- (k) potvrđuje da su izvorni dokumenti i ostali podaci o ispitivanju tačni, potpuni, ažurirani i održavani;
- (l) potvrđuje da istraživač podnosi sve tražene izveštaje, zabeleške, zahteve i podneske; tačnost, kompletnost, pravovremenost, čitljivost i datiranost ove dokumentacije, kao i to da oni identifikuju ispitivanje;

(m) proverava tačnost i kompletnost popunjavanja CRF, izvorne dokumentacije i ostalih zapisa u vezi sa kliničkim ispitivanjem. Monitor posebno potvrđuje da se:

(i) podaci koji se zahtevaju protokolom tačno upisuju u CRF i konzistentni su izvornoj dokumentaciji;

(ii) bilo koja promena doze/terapije pravilno dokumentuje za svakog ispitanika;

(iii) AE, istovremena terapija i pridružena oboljenja upisuju u CRF saglasno protokolu;

(iv) posete na koje ispitanici nisu došli, testovi koji nisu izvedeni i pregledi koji nisu izvršeni jasno navode u CRF;

(v) sva isključenja i odustajanja ispitanika iz kliničkog ispitivanja prijavljuju i obrazlažu na CRF;

(n) obaveštava istraživača o bilo kojoj grešci pri upisivanju u CRF, izostavljanju podataka, odnosno nečitljivosti. Monitor treba da obezbedi da se odgovarajuće ispravke, dopune ili brisanje vrše, datiraju, obrazlažu (ako je neophodno) i da se stavljaju inicijali istraživača ili člana istraživačkog tima ovlašćenog da vrši izmene u CRF u ime istraživača. Ovo ovlašćenje treba da se dokumentuje;

(o) utvrđuje da li se AE pravilno prijavljuju u vremenskom roku koji zahteva GCP, protokol, IRB/IEC, sponzor i propisi koji se primenjuju;

(p) utvrđuje način čuvanja osnovnih dokumenata od strane istraživača (videti 8. Osnovna dokumentacija za sprovođenje kliničkog ispitivanja);

(q) ukazuje istraživaču na odstupanja od protokola, SOPs, GCP i primenjivih regulatornih zahteva i preduzima odgovarajuće mere u sprečavanju ponavljanja otkrivenih odstupanja.

5.18.5. Procedure monitoringa

Monitor(i) treba da sledi utvrđene pisane SOPs sponzora, kao i one procedure sponzora koje se posebno odnose na monitoring datog ispitivanja.

5.18.6. Izveštaj o monitoringu

(a) Monitor podnosi pisani izveštaj sponzoru posle svake posete mestu ispitivanja ili drugog vida komunikacije vezanog za ispitivanje.

(b) Izveštaj uključuje datum, mesto, ime monitora i ime g istraživača ili drugih pojedinaca koji su kontaktirani.

(c) Izveštaj uključuje sažetak onoga što je monitor pregledao i izjavu monitora o značajnim nalazima, odnosno činjenicama, odstupanjima ili nedostacima, zaključcima, preduzetim koracima ili koracima koji se preporučuju u cilju obezbeđenja usaglašenosti.

(d) Pregled i praćenje izveštaja o monitoringu sa sponzorom dokumentuje sponzorov imenovani predstavnik.

DODATAK

(e) Izveštaji o monitoringu na mestu ispitivanja i/ili centralizovanom praćenju dostavljaju se sponzoru (uključujući odgovarajući menadžment i osoblje odgovorno za nadzor i nadgledanje mesta) blagovremeno za pregled i praćenje. Rezultati aktivnosti monitoringa su dovoljno detaljno dokumentovane kako bi se omogućila verifikacija poštovanja plana praćenja. Izveštavanje o aktivnostima centralizovanog monitoringa je redovno i može da bude nezavisno od poseta mestu ispitivanja.

DODATAK

5.18.7 Plan monitoringa

Sponzor izrađuje plan monitoringa koji je prilagođen konkretnoj zaštiti ispitanika i riziku integriteta podataka ispitivanja. Plan opisuje strategiju monitoringa, nadležnosti monitoringa svih uključenih strana, različite metode monitoringa koje će se koristiti i razloge za njihovu upotrebu. Plan takođe naglašava monitoring kritičnih podataka i procesa. Posebna pažnja se posvećuje onim aspektima koji nisu rutinska klinička praksa i koji zahtevaju dodatnu obuku. Plan monitoringa odnosi se na primenljive politike i procedure.

5.19. Odit

Ako ili kada sponzor sprovodi odit, kao deo sprovođenja QA, treba da razmotri:

5.19.1. Svrha

Svrha sponzorovog odita, koji je nezavistan i odvojen od rutinskog monitoringa i QC, je procena sprovođenja ispitivanja i pridržavanja protokola, SOPs, GCP i primenljivih regulatornih zahteva.

5.19.2. Izbor i kvalifikacije oditora

(a) za sprovođenje odita, sponzor imenuje pojedince koji su nezavisni od kliničkog ispitivanja/sistema.

(b2) sponzor obezbeđuje da oditori budu kvalifikovani obukom i iskustvom za pravilno sprovođenje odita. Kvalifikacije oditora su dokumentovane.

5.19.3. Procedure odita

(a) Sponzor obezbeđuje da se odit nad podacima i postupcima kliničkog ispitivanja/sistema sprovodi u skladu sa sponzorovim pisanim postupcima o tome šta i kako treba da se odituje, o učestalosti odita, forma i sadržaj izveštaja odita.

(b) Sponzorov plan i postupci odita ispitivanja treba da budu zasnovani na važnosti ispitivanja planiranog za podnošenje regulatornim organima, broju ispitanika, tipu i kompleksnosti ispitivanja, nivou rizika za ispitanike i bilo kojim drugim identifikovanom(im) problemu(ima).

(c) Oditor dokumentuje svoja zapažanja i nalaze.

(d) U cilju zaštite nezavisnosti i značaja funkcije odita, regulatorni organ(i) ne traže rutinski izveštaj odita. Regulatorni organ(i) mogu da zatraže pristup izveštaju odita od slučaja do slučaja, kada postoji dokaz neusaglašenosti sa GCP ili u pravcu pravnog postupka.

(e) Kada je predviđeno važećim zakonom i propisima, sponzor dostavlja sertifikat odita.

5.20. Neusaglašenost

5.20.1. U slučaju da se istraživač/ ustanova ili član sponzorovog osoblja ne pridržava protokola, SOPs, GCP i/ili primenljivih regulatornih zahteva, sponzor preduzima hitne mere da obezbedi usaglašenost.

DODATAK

Ako se otkrije neusaglašenost koja značajno utiče ili ima potencijal da značajno utiče na zaštitu ispitanika ili pouzdanost rezultata ispitivanja, sponzor vrši analizu korena uzroka i primenjuje odgovarajuće korektivne i preventivne mere.

5.20.2. Ako monitoring i/ili odit identifikuje ozbiljnu i/ili stalnu neusaglašenost u delu istraživača/ustanove, sponzor ukida učešće istraživača/ustanove u ispitivanju. Kada se učešće istraživača/ustanove ukida zbog neusaglašenosti, sponzor odmah obaveštava regulatorni(e) organ(e).

5.21. Prevremeno ukidanje ili suspenzija ispitivanja

Ako je ispitivanje ukinuto ili suspendovano, sponzor odmah obaveštava istraživača/ustanovu i regulatorni organ o ukidanju ili suspenziji i o razlogu(zima) ukidanja ili suspenzije. Takođe, sponzor ili istraživač/ustanova, zavisno od primenjivog(ih) regulatornog(ih) zahteva odmah obaveštava IRB/IEC i dostavlja razloge za ukidanje ili suspenziju.

5.22. Kliničko ispitivanje/Izveštaj studije

Bez obzira da li je ispitivanje završeno ili prevremeno ukinuto, sponzor obezbeđuje pripremu i podnošenje izveštaja o kliničkom ispitivanju regulatornoj(im) agenciji(ama), kako je zahtevano primenjivim regulatornim zahtevom(ima). Sponzor takođe obezbeđuje da su izveštaji kliničkog ispitivanja, podneti uz dokumentaciju za zahtev za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet, formirani prema ICH Načelu za strukturu i sadržaj izveštaja kliničkog ispitivanja. (Napomena: ICH Načelo za strukturu i sadržaj izveštaja kliničkog ispitivanja specificira da skraćeni izveštaji mogu biti prihvatljivi u nekim slučajevima).

5.23. Multicentrična ispitivanja

Za multicentrična ispitivanja, sponzor obezbeđuje:

5.23.1 Da svi istraživači sprovode ispitivanje striktno se pridržavajući protokola dogovorenog sa sponzorom i odobrenog od strane regulatornog(ih) organa, ako je zahtevano, i za koji postoji odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC;

5.23.2 CRFomogućava sagledavanje svih traženih podataka u svakom centru multicentričnog ispitivanja. Onim istraživačima koji prikupljaju dopunske podatke treba da se dostave dodatni CRFčija forma takođe omogućava prikupljanje dopunskih podataka;

5.23.3 Da se pre početka ispitivanja dokumentuju dužnosti koordinirajućeg istraživača i drugih istraživača učesnika;

5.23.4 Da su svim istraživačima data uputstva o praćenju protokola, poštovanju jedinstvenih standarda za procenu kliničkih i laboratorijskih nalaza i o popunjavanju CRF;

5.23.3.5 Olakšanu komunikaciju između istraživača.

6. PROTOKOL KLINIČKOG ISPITIVANJA I NJEGOVI AMANDMANI

Protokol kliničkog ispitivanja treba da sadrži delove navedene u ovom poglavlju. Međutim, informacije u vezi sa mestom ispitivanja mogu da se navedu na posebnim stranama protokola ili utvrde u posebnom sporazumu, a neke od informacija koje su dole navedene mogu da budu deo druge dokumentacije, kao što je Brošura za istraživača.

6.1. Opšte informacije

6.1.1. Naziv protokola, identifikacioni broj protokola i datum. Svi amandmani takođe treba da nose broj i datum.

6.1.2. Ime i adresa sponzora i monitora (ukoliko se adresa monitora razlikuje od sponzorove).

6.1.3. Imena i zvanja osoba ovlašćenih da potpišu protokol i amandmane u ime sponzora.

6.1.4. Ime, zvanje, adresa i broj telefona sponzorovog medicinskog eksperta (ili ukoliko je potrebno stomatologa) za ispitivanje.

6.1.5. Imena i zvanja istraživača odgovornih za sprovođenje ispitivanja i adrese i brojevi telefona mesta ispitivanja.

6.1.6. Ime, zvanje, adresa i broj telefona kvalifikovanog lekara (odnosno stomatologa ako je primenjivo) odgovornog za medicinske (stomatološke) odluke u mestu ispitivanja (ukoliko to nije istraživač).

6.1.7. Naziv(e) i adresa(e) kliničkih laboratorija i drugih medicinskih i/ili tehničkih službi ili ustanova uključenih u ispitivanje.

6.2. Osnovne informacije

6.2.1. Ime i opis ispitivanog(ih) proizvoda.

6.2.2. Sažetak nalaza pretkliničkih ispitivanja koji imaju potencijalnu kliničku važnost, kao i iz kliničkog ispitivanja koji su relevantni za ispitivanje.

6.2.3. Sažetak poznatih rizika i koristi za ispitanike, ukoliko ih ima.

6.2.4. Opis i opravdanost načina primene, doziranja, režima doziranja i perioda terapije.

6.2.5. Izjava da će se ispitivanje sprovoditi uz poštovanje protokola, GCP i primenjivih regulatornih zahteva.

6.2.6. Opis populacije koja će biti uključena u ispitivanje.

6.2.7. Reference iz literature i podaci značajni za ispitivanje koji potvrđuju racionalnu osnovu za ispitivanje.

6.3. Ciljevi i svrha ispitivanja

Detaljan opis ciljeva i svrhe ispitivanja.

6.4. Dizajn ispitivanja

Naučni integritet ispitivanja i verodostojnost podataka dobijenih ispitivanjem bitno zavise od dizajna ispitivanja. Opis dizajna ispitivanja obuhvata:

6.4.1. Detaljan opis primarnih i sekundarnih ciljeva, ukoliko postoje, koji a se mere tokom ispitivanja;

6.4.2. Opis vrste/dizajna kliničkog ispitivanja (npr. dvostruko zaslepljeno, placebo kontrolisano, paralelno dizajnirano) i šematski dijagram dizajna ispitivanja, procedura i faza;

6.4.3. Opis mera preduzetih za smanjenje, odnosno izbegavanje pristrasnosti, uključujući:

(a) Randomizaciju.

(b) Zaslepljenost.

6.4.4. Opis terapije(a), doze i doznog režima ispitivanog proizvoda. Takođe, treba da se uključi opis doznih oblika, pakovanja i obeležavanja ispitivanog(ih) proizvoda;

6.4.5. Očekivano trajanje učešća ispitanika i opis sekvenci i trajanja perioda ispitivanja, uključujući i praćenje, ako postoji;

6.4.6. Opis "pravila za obustavu" ili "kriterijuma za diskontinuitet" za pojedine ispitanike, delove ispitivanja ili celo ispitivanje;

6.4.7. Procedure odgovornosti za ispitivani(e) proizvod(e) uključujući placebo i komparator(e), ukoliko ih ima;

6.4.8. Čuvanje šifri za randomizaciju i postupaka za razotkrivanje šifri;

6.4.9. Identifikacija onih podataka koji treba direktno da se unose u CRFs (npr. bez prethodnog pisanog ili elektronskog zapisa podataka) i podataka koji će da se smatraju izvornim.

6.5. Izbor i povlačenje ispitanika

6.5.1. Kriterijumi za uključivanje ispitanika.

6.5.2. Kriterijumi za isključivanje ispitanika.

6.5.3. Kriterijumi za povlačenje ispitanika (npr. završetak terapije ispitivanim proizvodom/o ispitivanom terapijom) i specifične procedure:

(a) Kada i kako se povlači ispitanik iz ispitivanja/terapije ispitivanim proizvodom;

(b) Vrsta i vreme prikupljanja potrebnih podataka o isključenim ispitanicima;

(c) Da li i kako se zamenjuju ispitanici;

(d) Praćenje povučenih ispitanika iz terapije ispitivanim proizvodom/ispitivanom terapijom.

6.6. Terapija ispitanika

6.6.1. Terapija(e) koja će da se primeni, uključujući ime(na) svakog(ih) proizvoda, dozu(e), režim(e) doziranja, način(e) primene i terapijski(e) period(e), kao i period(e) praćenja ispitanika za svaku terapiju ispitivanim proizvodom, ispitivanu terapijsku grupu/rukovanje ispitivanjem.

6.6.2. Dozvoljeno lečenje(a)/terapija(e) (uključujući urgentnu terapiju) i ona koja nije dozvoljena pre i/ili tokom ispitivanja.

6.6.3. Procedure za monitoring usaglašenosti ispitanika.

6.7. Procena efikasnosti

6.7.1. Utvrđivanje parametara efikasnosti.

6.7.2. Metode i vremenski period za procenu, beleženje i analizu parametara efikasnosti.

6.8. Procena sigurnosti

6.8.1. Utvrđivanje parametara sigurnosti.

6.8.2. Metode i vremenski period za procenu, registrovanje i analizu parametara sigurnosti.

6.8.3. Postupci za podsticanje izveštavanja o AE i pridruženim oboljenjima, kao i postupci za njihovo registrovanje i prijavljivanje.

6.8.4. Način i dužina perioda praćenja ispitanika posle AE.

6.9. Statistika

6.9.1. Opis statističkih metoda koje će se primeniti, uključujući i vreme za bilo koju planiranu međuanalizu(e).

6.9.2. Broj ispitanika planiranih za uključivanje u ispitivanje. Kod multicentričnih ispitivanja navodi se broj ispitanika planiranih za uključivanje u svakom mestu u kome će se vršiti ispitivanje. Razlog za izbor određene veličine uzorka, odnosno broja ispitanika, uključujući uticaj (ili proračun uticaja) na značaj ispitivanja i kliničku opravdanost.

6.9.3. Stepenn značaja koji će se koristiti.

6.9.4. Kriterijumi za završetak ispitivanja.

6.9.5. Procedure za objašnjenje nedostataka, neiskorišćenih i lažnih podataka.

6.9.6. Procedure za izveštavanje o svakom odstupanju(ima) od originalnog statističkog plana (svako odstupanje(a) od originalnog statističkog plana treba da se opiše i obrazloži u protokolu, odnosno završnom izveštaju, kako je odgovarajuće).

6.9.7. Izbor ispitanika za uključivanje u analize (npr. svi randomizovani ispitanici, ispitanici tretirani ispitivanim dozama, svi pogodni ispitanici, procenjivi ispitanici).

6.10. Direktan pristup izvornim podacima/dokumentima

Sponzor obezbeđuje da u protokolu ili drugom pisanom sporazumu bude naznačeno da će istraživač(i)/ustanova(e) da dozvole monitoring datog ispitivanja, odit, pregled IRB/IEC i regulatorne inspekcije, obezbedivši direktan pristup izvornim podacima/dokumentima.

6.11. QA i QC

6.12. Etički aspekti

Opis etičkih razmatranja u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

6.13. Rukovanje podacima i čuvanje dokumentacije

6.14. Finansije i osiguranje

Način finansiranja i osiguranja treba da se navede samo ukoliko nisu navedeni u posebnom sporazumu.

6.15. Politika objavljivanja

Politika objavljivanja, ako nije naveden u posebnom sporazumu.

6.16. Prilozi

(Napomena: S obzirom na to da su protokol i izveštaj kliničkog ispitivanja/studije u bliskoj vezi, dodatne informacije mogu da se nađu u ICH Načelima za strukturu i sadržaj izveštaja kliničkog ispitivanja.)

7. BROŠURA ZA ISTRAŽIVAČA

7.1. Uvod

Brošura za istraživača (IB) je kompilacija kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom(im) proizvodu(ima) koji su važni za kliničko ispitivanje proizvoda na ljudima. Njena svrha je da pruži istraživaču i drugim pojedincima uključenim u ispitivanje informacije koje će im omogućiti lakše shvatanje razloga za ispitivanje, olakšati poštovanje plana ispitivanja, razjasniti mnoge ključne stavke protokola kao što su doze, režim doziranja, način primene i postupci za kontrolu sigurnosti ispitivanja. Brošura za istraživača takođe pruža bolji uvid u kliničku obradu ispitanika tokom kliničkog ispitivanja. Informacije treba da se daju sažeto, jednostavno, objektivno i ujednačeno kako bi kliničaru ili potencijalnom istraživaču bilo moguće da ih razume i stvori svoju sopstvenu, nepristrasnu ocenu ispravnosti predloženog ispitivanja na osnovu procene odnosa rizika i koristi. Iz tog razloga, uopšteno, u izradi brošure za istraživača treba da učestvuje medicinski kvalifikovana osoba, ali sadržaj treba da bude odobren od medicinskog stručnjaka iz oblasti na koju se podaci odnose.

Ove smernice utvrđuju minimum informacija koje treba da se uključe u brošuru za istraživača i daju sugestije za njen izgled. Može se očekivati da će tip i obim dostupnih informacija da varira zavisno od stepena razvoja ispitivanog proizvoda. Ako se ispitivani proizvod nalazi u prometu i ako su njegove farmakološke osobine opšte poznate lekarima, nije potrebna obimna Brošura za istraživača. Ukoliko je dozvoljeno od regulatornih organa, brošura sa osnovnim informacijama o ispitivanom proizvodu i tekst uputstva za upotrebu leka mogu da budu odgovarajuće alternative jedno drugom, pod uslovom da sadrže važeće, obimne i detaljne informacije o svim aspektima ispitivanog proizvoda koji mogu da budu značajni istraživaču. Ukoliko se ispituje nova upotreba ispitivanog proizvoda koji ima dozvolu za promet (npr. nova indikacija), treba da se pripremi brošura za istraživača specifična za tu novu upotrebu. Brošura za istraživača treba da se pregleda najmanje jedanput godišnje i da se revidira, ukoliko je potrebno da se usaglasi sa sponzorovim pisanim procedurama. Češća kontrola može da bude potrebna zavisno od stadijuma razvoja i brzine pristizanja novih značajnih informacija. Međutim, u skladu sa GCP, nove značajne informacije mogu da budu toliko važne, da pre uključivanja u revidiranu brošuru za istraživača treba da se razmotre sa istraživačima i Institucionalnim odborom za pregled IRB/Nezavisnim etičkim odborom IEC i/ili regulatornim organima.

Uopšteno, dužnost sponzora je da istraživaču(ima) stavi na raspolaganje ažuriranu Brošuru za istraživača, a istraživači su dužni da ažuriranu brošuru za istraživača dostave odgovornom IRBs/IECs. U slučaju ispitivanja koje sponzoruje istraživač, sponzor-istraživač treba da utvrdi da li brošuru može da dobije od proizvođača. Ukoliko ispitivani proizvod obezbeđuje sponzor-istraživač, tada on treba da obezbedi neophodne informacije osoblju koje sprovodi ispitivanja. U slučajevima kada nije praktično da se priprema brošura za istraživača, sponzor-istraživač treba da obezbedi, kao zamenu, proširen uvodni deo protokola koji sadrži bar tekuće podatke opisane u ovim smernicama.

7.2. Opšte odredbe

Brošura za istraživača treba da sadrži:

7.2.1. Naslovnu stranu

Na naslovnoj strani se navodi ime sponzora, identifikuje svaki ispitivani proizvod (tj. broj ispitivanja, hemijsko ili odobreno generičko ime - INN, zaštićeno ime ako postoji, a pravno je moguće i zahtevano od sponzora) i datum izdavanja brošure. Navodi se i broj do tada važeće brošure, datum i broj izdanja koje se zamenjuje. Primer za naslovnu stranu brošure za istraživača je prikazan u Prilogu 1.

7.2.2. Izjavu o poverljivosti

Sponzor može po želji da uključi izjavu kojom upućuje istraživača/primaoce da Brošuru za istraživača smatra poverljivim dokumentom isključivo za informisanje istraživačkog tima i IRB/IEC.

7.3. Sadržaj brošure za istraživača

Brošura za istraživača treba da sadrži i sledeće delove, dokumentovane dostupnim podacima iz literature, kada je odgovarajuće:

7.3.1. Sadržaj

Primer Sadržaja prikazan je u Prilogu 2.

7.3.2. Sažetak

Daje se kratak sažetak (po mogućstvu koji ne prelazi dve strane) naglašavajući dostupne značajne fizičke, hemijske, farmaceutske, farmakološke, toksikološke, farmakokinetičke, metaboličke i kliničke podatke koje su dostupne i relevantne stadijumu kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

7.3.3. Uvod

Obezbeđuje se kratko uvodno poglavlje koje sadrži hemijsko ime (generički naziv - INN, zaštićeno ime(na), kada je odobreno) ispitivanog(ih) proizvoda, sve aktivne sastojke, farmakološku grupu ispitivanog(ih) proizvoda i očekivan položaj u okviru grupe (npr. prednosti), racionalnu osnovu za sprovođenje ispitivanja sa ispitivanim proizvodom(ima) i predviđenu profilaktičku, terapijsku ili dijagnostičku indikaciju(e). Konačno, uvodno poglavlje treba da postavi opšti pristup koji treba slediti pri proceni ispitivanog proizvoda.

7.3.4. Fizičko-hemijske, farmaceutske osobine i formulacija

Treba da se navede opis supstance(i) ispitivanog proizvoda (uključujući hemijsku, odnosno strukturnu formulu(e)) i kratak sažetak o značajnim fizičkim, hemijskim i farmaceutskim osobinama.

Da bi se omogućilo preuzimanje odgovarajućih sigurnosnih mera tokom ispitivanja, navodi se opis formulacije(a), koje će da se koriste, uključujući ekscipijense ukoliko je to klinički relevantno. Daje se uputstvo za čuvanje i rukovanje određenim farmaceutskim oblikom(cima).

Navodi se svaka strukturna sličnost sa drugim poznatim jedinjenjima.

7.3.5. Pretklinička ispitivanja

Uvod:

U vidu sažetka se navode rezultati svih relevantnih pretkliničkih farmakoloških, toksikoloških, farmakokinetičkih, metaboličkih studija ispitivanog proizvoda. Sažetak objašnjava korišćenu metodologiju, rezultate i razmatranje značajnih nalaza o ispitivanom proizvodu i mogući nepovoljni i nenameravani efekti kod ljudi.

Ukoliko su primenljive i poznate, odnosno dostupne, informacije mogu da uključe i sledeće:

- testirane vrste životinja;
- broj i pol životinja u svakoj grupi;
- jedinicu doze (npr. mg/kg);
- dozni interval;
- način primene;
- dužinu primene;
- informacije o sistemske raspedeli;
- dužinu perioda praćenja posle terapije;
- rezultate, uključujući sledeće aspekte:
 - prirodu i frekvenciju farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
 - stepen ili intenzitet farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
 - vreme povlačenja reakcija,
 - reverzibilnost reakcija,
 - trajanje efekta,
 - odgovor doze.

Tabelarni prikaz/listing se koristi kada god je moguće da bi se naglasila jasnost prezentacije

U sledećim poglavljima razmatraju se najvažniji nalazi iz studija, uključujući odgovor doze ili posmatrani efekat, relevantnost kod ljudi i svaki drugi aspekt koji će da se proučava na ljudima. Ukoliko je moguće, upoređuju se rezultati primene efikasnih i netoksičnih doza kod iste životinjske vrste (tj. da se razmotri terapijski indeks). Ističe se relevantnost svih informacija pri planiranju doziranja kod ljudi. Uvek kada je moguće, doziranje treba da se vrši na bazi nivoa u krvi/tkivu, a ne na bazi mg/kg.

(a) Pretklinička farmakologija

Sažetak farmakoloških aspekata ispitivanog proizvoda, a gde postoji, značajnih metaboličkih studija na životinjama se uključuje. Ovakav sažetak sadrži studije na osnovu kojih može da se proceni potencijalno terapijsko dejstvo (npr. model efikasnosti, vezivanje za receptore i specifičnost), kao i one kojima može da se proceni sigurnost (npr. rezultate posebnih ispitivanja za procenu farmakoloških dejstava, van onih u kojima se namerava postizanje terapijskog(ih) efekta(ata).

(b) Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod životinja

Daje se sažetak farmakokinetike, biološke transformacije i distribucije ispitivanog proizvoda kod svih ispitivanih vrsta. Pri razmatranju rezultata treba da se uzme u obzir resorpcija i lokalna i sistemska bioraspoloživost ispitivanog proizvoda i njegovih metabolita, kao i njihova veza sa farmakološkim i toksikološkim nalazima dobijenim iz eksperimenata na životinjskim vrstama.

(c) Toksikologija

Sažetku toksičnih efekata iz relevantnih studija sprovedenih na različitim životinjskim vrstama opisuje se to tako da sadrži sledeće:

- Pojedinačnu dozu;
- Ponovljenu dozu;
- Kancerogenost;
- posebna ispitivanja (npr. iritacija i osetljivost);
- Reproductivna toksikologija;
- Genotoksičnost (mutagenost).

7.3.6. Delovanje kod ljudi

Detaljno se navode poznati efekti ispitivanog(ih) proizvoda kod ljudi, uključujući informacije o farmakokinetici, metabolizmu, farmakodinamici, odgovor doze, sigurnosti, delotvornosti i ostalim farmakološkim dejstvima. Kad je moguće, treba da se navede sažetak svakog kompletiranog kliničkog ispitivanja. Obezbeđuju se informacije o rezultatima drugačije upotrebe od one namenjene u kliničkom ispitivanju, kao što su iskustva sa tržišta iz zemalja gde je lek stavljen u promet.

(a) Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod ljudi

- Ukoliko su dostupni, treba da se da sažetak podataka o farmakokinetici ispitivanog(ih) proizvoda, uključujući sledeće:
 - farmakokinetiku (uključujući, ako je moguće, resorpciju, metabolizam, vezivanje za proteine plazme, raspodelu i eliminaciju);
 - bioraspoloživost ispitivanog proizvoda (apsolutnu, odnosno relativnu, ukoliko je moguće) za različite dozne oblike;
 - posebne populacione podgrupe (npr. prema polu, starosti, oštećenju funkcija određenih organa);
 - interakcije (npr. interakcije proizvod - proizvod i uticaji hrane);
 - ostale farmakokinetičke podatke (npr. rezultate ispitivanja sprovedenih u okviru različitih populacionih grupa tokom kliničkih ispitivanja).

(b) Sigurnost i efikasnost

Obezbeđuje se sažetak informacija o ispitivanom-im leku(ovima) (uključujući metabolite, gde je odgovarajuće), sigurnost, farmakodinamska, efikasnosti odgovor doze dobijene u prethodnim ispitivanjima kod ljudi (zdravi dobrovoljci i/ili pacijenti). Razmatra se mogući značaj ovih informacija. U slučaju kada su kompletirana brojna klinička ispitivanja, jasna prezentacija podataka iz nekoliko ispitivanja se može postići upotrebom sažetka o sigurnosti i efikasnosti po podgrupama ili indikacijama. Zajednički tabelarni prikaz ADR na ispitivani proizvod iz svih kliničkih ispitivanja (uključujući i ona za sve ispitivane indikacije) je vrlo značajan. Razmatraju se važne razlike u ADR /incidenci kod različitih indikacija ili podgrupa.

Brošura za istraživača obezbeđuje opis mogućih rizika i ADR na ispitivani proizvod koji se mogu predvideti na osnovu ranijih iskustava sa proizvodom koji se ispituje i sa srodnim proizvodima. Opisuju se mere opreza ili poseban monitoring koji se sprovodi kao deo ispitivane upotrebe proizvoda.

(c) Iskustvo sa tržišta

Brošura za istraživača identifikuje zemlje u kojima je ispitivani proizvod prometovan ili odobren. Bilo koja značajna informacija dobijena sa tržišta se rezimira (npr. formulacije, doziranje, način primene i ADR). U Brošuri za istraživača takođe se navode sve zemlje u kojima nije dobijeno odobrenje/registracija ispitivanog proizvoda ili je lek povučen iz prometa/ukinuta registracija.

7.3.7. Sažetak podataka i Vodič za istraživača

Ovo poglavlje sadrži sveobuhvatno razmatranje pretkliničkih i kliničkih podataka, kao i informacije iz različitih izvora o drugačijim aspektima ispitivanog(ih) proizvoda, ako je moguće. Istraživaču se tako obezbeđuje najrelevantnija prezentacija dostupnih podataka, uz procenu uticaja ovih informacija na buduća klinička ispitivanja.

Kada postoje, razmatraju se objavljeni podaci o srodnim proizvodima. To može da pomogne istraživaču da predvidi ADR na ispitivani proizvod ili druge probleme u kliničkom ispitivanju.

Cilj ovog poglavlja je da istraživaču obezbedi jasno shvatanje o mogućim rizicima i ADR na ispitivani proizvod, kao i posebnim testovima, zapažanjima i merama opreza koje mogu da budu potrebne tokom kliničkog ispitivanja. Ova shvatanja treba da budu zasnovana na postojećim fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim informacijama o ispitivanom(im) proizvodu(ima). Treba da se obezbedi uputstvo istraživaču kako da prepozna i tretira moguće slučajeve predoziranja i ADR na ispitivani proizvod na osnovu ranijih iskustava kod ljudi i farmakologiji ispitivanog proizvoda.

7.4. Prilog 1:

NASLOV STRANE (primer)

Ime sponzora:

Proizvod:

Istraživački broj:

Ime(na): hemijsko, generičko (ako je odobreno),

zaštićeno(a) ime(na) (ako je pravno dozvoljeno i zahtevano od sponzora)

BROŠURA ZA ISTRAŽIVAČA

Broj edicije:

Datum izdavanja:

Zamena prethodnog broja edicije:

Datum:

7.5. Prilog 2:

PRIMER ZA SADRŽAJ BROŠURE ZA ISTRAŽIVAČA

- Izjava o poverljivosti (opciono)

- Strana sa potpisima (opciono)

1 Sadržaj

2 Sažetak

3 Uvod

4 Fizičko-hemijske, farmaceutske osobine i formulacije

5 Pretklinička ispitivanja

5.1 Pretklinička farmakologija

5.2 Farmakokinetika i metabolizam kod životinja

5.3 Toksikologija

6 Delovanje kod ljudi

6.1 Farmakokinetika i metabolizam kod ljudi

6.2 Sigurnost i efikasnost

6.3 Iskustva sa tržišta

7 Sažetak podataka i uputstva istraživačima

Reference:

1. Publikacije

2. Izveštaji

Reference, ukoliko postoje, treba da se slože na kraju svakog poglavlja.

Prilozi (ako ih ima).

8. OSNOVNA DOKUMENTACIJA ZA SPROVOĐENJE KLINIČKOG ISPITIVANJA

8.1. Uvod

Osnovni dokumenti su oni dokumenti koji pojedinačno i zbirno omogućavaju procenu sprovođenja ispitivanja i kvalitet podataka koji se dobiju kroz kliničko ispitivanje. Ova dokumentacija služi da se pokaže da su istraživač, sponzor i monitor poštovali GCP i primenjive regulatorne zahteve.

Osnovni dokumenti, takođe imaju i druge važne uloge. Pravovremeno popunjavanje osnovnih dokumenata na mestu istraživača/ustanove i sponzora može značajno da asistira u uspešnom upravljanju ispitivanjem od strane istraživača, sponzora i monitora. Ovi dokumenti su predmet nezavisnih ocenjivača (odita) ili odgovarajućih regulatornih organa, kao deo procesa kojim se potvrđuje validnost ispitivanja i integritet sakupljenih podataka.

U nastavku se navode liste osnovnih dokumenata. Dokumenti su grupisani u tri dela prema stadijumu ispitivanja u kom se prikupljaju: 1) pre započinjanja faze ispitivanja, 2) tokom sprovođenja ispitivanja; 3) posle završetka ili ukidanja ispitivanja. Daje se opis svrhe svakog dokumenta, da li se popunjava u dokumentima istraživača/ustanove ili sponzora, ili oba. Prihvatljivo je da se dokumenti kombinuju, ako se pojedinačni elementi mogu lako prepoznati.

Glavni dokument ispitivanja ustanovljava se na početku ispitivanja, i u dokumentima istraživača/institucije(a) i sponzora i potvrđuje se da su svi podaci u odgovarajućim dokumentima.

Neki ili svi dokumenti navedeni u ovim smernicama treba da budu dostupni oditu od strane sponzora ili inspekciji od strane regulatornih organa.

DODATAK

Sponzor i istraživač/institucija vode evidenciju o lokaciji(ama) svojih osnovnih dokumenata uključujući izvorne dokumente. Sistem čuvanja koji se koristi tokom ispitivanja i za arhiviranje (bez obzira na vrstu korišćenog medija) obezbeđuje identifikaciju dokumenta, istoriju verzije, pretragu i povraćaj.

Osnovni dokumenti za ispitivanje dopunjavaju se ili se mogu smanjiti tamo gde je opravdano (pre početka ispitivanja) na osnovu važnosti i relevantnosti određenih dokumenata za ispitivanje.

Sponzor obezbeđuje da istraživač ima kontrolu i kontinuiran pristup podacima o CRF prijavljenim sponzoru. Sponzor ne treba da ima ekskluzivnu kontrolu nad tim podacima.

Kada se kopija koristi za zamenu originalnog dokumenta (npr. izvornih dokumenata, CRF), kopija treba da ispuni uslove za sertifikovane kopije.

Istraživač/institucija treba da ima kontrolu nad svim neophodnim dokumentima i evidencijama koje je napravio istraživač/institucija pre, tokom i nakon ispitivanja.

8.2. Pre početka kliničkog ispitivanja

Tokom faze planiranja ispitivanja, potrebno je da se dokumenti, navedeni u dole prikazanoj tabeli, formiraju pre formalnog početka ispitivanja.

Broj	Naziv dokumenta	Svrha	Mesto čuvanja	
			Istraživač - Ustanova	Sponzor
8.2.1	Brošura za istraživača	Dokumentovati da su odgovarajuće naučne informacije u vezi ispitivanog proizvoda obezbeđene istraživaču	X	X
8.2.2	Potpisan protokol sa amandmanima, ako ih ima, CRF	Dokumentovati sponzor istraživača i sponzora oko protokola/ amandmana i CRF	X	X
8.2.3	Informacije ispitanicima:			
	- obrazac informisanog pristanka (uključujući sve primenljive prevode)	Dokumentovati informisani pristanak	X	X
	- sve druge pisane informacije	Dokumentovati da će se ispitanicima pružiti odgovarajuće pisane informacije (sadržaj i stil) kako bi se podržala njihova sposobnost da daju pun informisani pristanak	X	
	- oglasi za regrutovanje ispitanika (ako se koriste)	Dokumentovati da su mere regrutacije odgovarajuće	X	
8.2.4	Finansijski aspekti kliničkog ispitivanja	Da se dokumentuje finansijski ugovor između istraživača/ustanove i sponzora za ispitivanje	X	X
8.2.5	Osiguranje (gde je zahtevano)	Dokumentovati kompenzaciju ispitanicima u slučaju oštećenja vezanih za ispitivanje	X	X
8.2.6	Potpisani ugovor između učesnika, npr.	Dokumentovati ugovore		

	- istraživač - ustanova i sponzor		X	X
	- istraživač - ustanova i UIO		X	X (ako je zahtevano)
	- sponzor i UIO			X
	- sponzor i državni organ(i) (gde je zahtevano)		X	X
8.2.7	Datirano, dokumentovano odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC na:	Dokumentovati da je ispitivanje razmatrao IRB/IEC i da je dao odobrenje/pozitivno mišljenje. Da se identifikuje verzija, broj i datum svakog dokumenta(ata).	X	X
	- protokol i amandmani			
	- CRF (ako treba)			
	- obrazac(sci) informisanog pristanka			
	- i bilo koje druge pisane informacije obezbeđene za ispitanika(e)			
	- oglase za regrutaciju ispitanika (ako se koriste)			
	- kompenzacije (ako ih ima)			
	- drugi dokumenti na koje je dato odobrenje/pozitivno mišljenje			
8.2.8	Sastav IRB/IEC	Dokumentovati da je IRB/IEC konstituisan u skladu sa GCP	X	X (gde je zahtevano)
8.2.9	Dozvola/odobrenje/prijava regulatornom(im) organu(ima)	Dokumentovati odgovarajuću dozvolu/odobrenje/prijavu regulatornom(im) organu(ima) dobijenu pre započinjanja ispitivanja i koja je u skladu sa primenjivim regulatornim zahtevima	X (gde je zahtevano)	X (gde je zahtevano)
8.2.10	Biografija i/ili drugi dokumenti o kvalifikaciji glavnog istraživača/podistraživača	Dokumentovati kvalifikacije i sposobnost istraživača da sprovede ispitivanje i/ili obezbedi medicinski nadzor ispitanika	X	X

8.2.11	Referentna(e) vrednost(i) medicinskih/laboratorijskih/tehničke(ih) procedure(a) i testa(ova) iz protokola	Da se dokumentuju vrednosti i rasponi testova	X	X
8.2.12	Medicinske/laboratorijske/ tehničke procedure/testovi	Dokumentovati kompetentnost ustanove da sprovede testove i da podrži verodostojnost rezultata	X (gde je zahtevano)	X
	- sertifikati ili			
	- akreditacija ili			
	- utvrđena kontrola kvaliteta, odnosno spoljna kontrola			
	- druga validacija (gde je zahtevano)			
8.2.13	Primerak nalepnice koja se stavlja na ispitivani proizvod	Dokumentovati usaglašenost sa odgovarajućim propisima za obeležavanje i da su obezbeđene odgovarajuće instrukcije za ispitanike		X
8.2.14	Instrukcije za rukovanje ispitivanim proizvodom(ima) i ostalim materijalom vezanim za kliničko ispitivanje (ako nije opisano u protokolu i Brošuri za istraživača)	Dokumentovati neophodne instrukcije da se osigura pravilno čuvanje, pakovanje, izdavanje, povlačenje ispitivanog(ih) proizvoda i ostalog materijala u vezi sa ispitivanjem	X	X
8.2.15	Beleške o transportu ispitivanog(ih) proizvoda i ostalog materijala u vezi sa ispitivanjem	Dokumentovati datum transporta, brojeve serija i metode transporta ispitivanog proizvoda i ostalog materijala, na način koji dozvoljava praćenje broja serija ispitivanog(ih) proizvoda, pregled uslova transporta i broja uzoraka.	X	X
8.2.16	Sertifikat(i) analize ispitivanog(ih) proizvoda	Dokumentovati identitet, čistoću i jačinu ispitivanog(ih) proizvoda		X
8.2.17	Procedura za dekodiranje kod zaslepljenih ispitivanja	Dokumentovati kako se, u slučaju hitnosti, otkriva identitet ispitivanog proizvoda bez otkrivanja zaslepljenosti za ostale ispitanike	X	X (ako je primenjivo i na treću stranu)
8.2.18	Glavni randomizacioni list	Dokumentovati metod randomizacije za ispitivanu		X (ako je

		populaciju		primenjivo i na treću stranu)
8.2.19	Izveštaj monitora pre početka ispitivanja	Dokumentuje da je mesto ispitivanja odgovarajuće (može se kombinovati sa 8.2.20)		X
8.2.20	Izveštaj monitora na početku ispitivanja	Dokumentovati da su procedure u ispitivanju pregledane od strane istraživača i njegovih saradnika (može se kombinovati sa 8.2.19).	X	X

8.3. Tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja

Uz već pomenute dokumente, sledeći dokumenti, prikazani u dole navedenoj tabeli, treba da se oforme tokom kliničkog ispitivanja kao dokaz da su sve nove informacije dokumentovane i prikazane.

Broj	Naziv dokumenta	Svrha	Mesto čuvanja	
			Istraživač - Ustanova	Sponzor
8.3.1	Amandmani Brošure za istraživača	Dokumentovati da je istraživač na vreme informisan o svim relevantnim informacijama kada su postale dostupne	X	X
8.3.2	Revizije na:	Dokumentovati amandmane navedenih dokumenata u ispitivanju	X	X
	- protokol/amandman(e) i CRF			
	- obrazac informisanog pristanak			
	- svaka druga pisana informacija za ispitanika			
	- oglase za regrutaciju pacijenata (ako se koriste)			
8.3.3	Datirano odobrenje/ pozitivno mišljenje IRB/IEC na:	Dokumentovati amandmane, odnosno revizije pregledane od strane IRB/IEC i da je o njima doneto odobrenje/pozitivno mišljenje. Da se utvrdi broj, verzija i datum svakog dokumenta/svih dokumenata.	X	X
	- amandmane protokola			
	- revizije (informisanog pristanka i bilo koje informacije obezbeđene pacijentu, oglasa)			

	- druge dokumente			
	odobrenje/pozitivno mišljenje			
	- ikontinuirani pregled ispitivanja (gde je zahtevano)			
8.3.4	Dozvola/odobrenje/prijava regulatornog(ih) organa gde se zahteva za: - amandmani protokola i druga dokumenta	Dokumentovati usklađenost sa propisima koji se primenjuju	X (gde je zahtevano)	X
8.3.5	CV za novog(e) istraživača(e) i koistraživača(e)	(vidi 8.2.10.)	X	X
8.3.6	Ažuriranu(e) normalnu(e) vrednost(i) /raspon(e) za medicinske/ laboratorijske/tehničke procedure/testove koji su uključeni u protokol	Dokumentovati da se normalne vrednosti i rasponi revidiraju tokom perioda ispitivanja (vidi 8.2.11.)	X	X
8.3.7	Ažurirane medicinske /laboratorijske/tehničke procedure/testovi	Dokumentovati da se testovi održavaju adekvatnim tokom perioda ispitivanja (vidi 8.2.12.)	X (ako treba)	X
	- sertifikati; ili			
	- akreditacije; ili			
	- utvrđena kontrola kvaliteta, odnosno eksterna kontrola kvaliteta			
	- duge validacije (ako treba)			
8.3.8	Dokumentacija o ispitivanom(im) proizvodu(ima) i transportu materijala vezanih za ispitivanje	(vidi 8.2.15.)	X	X
8.3.9	Sertifikat(i) analize za nove serije ispitivanog(ih) proizvoda	(vidi 8.2.16.)		X
8.3.10	Izveštaji o poseti monitora	Dokumentovati posete i nalaze monitora u centru ispitivanja		X
8.3.11	Ostale odgovarajuće komunikacije osim poseta mestu ispitivanja:	Dokumentovati svaki sporazum ili značajne razgovore u vezi sa sprovođenjem ispitivanja, nepridržavanjem protokola, izveštavanjem o AE itd.	X	X
	- pisma			
	- beleške sa sastanaka			

	- beleške telefonskih razgovora			
8.3.12	Potpisani obrazac informisanog pristanka	Dokumentovati da je pristanak dobijen u skladu sa GCP i protokolom i da je datiran pre započinjanja uključivanja ispitanika u ispitivanje. Takođe, dokumentovati da je direktan pristup dozvoljen	X	
8.3.13	Izvorni dokumenti	Dokumentovati postojanje ispitanika i integritet sakupljenih podataka, uključujući originalna dokumenta u vezi za ispitivanjem, medicinskom terapijom i istorijom bolesti	X	
8.3.14	Potpisan, datiran i ispunjen CRF	Dokumentovati da je istraživač ili ovlašćeni član istraživačkog tima potvrdio zapise u CRF)	X (kopija)	X (original)
8.3.15	Dokumentacija o ispravki u CRF	Dokumentovati sve amandmane ili korekcije u CRF), kao i da su parafirane i datirane	X (kopija)	X (original)
8.3.16	Obaveštenje istraživača sponzoru o SAE i odgovarajući izveštaji	Dokumentovati obaveštenje istraživača sponzoru o SAE i odgovarajuće izveštaje u skladu sa 4.11.	X	X
8.3.17	Obaveštenje sponzora i/ili istraživača, gde je primenljivo, regulatornog(ih) organa, odnosno IRB/IEC o neočekivanim ozbiljnim neželjenim reakcijama i drugim informacijama u vezi sigurnošću	Dokumentovati obaveštenje sponzora, odnosno istraživača, gde je primenljivo, nadležnim organima, odnosno IRB/IEC o neočekivanim ozbiljnim neželjenim reakcijama i drugim informacijama u vezi sigurnošću u skladu sa 5.17. i 4.11.1. i drugim informacijama vezanim za sigurnost u skladu sa 5.16.2.	X (ako treba)	X
8.3.18	Obaveštenje sponzora istraživaču(ima) o informacijama vezanim za sigurnost	Dokumentovati obaveštenje sponzora istraživačima u vezi sigurnosti u skladu sa 5.16.2.	X	X
8.3.19	Periodični ili godišnji izveštaji IRB/IEC i nadležnom(im) organu(ima) o sigurnosti	Dokumentovati dostavljanje periodičnih izveštaja IRB/IEC u skladu sa 4.10. i nadležnim organima u skladu sa 5.17.3.	X	X (ako treba)
8.3.20	Lista za odabir (skrining) ispitanika	Dokumentovati identifikaciju ispitanika koji su odabrani za	X	X (gde je

		skrining pre početka ispitivanja		potrebno)
8.3.21	Lista za identifikaciju ispitanika	Dokumentovati da istraživač/ustanova čuva u tajnosti sva imena ispitanika kao i dodeljen broj pod kojim su uključeni u ispitivanje i da dozvoljava istraživaču/ustanovi da otkrije identitet ispitanika	X	
8.3.22	Lista za uključene ispitanike	Dokumentovati hronološko uključivanje ispitanika, kao i dodeljeni broj u ispitivanju	X	
8.3.23	Lista sa brojnim stanjem ispitivanog proizvoda na mestu ispitivanja	Dokumentovati da je ispitivani proizvod korišćen u skladu sa protokolom	X	X
8.3.24	Lista sa potpisima	Dokumentovati potpise i inicijale svih osoba koje imaju pravo na unos i/ili korekciju podataka u CRF	X	X
8.3.25	Beleške o čuvanju biološkog materijala ispitanika (ako ima)	Da se dokumentuje mesto čuvanja i identifikacija čuvanog biološkog materijala ukoliko bi bilo potrebno ponoviti analize.	X	X

8.4. Posle završetka ili prekida ispitivanja

Posle završetka ili prekida ispitivanja, sva dokumentacija iz odeljaka 8.2. i 8.3. treba da se čuva, kao i dokumentacija navedena u dole prikazanoj tabeli:

Broj	Naziv dokumenta	Svrha	Mesto čuvanja	
			Istraživač - Ustanova	Sponzor
8.4.1	Lista sa brojnim stanjem ispitivanog(ih) proizvoda u centru ispitivanja	Dokumentovati da je ispitivani proizvod(i) korišćen u skladu sa protokolom, da je dostavljen u mestu ispitivanja, podeljen ispitanicima, vraćen od strane ispitanika i vraćen sponzoru	X	X
8.4.2	Dokument o uništenju ispitivanog proizvoda	Dokumentovati da je ispitivani proizvod koji nije iskorišćen, uništen od strane sponzora ili ustanove	X (ako je uništen u ustanovi)	X
8.4.3	Lista sa identifikacionim šiframa ispitanika	Da omogući identifikaciju svih uključenih subjekata u ispitivanje u slučaju potrebe.	X	

		Listu je potrebno čuvati u tajnosti u dogovorenom vremenskom periodu		
8.4.4	Sertifikat odita (ako je dostupan)	Dokumentovati da je odit izveden		X
8.4.5	Izveštaj monitora o završetku ispitivanja	Dokumentovati da su sve aktivnosti u ispitivanju završene i da se kopije osnovnih dokumenata čuvaju u odgovarajućim fajlovima		X
8.4.6	Terapijske grupe i dokumentacija o dekodiranju	Vraćena sponzoru da dokumentuje ako je došlo do dekodiranja		X
8.4.7	Završni izveštaj istraživača upućen IRB/IEC (ako je potrebno) i ako je potrebno nadležnom(im) organu(ima)	Dokumentovati završetak ispitivanja	X	
8.4.8	Završni izveštaj o kliničkom ispitivanju	Dokumentovati rezultate i interpretaciju ispitivanja	X (ako je primenjivo)	X

8. PRELAZNA I ZAVRŠNA ODREDBA

Danom stupanja na snagu ove smernice prestaju da važe Smernice Dobre kliničke prakse u kliničkom ispitivanju ("Službeni glasnik RS", broj 28/08).

Ove smernice stupaju na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku Republike Srbije".