

Упутство за спонзоре клиничких испитивања у време трајања COVID-19 пандемије

Верзија, 7.0 од 24. 3. 2021.

У склопу свеобухватног утицаја пандемије на све сегменте друштва, утицај пандемије на здравствени систем је од пресудног значаја. Од велике је важности и део који припада клиничким испитивањима јер учесници у клиничким испитивањима представљају веома осетљиву популацију којој се треба пажљиво посветити. Такође, истраживачи и остали чланови тима у центрима испитивања морају да ускладе рад у стандардној пракси са спровођењем студијских процедура по задатом протоколу, као и да све активности и новонастале промене ускладе са смерницама ДКП.

Због ескалирања пандемије потребне су прагматичне и усклађене мере у сфери клиничких испитивања како би се осигурала потребна флексибилност и поједноставили поступци ради одржавања интегритета клиничких испитивања, као и ради осигурања права, безбедности и добробити учесника у испитивањима и безбедности особља које спроводи клиничка испитивања. У даљем тексту овог Упутства налазе се смернице за све стране укључене у клиничка испитивања.

Агенција за лекове и медицинска средства (у даљем тексту Агенција) жели да охрабри све истраживаче у клиничким испитивањима и њихове тимове да предузму адекватне мере предострожности у односу пандемију која траје.

Такође, Агенција наглашава да спонзори и центри где се спроводе клиничка испитивања одреде потребне приоритете и мере, а све у циљу да се на најбезбеднији могући начин (пре свега по испитанике) имплементирају потребне измене.

До сада је постало потпуно јасно да ситуација у вези са пандемијом вируса корона има последице на спровођење клиничких испитивања. И даље се препоручује испитаницима да не долазе у здравствене установе без преке потребе, због заштите од трансмисије вируса. Такође, испитаницима може бити саветовано да се изолирају у циљу превентиве или као резултат потврђене инфекције може им бити одређен карантин, па због свега наведеног неће моћи да се следе прописане активности у клиничким испитивањима. Са друге стране, особље са стране спонзора у великој мери ради свој посао на даљину (*remote*, од куће). Међутим, могуће је да чланови истраживачких тимова буду укључени и ангажовани око сузбијања епидемије у тзв. COVID центрима. Због свега наведеног, потребно је добро размотрити отварање нових центара, процес регрутације испитаника у текућим студијама као и започињање нових клиничких испитивања.

Такође, потпуно је јасно да може доћи до повећаног броја девијација протокола и стандардних оперативних процедура спонзора услед пропуштених визита или измена у појединим процесима.

Напомињемо да ће Агенција све напред наведено имати у виду приликом спровођења будућег надзора (GCP инспекција) и имати проактиван приступ.

Препорука Агенције је да је потребно приступити променама насталим у претходно описаним ситуацијама као у случају Хитних Безбедносних Мера, ХБМ (*Urgent Safety Measures*). Следствено томе, ХБМ могу бити имплементирани без одобрења Агенције и морају се пријавити без кашњења (односно у року од 7 радних дана) уколико је значајно угрожена безбедност испитаника и/или интегритет података. Спонзор је дужан да уз пријаву ХБМ преда и процену ризика која је припремљена јасно и концизно, са посебним освртом на безбедност испитаника.

Све одлуке о прилагођавању активности у клиничким испитивањима у току трајања пандемије треба да се заснивају на процени ризика од стране спонзора (ICH GCP, одељак 5.0). Очекује се да спонзор изврши процену ризика сваког појединачног клиничког испитивања као и да истраживачи, са своје стране, изврше процену сваког испитаника и спроведу мере које дају приоритет безбедности и валидности података. Процене ризика треба да се заснивају на континуираној анализи релевантних страна и треба их константно документовати. Важно је да спонзори у својој процени ризика размотре приоритете критичних задатака у клиничком испитивању и како да их најбоље одржавају.

Уколико постоје суштинске измене везане за безбедност испитаника или интегритет података, а не захтевају ургентно имплементирање, такве промене (измене и допуне) треба поднети у склопу редовних процедура за суштинске измене и допуне. Треба избегавати тзв. *over-reporting* ка Агенцији.

Хитне Безбедносне Мере је потребно пријавити преко **портала *eУправе*** користећи услугу „Пријава осталих безбедносних информација пореклом из клиничких испитивања“. Уколико спонзор не поседује квалификовани електронски сертификат, ХБМ је могуће пријавити имејлом користећи адресу hygia.ki@alims.gov.rs у складу и на начин како је то описано у упутству „Извештавање о току клиничког испитивања у време трајања ванредног стања уколико спонзор клиничког испитивања није обезбедио квалификовани електронски сертификат“ које је објављено на веб страни Агенције.

Формат и садржај обавештења

- ✓ Препорука је да се не доставља документација у виду СОП-ова или упутстава за оне промене које су резултат ванредних мера у току пандемије – то треба да буде документовано у документацији спонзора
- ✓ Агенција очекује генерални преглед мера које ће се спровести тј. шта спонзор планира да у тренутној ситуацији уради са клиничким испитивањима у РС
- ✓ Нотификација спонзора може да подразумева више протокола тј. све протоколе које води у Републици Србији
- ✓ Препорука Агенције је да, уколико је прегледније спонзору, користи Excel фајлове у којима би унео податке о протоколима, центрима и мерама које треба да спроведе (опште и посебне информације). *Напомињемо, на спонзору је да сам одлучи у ком ће формату предати документ Агенцији.*

С тим у вези, наглашавамо да је безбедност испитаника наш главни приоритет и сходно томе све измене треба да буду базирани на процени ризика.

С обзиром да препознајемо промене и потешкоће које се могу јавити приликом спровођења клиничких испитивања у случају пандемије коронавирусом, у наредном тексту ћемо истаћи неке од препорука.

- Пораст броја **протокол девијација** који је директна последица стања изазваног пандемијом неће представљати ***Serious Breach*** (**озбиљни прекршај**), па сходно томе неће бити потребе за пријављивањем Агенцији (осим уколико испитаници не буду стављени у безбедносни ризик)
- Потенцијални ***protocol waivers*** и даље ће бити неприхватљиви; од спонзора и истраживача се не очекује да покушавају да премосте процесе за подобност критеријума због потешкоћа приликом процена испитаника у скринингу и спровођења тестова и процедура. Безбедност испитаника треба да остане приоритет; **испитаници треба да буду укључени у испитивање једино у случају ако испуњавају критеријуме које предвиђа протокол.**
- **Руковање испитиваним леком:**
 - ✓ у изузетним случајевима када нема довољно испитиваног лека на једном центру, могуће је урадити трансфер лека са једног центра на други. Овај процес треба урадити у складу са Анексом 13 GMP-а и стандардном оперативном процедуром спонзора која подразумева учешће и одобрење QP особе. Такође, процес треба потврдити документацијом у ISF-у (*Investigator Site File*).
 - ✓ спонзор треба да размотри ризике који се односе на испитивани лек и да формира привремене процедуре везане за транспорт испитиваног лека испитаницима кући. У том случају испитаници морају да буду сагласни (усменим путем) и добровољно дају своје контакт детаље у вези са испоруком лека.
 - ✓ привремене процедуре треба да буду јасне, недвосмислене, да покрију сваки корак процеса и документоване (нпр. пријем лека, коме, када, под којим условима је лек транспортован до испитаника, вођење одговарајућих логова, ко је издао лек и потпис, сагласност испитаника да се лек испоручи на кућну адресу, дозвољена је усмена сагласност, све наведено је неопходно документовати у ISF-у итд), уколико су испуњени услови прописани законским актима, за шта је одговоран спонзор.
 - ✓ препорука је да се одржавају адекватне залихе испитиваног лека како би се осигурала терапија у случају проблема у дистрибуцији.

- **Промене у текућим испитивањима:**

- ✓ у појединим случајевима биће извесно да спонзор треба да редукује ризике (нпр. промена студијских визита у телефонске позиве или упитнике који ће бити послати

испитаницима кући), али исто тако треба да се води рачуна о потенцијалном повећању ризика уколико се смањује фреквенца самих визита.

- ✓ у случају да спонзор има став да визите треба да се обаве у центру испитивања, онда у том случају треба да размотри ситуацију њиховог одлагања или комплетног отказивања.
- ✓ уз нотификације о изменама у распореду визита неопходно је доставити и изјаву о односу користи и ризика (*risk-benefit statement*) ове измене по испитанике обухваћене изменом.
- ✓ такође, у циљу безбедности испитаника спонзор може да заустави регрутацију испитаника (*screening*) и уколико касније процени може да настави са процесом укључивања испитаника.
- ✓ уколико спонзор мора да повуче испитанике из студије онда мора да уврсти и њихово праћење – *post study care*. Уколико то није наведено у Информисаном пристанку онда је потребно дати испитанику информације о томе.
- ✓ трансфер испитаника са једног центра на други је могуће урадити само у изузетним случајевима и у складу са процедуром спонзора која јасно дефинише кораке трансфера – нпр. сагласност истраживача са оба центра, сагласност испитаника, трансфер података, усклађивање уноса података у eCRF за нови центар. Све треба адекватно документовати у ISF-у.
- ✓ могуће је да истом нотификацијом буде обухваћено више клиничких испитивања истог спонзора, ипак у овом случају неопходно је за сваки протокол посебно пријавити исту нотификацију.
- ✓ уколико није изводљиво да се настави испитивање, спонзор треба да размисли да ли ће да прекине студију или да је привремено заустави, а све у складу са осигурањем безбедности испитаника и валидности података, и да то пријави регулаторном телу на начин описан изнад.

• Информисани пристанак

Претпоставља се да ће спонзори у тренутној ситуацији бити опрезни код регрутовања нових испитаника и да ће уколико се то деси поступити у складу са тренутно важећим условима пандемије.

Овом верзијом Упутства у делу Информисаног пристанка биће покривена текућа (*on-going*) клиничка испитивања када је у питању одобрена нова верзија Информисаног пристанка (*re-consenting*).

Препорука Агенције у вези одвијања процеса *re-consenting*-а се одвија у правцу проналажења алтернативних начина обавештавања испитаника у вези са новим информацијама у одобреним

верзијама пристанка. Истраживач који је делегиран у вези са прибављањем Информисаног пристанка (у даљем случају Истраживач) треба да уложи максималне напоре да путем одобрених канала комуникације пружи што више информација испитанику и обезбеди довољно времена испитанику да може да тражи додатна објашњења у вези са новим информацијама. Сам разговор истраживача и испитаника треба да у што већој мери поприми облик обостраног процеса размене информација и коначне сагласности на нову верзију пристанка. Такође, истраживач је у обавези да читав процес временски испланира како би испитанику омогућио довољно времена да размисли о садржају нове, одobreне верзије Информисаног пристанка као и да читав процес, од почетка, до краја, добро документује у фајлу испитаника (држећи се *ALCOA* принципа).

У тексту испод Агенција даје препоруку за следећи сценарио:

- ✓ Спонзор треба да буде сагласан са процедуром добијања сагласности испитаника везано за нову верзију Информисаног пристанка
- ✓ Главни истраживач треба да буде сагласан са процесом, **прибављање сагласности испитаника под овим условима је одговорност главног истраживача**
- ✓ Истраживач треба добро да документује цео процес у *ISF*-у (*Note to File*) и *Subject File*-у
- ✓ Препорука Агенције је да се пре разговора за истраживачем Информисани пристанак достави испитанику како би он могао да буде упознат са његовим новим садржајем. То се може учинити путем имејла, поштом или путем курира
- ✓ Слање поште испитанику не сме да буде његов трошак већ трошак спонзора
- ✓ Тек када буде сигуран да је испитаник имао довољно времена да се упозна са садржајем Информисаног пристанка, истраживач може да планира алтернативни вид комуникације са испитаником – а то може бити телефонски контакт, видео позив, комуникација путем имејла
- ✓ Током разговора, истраживач мора да објасни садржај Информисаног пристанка са посебним освртом на нове информације у њему
- ✓ Када испитаник буде сагласан са новом верзијом Информисаног пристанка онда он усменим путем даје (или не даје, не искључивати и ову могућност) своју сагласност истраживачу. Истраживач документује његову сагласност у фајлу испитаника
- ✓ Уколико се имејлом добије сагласност испитаника онда је потребно да се та *saglasnost priloži* у фајл испитаника
- ✓ Цео процес добијања информисаног пристанка на горе описан начин треба потврдити и описати када се испитаник први пут врати у центар испитивања, тако да истраживач након спроведене редовне процедуре за *consenting* на визити (истраживач поново разговара са испитаником о процесу који је претходио редовној посети) потврђује испитаникову сагласност, процес описује у извештају са те визите.

Напомињемо да сценарио везан за Информисани пристанак који је наведен изнад важи само у случају услова пандемије. Такође, за оне центре који нису погођени пандемијом и где испитаници могу да дођу регуларно, процес добијања нове, одобрене верзије Информисаног пристанка треба спровести као у нормалним условима (како се то иначе ради према GCP смерници).

- **Мониторинг:**

У склопу пандемијских услова под којима се спроводе клиничка испитивања спонзор треба да размотри обим и начин мониторинга за одговарајуће студије, али, такође, не сме да занемари и оптерећење самих центара који делују под ванредним условима.

Спонзор треба да ревидира мониторинг план у складу са ситуацијом, а све у циљу да се постигне прихватљив баланс између одговарајућег надзора центра и капацитета тог истог центра.

Резултати тако прилагођених мониторинга и прегледа спроведених мера и њихов импакт треба да буду пријављени спонзору кроз *Monitoring Report* (и у *CSR*, где је потребно).

Од есенцијалне важности је да се планира већи број *Follow up* мера након нормализовања ситуације. То треба да укључује и пораст *on site* мониторинг визита за период који је довољан да обезбеди импакт на претходном редукованом мониторингу, да се реше проблеми или да се адекватно документују процеси.

Потребно је да се поново прегледају подаци/документа испитаника који би били прегледани путем *remote source data verification* (у даљем тексту *R-SDV*), посебно ако су лични подаци испитаника уклоњени са документа који се сматра изворном документацијом као и у случају да је *remote monitoring* био фокусиран на критичним информацијама.

Прилагођавање мониторинг активности у склопу пандемијских услова може укључивати следеће:

1. ON-SITE MONITORING

On-site monitoring може бити спроведен у обиму који је могућ и у договору са центром. Главни истраживач мора да буде сагласан са појављивањем монитора на центру. Код спровођења овог начина мониторинга потребно је имати у виду организационо и социјално дистанцирање у центру испитивања, ургентност мониторинга (*source data verification* често може да се одложи), доступност особља центра као и њихову сагласност.

Такође, *on-site monitoring* мониторинг план треба да се ревидира/адаптира са назначеним мерама које треба да буду спроведене (централизовани мониторинг, *off site monitoring*, *R-SDV*).

2. ЦЕНТРАЛИЗОВАНИ МОНИТОРИНГ

Може да се спроводи путем *EDC* система (*eCRF*, *EKG*, *ePROs*, *imaging data*, централна лабораторија, итд.). Ови подаци су већ присутни или се могу обезбедити, тако да пружају додатне могућности мониторинга које могу заменити *on-site monitoring* кроз перманентну текућу евалуацију.

3. OFF-SITE MONITORING

Може се обављати путем телефонских позива, видео позива, имејлова као и коришћењем неких других бежичних оруђа како би се дискутовало са студијским тимом у вези информација о напретку испитивања, решавању текућих проблема, извођењу студијских процедура, статусу испитаника, тренинга истраживача код критичних испитивања.

4. REMOTE SOURCE DATA VERIFICATION (R-SDV)

Даљинска верификација изворних података у даљем тексту *R-SDV* се може изводити само у току трајања пандемије и под строго контролисаним условима. Агенција ће благовремено најавити прекид спровођења *R-SDV*.

Такође, *R-SDV* се може спроводити само у случајевима следећих клиничких испитивања:

- ✓ у којима се испитују лекови за лечење или превенцију COVID-19
- ✓ у којима се испитују тешке или по живот опасне болести
- ✓ у којима би изостанак даљинске верификације кључних података могао представљати неприхватљив ризик за безбедност учесника у испитивању или поузданост/интегритет резултата испитивања
- ✓ у којима учествују вулнерабилни испитаници, попут деце или особа које привремено (нпр. испитивања у хитним ситуацијама) или трајно (нпр. испитивања с болесницима с узнапредовалом деменцијом) нису у стању да дају информисани пристанак или
- ✓ у пивоталним студијама

***R-SDV* треба пријавити Агенцији.**

Даљинска верификација изворних података треба да се фокусира на контролу квалитета критичних података, попут података о примарној ефикасности и важних података о безбедности. Важни подаци о секундарној ефикасности могу се симултано надзирати, под условом да за то није потребан приступ додатној документацији и **да то не представља повећани терет за особље испитивачког центра.**

Спонзор треба да одреди обим и природу *R-SDV* за одговарајуће клиничко испитивање у условима пандемије и да пажљиво одмери терет *R-SDV* у односу на оптерећење центара у склопу ванредних услова.

Главни истраживач треба потпуно аутономно да утврди да ли ситуација у центру дозвољава *R-SDV* и да буде сагласан са начином *R-SDV* (наведено испод):

- ✓ давање редуктованих копија на увид монитору које представљају изворну документацију; може се обавити електронски од стране студијског особља, где је могуће

- ✓ видео преглед (преглед путем видео преноса) изворне документације уз подршку студијског тима – без слања копија монитору и без снимања слика од стране монитора приликом видео прегледа
- ✓ приступ монитора електронским подацима пацијената у центру испитивања није могућ у РС

Даљинска верификација изворних података не сме се спроводити уколико се не осигура одговарајућа заштита података, укључујући безбедност података и заштиту личних података, чак и ако је уместо имена испитаника наведен псеудоним.

R-SDV треба да буде у складу са принципима неопходности и пропорционалности и на начин који штити права испитаника и без додатног оптерећења центра. Истраживачи не треба да буду под притиском да морају да прихвате *R-SDV* с обзиром на то да је њихов приоритет лечење испитаника у студијама као и својих редовних пацијената.

Заштита права испитаника током *R-SDV*

Као што је напред поменуто, *R-SDV* се може спроводити у клиничким испитивањима која су горе наведена и то само у склопу тренутног стања пандемије и само за податке који су, такође, напред наведени.

Наводимо неке од предуслова за спровођење *R-SDV*:

- потребно је да се на нивоу студије одржи документована процена ризика која ће утврдити ниво ризика по испитанике, уколико верификација изворне документације није могућа у блиској будућности
- критични подаци за које се ради верификација изворне документације треба да буду идентификовани од стране спонзора клиничког испитивања у оквиру Мониторинг плана, а сами критични подаци треба да буду фокусирани на податке везане за примарни циљ клиничког испитивања, важне податке везане за секундарни циљ испитивања (уколико су ти подаци документовани у истој изворној документацији, као и подаци везани за примарни циљ испитивања) и важним безбедносним подацима. Важно је обрадити и приступити само напред наведеним подацима у оквиру изворне документације испитаника

Важно је обезбедити да једино подаци који су неопходни буду прегледани.

- спонзор треба да консултује своје техничко особље у вези са обезбеђењем заштите података приликом *R-SDV* као и главног истраживача у сваком центру испитивања да би се проверило да ли је *R-SDV* дозвољен и изводљив
- уколико главни истраживач/установа, уз претходну консултацију спонзора са својим техничким особљем, потврде договор око *R-SDV* и то у писаној форми, потребно је да спонзор обавести ЕОС и Агенцију у вези планираног *R-SDV* са разлозима оправданости и проценом ризика
- студијско особље и монитор треба да буду тренирани на *R-SDV* процес
- даље, истраживач треба да информише сваког испитаника или законског заступника испитаника у вези са планирањем *R-SDV*, обезбеди њихову сагласност и да документује

процес у испитаниковој документацији у центру испитивања. Уколико се испитаник не сложи онда се *R-SDV* неће радити везано за преглед његове документације.

- Извођење *R-SDV* са стране монитора може бити на локацији где је обезбеђена заштита од прегледа неауторизованих особа, кроз сигурну интернет мрежу и на компјутеру који је на одговарајући начин заштићен од неовлашћених приступа подацима
- Потребно је да монитор потпише уговор о поверљивости где потврђује да ће уништити и копирати редукована документа – било да су и папирној или електронској форми, у што краћем року након верификације и да се обавезе да неће правити копије (или снимати у случају видео приступа) било ког документа који није редукован.

Поступци за сценарио ако је договорен процес верификације документације ван истраживачког центра - *R-SDV* који укључује уклањање личних података испитаника из изворне документације:

- ✓ Монитор треба да упути писмени захтев особљу истраживачког центра, како би образложио потребу за “*remote*” верификацијом изворних документа за специфичног испитаника
- ✓ Особље истраживачког центра треба да креира копију изворне документације која неће да садржи личне податке испитаника. Копија изворне документације која не садржи личне податке испитаника мора имати студијски идентификациони број, а такође, мора бити проверена од стране друге особе која је члан истраживачког тима (*second QC check*) како би било потврђено да су све информације које могу открити идентитет испитаника редуковане и нечитљиве. Копије изворне документације морају бити послате монитору коришћењем безбедне методе комуникације. Редуковане копије изворне документације испитаника треба да буду сачуване у оквиру регистратора изворне документације испитаника (или у *Investigator Site File-u*) заједно са одштампаном комуникацијом са монитором.
- ✓ Монитор треба да приступи копијама изворне документације безбедном методом, заврши обавезе које се односе на мониторинг, потом безбедном методом уништи копију локално и пошаље потврду о уништењу особљу истраживачког центра
- ✓ Приликом одржавања следеће мониторинг визите у истраживачком центру, монитор треба да потврди у најкраћем могућем року да редуковане копије изворне документације заиста припадају специфичним испитаницима/студијским пацијентима.

Поступци за сценарио ако је договорен процес верификације документације ван истраживачког центра - *R-SDV* - видео позив:

- ✓ Потребно је да видео конверзација (позив, веза) буде квалитетна и да омогући верификацију и читање без конфузије између сличних словних карактера
- ✓ Преглед документа путем видео везе треба да буде обављен коришћењем безбедне (*video conference*) апликације
- ✓ Видео преглед захтева присуство додатне особе у центру која би учествовала у размени документа на екрану или у њиховом скроловању. Спонзор и истраживач треба да буду свесни значаја повећаног обима посла који има истраживачки тим у центру, да би могло да буде потешкоћа у извођењу, па сходно томе потребно је да се прегледају само критични подаци у критичним студијама.
- ✓ Трансмисија података треба да буде адекватно заштићена од неовлашћених упада трећих страна

Напомена: није могуће правити локалне копије испитаникових докумената. Корисници треба да буду свесни аутоматског креирања привремених фајлова на њиховим компјутерима приликом прегледа података и потребно је да их избришу на безбедан начин после сваке сесије верификације.

Ревидирани мониторинг план је потребно пријавити преко **портала *eУправе*** користећи услугу „Пријава осталих безбедносних информација пореклом из клиничких испитивања“. Уколико спонзор не поседује квалификовани електронски сертификат, ревидирани мониторинг план је могуће пријавити имејлом користећи адресу hygia.ki@alims.gov.rs у складу и на начин како је то описано у упутству „Извештавање о току клиничког испитивања у време трајања ванредног стања уколико спонзор клиничког испитивања није обезбедио квалификовани електронски сертификат“ које је објављено на веб страни Агенције.

Агенција и Етички одбор Србије (преко Агенције) ће у року од 8 календарских дана спонзору имејлом потврдити ревидирани мониторинг план или затражити његову корекцију. Спонзор је у обавези да кориговани ревидирани мониторинг план достави Агенцији као допуну документације на иницијалну пријаву ревидираног мониторинг плана (пасус изнад).

Одит/Audit

- ✓ Препорука је да одите спонзора треба тренутно избегавати / одлагати како се центри не би додатно оптерећивали. Спонзори у својој процени ризика треба да размотре да ли да одраде одит типа *remote* или да га потпуно одложе до тренутка када се прекине са ванредним мерама. *On-site* одите и *remote* одите треба спроводити тек након договора са истраживачем и само у случају тзв. *trigger* одита уколико се установе озбиљне неусклађености.

• Узорковање крви и други дијагностички тестови

- ✓ У случају да спонзор сматра прикладним, узорци крви или пак неки лабораторијски тестови могу се пренети у локалне лабораторије (због промена у распореду визита)
- ✓ Прихватљиво је да се узорковање крви и други дијагностички тестови ураде у локалној лабораторији уколико је лабораторија сертификована и предузима потребне мере предострожности да не дође до контаминације узорака вирусом COVID-19
- ✓ Ако протокол користи централну лабораторију за анализу, али тренутно није изводљиво да се узорак транспортује, то би требало да буде јасно наведено у завршном извештају о клиничком испитивању у складу са ICH E3 (структура и садржај завршног извештаја). Ово важи посебно за лабораторијске вредности или тестове које се сматрају *endpoint*-има у студији.

- **Измене у документационој пракси:**

- ✓ Везана је за безбедност испитаника и валидност података. С обзиром на чињеницу да су и безбедност испитаника и валидност података подједнако важни, уколико дође до њиховог конфликта онда безбедност испитаника има предност.
- ✓ Све промене које спонзор уводи мора да буду добро документоване у *ISF*-у према ALCOA принципима.
- ✓ Уколико је потребно спонзор може урадити поновну процену ризика и то документовати.
- ✓ У случају да не постоји могућност својеручног постписа (нпр. са центра) треба користити алтернативне начине (имејлови) и то треба документовати.

У складу са горе наведеним подразумева се да истраживачи и спонзори треба тесно да сарађују, да спонзори траже од истраживача да ревидирају студијске визите и дају процену свих студијских процедура и тестова који се могу извести изван или у оквиру центра испитивања. Неопходно је да све активности спонзора настале у ванредном стању буду подржане стандардним оперативним процедурама. Све промене се имплементирају према датуму који одређује спонзор.

Током овог периода Агенција ће бити ту да подржи настојања спонзора, уговорно истраживачких организација и истраживача у имплементирању мера и измени процеса.

Уколико имате било која питања молимо Вас да контактирате Агенцију на имејл violeta.ristic@alims.gov.rs

Такође, напомињемо да ће ово упутство за поступање у ванредном стању бити константно ажурирано.