

СМЕРНИЦЕ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

(Сл. гласник РС бр. 108/17)

Основни текст на снази од 09/12/2017 , у примени од 09/12/2017

УВОД

Добра клиничка пракса у клиничком испитивању (Good Clinical Practice, GCP) представља међународни етички и научни стандард квалитета за планирање, спровођење, евидентирање и извештавање о испитивањима која укључују учешће људских испитаника. Усаглашеност са овим стандардима обезбеђује јавну гаранцију да су права, сигурност и добробит испитаника заштићени и у складу са принципима проистеклим из Хелсиншке декларације и да су подаци из клиничког испитивања веродостојни.

Циљ ових смерница је да обезбеде јединствен стандард за Европску унију (ЕУ), Јапан и Сједињене Америчке Државе ради олакшавања међусобног прихватања клиничких података од стране надлежних органа.

Смернице су развијене узимајући у обзир постојеће добре клиничке праксе Европске уније, Јапана и Сједињених Америчких Држава, као и оних у Аустралији, Канади, нордијским земљама и Светској здравственој организацији (СЗО).

Ове смернице треба да се следе приликом генерисања података из клиничког испитивања намењених за подношење надлежним органима.

Принципи установљени у овим смерницама такође се могу применити на друга клиничка испитивања која могу имати утицај на сигурност и добробит испитаника.

ДОДАТАК

Од развоја смернице ICH GCP-а, скале, сложеност и трошкови клиничких испитивања су порасли. Еволуције у технологији и процесима управљања ризиком нуде нове могућности за повећање ефикасности и фокусирање на релевантне активности. Када је оригинални ICH E6 (R1) текст припремљен, клиничка испитивања су у великој мери извођена на процесу базираном на папиру. Напредак у коришћењу електронског снимања података и извештавања олакшава имплементацију других приступа. На пример, централизовани мониторинг сада може понудити већу предност ширем спектру испитивања него што је предложено у оригиналном тексту. Стога је ова смерница измењена да подстакне имплементацију унапређених и ефикаснијих приступа дизајнирању клиничког испитивања, спровођењу, надзору, евидентирању и извештавању док се и даље обезбеђује заштита испитаника и поузданост резултата испитивања. Стандарди који се односе на електронске записе и основне документе који имају за циљ повећање квалитета и ефикасности клиничког испитивања такође су ажурирани.

Ова смерница треба да буде коришћена заједно са другим ICH смерницама релевантним за спровођење клиничких испитивања (нпр. E2A (управљање клиничким подацима о сигурности), E3 (извештавање о клиничком испитивању), E7 (геријатријска популација), E8 (опште разматрање за клиничка испитивања), E9 (статистички принципи) и E11 (педијатријска популација).

Интегрисани додаток ове ICH GCP смернице даје јединствени стандард за Европску унију, Јапан, Сједињене државе, Канаду и Швајцарску како би се олакшало међусобно прихватање података из клиничких испитивања од стране надлежних органа. У случају било каквог сукоба између текста E6 (R1) и текста E6 (R2) текст са додатком, допуна E6 (R2) треба да има приоритет.

1. РЕЧНИК

1.1. Нежељена реакција на лек (Adverse Drug Reaction, ADR)

У клиничком искуству пре одобравања новог лека или нове примене лека, посебно ако терапеутска(е) доза (е) нису утврђене: сви штетни и нежељени одговори на лек који се односе на било коју дозу сматрају се нежељеним реакцијама. Фраза одговори на лек значи да је узрочна веза између лека и нежељеног догађаја барем разумна могућност, нпр. веза не може бити искључена.

Што се тиче лекова у промету: одговор на лек који је штетан и нежељен и који се јавља у дозама које се нормално користе код човека за профилаксу, дијагнозу или терапију болести или за модификацију физиолошке функције (видети ICH смерницу за Управљање подацима о клиничкој сигурности: дефиниције и стандарди за убрзано извештавање).

1.2. Нежељени догађај (Adverse Event, AE)

Било која непоправљива медицинска појава код пацијента или субјекта у клиничком испитивању на коме је примењен лек и који не мора нужно имати узрочну везу са овим третманом. Нежељени догађај (AE) стога може бити било који неповољни и нежељени знак (укључујући и абнормални лабораторијски налаз), симптом или болест која је привремено повезана са употребом (испитиваног) лека, без обзира да ли је повезано са (испитиваним) леком (погледајте ICH Смернице за управљање подацима о клиничкој сигурности: Дефиниције и стандарди за убрзано извештавање).

1.3. Амандмани протокола

Погледати амандмане протокола.

1.4. Примењиви регулаторни захтев(и)

Сваки закон(и) и пропис(и) који се односе на спровођење клиничких испитивања испитиваних производа.

1.5. Одобрење (у вези са Институционалним одбором за преглед)

Потврда од стране Институционалног одбора за преглед да је клиничко испитивање прегледано и да може да се спроводи у установи која је место испитивања у складу са одредбама овог одбора, установе, као и смерницама GCP примењивим регулаторним захтевима.

1.6. Одит

Систематска и независна процена активности и докумената клиничког испитивања са циљем да се утврди да ли је испитивање спровођено, подаци бележени, анализирани и да ли је о њима тачно извештавано у складу са протоколом, SOPs спонзора, GCP и примењивим регулаторним захтевом(има).

1.7. Сертификат о одиту

Декларација о потврђивању одитора да је одит извршен.

1.8. Извештај о одиту

Писмена евалуација одитора спонзора о резултатима одита.

1.9. Одит испитивања

Документација која дозвољава реконструкцију следа догађаја.

1.10. Заслепљивање/Маскирање

Процедура којом се обезбеђује да једна или више страна у испитивању нема увид у терапијски(е) задатак (тке). Једноструко-заслепљен приступ значи да испитаник(ци) нема(ју) увид, а двоструко-заслепљен, по правилу, нема(ју) испитаник(ци), истраживач(и), монитор и у одређеним случајевима ни аналитичар(и) података немају увид у терапијски(е) задатак(тке).

1.11. Образац извештаја о случајевима (Case Report Form CRF)

Штампани, оптички или електронски документ посебно за сваког испитаника, дизајниран да евидентира све информације које се захтевају протоколом, ради пријављивања спонзору.

1.12. Клиничко испитивање/Студија

Свако испитивање које се врши на људима с циљем утврђивања или потврђивања клиничких, фармаколошких, фармакодинамских дејстава испитиваног(их) лека(ова), идентификовања сваке ADR на један или више испитиваних лекова, с циљем испитивања ресорпције, дистрибуције, метаболизма и излучивања лека(ова), као и утврђивања сигурности, односно ефикасности лека. Термини клиничко испитивање и клиничка студија су синоними.

1.13. Извештај о клиничком испитивању/Извештај о студији

Писани документ о испитивању/студији свих терапијских, профилактичких или дијагностичких агенаса спроведених на људима у коме су наведени обједињени клинички и статистички значајни подаци, налази и анализе добијених резултата испитивања (погледати ICH Смернице о структури и садржају Извештаја о клиничкој студији).

1.14. Компаративни лек

Испитивани лек или лек са тржишта (нпр. активна контрола) или плацебо коришћен као референтан лек у клиничком испитивању.

1.15. Усаглашеност (у вези са испитивањем)

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

1.16. Поверљивост

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

1.17. Уговор

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

1.18. Координациони комитет

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

1.19. Истраживач координатор

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

1.20. Уговорна истраживачка организација (Contract Research Organization, CRO)

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

1.21. Директан приступ

Дозвола да се прегледа, анализира, верификује и репродукује било која забелешка или извештај који су важни за процену клиничког испитивања. Свако ко има право на директан приступ подацима о клиничком испитивању (нпр. домаће или стране надлежне власти, монитори и одитори) мора да предузме све разумне мере предострожности, у оквиру примењивих регулаторних захтева, у циљу очувања тајности идентитета испитаника и информација које су власништво спонзора.

1.22. Документација

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

1.23. Основна документација

Документи који појединачно и збирно дозвољавају евалуацију спровођења студије и квалитет добијених података (види тачку 8. Основна документа за спровођење клиничког испитивања).

1.24. Добра клиничка пракса (Good Clinical Practice, GCP)

Добра клиничка пракса је стандард за дизајнирање, спровођење, извођење, праћење, одит, евидентирање, анализу и извештавање о клиничком испитивању, којим се обезбеђује веродостојност и тачност пријављених резултата, као и заштићеност права, интегритета и поверљивости података о испитанику

1.25. Независни комитет за мониторинг података (Independent Data-Monitoring Committee, IDMC) - Одбор за мониторинг података и сигурности, Комитет за мониторинг, Комитет за мониторинг података

Независни комитет за мониторинг података који може да формира спонзор у циљу спровођења периодичне процене тока клиничког испитивања, података о сигурности, критичних тачака ефикасности и који препоручује спонзору наставак, модификацију или прекид испитивања.

1.26. Непристрасни сведок

Лице независно од испитивања, које не може бити подложно утицајима особа укључених у клиничко испитивање, које присуствује процесу давања информисаног пристанка за учешће у студији уколико испитаник или његов законски заступник не може да чита и које чита било коју писану информацију поднету испитанику.

1.27. Независни Етички одбор (Independent Ethics Committee, IEC)

Независно тело (одбор за разматрање или одбор, институционални, регионални, национални или наднационални), састављен од медицинских стручњака и чланова немедицинских служби, чија је одговорност да обезбеди заштиту права, сигурности и добробити испитаника који су укључени у испитивање и обезбеђују јавну гаранцију те заштите, између осталог, преиспитујући и одобравајући/давајући позитивно

мишљење не протокол испитивања, погодност истраживача, установа и метода и материјала који ће се користити за добијање и документовање информисаног пристанка испитаника.

Правни статус, састав, функција, операције и регулаторни захтеви који се односе на независне етичке комитете могу се разликовати међу земљама, али би требало да омогуће независном етичком комитету да поступа у складу са GCP како је описано у овој смерници.

1.28. Информисани пристанак

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

1.29. Инспекција

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

1.30. Установа (медицинска)

Јавна или приватна здравствена установа или више здравствених установа у којима се испитаник лечи, а у којима се спроводи клиничко испитивање.

1.31. Институционални одбор за преглед (Institutional Review Board, IRB)

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

1.32. Међуизвештај о клиничком испитивању/Извештај о студији

Извештај о средњим резултатима и њиховој процени заснованој на анализама извршеним у току испитивања.

1.33. Испитивани лек

Фармацеутски облик активног састојка или плацебо који се тестира или користи као референтан у клиничком испитивању укључујући и лек који има дозволу за стављање у промет када се користи или саставља (формулисане или паковане) на начин другачији од одобрене форме или када се користи за неодобрену индикацију или када се користи за добијање додатних информација о одобреној употреби.

1.34. Истраживач

Лице одговорно за спровођење клиничког испитивања на месту испитивања. Ако клиничко испитивање лека спроводи тим лица на месту испитивања, истраживач је лидер одговоран за тим и може се назвати главним истраживачем. Погледати такође и Подистраживач.

1.35. Истраживач/Установа

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

1.36. Брошура за истраживача

Компилација клиничких и претклиничких података о испитиваном производу(има) значајним за тестирање испитиваног производа на људима (видети тачку 7. Брошуре за истраживача).

1.37. Законски заступник

Појединац или правно или друго тело овлашћено по применљивом закону да у име могућег учесника испитивања да пристанак на његово учешће у клиничком испитивању.

1.38. Мониторинг

Поступак праћења напретка клиничког испитивања и потврђивања да се спровођење, документовање, и извештавање о клиничком испитивању спроводи у складу са протоколом, SOPs, GCP и примењивим регулаторним захтевима.

1.39. Извештај мониторинга

Писани извештај који монитор доставља спонзору после сваке посете месту испитивања, односно друга комуникација повезана са испитивањем у складу са SOPs спонзора.

1.40. Мултицентрично испитивање

Клиничко испитивање лека које се спроводи према јединственом протоколу на више места испитивања, па га из тог разлога спроводи више истраживача.

1.41. Претклиничка студија

Биомедицинска студија која се не спроводи на људима.

1.42. Мишљење (у вези са независним етичким одбором)

Одлука, односно савет независног етичког одбора (Independent Ethics Committee, IEC).

1.43. Оригиначне медицинске белешке

Видети изворна документа.

1.44. Протокол

Документ који описује циљ(еве), дизајн, методологију, статистичка разматрања и организацију испитивања. Протокол обично садржи и позадину и образложење испитивања или ово може бити обезбеђено протоколом и амандманима протокола.

1.45. Амандмани протокола

Писани опис амандмана протокола или формално појашњење протокола.

1.46. Обезбеђење квалитета (Quality Assurance, QA)

Све планиране и систематске активности утврђене да осигурају да се испитивање спроводи, подаци прикупљају и документују, односно бележе, као и да се извештавање о испитивању спроводи у складу са GCP и примењивим регулаторним захтевима.

1.47. Контрола квалитета (Quality Control, QC)

Оперативне технике и активности које се предузимају у оквиру система QA које потврђују да су захтеви квалитета активности повезаних са испитивањем испуњени.

1.48. Рандомизација

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

1.49. Регулаторни органи

Тела овлашћена да регулишу. У смерницама ICH GCP израз регулаторни органи укључују органе који прегледају достављене клиничке податке и оне који спроводе инспекције (види 1.29). Ова тела се понекад називају надлежним органима.

1.50. Озбиљан нежељени догађај или озбиљна нежељена реакција на лек (Serious Adverse Event, SAE or Serious Adverse Drug Reaction, Serious ADR)

Било која нежељена медицинска појава која без обзира на дозу:

- резултира смрћу;
- угрожава живот;
- захтева или продужава постојећу хоспитализацију;
- резултира трајним или значајним инвалидитетом/неспособношћу;
- представља конгениталну аномалију/урођени дефект.

1.51. Изворни подаци

Све информације у оригиналним записима и сертифициване копије оригиналних записа клинички налази, запажања или друге активности у клиничком испитивању неопходни за реконструкцију и евалуацији испитивања. Изворни подаци се налазе у изворној документацији (као оригинали или сертифициване копије).

1.52. Изворна документа

Оригинал документа, подаци и досијеи (нпр. болнички записи, клиничка и канцеларијске карте, лабораторијске забелешке меморандуми, дневници испитаника или контролне листе за евалуацију, евиденција о издатим лековима, аутоматски записи, копије или преписи сертифицивани после провере веродостојности, негативи фотографија, микрофилмови или магнетни записи, рентгенски снимци, евиденција која се чува у апотеци, лабораторији и медицинско-техничким службама укљученим у клиничко испитивање).

1.53. Спонзор

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

1.54. Спонзор - истраживач

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

1.55. Стандардни оперативни поступци (Standard Operating Procedures, SOPs)

Детаљна, писана упутства за постизање униформности перформанси специфичне функције.

1.56. Подистраживач

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

1.57. Испитаник/Субјект испитивања

Лице које учествује у клиничком испитивању лека без обзира да ли је корисник испитиваног(их) производа или ради контроле.

1.58. Идентификациона шифра испитаника

Јединствени идентификатор који истраживач додељује сваком испитанику, ради заштите идентитета испитаника, који се користи уместо имена субјекта при пријављивању ADR, односно других података повезаних са клиничким испитивањем.

1.59. Место испитивања

Установа(е) у којој се спроводи клиничко испитивање.

1.60. Неочекивана нежељена реакција на лек

Реакција на лек чија природа, озбиљност или исход нису конзистентни са применљивим информацијама о производу (нпр. Брошура за истраживача за неодобрени испитивани производ или паковање/сажетак карактеристика одобреног производа) (погледати ICH Смерница за управљање клиничким подацима о сигурности: дефиниције и стандарди за брзо извештавање).

1.61. Вулнерабилни испитаници

Појединци на чију спремност да волонтирају у клиничком испитивању могу прекомерно да утичу очекивања, оправдана или не, или користи од учешћа у испитивању или повратног одговора од стране надређених лица у случају да одбију учешће. Примери су чланови групе са хијерархијском структуром, као што су студенти медицине, фармације, стоматологије и неговатељства, потчињено болничко и лабораторијско особље, запослени у фармацеутској индустрији, припадници војних и полицијских снага и затвореници. Остале вулнерабилне испитанике чине пацијенти са неизлечивим болестима, лица у домовима за немоћне, незапослени или сиромашне особе, пацијенти у ургентним стањима, припадници етничких мањина, бескућници, номади, избеглице, малолетници и особе неспособне да дају пристанак.

1.62. Добробит (испитаника)

Физички и ментални интегритет испитаника који учествује у клиничком испитивању.

ДОДАТАК

1.63. Сертификована копија

Копија (без обзира на врсту коришћеног медија) оригиналног записа који је верификован (нпр. датираним потписом или генерисањем путем валидираног процеса) да би имала исте информације, укључујући податке који описују контекст, садржај и структуру као оригинал.

1.64. План мониторинга

Документ који описује стратегију, методе, одговорности и захтеве за праћење испитивања.

1.65. Валидација компјутеризованих система

Процес успостављања и документовања да специфични захтеви компјутеризованог система могу бити доследно испуњавани од дизајна до разградње система или преласка на нови систем. Приступ валидацији треба да се заснива на процени ризика која узима у обзир намеравању употребу система и потенцијал система да утиче на заштиту испитаника и поузданост резултата испитивања.

2. ПРИНЦИПИ GCP У КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ

2.1. Клиничка испитивања треба да се спроводе у складу са етичким принципима проистеклим из Хелсиншке декларације и да су конзистентна са смерницама GCP и примењивим регулаторним захтевима.

2.2. Пре почетка испитивања, треба да се процене предвидљиви ризици и непријатности у односу на очекивану корист за испитанике и друштво. Клиничко испитивање треба да се иницира и настави само ако очекивана корист оправдава ризик.

- 2.3. Права, сигурност и добробит испитаника су најважнији разлози који треба да превагну у односу на интерес науке и друштва.
- 2.4. Доступне претклиничке и клиничке информације о испитиваном производу треба да буду адекватне за подршку предложеном клиничком испитивању.
- 2.5. Клиничко испитивање треба да буде научно утемељено и јасно и детаљно описано у протоколу.
- 2.6. Клиничко испитивање треба да се спроведе у складу са протоколом који је добио одобрење/позитивно мишљење институционалног одбора за преглед (institutional review board, IRB)/независног етичког одбора (independent ethics committee, IEC).
- 2.7. Медицинска нега и медицинске одлуке које се односе на испитаника, увек треба да буду одговорност квалификованог лекара или, када је одговарајуће, квалификованог стоматолога.
- 2.8. Сваки појединац који учествује у спровођењу испитивања треба да буде квалификован образовањем, обуком и искуством за извођење предвиђеног(их) задатка(така).
- 2.9. Слободно дат информисани пристанак треба да буде прибављен од сваког испитаника пре укључивања у клиничко испитивање.
- 2.10. Све информације о клиничком испитивању треба да се бележе, да се њима рукује и да се чувају на начин који омогућава тачно извештавање, тумачење и верификацију.

ДОДАТАК

Овај принцип се примењује на све записе наведене у овом упутству, без обзира на врсту медија који се користи.

- 2.11 Тајност записа која би могла идентификовати испитанике треба да буде заштићена, поштујући правила о приватности и поверљивости у складу са примењивим регулаторним захтевима.
- 2.12 Испитивани производ треба да се производи, са њим се рукује и складишти у складу са применљивом добром произвођачком праксом (good manufacturing practice, GMP). Требало би их користити у складу са одобреним протоколом.
- 2.13 Треба имплементирати системе са процедурама које осигуравају квалитет сваког аспекта испитивања.

ДОДАТАК

Аспекти испитивања који су есенцијални за обезбеђивање заштите испитаника и поузданост резултата испитивања треба да буду фокус таквих система.

3. ИНСТИТУЦИОНАЛНИ ОДБОР ЗА ПРЕГЛЕД/НЕЗАВИСНИ ЕТИЧКИ ОДБОР (INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE, IRB/IEC)

3.1. Одговорности

- 3.1.1. IRB/IEC треба да штити права, сигурност и добробит свих испитаника, а посебно вулнерабилних испитаника.
- 3.1.2. IRB/IEC треба да добије следеће документе: протокол(е) испитивања/ амандман(е), образац(сце) за добровољни пристанак испитаника, ажурирани образац за добровољни пристанак испитаника који истраживач планира да користи у испитивању, поступке за укључивање испитаника (нпр. огласе), писане информације за испитанике, Брошуру за истраживача (Investigator's Brochure, IB), расположиве податке о сигурности, информације о плаћању и надокнадама испитаницима, потписану и датирану актуелну биографију истраживача, односно друге документе који потврђују његову квалификацију и другу документацију на захтев IRB/IEC која је потребна да би испунио своје одговорности.

IRB/IEC треба да размотри предложено клиничко испитивање у разумном року и да у писаној форми документује своја гледишта, јасно идентификујући испитивање, као и размотрена документа и датуме за следеће:

- одобрење/позитивно мишљење;
- неопходне модификације испитивања пре одобрења/позитивног мишљења;
- неодобравање/негативно мишљење;
- укидање/суспензија било ког претходног одобрења/позитивног мишљења.

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

3.1.4. IRB/IEC треба да спроводи континуиран надзор сваког испитивања које је у току, у периодима који су одговарајући за процену ризика за испитанике, а најмање једанпут годишње.

3.1.5. IRB/IEC може да затражи да се додатне информације наведене у тачки 4.8.10 дају испитанику, када по мишљењу IRB/IEC те додатне информације могу смислено да допринесу заштити права, сигурности, односно добробити испитаника.

3.1.6. Када треба да се спроведе нетерапијско испитивање уз пристанак законског заступника (видети 4.8.12, 4.8.14), IRB/IEC треба да одреди да ли су у предложеном протоколу, односно другом(им) документу (има) адекватно сагледани релевантни етички аспекти и да ли су у складу са примењивим регулаторним захтевима за таква испитивања.

3.1.7. Када протокол предвиђа да није могуће да се претходно добије пристанак испитаника или његовог законског заступника (видети 4.8.15), IRB/IEC треба да одреди да ли су у предложеном протоколу, односно другом(им) документу(има) адекватно сагледани релевантни етички аспекти и да ли су у складу са примењивим регулаторним аспектима за таква испитивања (нпр. у ургентним ситуацијама).

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

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

3.2. Састав, функције и операције

3.2.1 IRB/IEC треба да је састављен од разумног броја чланова који заједнички имају квалификације и искуство за преглед и процену научних и медицинских аспеката и етичких начела за испитивање лека. Препоручује се да IRB/IEC буде састављен од:

- (а) најмање пет чланова;
- (б) најмање једног члана чија је интересна сфера ненаучна;
- (ц) најмање једног члана независног од установе/места испитивања.

Само они чланови IRB/IEC који су независни од истраживача и спонзора могу да гласају, односно да дају своје мишљење о питањима везаним за испитивање лека.

Листа чланова IRB/IEC и њихових квалификација треба да се одржава.

3.2.2. IRB/IEC треба да обавља своју функцију у складу са писаним оперативним поступцима и да чува писане записе својих активности и записника са састанака и да се придржава смерница GCP и примењивих регулаторних захтева.

3.2.3. IRB/IEC треба да доноси своје одлуке на унапред најављеним састанцима, којима присуствује најмање кворум, одређен у писаним оперативним процедурама.

3.2.4. Само чланови IRB/IEC који учествују у разматрању и дискусији треба да гласају, односно дају мишљење, односно савет.

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

3.2.6. IRB/IEC може да позове као помоћ и експерте из специфичних области који нису чланови IRB/IEC.

3.3. Процедуре

IRB/IEC треба да установи, писано документује и следи своје процедуре, које треба да укључују:

3.3.1. Одређивање састава (имена и квалификације чланова) и надлежног органа под којим је Етички одбор установљен.

3.3.2. Планирање, обавештавање чланова и одржавање састанака.

3.3.3. Спровођење почетног и континуираног прегледа испитивања.

3.3.4. Одређивање фреквенце континуираног прегледа, када је одговарајуће.

3.3.5. Обезбеђење, у складу са примењивим регулаторним захтевима, убрзан преглед и одобравање /позитивно мишљење за мање измене у текућим испитивањима за које постоји одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC.

3.3.6. Специфицира да није дозвољено укључивање у испитивање ниједног испитаника пре него што IRB/IEC изда писмено одобрење/позитивно мишљење о спровођењу испитивања.

3.3.7. Специфицира да нису дозвољена одступања од протокола или његове промене пре него што се добије писано одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC за одговарајући амандман, осим када је неопходно елиминисати непосредну опасност по испитаника или када амандман(и) укључују само логичне или административне аспекте испитивања (нпр. промена броја(еве) телефона монитора; видети 4.5.2).

3.3.8. Специфицира да истраживач мора хитно да извести IRB/IEC о:

(а) одступањима или амандманима протокола у циљу елиминације непосредне опасности по испитаника (видети 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

(б) амандманима који повећавају ризик по испитанике, односно значајно утичу на спровођење испитивања (видети 4.10.2);

(ц) свим неочекиваним нежељеним реакцијама на лек;

(д) новим информацијама које могу да утичу неповољно на сигурност испитаника или спровођење испитивања.

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

(а) одлукама/мишљењима у вези са испитивањем;

(б) разлозима за такве одлуке/мишљења;

(ц) процедурама за подношење жалбе на одлуке/мишљење.

3.4. Записи

IRB/IEC треба да сачува све значајне записе (нпр. (нпр. писане процедуре, листе чланова, листе занимања /припадности чланова, поднета документа, записник састанака и кореспонденција)) у периоду од најмање три године по завршетку испитивања и да их стави на располагање на захтев надлежних органа.

Истраживачи, спонзори или надлежни органи могу да затраже од IRB/IEC да им проследи своје писане процедуре и листу чланова.

4. ИСТРАЖИВАЧ

4.1. Квалификације и споразуми истраживача

4.1.1. Истраживач(и) треба да буде квалификован образовањем, обуком и искуством да би преузео дужности за правилно спровођење испитивања и треба да испуњава све квалификације које траже примењиви регулаторни захтеви и треба да пружи доказ о таквим квалификацијама ажурираном биографијом, односно другом релевантном документацијом коју захтева спонзор, IRB/IEC, односно надлежни орган(и).

4.1.2. Истраживач треба да буде темељно упознат са одговарајућом употребом испитиваног(их) лека(ова), као што описују протокол, Брошура за истраживача, информација о леку и остали извори информација које је доставио спонзор.

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

4.1.4. Истраживач/установа треба да омогуће спонзору мониторинг и одит, као и инспекцију од стране одговарајућих надлежних органа.

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

4.2. Одговарајући ресурси

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

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

4.2.3. Истраживач треба да располаже одговарајућим бројем квалификованог особља и адекватним простором за предвиђено трајање испитивања како би било спроведено правилно и сигурно.

4.2.4. Истраживач треба да буде сигуран да су сва укључена лица адекватно информисана о протоколу, испитиваном(им) производу(има) и својим обавезама и функцијама у вези испитивање.

ДОДАТАК

4.2.5 Истраживач је одговоран за надзор над било којим појединцем или страном на коју истраживач делегира задатке и функције повезане са испитивањем на месту испитивања.

4.2.6 Ако истраживач/институција задржава услуге било ког појединца или стране ради обављања дужности и функција везаних за испитивање, истраживач/институција треба да осигура да је ово лице или страна квалификована за обављање задатака и функција везаних за испитивање и треба да имплементира процедуре како би се обезбедио интегритет извршених задатака и функција везаних за испитивање и свих прикупљених података.

4.3. Медицинска нега испитаника

4.3.1. Квалификовани лекар (или стоматолог, када је одговарајуће), који је истраживач или подистраживач у испитивању, треба да буде одговоран за доношење свих медицинских (или стоматолошких) одлука у вези са испитивањем.

4.3.2. Током учешћа испитаника у испитивању и током периода праћења, истраживач/установа треба да обезбеди одговарајућу медицинску негу испитанику у случају било ког АЕ, укључујући клинички значајне промене лабораторијских вредности, у вези са испитивањем. Истраживач/установа треба да информише

испитаника када му је потребна медицинска нега због обољења насталог у току испитивања, а кога је истраживач постао свестан.

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

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

4.4. Комуникација са IRB/IEC

4.4.1. Пре почетка испитивања, истраживач/установа треба да има писано и датирано одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC о протоколу испитивања, образац писаног информисаног пристанка, ажурирани образац пристанка, поступак за регрутацију испитаника (нпр. огласе) и било коју другу писану информацију за подношење испитанику.

4.4.2. Као део писаног захтева истраживача/установе, истраживач/установа треба да обезбеди IRB/IEC копију важеће Брошуре за истраживача. Брошура за истраживача се ажурира током испитивања и истраживач/установа треба да достави копију ажуриране Брошуре за истраживача IRB/IEC.

4.4.3. Током испитивања истраживач/установа треба да обезбеди IRB/IEC сва документа подложна прегледу.

4.5. Усклађеност са протоколом

4.5.1. Истраживач/институција треба да спроводи испитивање у складу са протоколом одобреним од стране спонзора и, ако је то захтевано, од надлежног(их) органа и IRB/IEC. Истраживач/установа и спонзор морају да потпишу протокол или уговор ради потврде споразума.

4.5.2. Истраживач не треба да имплементира било које одступање од протокола без споразума са спонзором, као ни пре прегледа захтева и документованог одобрења/позитивног мишљења IRB/IEC о амандманима, осим када је неопходно спречити непосредну(е) опасност(и) по испитаника, или када амандман(и) укључује(у) само логистичке или административне аспекте испитивања (нпр. промена монитора, односно броја(ева) телефона).

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

4.5.4. Истраживач може да одступи од протокола или да га промени у циљу спречавања непосредне(их) опасности по испитаника пре добијања одобрења/позитивног мишљења IRB/IEC. Евентуално одступање, односно амандмане, разлоге за то и предлог амандмана протокола треба што је пре могуће поднети:

(а) IRB/IEC на преглед и давање одобрења/позитивног мишљења;

(б) спонзору на сагласност, и ако је захтевано;

(ц) надлежном(им) органу(има).

4.6. Лек који се клинички испитује

4.6.1. Одговорност за обавезе у вези са испитиваним леком(вима) на месту(има) испитивања лежи на истраживачу/установи.

4.6.2. Када је дозвољено/захтевано истраживач/установа може/треба да пренесе неке или све обавезе истраживача/установе у вези са испитиваним леком(вима) на месту(има) испитивања на одговарајућег фармацеута или друго одговарајуће лице које је под надзором истраживача/установе.

4.6.3. Истраживач/установа, односно фармацеут, односно друго одговарајуће лице именовано од стране истраживача/установе треба да чува записе о лековима достављеним месту испитивања, инвентар на месту

испитивања, употребу за сваког испитаника и треба да врати спонзору или на други начин распореди неупотребљени лек(ове). Ови записи треба да садрже датуме, количине, серијске бројеве, рокове трајања (ако је примењиво) и јединствени идентификациони код додељен испитиваном леку(овима) и испитаницима. Истраживач треба да чува записе који адекватно документују да су испитаницима дате дозе назначене у протоколу и да су подударне са бројем доза испитиваног лека(ова) које су добијене од спонзора.

4.6.4. Испитивани лек(ови) треба да се чувају на начин који наведе спонзор (видети 5.13.2. и 5.14.3) и у складу са примењивим регулаторним захтевима.

4.6.5. Истраживач треба да обезбеди да се испитивани лек(ови) употребљавају само у складу са одобреним протоколом.

4.6.6. Истраживач или лице именовано од истраживача/установе треба да објасни правилну употребу испитиваног(их) лека(ова) сваком испитанику и треба да провери, у периодима који су одговарајући за испитивање, да сваки испитаник исправно следи упутства.

4.7. Поступци рандомизације и одслеplивања

Истраживач треба да прати процедуре рандомизације, уколико постоје и треба да обезбеди да се шифра открије (дешифрира) само у складу са протоколом. Уколико је испитивање заслеplено, истраживач треба спонзору хитно да документује и објасни свако превремено одслеplивање испитиваног(их) лека(ова) (нпр. случајно или одслеplивање због SAE).

4.8. Информисани пристанак испитаника

4.8.1. При прибављању и документовању информисаног пристанка, истраживач треба да се усагласи са примењивим регулаторним захтевима и да се придржава GCP, као и етичких принципа проистеклих из Хелсиншке декларације. Пре почетка испитивања, истраживач треба да добије писано одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC на образац писаног информисаног пристанка и сваку другу писану информацију која се обезбеђује испитаницима.

4.8.2. Образац писаног информисаног пристанка испитаника и све друге писане информације које ће бити обезбеђене испитанику треба да се ревидирају увек када постане доступна нова информација која може да буде релевантна за пристанак испитаника. За сваки разматрани образац за писани информисани пристанак испитаника и писану информацију треба да се добију одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC пре примене. Испитаник или његов законски заступник треба да буде благовремено обавештен ако постану доступне нове информације које могу да буду релевантне за вољу испитаника да настави учешће у испитивању. Комуникација о овим информацијама се документује.

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

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

4.8.5. Истраживач или особа коју одреди истраживач треба потпуно да информише испитаника или његовог законског заступника, у случају да испитаник није у могућности да обезбеди пристанак, о свим значајним аспектима испитивања, укључујући писану информацију за коју је добијено одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC.

4.8.6. Језик који се користи у усменим и писаним информацијама о испитивању, укључујући образац за писани информисани пристанак испитаника не треба да користи стручну терминологију, већ треба да буде практичан и разумљив за испитаника или његовог законског заступника и непристрасног сведока, где је примењиво.

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

4.8.8. Пре укључења у клиничко испитивање, образац писаног информисаног пристанка треба да буде потписан и датиран од стране испитаника или његовог законског заступника и од стране особе која је водила разговор о информисаном пристанку.

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

4.8.10. Разговор о информисаном пристанку и образац писаног информисаног пристанка, као и било која друга писана информација која се доставља испитанику, треба да садржи следећа објашњења:

- (a) да испитивање укључује истраживање;
- (b) сврху испитивања;
- (c) испитивану терапију, односно терапије и могућност насумичног укључивања у сваки третман;
- (d) процедуре у испитивању који се морају следити, укључујући све инвазивне процедуре;
- (e) дужности испитаника;
- (f) оне аспекте испитивања који су експериментални;
- (g) разумно предвидљиве ризике или непријатности за испитаника или када је сврсисходно, за ембрион, фетус или одојче;
- (h) разумне очекиване користи. Када се не планира клиничка корист за испитаника, он тога мора да буде свестан;
- (i) алтернативне терапијске процедуре доступне испитанику и њихове главне потенцијалне користи и ризике;
- (j) надокнаду, односно расположив третман за испитаника у случају повреде повезане са испитивањем;
- (k) очекивану сразмерну исплату за испитаника који учествује у испитивању;
- (l) очекиване трошкове, ако постоје, за испитаника који учествује у испитивању;
- (m) да је учешће испитаника у испитивању добровољно и да испитаник може да одбије да учествује, односно да се повуче из испитивања, у било које време без казне или губитка користи на које испитаник има право;

(n) да ће монитор(и), одитор(и), IRB/IEC и надлежни орган(и) да добију директан приступ оригиналним медицинским подацима испитаника због верификације процедура клиничког испитивања и/или података, без откривања поверљивости испитаника, у опсегу који дозвољавају закони и прописи и да потписивањем писаног обрасца информисаног пристанка испитаник или његов законски заступник дозвољавају такав приступ;

(o) да ће записи које идентификују испитаника одржати поверљивим, у оквирима које дозвољавају применљиви закони и/или прописи, и неће бити доступни јавности. Ако се резултати испитивања објављују, идентитет испитаника остаје поверљив;

(p) да ће испитаник или његов законски заступник бити благовремено обавештени ако постану доступне информације које могу да утичу на вољу испитаника да настави учешће у испитивању;

(q) податке о лицу(има) за контакт даље информације о испитивању и правима испитаника, као кога контактирати у случају повреде у вези са испитивањем;

(r) о предвидивим околностима и/или разлозима због којих се испитаниково учешће у испитивању може окончати;

(s) о очекиваној дужини испитаниковог учешћа у испитивању;

(t) о приближном броју испитаника укључених у испитивање.

4.8.11. Пре укључивања у испитивање, испитаник или његов законски заступник треба да добију копије потписаног и датираног писаног обрасца информисаног пристанка испитаника и било које друге писане информације обезбеђене испитанику. Током испитаниковог учешћа у испитивању, испитаник или његов законски заступник треба да добију потписану и датiranу копију ажурираног обрасца пристанка и копију сваке измене писаних информација обезбеђених испитанику.

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

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

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

- 1) циљеви испитивања не могу да се остваре средствима испитивања у коме учествују испитаници који могу лично да дају информисани пристанак;
- 2) предвидиви ризици за испитанике су ниски;
- 3) негативан утицај на добробит испитаника је минималан и низак;
- 4) испитивање није законом забрањено;
- 5) изричито је тражено одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC за укључивање таквих испитаника и писано одобрење/позитивно мишљење покрива тај аспект.

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

4.8.15. У хитним случајевима, када није било могуће да се претходно добије пристанак испитаника, треба да се затражи пристанак његовог законског заступника, уколико је присутан. Када није могуће да се претходно добије пристанак испитаника, а испитаников законски заступник није доступан, укључивање испитаника

захтева мере описане у протоколу и/или на другом месту, уз документовано одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC, у циљу заштите права, сигурности и добробити испитаника и обезбеђивање усаглашености са примењивим регулаторним захтевима. Испитаник или његов законски заступник морају да се обавесте о испитивању што је пре могуће и треба да се затражи пристанак за наставак испитивања или други одговарајући пристанак треба да буде затражен (видети 4.8.10).

4.9. Белешке и извештаји

ДОДАТАК

4.9.0. Истраживач/институција треба да одржава адекватне и тачне изворне документе и записе испитивања који укључују сва релевантна запажања на сваком испитанику на месту испитивања. Изворни подаци требају бити приписиви, читљиви, савремени, оригинални, тачни и потпуни. Промене изворних података требало би да буду следиве, не би требало да замагљују оригинални унос и треба их објаснити ако је потребно (нпр. путем одита испитивања).

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

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

4.9.3. Било која промена или корекција у CRF треба да буде датирана, парафирана и објашњена (ако је потребно) и не треба да прекрива оригиналан унос, односно треба да се омогући следивост и писаних и електронских измена и корекција (видети 5.18.4. (н)). Спонзор обезбеђује водич истраживачу или његовим именованим сарадницима за вршење измена и корекција. Спонзор треба да има писане процедуре којима обезбеђује да су промене или корекције у CRF направљене од стране именованог заступника спонзора, као и да су документоване, неопходне и подржане од стране истраживача. Истраживач треба да чува евиденцију о променама и корекцијама.

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

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

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

4.9.7. На захтев монитора, одитора, IRB/IEC или регулаторних органа истраживач/установа треба да омогући директан приступ свим затраженим подацима у вези са испитивањем.

4.10. Извештаји о току испитивања

4.10.1. Истраживач треба да поднесе писане сажетке о статусу испитивања IRB/IEC једанпут годишње или чешће, на захтев IRB/IEC.

4.10.2. Истраживач треба хитно да обезбеди писани извештај спонзору, IRB/IEC (видети 3.3.8) и када је примењиво, установи о свим променама које значајно утичу на спровођење испитивања, односно повећавају ризик по испитаника.

4.11. Извештај о сигурности

4.11.1. О свим SAE извештава се спонзор, осим оних за које протокол или други документ (нпр. Брошура за истраживача) наводе да не захтевају хитно извештавање. Непосредни извештаји су одмах праћени детаљним писаним извештајем. Непосредни извештаји и пратећи извештаји идентификују испитаника јединственом бројном шифром додељеном испитанику пре него испитаниковим именом, личним идентификационим бројем, односно адресом. Истраживач такође, поступа у складу са примењивим регулаторним захтевима у вези извештавања надлежних органа и IRB/IEC о неочекиваним озбиљним нежељеним реакцијама на лек.

4.11.2. О АЕ, односно неуобичајеним лабораторијским налазима наведеним у протоколу као критичним за процену сигурности извештава се спонзор у складу са захтевима за извештавање и у временском периоду који је спонзор одредио у протоколу.

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

4.12. Превремени завршетак или одлагање клиничког испитивања

Ако је испитивање превремено укинато или суспендовано из било ког разлога, истраживач/установа одмах да обавештава испитанике, обезбеђује одговарајућу терапију и праћење испитаника и када то налажу примењиви регулаторни захтеви, обавештава регулаторне органе. Поред тога:

4.12.1. Уколико истраживач укине или суспендује испитивање без ранијег договора са спонзором, истраживач информисе институцију, када је примењиво, и одмах информисе спонзора и IRB/IEC и обезбеђује детаљно писано објашњење укидања или суспензије.

4.12.2. Уколико спонзор укине или суспендује испитивање (видети 5.21), истраживач одмах обавештава институцију, када је примењиво, и истраживач/установа одмах обавештава IRB/IEC и обезбеђује детаљно писано објашњење укидања или суспензије.

4.12.3. Уколико IRB/IEC укине или суспендује своје одобрење/позитивно мишљење за испитивање (видети 3.1.2. и 3.3.9), истраживач обавештава институцију, када је примењиво, и истраживач/установа одмах обавештава спонзора и обезбеђује му детаљно писано објашњење о укидању или суспензији.

4.13. Завршни извештај истраживача

По завршетку испитивања, истраживач, када је примењиво, обавештава установу да је испитивање завршено. Истраживач/установа обезбеђује IRB/IEC сажетак резултата испитивања, а регулаторном органу (има) све извештаје који се захтевају.

5. СПОНЗОР

ДОДАТАК

5.0. Управљање квалитетом

Спонзор имплементира систем за управљање квалитетом у свим фазама процеса испитивања. Спонзори се фокусирају на пробне активности које су од суштинског значаја за обезбеђивање заштите испитаника и поузданост резултата испитивања. Управљање квалитетом укључује дизајн ефикасних протокола клиничког испитивања и алате и процедуре за прикупљање и обраду података и процесуирање, као и прикупљање информација које су од суштинског значаја за доношење одлука.

Методе које се користе за обезбеђивање и QC испитивања су сразмерне ризицима који су инхерентни у испитивању и важности прикупљених информација. Спонзор обезбеђује да су сви аспекти испитивања оперативно изводљиви и да избегавају непотребну сложеност, процедуре и прикупљање података.

Протоколи, образац извештаја о случајевима и други оперативни документи треба да буду јасни, концизни и конзистентни.

Систем управљања квалитетом користи приступ заснован на ризику као што је описано у наставку.

5.0.1. Критични процес и идентификација података

Током развоја протокола, спонзор идентификује оне процесе и податке који су од кључног значаја за осигурање заштите испитаника и поузданост резултата испитивања.

5.0.2. Идентификација ризика

Спонзор идентификује ризике за критичне процесе испитивања и податке. Ризици се узимају у обзир на нивоу система (нпр. SOPs, компјутеризовани системи, особље) и нивоу клиничког испитивања (нпр. дизајн испитивања, прикупљање података, процес добијања информисаног пристанка).

5.0.3. Евалуација ризика

Спонзор процењује идентификоване ризике, у односу на постојеће контроле ризика узимајући у обзир:

- (а) Вероватноћу настале грешке;
- (б) Обим до ког би такве грешке могле да се открију;
- (ц) Утицај таквих грешака на заштиту испитаника и поузданост резултата испитивања.

5.0.4. Контрола ризика

Спонзор одлучује које ризике треба смањити и/или које ризике ће прихватити. Приступ који се користи за смањење ризика на прихватљив ниво треба да буде пропорционалан значају ризика. Активности у вези са смањењем ризика могу се укључити у дизајнирање и имплементацију протокола, планове надзора, споразуме између страна о одређивању улога и одговорности, систематске заштитне мере како би се осигурало поштовање SOPs и обука у процесима и процедурама.

Утврђују се предефинисане границе толеранције квалитета, узимајући у обзир медицинске и статистичке карактеристике варијабли као и статистички дизајн испитивања, како би се идентификовали системски проблеми који могу утицати на сигурност или поузданост резултата испитивања. Детекција одступања од предефинисаних ограничења толеранције квалитета треба да покрене процену како би се утврдило да ли је потребна акција.

5.0.5. Комуникација са ризиком

Спонзор документује активности управљања квалитетом. Спонзор комуницира о активностима управљања квалитетом са онима који су укључени или су погођени таквим активностима, како би се олакшало преиспитивање ризика и континуирано побољшање током трајања клиничког испитивања.

5.0.6. Преглед ризика

Спонзор периодично прегледа мере контроле ризика како би утврдио да ли имплементиране активности управљања квалитетом остају делотворне и релевантне, узимајући у обзир настајуће знање и искуство.

5.0.7. Извештавање о ризицима

Спонзор описује приступ управљања квалитетом који се имплементира у испитивање и сумира важна одступања од предефинисаних граница толеранције квалитета и корективних мера предузетих у извештају о клиничком испитивању (ICH E3, Одељак 9.6. Обезбеђење квалитета података).

5.1. QA и QC

5.1.1. Спонзор је одговоран за имплементацију и одржавање QA и система QC у складу са писаним SOPs, како би се обезбедило да спровођење испитивања, добијање података, документовање и извештавање буду у складу са протоколом, GCP и примењивим регулаторним захтевима.

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

5.1.3. QC се спроводи на свим нивоима руковања подацима, у циљу осигурања поузданости података и њихове правилне обраде.

5.1.4. Споразуми сачињени од спонзора са истраживачем/установом и било које стране укључене у клиничко испитивање треба да буду у писаном облику, као део протокола или као посебан споразум.

5.2. Уговорна истраживачка организација (CRO)

5.2.1. Спонзор може да пренесе неку или све своје обавезе и функције у вези са испитивањем на CRO, али крајњу одговорност за квалитет и интегритет података испитивања увек носи спонзор. CRO треба да испуњава услове обезбеђења и QC.

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

ДОДАТАК

Спонзор треба да обезбеди надзор над сваком дужношћу и функцијом везаном за испитивање, које се обавља у његово име, укључујући дужности и функције које су подугворене са другом страном од CRO коју је уговорио спонзор.

5.2.3. Било коју дужност и функцију у вези са клиничким испитивањем која није посебно пренесена и прихваћена од CRO, задржава спонзор.

5.2.4. Све одредбе ових смерница које се односе на спонзора, такође се односе и на CRO у опсегу у коме је CRO преузела спонзорове дужности и функције.

5.3. Медицинска експертиза

Спонзор именује квалификовано медицинско особље које ће бити лако доступно ради појашњења медицинских питања и решавања проблема у вези са испитивањем. Ако је неопходно, за ову сврху могу да се именују и спољни консултанتي.

5.4. Дизајн испитивања

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

5.4.2. Ближе појашњење у вези протокола и амандмана протокола налази се у поглављу 6 - Структура и садржај извештаја о клиничком испитивању и други одговарајући ICH водичи о дизајну испитивања, протоколу и спровођењу испитивања.

5.5. Руковођење испитивањем, руковање подацима и чување записа

5.5.1. Спонзор користи одговарајуће квалификоване појединце за надгледање укупног спровођења испитивања, за руковање подацима, за потврђивање података, за спровођење статистичке анализе и припрему извештаја о испитивању.

5.5.2. Спонзор може да размотри формирање независног комитета за праћење података (IDMC), како би се оценило напредовање клиничког испитивања, укључујући податке о сигурности и критичне закључке о ефикасности крајњих тачака у интервалима и како би се препоручило спонзору да ли да наставити,

модификује или заустави испитивање. IDMC има писане SOPs и да чува писане извештаје о свим својим састанцима.

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

- а) обезбеди и документује да је електронски систем за обраду података усаглашен са захтевима за комплетност, тачност, поузданост и да има уједначен начин функционисања (тј. валидација);

ДОДАТАК

Спонзор базира свој приступ валидацији таквих система на процени ризика који узима у обзир намеравану употребу система и потенцијал система да утиче на заштиту испитаника и поузданост резултата испитивања;

- б) одржава SOPs за коришћење ових система;

ДОДАТАК

SOP-ови покривају подешавања система, инсталацију и употребу. SOP-ови описују валидацију система и тестирање функционалности, прикупљање и руковање подацима, одржавање система, мере сигурности система, контролу промене, копије података, опоравак, планирање непредвиђених околности и разградњу. Одговорности спонзора, истраживача и других страна у вези са коришћењем ових компјутеризованих система су јасне, а корисницима се обезбеђује обука о њиховој употреби;

- ц) обезбеди систем који је дизајниран тако да дозвољава промену података на начин којим је свака промена података документована и који онемогућава брисање унетих података (тј. одржавање одита испитивања, података испитивања, кориговања испитивања);

- д) одржава систем сигурности који спречава неовлашћен приступ подацима;

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

- е) одржава одговарајуће копије података;

- ф) сачува заслепљеност, уколико постоји (нпр. одржавање заслепљености приликом уноса и обраде података).

ДОДАТАК

- (х) Обезбеђује интегритет података укључујући све податке који описују контекст, садржај и структуру. Ово је посебно важно када се врше измене у компјутеризованим системима, као што су надоградња софтвера или миграција података.

5.5.4. Уколико се подаци трансформишу у току обраде, увек се омогућава поређење оригиналних података са обрађеним подацима.

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

5.5.6. Спонзор или други власници података чувају сва за спонзора специфична основна документа у вези са испитивањем (видети поглавље 8).

5.5.7. Спонзор чува сва за спонзора специфична основна документа у складу са примењивим регулаторним захтевима земље(аља) у којима је производ одобрен и/или где спонзор намерава да поднесе захтев за одобрењем(има).

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

5.5.9. Уколико спонзор прекине клинички развој испитиваног производа обавештава све истраживаче /установе и све регулаторне органе.

5.5.10. Било који пренос власништва података треба да се пријави одговарајућем(им) органу(има) као што захтевају примењиви регулаторни захтев(и).

5.5.11. Основна документација специфична за спонзора чува се најмање две године након последњег добијања дозволе за стављање лека у промет у земљама ICH региона, као и док постоје нерешени или разматрани захтеви за добијање дозволе у земљама ICH региона или док не протекну најмање две године од званичног дисконтинуитета клиничког развоја испитиваног производа. Ова документа се чувају у дужем временском периоду уколико тако захтевају примењиви регулаторни захтев(и) или потребе спонзора.

5.5.12. Спонзор обавештава истраживача(е)/установу(е) у писаном облику о потреби да чувају записи и обавештава истраживача(е)/установу(е) у писаном облику и када записи у вези са испитивањем више нису потребни.

5.6. Избор истраживача

5.6.1. Спонзор је одговоран за избор истраживача/установе(а). Сваки истраживач је квалификован знањем и искуством и треба да има ресурсе за регрутацију довољног броја испитаника (видети 4.1. и 4.2) како би правилно спровео клиничко испитивање за које је изабран. Уколико се у мултицентричним испитивањима формира координациони комитет и/или избор координирајућег, организација и/или избор суодговорност спонзора.

5.6.2. Пре склапања споразума о спровођењу клиничког испитивања са истраживачем(има)/установом(ама), спонзор треба да обезбеди протокол, ажурирану Брошуру за истраживача и треба да му обезбеди довољно времена за преглед протокола и достављених информација.

5.6.3. Спонзор се споразумева са истраживачем/установом:

- 1) да ће испитивање спровести у складу са GCP, примењивим регулаторним захтевима (видети 4.1.3), протоколом одобреним од стране спонзора и датим одобрењем/позитивним мишљењем IRB /IEC (4.5.1);
- 2) поштовање свих поступака за чување података и извештавање;
- 3) мониторинг, одит и инспекцију (видети 4.1.4);
- 4) чување основних докумената у вези са испитивањем све док спонзор не обавести истраживача /установу да ова документација више није потребна (видети 4.9.4 и 5.5.12).

Спонзор и истраживач/установа потписују протокол или алтернативни документ ради потврде споразума.

5.7. Распоред обавеза и функција

Пре почетка испитивања, спонзор дефинише, утврђује и распоређује све дужности у вези са испитивањем и функције.

5.8. Надокнада испитаницима и истраживачима

5.8.1. Ако је то захтевано примењивим регулаторним захтевом(има), спонзор обезбеђује осигурање или обештећење (правна и финансијска покривеност) истраживачу/институцији против захтева који произилазе из испитивања, изузев захтева који произилазе из погрешног лечења и/или немара.

5.8.2. Политика и процедуре спонзора односе се на цену лечења испитаника за случај повреде у вези са клиничким испитивањем у складу са примењивим регулаторним захтевом(има).

5.8.3. Када испитаници примају надокнаду, метод и начин надокнаде треба да буду у складу са примењивим регулаторним захтевом(има).

5.9. Финансирање

Финансијски аспекти испитивања се документују споразумом између спонзора и истраживача/установе.

5.10. Обавештавање/Подношење регулаторном органу

Пре почетка клиничког испитивања, спонзор (или спонзор и истраживач, ако је то захтевано примењивим регулаторним захтевом(има)) подноси сваки тражени захтев(е) одговарајућем органу(има) за преглед, прихватање и/или дозволу (ако је то захтевано примењивим регулаторним захтевом(има)) да започне испитивање. Свако обавештење/подношење је датирано и садржи довољно информација за идентификацију протокола.

5.11. Потврда прегледа IRB/IEC

5.11.1. Спонзор од истраживача/односно установе добија:

- 1) назив и адресу IRB/IEC истраживача/установе;
- 2) изјаву IRB/IEC да је организован и да поступа у складу са GCP и примењивим законима и прописима;
- 3) документовано одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC и уколико спонзор затражи, копију текућег протокола, писани образац информисаног пристанка испитаника и све друге писане информације намењене испитаницима, процедуру регрутовања испитаника, документа која се односе на плаћање и надокнаду за испитанике, као и сва друга документа која је IRB/IEC могао да тражи.

5.11.2. Уколико IRB/IEC своје одобрење/позитивно мишљење услови изменом(ама) било ког аспекта испитивања као што је модификација(е) протокола, писаног обрасца информисаног пристанка испитаника и било које друге писане информације намењене за достављање испитанику и/или других процедура, спонзор од истраживача прибавља копију извршених модификација и датум добијања одобрења/позитивног мишљења IRB/IEC.

5.11.3. Спонзор прибавља од истраживача/установе документацију са датумима било ког поновног одобрења /поновне процене са позитивним мишљењем IRB/IEC, као и за било које повлачење или суспензију одобрења/позитивног мишљења.

5.12. Информација о испитиваном производу(има)

5.12.1. При планирању испитивања, спонзор обезбеђује довољно података о сигурности и ефикасности из доступних претклиничких студија и/или клиничких испитивања који оправдавају излагање људи начину примене, дозирању, дужини испитивања и популацију планирану за испитивање.

5.12.2. Спонзор ажурира Брошуру за истраживача када дође до значајних нових информација (видети 7 Брошура за истраживача).

5.13. Производња, паковање, обележавање и шифрирање испитиваног(их) производа

5.13.1. Спонзор обезбеђује да испитивани производ(и) (укључујући компаративни(е) производ(е) и плацебо, уколико постоје буде окарактерисан у складу са стадијумом развоја лека(ова), произведен у складу са примењивом GCP, шифриран и обележен на начин који штити заслепљеност, ако је примењиво. Поред тога, обележавање треба да буде усаглашено са примењивим регулаторним захтевом(има).

5.13.2. За испитивани(е) лек(ове), спонзор одређује температуру прихватљиву за складиштење, услове складиштења (нпр. заштита од светла), време складиштења, реконституцију течности и процедуре и

средства за инфузију, ако постоји. Спонзор треба да обавести све укључене стране (нпр. мониторе, истраживаче, фармацеуте, магационере) о овим одредницама.

5.13.3. Испитивани лек(ови) се пакује на начин који спречава контаминацију и неприхватљив степен оштећења током транспорта и складиштења.

5.13.4. У заслепљеним испитивањима, систем шифрирања испитиваног лека(ова) садржи механизам који омогућава брзу идентификацију лека(ова) у случају ургентне медицинске ситуације, али и онемогућава да се заслепљеност прекине непримећено.

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

5.14. Достављање и руковање испитиваним леком(вима)

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

5.14.2. Спонзор не доставља испитивани производ истраживачу/установи пре него што добије сву потребну документацију (нпр. одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC и надлежног(их) органа).

5.14.3. Спонзор обезбеђује да писане процедуре укључују инструкције којих се истраживач/установа придржава током испитивања, при руковању и чувању испитиваног(их) производа као и документацију. Процедуре наводе одговарајући начин потврде пријема, руковања, чувања, издавања, преузимања неискоришћеног производа од испитаника и враћање неискоришћеног испитиваног(их) производа спонзору (или алтернативног располагања уколико спонзор то одобри у складу са примењивим регулаторним захтевима).

5.14.4. Спонзор:

- (а) обезбеђује правовремено достављање испитиваног(их) производа истраживачу(има);
- (б) одржава записе који документују превоз, пријем, располагање, враћање и уништавање испитиваног(их) производа (видети 8. Основна документација за спровођење клиничког испитивања);
- (ц) обезбеђује систем за преузимање испитиваног(их) производа и документује овај повраћај (нпр. за повраћај производа са грешком, преузимање по завршетку испитивања, преузимање по истеку рока употребе);
- 4) одржава систем за повлачење неискоришћеног испитиваног(их) производа и за документовање таквог повлачења.

5.14.5. Спонзор:

- 1) предузима кораке да осигура да је испитивани производ(и) стабилан током периода употребе;
- 2) одржава довољним количине испитиваног(их) производа који се употребљава у испитивању за накнадну потврду спецификација, уколико се то покаже неопходним и чува документацију о анализи и карактеристикама узорка производне серије. У оквиру који дозвољава стабилност, узорци треба да се задрже било до завршетка анализе резултата испитивања, било до рока који наводе примењивим регулаторним захтевом(има), ако се захтева и дужи период задржавања.

5.15. Приступ записима

5.15.1. Спонзор осигурава да у протоколу или другој писаној сагласности буде специфицирано да ће истраживач(и)/установа(е) да дозволи директан приступ подацима/документацији ради мониторинга испитивања, одита, прегледа IRB/IEC и регулаторне инспекције.

5.15.2. Спонзор потврђује да је сваки испитаник у писаном облику пристао на директан приступ његовим /њеним оригиналним медицинским записима од стране монитора испитивања, одитора, прегледа IRB/IEC и регулаторне инспекције.

5.16. Подаци о сигурности

5.16.1. Спонзор је одговоран да континуирано процењује сигурност испитиваног производа.

5.16.2. Спонзор одмах обавештава све заинтересоване истраживаче/установе и регулаторне органе о налазима који могу нежељено да утичу на сигурност испитаника, на спровођење испитивања или да измене одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC о наставку испитивања.

5.17. Извештавање о ADR

5.17.1. Спонзор одмах прослеђује свим истраживачима/установама укљученим у испитивање, IRB/IEC, а када је захтевано и регулаторним органима, извештај о свим тешким и неочекиваним нежељеним реакцијама на лек.

5.17.2. Овакви хитни извештаји су усаглашени са примењивим регулаторним захтевима и ICH Смерницама за управљање подацима о клиничкој сигурности: Дефиниције и стандарди за хитно извештавање.

5.17.3. Спонзор доставља регулаторном(им) органу(има) сва ажурирања сигурности и периодичне извештаје, како је захтевано примењивим регулаторним захтевом(има).

5.18. Праћење испитивања - Мониторинг

5.18.1. Сврха:

Сврха мониторинга испитивања је да потврди да:

- (а) су права и добробити испитаника заштићени;
- (б) су подаци о испитивању у извештају тачни, комплетни и проверљиви из изворних докумената;
- (ц) је спровођење испитивања усаглашено са важећим одобреним протоколом/амандманима, GCP и примењивим регулаторним захтевима.

5.18.2. Избор и квалификација монитора:

- (а) монитора именује спонзор;
- (б) монитор има одговарајуће квалификације и научно и/или клиничко знање потребно да врши одговарајући мониторинг испитивања. Квалификације монитора су документоване;
- (ц) монитор је у потпуности упознат са испитиваним производом(има), протоколом, обрасцем за добровољни информисани пристанак испитаника и било којом другом писаном информацијом која се подноси испитанику, са SOPs, GCP и примењивим регулаторним захтевима.

5.18.3. Опсег и природа мониторинга

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

ДОДАТАК

Спонзор развија систематски, приоритетни приступ заснован на ризику за мониторинг клиничких испитивања. Флексибилност у опсегу и природи праћења описаног у овом одељку има за циљ омогућавање различитих приступа који побољшавају ефикасност и ефикасност мониторинга. Спонзор може да изабере мониторинг на месту испитивања, комбинацију мониторинга на месту испитивања и централизованог мониторинга, или, где је то оправдано, централизовани мониторинг. Спонзор документује разлоге за изабрану стратегију мониторинга (нпр. у плану мониторинга).

Мониторинг на месту испитивања се врши на местима на којима се спроводи клиничко испитивање. Централизовани мониторинг је даљинска процена прикупљених података, извршен благовремено, подржан одговарајућим квалификованим и обученим лицима (нпр. руководиоци података, биостатистичари).

Централизовани процеси мониторинга пружају додатне могућности надгледања које се могу допуњавати и смањити обим и/или учесталост мониторинга на месту испитивања и помоћи разликовању поузданих података и потенцијално непоузданих података.

Преглед, који може обухватити статистичке анализе, прикупљање података од централизованог праћења може да се користи за:

- (а) идентификацију недостајућих података, неконзистентних података, излаза података, неочекиваног недостатка варијабилности и одступања протокола;
- (б) испитивање трендова података, као што су опсег, конзистентност и варијабилност података унутар и између места испитивања;
- (ц) процену систематске или значајне грешке у прикупљању података и извештавању на месту или преко места испитивања; или могућих манипулација са подацима или интегритетом података;
- (д) анализирање карактеристика места испитивања и мерних перформанси;
- (е) одабир места и/или процеса за циљани мониторинг на месту испитивања.

5.18.4. Дужност монитора

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

- (а) делује као главна линија у комуникацији између спонзора и истраживача;
- (б) потврђује да истраживач поседује одговарајуће квалификације и ресурсе (видети 4.1, 4.2. и 5.6), који остају одговарајући током испитивања и да су адекватне могућности установе укључујући лабораторије, опрему и особље за сигурно и правилно спровођење испитивања и да остају одговарајући током периода испитивања;
- (с) потврђује за испитивани(е) производ(е):
 - (i) да су време и начина чувања прихватљиви и да постоји довољна количина за период испитивања;
 - (ii) да се испитиваним производим(има) снабдевају само погодни испитаници и да се примењују дозе одређене протоколом;
 - (iii) да је испитаницима пружено неопходно упутство за правилну примену, руковање, чување и враћање испитиваног(их) производа;
 - (iv) да се преузимање, употреба и враћање испитиваног(их) производа у месту испитивања контролише и на одговарајући начин документује;

- (v) да је одлагање неискоришћеног производа у месту испитивања у сагласности са примењивим регулаторним захтевом(има) и упутствима спонзора;
- (d) потврђује да истраживач поштује одобрен протокол и све одобрене амандмане, уколико постоје;
- (e) потврђује да је добијен писани информисани пристанак испитаника пре његовог укључивања у клиничко испитивање;
- (f) потврђује да је истраживач примио важећу Брошуру за истраживача, сву документацију, као и остало потребно за правилно спровођење испитивања, у складу са примењивим регулаторним захтевом(има);
- (g) обезбеђује одговарајућу информисаност истраживача и истраживачког тима о испитивању;
- (h) потврђује да истраживач и истраживачки тим спроводе специфичне функције у испитивању, сагласно протоколу, поштују сваки други писани споразум између спонзора и истраживача, односно установе и да ове функције нису пренете на неовлашћене појединце;
- (i) потврђује да истраживач укључује у клиничко испитивање само погодне пацијенте;
- (j) извештава о степену регрутовања испитаника;
- (k) потврђује да су изворни документи и остали подаци о испитивању тачни, потпуни, ажурирани и одржавани;
- (l) потврђује да истраживач подноси све тражене извештаје, забелешке, захтеве и поднеске; тачност, комплетност, правовременост, читљивост и датираност ове документације, као и то да они идентификују испитивање;
- (m) проверава тачност и комплетност попуњавања CRF, изворне документације и осталих записа у вези са клиничким испитивањем. Монитор посебно потврђује да се:
- (i) подаци који се захтевају протоколом тачно уписују у CRF и конзистентни су изворној документацији;
 - (ii) било која промена дозе/терапије правилно документује за сваког испитаника;
 - (iii) АЕ, истовремена терапија и придружена обољења уписују у CRF сагласно протоколу;
 - (iv) посете на које испитаници нису дошли, тестови који нису изведени и прегледи који нису извршени јасно наводе у CRF;
 - (v) сва искључења и одустајања испитаника из клиничког испитивања пријављују и образлажу на CRF;
- (n) обавештава истраживача о било којој грешци при уписивању у CRF, изостављању података, односно нечитљивости. Монитор треба да обезбеди да се одговарајуће исправке, допуне или брисање врше, датирају, образлажу (ако је неопходно) и да се стављају иницијали истраживача или члана истраживачког тима овлашћеног да врши измене у CRF у име истраживача. Ово овлашћење треба да се документује;
- (o) утврђује да ли се АЕ правилно пријављују у временском року који захтева GCP, протокол, IRB/IEC, спонзор и прописи који се примењују;
- (p) утврђује начин чувања основних докумената од стране истраживача (видети 8. Основна документација за спровођење клиничког испитивања);
- (q) указује истраживачу на одступања од протокола, SOPs, GCP и примењивих регулаторних захтева и предузима одговарајуће мере у спречавању понављања откривених одступања.

5.18.5. Процедуре мониторинга

Монитор(и) треба да следи утврђене писане SOPs спонзора, као и оне процедуре спонзора које се посебно односе на мониторинг датог испитивања.

5.18.6. Извештај о мониторингу

- (а) Монитор подноси писани извештај спонзору после сваке посете месту испитивања или другог вида комуникације везаног за испитивање.
- (б) Извештај укључује датум, место, име монитора и име истраживача или других појединаца који су контактирани.
- (ц) Извештај укључује сажетак онога што је монитор прегледао и изјаву монитора о значајним налазима, односно чињеницама, одступањима или недостацима, закључцима, предузетим корацима или корацима који се препоручују у циљу обезбеђења усаглашености.
- (д) Преглед и праћење извештаја о мониторингу са спонзором документује спонзоров именовани представник.

ДОДАТАК

- (е) Извештаји о мониторингу на месту испитивања и/или централизованом праћењу достављају се спонзору (укључујући одговарајући менаџмент и особље одговорно за надзор и надгледање места) благовремено за преглед и праћење. Резултати активности мониторинга су довољно детаљно документоване како би се омогућила верификација поштовања плана праћења. Извештавање о активностима централизованог мониторинга је редовно и може да буде независно од посета месту испитивања.

ДОДАТАК

5.18.7 План мониторинга

Спонзор израђује план мониторинга који је прилагођен конкретној заштити испитаника и ризику интегритета података испитивања. План описује стратегију мониторинга, надлежности мониторинга свих укључених страна, различите методе мониторинга које ће се користити и разлоге за њихову употребу. План такође наглашава мониторинг критичних података и процеса. Посебна пажња се посвећује оним аспектима који нису рутинска клиничка пракса и који захтевају додатну обуку. План мониторинга односи се на применљиве политике и процедуре.

5.19. Одит

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

5.19.1. Сврха

Сврха спонзорског одита, који је независан и одвојен од рутинског мониторинга и QC, је процена спровођења испитивања и придржавања протокола, SOPs, GCP и применљивих регулаторних захтева.

5.19.2. Избор и квалификације одитора

- (а) за спровођење одита, спонзор именује појединце који су независни од клиничког испитивања/система.
- (б) спонзор обезбеђује да одитори буду квалификовани обуком и искуством за правилно спровођење одита. Квалификације одитора су документоване.

5.19.3. Процедуре одита

- (а) Спонзор обезбеђује да се одит над подацима и поступцима клиничког испитивања/система спроводи у складу са спонзорским писаним поступцима о томе шта и како треба да се одитује, о учесталости одита, форма и садржај извештаја одита.

(б) Спонзор план и поступци одита испитивања треба да буду засновани на важности испитивања планираног за подношење регулаторним органима, броју испитаника, типу и комплексности испитивања, нивоу ризика за испитанике и било којим другим идентификованом(им) проблему(има).

(ц) Одитор документује своја запажања и налазе.

(д) У циљу заштите независности и значаја функције одита, регулаторни орган(и) не траже рутински извештај одита. Регулаторни орган(и) могу да затраже приступ извештају одита од случаја до случаја, када постоји доказ неусаглашености са GCP или у правцу правног поступка.

(е) Када је предвиђено важећим законом и прописима, спонзор доставља сертификат одита.

5.20. Неусаглашеност

5.20.1. У случају да се истраживач/ установа или члан спонзорског особља не придржава протокола, SOPs, GCP и/или примењивих регулаторних захтева, спонзор предузима хитне мере да обезбеди усаглашеност.

ДОДАТАК

Ако се открије неусаглашеност која значајно утиче или има потенцијал да значајно утиче на заштиту испитаника или поузданост резултата испитивања, спонзор врши анализу корена узрока и примењује одговарајуће корективне и превентивне мере.

5.20.2. Ако мониторинг и/или одит идентификује озбиљну и/или сталну неусаглашеност у делу истраживача /установе, спонзор укида учешће истраживача/установе у испитивању. Када се учешће истраживача /установе укида због неусаглашености, спонзор одмах обавештава регулаторни(е) орган(е).

5.21. Превремено укидање или суспензија испитивања

Ако је испитивање укинато или суспендовано, спонзор одмах обавештава истраживача/установу и регулаторни орган о укидању или суспензији и о разлогу(зима) укидања или суспензије. Такође, спонзор или истраживач/установа, зависно од примењивог(их) регулаторног(их) захтева одмах обавештава IRB/IEC и доставља разлоге за укидање или суспензију.

5.22. Клиничко испитивање/Извештај студије

Без обзира да ли је испитивање завршено или превремено укинато, спонзор обезбеђује припрему и подношење извештаја о клиничком испитивању регулаторној(им) агенцији(ама), како је захтевано примењивим регулаторним захтевом(има). Спонзор такође обезбеђује да су извештаји клиничког испитивања, поднети уз документацију за захтев за добијање дозволе за стављање лека у промет, формирани према ICH Начелу за структуру и садржај извештаја клиничког испитивања. (Напомена: ICH Начело за структуру и садржај извештаја клиничког испитивања специфицира да скраћени извештаји могу бити прихватљиви у неким случајевима).

5.23. Мултицентрична испитивања

За мултицентрична испитивања, спонзор обезбеђује:

5.23.1 Да сви истраживачи спроводе испитивање стриктно се придржавајући протокола договореног са спонзором и одобреног од стране регулаторног(их) органа, ако је захтевано, и за који постоји одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC;

5.23.2 CRF омогућава сагледавање свих тражених података у сваком центру мултицентричног испитивања. Оним истраживачима који прикупљају допунске податке треба да се доставе додатни CRF чија форма такође омогућава прикупљање допунских података;

5.23.3 Да се пре почетка испитивања документују дужности координирајућег истраживача и других истраживача учесника;

5.23.4 Да су свим истраживачима дата упутства о праћењу протокола, поштовању јединствених стандарда за процену клиничких и лабораторијских налаза и о попуњавању CRF;

5.23.5 Олакшану комуникацију између истраживача.

6. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА И ЊЕГОВИ АМАНДМАНИ

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

6.1. Опште информације

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

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

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

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

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

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

6.1.7. Назив(е) и адреса(е) клиничких лабораторија и других медицинских и/или техничких служби или установа укључених у испитивање.

6.2. Основне информације

6.2.1. Име и опис испитиваног(их) производа.

6.2.2. Сажетак налаза претклиничких испитивања који имају потенцијалну клиничку важност, као и из клиничког испитивања који су релевантни за испитивање.

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

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

6.2.5. Изјава да ће се испитивање спроводити уз поштовање протокола, GCP и примењивих регулаторних захтева.

6.2.6. Опис популације која ће бити укључена у испитивање.

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

6.3. Циљеви и сврха испитивања

Детаљан опис циљева и сврхе испитивања.

6.4. Дизајн испитивања

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

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

6.4.2. Опис врсте/дизајна клиничког испитивања (нпр. двоструко заслепљено, плацебо контролисано, паралелно дизајнирано) и шематски дијаграм дизајна испитивања, процедура и фаза;

6.4.3. Опис мера предузетих за смањење, односно избегавање пристрасности, укључујући:

(а) Рандомизацију.

(б) Заслепљеност;

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

6.4.5. Очекивано трајање учешћа испитаника и опис секвенци и трајања периода испитивања, укључујући и праћење, ако постоји;

6.4.6. Опис "правила за обуставу" или "критеријума за дисконтинуитет" за поједине испитанике, делове испитивања или цело испитивање;

6.4.7. Процедуре одговорности за испитивани(е) производ(е) укључујући плацебо и компаратор(е), уколико их има;

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

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

6.5. Избор и повлачење испитаника

6.5.1. Критеријуми за укључивање испитаника.

6.5.2. Критеријуми за искључивање испитаника.

6.5.3. Критеријуми за повлачење испитаника (нпр. завршетак терапије испитиваним производом /испитиваном терапијом) и специфичне процедуре:

(а) Када и како се повлачи испитаник из испитивања/терапије испитиваним производом;

(б) Врста и време прикупљања потребних података о искљученим испитаницима;

(ц) Да ли и како се замењују испитаници;

(д) Праћење повучених испитаника из терапије испитиваним производом/испитиваном терапијом.

6.6. Терапија испитаника

6.6.1. Терапија(е) која ће да се примени, укључујући име(на) сваког(их) производа, дозу(е), режим(е) дозирања, начин(е) примене и терапијски(е) период(е), као и период(е) праћења испитаника за сваку терапију испитиваним производом, испитивану терапијску групу/руковање испитивањем.

6.6.2. Дозвољено лечење(а)/терапија(е) (укључујући ургентну терапију) и она која није дозвољена пре и/или током испитивања.

6.6.3. Процедуре за мониторинг усаглашености испитаника.

6.7. Процена ефикасности

6.7.1. Утврђивање параметара ефикасности.

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

6.8. Процена сигурности

6.8.1. Утврђивање параметара сигурности.

6.8.2. Методе и временски период за процену, регистровање и анализу параметара сигурности.

6.8.3. Поступци за подстицање извештавања о АЕ и придруженим обољењима, као и поступци за њихово регистровање и пријављивање.

6.8.4. Начин и дужина периода праћења испитаника после АЕ.

6.9. Статистика

6.9.1. Опис статистичких метода које ће се применити, укључујући и време за било коју планирану међуанализу(е).

6.9.2. Број испитаника планираних за укључивање у испитивање. Код мултицентричних испитивања наводи се број испитаника планираних за укључивање у сваком месту у коме ће се вршити испитивање. Разлог за избор одређене величине узорка, односно броја испитаника, укључујући утицај (или прорачун утицаја) на значај испитивања и клиничку оправданост.

6.9.3. Степен значаја који ће се користити.

6.9.4. Критеријуми за завршетак испитивања.

6.9.5. Процедуре за објашњење недостатака, неискоришћених и лажних података.

6.9.6. Процедуре за извештавање о сваком одступању(има) од оригиналног статистичког плана (свако одступање(а) од оригиналног статистичког плана треба да се опише и образложи у протоколу, односно завршном извештају, како је одговарајуће).

6.9.7. Избор испитаника за укључивање у анализе (нпр. сви рандомизовани испитаници, испитаници третирани испитиваним дозама, сви погодни испитаници, процењиви испитаници).

6.10. Директан приступ изворним подацима/документима

Спонзор обезбеђује да у протоколу или другом писаном споразуму буде назначено да ће истраживач(и) /установа(е) да дозволе мониторинг датог испитивања, одит, преглед IRB/IEC и регулаторне инспекције, обезбедивши директан приступ изворним подацима/документима.

6.11. QA и QC

6.12. Етички аспекти

Опис етичких разматрања у вези са клиничким испитивањем.

6.13. Руковање подацима и чување документације

6.14. Финансије и осигурање

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

6.15. Политика објављивања

Политика објављивања, ако није наведен у посебном споразуму.

6.16. Прилози

(Напомена: С обзиром на то да су протокол и извештај клиничког испитивања/студије у блиској вези, додатне информације могу да се нађу у ICH Начелима за структуру и садржај извештаја клиничког испитивања.)

7. БРОШУРА ЗА ИСТРАЖИВАЧА

7.1. Увод

Брошура за истраживача (IB) је компилација клиничких и претклиничких података о испитиваном(им) производу(има) који су важни за клиничко испитивање производа на људима. Њена сврха је да пружи

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

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

Уопштено, дужност спонзора је да истраживачу(има) стави на располагање ажурирану Брошуру за истраживача, а истраживачи су дужни да ажурирану брошуру за истраживача доставе одговорном IRBs /IECs. У случају испитивања које спонзорише истраживач, спонзор-истраживач треба да утврди да ли брошуру може да добије од произвођача. Уколико испитивани производ обезбеђује спонзор-истраживач, тада он треба да обезбеди неопходне информације особљу које спроводи испитивања. У случајевима када није практично да се припрема брошура за истраживача, спонзор-истраживач треба да обезбеди, као замену, проширен уводни део протокола који садржи бар текуће податке описане у овим смерницама.

7.2. Опште одредбе

Брошура за истраживача треба да садржи:

7.2.1. Насловну страну

На насловној страни се наводи име спонзора, идентификује сваки испитивани производ (тј. број испитивања, хемијско или одобрено генеричко име - ИНН, заштићено име ако постоји, а правно је могуће и захтевано од спонзора) и датум издавања брошуре. Наводи се и број до тада важеће брошуре, датум и број издања које се замењује. Пример за насловну страну брошуре за истраживача је приказан у Прилогу 1.

7.2.2. Изјаву о поверљивости

Спонзор може по жељи да укључи изјаву којом упућује истраживача/примаоце да Брошуру за истраживача сматра поверљивим документом искључиво за информисање истраживачког тима и IRB/IEC.

7.3. Садржај брошуре за истраживача

Брошура за истраживача треба да садржи и следеће делове, документоване доступним подацима из литературе, када је одговарајуће:

7.3.1. Садржај

Пример Садржаја приказан је у Прилогу 2.

7.3.2. Сажетак

Даје се кратак сажетак (по могућству који не прелази две стране) наглашавајући доступне значајне физичке, хемијске, фармацеутске, фармаколошке, токсиколошке, фармакокинетичке, метаболичке и клиничке податке које су доступне и релевантне стадијуму клиничког развоја испитиваног производа.

7.3.3. Увод

Обезбеђује се кратко уводно поглавље које садржи хемијско име (генерички назив - ИНН, заштићено име (на), када је одобрено) испитиваног(их) производа, све активне састојке, фармаколошку групу испитиваног(их) производа и очекиван положај у оквиру групе (нпр. предности), рационалну основу за спровођење испитивања са испитиваним производом(има) и предвиђену профилактичку, терапијску или дијагностичку индикацију(е). Коначно, уводно поглавље треба да постави општи приступ који треба следити при процени испитиваног производа.

7.3.4. Физичко-хемијске, фармацеутске особине и формулација

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

Да би се омогућило преузимање одговарајућих сигурносних мера током испитивања, наводи се опис формулације(а), које ће да се користе, укључујући ексципијенсе уколико је то клинички релевантно. Даје се упутство за чување и руковање одређеним фармацеутским обликом(цима).

Наводи се свака структурна сличност са другим познатим једињењима.

7.3.5. Претклиничка испитивања

Увод:

У виду сажетка се наводе резултати свих релевантних претклиничких фармаколошких, токсиколошких, фармакокинетичких, метаболичких студија испитиваног производа. Сажетак објашњава коришћену методологију, резултате и разматрање значајних налаза о испитиваном производу и могући неповољни и ненамеравани ефекти код људи.

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

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

- реверзибилност реакција,
- трајање ефекта,
- одговор дозе.

Табеларни приказ/листинг се користи када год је могуће да би се нагласила јасност презентације.

У следећим поглављима разматрају се најважнији налази из студија, укључујући одговор дозе или посматрани ефекат, релевантност код људи и сваки други аспект који ће да се проучава на људима. Уколико је могуће, упоређују се резултати примене ефикасних и нетоксичних доза код исте животињске врсте (тј. да се размотрити терапијски индекс). Истиче се релевантност свих информација при планирању дозирања код људи. Увек када је могуће, дозирање треба да се врши на бази нивоа у крви/ткиву, а не на бази mg/kg.

(а) Претклиничка фармакологија

Сажетак фармаколошких аспеката испитиваног производа, а где постоји, значајних метаболичких студија на животињама се укључује. Овакав сажетак садржи студије на основу којих може да се процени потенцијално терапијско дејство (нпр. модел ефикасности, везивање за рецепторе и специфичност), као и оне којима може да се процени сигурност (нпр. резултате посебних испитивања за процену фармаколошких дејстава, ван оних у којима се намерава постизање терапијског(их) ефекта(ата).

(б) Фармакокинетика и метаболизам испитиваног производа код животиња

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

(ц) Токсикологија

Сажетку токсичних ефеката из релевантних студија спроведених на различитим животињским врстама описује се тако да садржи следеће:

- Појединачну дозу;
- Поновљену дозу;
- Канцерогеност;
- Посебна испитивања (нпр. иритација и осетљивост);
- Репродуктивна токсикологија;
- Генотоксичност (мутагеност).

7.3.6. Деловање код људи

Детаљно се наводе познати ефекти испитиваног(их) производа код људи, укључујући информације о фармакокинетички, метаболизму, фармакодинамици, одговор дозе, сигурности, делотворности и осталим фармаколошким дејствима. Кад је могуће, треба да се наведе сажетак сваког комплетираног клиничког испитивања. Обезбеђују се информације о резултатима другачије употребе од оне намењене у клиничком испитивању, као што су искуства са тржишта из земаља где је лек стављен у промет.

(а) Фармакокинетика и метаболизам испитиваног производа код људи

- Уколико су доступни, треба да се да сажетак података о фармакокинетички испитиваног(их) производа, укључујући следеће:

- фармакокинетичку (укључујући, ако је могуће, ресорпцију, метаболизам, везивање за протеине плазме, расподелу и елиминацију);

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

(б) Сигурност и ефикасност

Обезбеђује се сажетак информација о испитиваном-им) леку(овима) (укључујући метаболите, где је одговарајуће), сигурност, фармакодинамска, ефикасности одговор дозе добијене у претходним испитивањима код људи (здрави добровољци и/или пацијенти). Разматра се могући значај ових информација. У случају када су комплетирана бројна клиничка испитивања, јасна презентација података из неколико испитивања се може постићи употребом сажетка о сигурности и ефикасности по подгрупама или индикацијама. Заједнички табеларни приказ ADR на испитивани производ из свих клиничких испитивања (укључујући и она за све испитиване индикације) је врло значајан. Разматрају се важне разлике у ADR /инциденци код различитих индикација или подгрупа.

Брошура за истраживача обезбеђује опис могућих ризика и ADR на испитивани производ који се могу предвидети на основу ранијих искустава са производом који се испитује и са сродним производима. Описују се мере опреза или посебан мониторинг који се спроводи као део испитиване употребе производа.

(ц) Искуство са тржишта

Брошура за истраживача идентификује земље у којима је испитивани производ прометован или одобрен. Било која значајна информација добијена са тржишта се резимира (нпр. формулације, дозирање, начин примене и ADR). У Брошури за истраживача такође се наводе све земље у којима није добијено одобрење /регистрација испитиваног производа или је лек повучен из промета/укинута регистрација.

7.3.7. Сажетак података и Водич за истраживача

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

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

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

7.4. ПРИЛОГ 1:

НАСЛОВ СТРАНЕ (пример)
Име спонзора:
Производ:

Истраживачки број:	
Име (на):	хемијско, генеричко (ако је одобрено), заштићено(а) име(на) (ако је правно дозвољено и захтевано од спонзора)

БРОШУРА ЗА ИСТРАЖИВАЧА

Број едиције:

Датум издавања:

Замена претходног броја едиције:

Датум:

7.5. ПРИЛОГ 2:

ПРИМЕР ЗА САДРЖАЈ БРОШУРЕ ЗА ИСТРАЖИВАЧА

- Изјава о поверљивости (опционо)

- Страна са потписима (опционо)

1 Садржај

2 Сажетак

3 Увод

4 Физичко-хемијске, фармацеутске особине и формулације

5 Претклиничка испитивања

5.1 Претклиничка фармакологија

5.2 Фармакокинетика и метаболизам код животиња

5.3 Токсикологија

6 Деловање код људи

6.1 Фармакокинетика и метаболизам код људи

6.2 Сигурност и ефикасност

6.3 Искуства са тржишта

7 Сажетак података и упутства истраживачима

Референце:	1. Публикације
	2. Извештаји

Референце, уколико постоје, треба да се сложе на крају сваког поглавља.

Прилози (ако их има).

8. ОСНОВНА ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА СПРОВОЂЕЊЕ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

8.1. Увод

Основни документи су они документи који појединачно и збирно омогућавају процену спровођења испитивања и квалитет података који се добију кроз клиничко испитивање. Ова документација служи да се покаже да су истраживач, спонзор и монитор поштовали GCP и примењиве регулаторне захтеве.

Основни документи, такође имају и друге важне улоге. Правовремено попуњавање основних докумената на месту истраживача/установе и спонзора може значајно да асистира у успешном управљању испитивањем од стране истраживача, спонзора и монитора. Ови документи су предмет независних оцењивача (одита) или одговарајућих регулаторних органа, као део процеса којим се потврђује валидност испитивања и интегритет сакупљених података.

У наставку се наводе листе основних докумената. Документи су груписани у три дела према стадијуму испитивања у ком се прикупљају: 1) пре започињања фазе испитивања, 2) током спровођења испитивања; 3) после завршетка или укидања испитивања. Даје се опис сврхе сваког документа, да ли се попуњава у документима истраживача/установе или спонзора, или оба. Прихватљиво је да се документи комбинују, ако се појединачни елементи могу лако препознати.

Главни документ испитивања установљава се на почетку испитивања, и у документима истраживача /институције(а) и спонзора и потврђује се да су сви подаци у одговарајућим документима.

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

ДОДАТАК

Спонзор и истраживач/институција воде евиденцију о локацији(ама) својих основних докумената укључујући изворне документе. Систем чувања који се користи током испитивања и за архивирање (без обзира на врсту коришћеног медија) обезбеђује идентификацију документа, историју верзије, претрагу и повраћај.

Основни документи за испитивање допуњавају се или се могу смањити тамо где је оправдано (пре почетка испитивања) на основу важности и релевантности одређених докумената за испитивање.

Спонзор обезбеђује да истраживач има контролу и континуиран приступ подацима о CRF пријављеним спонзору. Спонзор не треба да има ексклузивну контролу над тим подацима.

Када се копија користи за замену оригиналног документа (нпр. изворних докумената, CRF), копија треба да испуни услове за сертифициване копије.

Истраживач/институција треба да има контролу над свим неопходним документима и евиденцијама које је направио истраживач/институција пре, током и након испитивања.

8.2. Пре почетка клиничког испитивања

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

Број	Назив документа	Сврха	Место чувања	
			Истраживач - Установа	Спонзор
8.2.1	Брошура за истраживача	Документовати да су одговарајуће научне информације у вези испитиваног производа обезбеђене истраживачу	X	X
8.2.2	Потписан протокол са амандманима, ако их има,	Документовати спонзор истраживача и спонзора око протокола/ амандмана	X	X

	CRF	и CRF		
8.2.3	Информације испитаницима:			
	- образац информисаног пристанка (укључујући све применљиве преводe)	Документовати информисани пристанак	X	X
	- све друге писане информације	Документовати да ће се испитаницима пружити одговарајуће писане информације (садржај и стил) како би се подржала њихова способност да дају пун информисани пристанак	X	
	- огласи за регрутовање испитаника (ако се користе)	Документовати да су мере регрутације одговарајуће	X	
8.2.4	Финансијски аспекти клиничког испитивања	Да се документује финансијски уговор између истраживача/установе и спонзора за испитивање	X	X
8.2.5	Осигурање (где је захтевано)	Документовати компензацију испитаницима у случају оштећења везаних за испитивање	X	X
8.2.6	Потписани уговор између учесника, нпр.	Документовати уговоре		
	- истраживач - установа и спонзор		X	X
	- истраживач - установа и УИО		X	X (ако је захтевано)
	- спонзор и УИО			X
	- спонзор и државни орган(и) (где је захтевано)		X	X
8.2.7	Датирано, документовано одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC на:	Документовати да је испитивање разматрао IRB/IEC и да је дао одобрење/позитивно мишљење. Да се идентификује верзија, број и датум сваког документа(ата).	X	X
	- протокол и амандмани			
	- CRF (ако треба)			
	- образац(сци) информисаног пристанка			
	- и било које друге писане информације обезбеђене за испитаника(е)			

	- огласе за регрутацију испитаника (ако се користе)			
	- компензације (ако их има)			
	- други документи на које је дато одобрење/позитивно мишљење			
8.2.8	Састав IRB/IEC	Документовати да је IRB/IEC конституисан у складу са GCP	X	X (где је захтевано)
8.2.9	Дозвола/одобрење/пријава регулаторном(им) органу (има)	Документовати одговарајућу дозволу /одобрење/пријаву регулаторном(им) органу(има) добијену пре започињања испитивања и која је у складу са примењивим регулаторним захтевима	X (где је захтевано)	X (где је захтевано)
8.2.10	Биографија и/или други документи о квалifikацији главног истраживача /подистраживача	Документовати квалifikације и способност истраживача да спроведе испитивање и/или обезбеди медицински надзор испитаника	X	X
8.2.11	Референтна(е) вредност(и) медицинских/лабораторијских /техничке(их) процедуре(а) и теста(ова) из протокола	Да се документују вредности и распони тестова	X	X
8.2.12	Медицинске/лабораторијске/ техничке процедуре/тестови	Документовати компетентност установе да спроведе тестове и да подржи веродостојност резултата	X (где је захтевано)	X
	- сертификати или			
	- акредитација или			
	- утврђена контрола квалитета, односно спољна контрола			
	- друга валидација (где је захтевано)			
8.2.13	Примерак налепнице која се ставља на испитивани производ	Документовати усаглашеност са одговарајућим прописима за обележавање и да су обезбеђене одговарајуће инструкције за испитанике		X
	Инструкције за руковање испитиваним производом (има) и осталим материјалом	Документовати неопходне инструкције да се осигура правилно чување,		

8.2.14	везаним за клиничко испитивање (ако није описано у протоколу и Брошури за истраживача)	паковање, издавање, повлачење испитиваног(их) производа и осталог материјала у вези са испитивањем	X	X
8.2.15	Белешке о транспорту испитиваног(их) производа и осталог материјала у вези са испитивањем	Документовати датум транспорта, бројеве серија и методе транспорта испитиваног производа и осталог материјала, на начин који дозвољава праћење броја серија испитиваног(их) производа, преглед услова транспорта и броја узорака.	X	X
8.2.16	Сертификат(и) анализе испитиваног(их) производа	Документовати идентитет, чистоћу и јачину испитиваног(их) производа		X
8.2.17	Процедура за декодирање код заслепљених испитивања	Документовати како се, у случају хитности, открива идентитет испитиваног производа без откривања заслепљености за остале испитанике	X	X (ако је примењиво и на трећу страну)
8.2.18	Главни рандомизациони лист	Документовати метод рандомизације за испитивану популацију		X (ако је примењиво и на трећу страну)
8.2.19	Извештај монитора пре почетка испитивања	Документује да је место испитивања одговарајуће (може се комбиновати са 8.2.20)		X
8.2.20	Извештај монитора на почетку испитивања	Документовати да су процедуре у испитивању прегледане од стране истраживача и његових сарадника (може се комбиновати са 8.2.19).	X	X

8.3. Током спровођења клиничког испитивања

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

Број	Назив документа	Сврха	Место чувања	
			Истраживач - Установа	Спонзор
8.3.1	Амандмани Брошуре за истраживача	Документовати да је истраживач на време информисан о свим релевантним информацијама када су постале доступне	X	X

8.3.2	Ревизије на:	Документовати амандмане наведених докумената у испитивању	X	X
	- протокол/амандман(е) и CRF			
	- образац информисаног пристанак			
	- свака друга писана информација за испитаника			
	- огласе за регрутацију пацијената (ако се користе)			
8.3.3	Датирано одобрење/ позитивно мишљење IRB /IEC на:	Документовати амандмане, односно ревизије прегледане од стране IRB/IEC и да је о њима донето одобрење /позитивно мишљење. Да се утврди број, верзија и датум сваког документа/свих докумената.	X	X
	- амандмане протокола			
	- ревизије (информисаног пристанка и било које информације обезбеђене пацијенту, огласа)			
	- друге документе			
	одобрење/позитивно мишљење			
	- и континуирани преглед испитивања (где је захтевано)			
8.3.4	Дозвола/одобрење/пријава регулаторног(их) органа где се захтева за: - амандмани протокола и друга документа	Документовати усклађеност са прописима који се примењују	X (где је захтевано)	X
8.3.5	CV за новог(е) истраживача (е) и коистраживача(е)	(види 8.2.10.)	X	X
8.3.6	Ажурирану(е) нормалну(е) вредност(и) /распон(е) за медицинске/ лабораторијске/техничке процедуре/тестове који су укључени у протокол	Документовати да се нормалне вредности и распони ревидирају током периода испитивања (види 8.2.11.)	X	X
	Ажуриране медицинске /лабораторијске/техничке процедуре/тестови		X (ако треба)	X

8.3.7	- сертификати; или	Документовати да се тестови одржавају адекватним током периода испитивања (види 8.2.12.)		
	- акредитације; или			
	- утврђена контрола квалитета, односно екстерна контрола квалитета			
	- дуге валидације (ако треба)			
8.3.8	Документација о испитиваном(им) производу (има) и транспорту материјала везаних за испитивање	(види 8.2.15.)	X	X
8.3.9	Сертификат(и) анализе за нове серије испитиваног (их) производа	(види 8.2.16.)		X
8.3.10	Извештаји о посети монитора	Документовати посете и налазе монитора у центру испитивања		X
8.3.11	Остале одговарајуће комуникације осим посета месту испитивања:	Документовати сваки споразум или значајне разговоре у вези са спровођењем испитивања, непридржавањем протокола, извештавањем о АЕ итд.	X	X
	- писма			
	- белешке са састанака			
	- белешке телефонских разговора			
8.3.12	Потписани образац информисаног пристанка	Документовати да је пристанак добијен у складу са GCP и протоколом и да је датиран пре започињања укључивања испитаника у испитивање. Такође, документовати да је директан приступ дозвољен	X	
8.3.13	Изворни документи	Документовати постојање испитаника и интегритет сакупљених података, укључујући оригинална документа у вези за испитивањем. медицинском терапијом и историјом болести	X	
8.3.14	Потписан, датиран и испуњен CRF	Документовати да је истраживач или овлашћени члан истраживачког тима потврдио записе у CRF	X (копија)	X (оригинал)
		Документовати све амандмане или		

8.3.15	Документација о исправци у CRF	корекције у CRF, као и да су парафиране и датиране	X (копија)	X (оригинал)
8.3.16	Обавештење истраживача спонзору о SAE и одговарајући извештаји	Документовати обавештење истраживача спонзору о SAE и одговарајуће извештаје у складу са 4.11.	X	X
8.3.17	Обавештење спонзора и /или истраживача, где је применљиво, регулаторног (их) органа, односно IRB /IEC о неочекиваним озбиљним нежељеним реакцијама и другим информацијама у вези сигурношћу	Документовати обавештење спонзора, односно истраживача, где је применљиво, надлежним органима, односно IRB/IEC о неочекиваним озбиљним нежељеним реакцијама и другим информацијама у вези са сигурношћу у складу са 5.17. и 4.11.1. и другим информацијама везаним за сигурност у складу са 5.16.2.	X (ако треба)	X
8.3.18	Обавештење спонзора истраживачу(има) о информацијама везаним за сигурност	Документовати обавештење спонзора истраживачима у вези сигурности у складу са 5.16.2.	X	X
8.3.19	Периодични или годишњи извештаји IRB/IEC и надлежном(им) органу (има) о сигурности	Документовати достављање периодичних извештаја IRB/IEC у складу са 4.10. и надлежним органима у складу са 5.17.3.	X	X (ако треба)
8.3.20	Листа за одабир (скрининг) испитаника	Документовати идентификацију испитаника који су одабрани за скрининг пре почетка испитивања	X	X (где је потребно)
8.3.21	Листа за идентификацију испитаника	Документовати да истраживач/установа чува у тајности сва имена испитаника као и додељен број под којим су укључени у испитивање и да дозвољава истраживачу/установи да открије идентитет испитаника	X	
8.3.22	Листа за укључене испитанике	Документовати хронолошко укључивање испитаника, као и додељени број у испитивању	X	
8.3.23	Листа са бројним стањем испитиваног производа на месту испитивања	Документовати да је испитивани производ коришћен у складу са протоколом	X	X
8.3.24	Листа са потписима	Документовати потписе и иницијале свих особа које имају право на унос и/или корекцију података у CRF	X	X
	Белешке о чувању биолошког материјала	Да се документује место чувања и идентификација чуваног биолошког		

8.3.25	испитаника (ако има)	материјала уколико би било потребно поновити анализе.	X	X
--------	----------------------	---	---	---

8.4. После завршетка или прекида испитивања

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

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

8. ПРЕЛАЗНА И ЗАВРШНА ОДРЕДБА

Даном ступања на снагу ове смернице престају да важе Смернице Добре клиничке праксе у клиничком испитивању ("Службени гласник РС", број 28/08).

Ове смернице ступају на снагу осмог дана од дана објављивања у "Службеном гласнику Републике Србије".

Број 110-00-534/2017-06

У Београду, 27. новембра 2017. године

Министар,

асс др Златибор Лончар, с.р.

© Cekos In, Beograd, www.cekos.rs