

Na osnovu člana 87 stav 5 Zakona o lijekovima („Službeni list CG”, broj 80/20, 84/20 i 35/25), objavljuju se

SMJERNICE DOBRE KLINIČKE PRAKSE

Ove smjernice predstavljaju prevod Smjernica Dobre kliničke prakse E6 (R3) Internacionalnog savjeta za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za lijekove za humanu upotrebu (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH*).

Sadržaj

I. UVOD	1
Obim smjernice	1
Struktura smjernice	2
II. NAČELA ICH GCP.....	2
III. PRILOG 1	8
1. INSTITUCIONALNI ODBOR ZA RAZMATRANJE/NEZAVISNI ETIČKI ODBOR	8
1.1. Podnošenje zahtjeva za mišljenje i komunikacija	8
1.2. Odgovornosti	8
1.3. Sastav, funkcije i operacije.....	9
1.4. Procedure.....	10
1.5. Zapisi	11
2. ISPITIVAČ	11
2.1. Kvalifikacije i obuka	11
2.2. Resursi	12
2.3. Odgovornosti	12

2.4.	Komunikacija sa IRB/IEC.....	13
2.5.	Usklađenost sa protokolom	13
2.6.	Prijevremeni završetak ili obustava ispitivanja.....	14
2.7.	Medicinska njega učesnika i izvještavanje o bezbjednosti	14
2.8.	Informisani pristanak učesnika.....	15
2.9.	Kraj učešća u kliničkom ispitivanju	19
2.10.	Postupanje sa ispitivanim lijekom	19
2.11.	Procedure randomizacije i demaskiranje	20
2.12.	Zapisi	21
2.13.	Izvještaji.....	22
3.	SPONZOR	23
3.1.	Dizajn ispitivanja.....	23
3.2.	Resursi.....	23
3.3.	Alokacija aktivnosti.....	23
3.4.	Kvalifikacija i obuka	23
3.5.	Finansiranje	24
3.6.	Ugovori.....	24
3.7.	Izbor ispitivača	25
3.8.	Komunikacija sa IRB/IEC i regulatornim organom(ima)	25
3.9.	Nadzor od strane sponzora	26
3.10.	Upravljanje kvalitetom	27
3.11.	Obezbeđenje kvaliteta i kontrola kvaliteta	28
3.12.	Neusaglašenost	34
3.13.	Procjena bezbjednosti i izvještavanje	35
3.14.	Osiguranje/obeštećenje/naknada učesnicima i ispitivačima.....	36
3.15.	Ispitivani lijek(i)	36

3.16.	Podaci i zapisi	38
3.17.	Izvještaji.....	43
4.	UPRAVLJANJE PODACIMA – ISPITIVAČ I SPONZOR	44
4.1.	Zaštitno maskiranje u upravljanju podacima	44
4.2.	Elementi životnog ciklusa podataka.....	45
4.3.	Kompjuterizovani sistemi	47
DODACI		51
Dodatak A. BROŠURA ZA ISPITIVAČA.....		51
A.1.	Uvod	51
A.2.	Opšta razmatranja	52
A.3.	Sadržaj Brošure za ispitivača.....	52
Dodatak B. PROTOKOL KLINIČKOG ISPITIVANJA I IZMJENE I/ILI DOPUNE PROTOKOLA		56
B.1.	Opšte informacije	57
B.2.	Osnovne informacije.....	57
B.3.	Ciljevi i svrha kliničkog ispitivanja.....	57
B.4.	Dizajn kliničkog ispitivanja.....	58
B.5.	Izbor ispitanika	58
B.6.	Prekid terapijskog tretmana u kliničkom ispitivanju i povlačenje učesnika iz ispitivanja	59
B.7.	Terapija i tretman učesnika.....	59
B.8.	Procjena efikasnosti	59
B.9.	Procjena bezbjednosti	59
B.10.	Statistička razmatranja.....	60
B.11.	Direktan pristup izvornim zapisima	60
B.12.	Kontrola kvaliteta i obezbjeđenje kvaliteta	60
B.13.	Etika.....	60

B.14.	Rukovanje podacima i čuvanje zapisa	61
B.15.	Finansiranje i osiguranje.....	61
B.16.	Politika objavljivanja.....	61
Dodatak C. OSNOVNI ZAPISI ZA SPROVOĐENJE KLINIČKOG ISPITIVANJA		61
C.1.	Uvod	61
C.2.	Upravljanje osnovnim zapisima	62
C.3.	Važnost osnovnih zapisa	63
POJMOVNIK.....		72

I. UVOD

Dobra klinička praksa (*Good Clinical Practice*, u daljem tekstu: GCP) je međunarodni, etički, naučni i standard kvaliteta za sprovođenje kliničkih ispitivanja koja uključuju ljude kao učesnike¹. Sprovođenje kliničkog ispitivanja u skladu sa ovim standardom pomaže da se obezbijedi da su prava, bezbjednost i dobrobit učesnika zaštićeni; da je sprovođenje ispitivanja u skladu sa načelima koji proizilaze iz Helsinške deklaracije; i da su rezultati kliničkog ispitivanja pouzdani. Izraz „sprovođenje ispitivanja” u ovom dokumentu obuhvata procese od planiranja do izvještavanja, uključujući aktivnosti u okviru planiranja, pokretanja, izvođenja, evidentiranja, nadzora, procjene, analize i izvještavanja kako je odgovarajuće.

Cilj ovih GCP smjernica je da se obezbijedi jedinstven standard za olakšavanje uzajamnog prihvatanja podataka kliničkih ispitivanja od strane nadležnih regulatornih organa država članica ICH.

Ove smjernice se zasnivaju na ključnim konceptima navedenim u ICH E8(R1) Opšta razmatranja za kliničke studije, što uključuje njegovanje kulture kvaliteta i proaktivno dizajniranje kvaliteta u kliničkim ispitivanjima i planiranju razvoja lijekova, identifikovanje faktora kritičnih za kvalitet ispitivanja, angažovanje zainteresovanih strana, kako je odgovarajuće, i korišćenje proporcionalnog pristupa zasnovanog na riziku.

Klinička ispitivanja se veoma razlikuju po obimu, složenosti i troškovima. Pažljiva procjena kritičnih faktora za kvalitet uključenih u svako kliničko ispitivanje i rizika povezanih sa ovim faktorima pomoći će da se obezbijedi efikasnost fokusiranjem na aktivnosti ključne za ostvarivanje ciljeva kliničkog ispitivanja.

Obim smjernica

Ove smjernice se primjenjuju na intervencijska klinička ispitivanja ispitivanih lijekova navedenih u zahtjevu za odobrenje regulatornim organima. Načela GCP u ovim smjernicama mogu takođe biti primjenjivi i na druga intervencijska klinička ispitivanja ispitivanih lijekova koji nisu navedeni u zahtjevu za dobijanje odobrenja u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima.

Prilozi pružaju osnovu za odgovarajuće tumačenje i primjenu načela i stoga ih treba na odgovarajući način razmotriti; međutim, mogu se razmotriti različiti pristupi odredbama Priloga pod uslovom da su opravdani i da se postiže predviđena svrha primjene načela.

Ove smjernice podstiču pristup koji se zasniva na riziku i koji je proporcionalan sprovođenju kliničkog ispitivanja.

¹ U svrhu ovih smjernica, izraz učesnik treba smatrati sinonimom za ispitanika

Struktura smjernica

Ove ICH GCP smjernice se sastoje od načela i priloga i dodataka koji se primjenjuju na načela sa specifičnim detaljima za različite tipove kliničkih ispitivanja. Načela treba da se primjenjuju na sve vrste kliničkih ispitivanja i okruženja i da ostanu relevantni sa tehnološkim i metodološkim napretkom. Načela navedena u ovim smjernicama mogu biti zadovoljena korišćenjem različitih pristupa i treba ih primijeniti u skladu sa namjeravanom svrhom kliničkog ispitivanja

Prilog 1, uključujući i njegove dodatke, ima za cilj da pruži informacije o tome kako se načela mogu na odgovarajući način primijeniti na klinička ispitivanja. Dodatni prilozi mogu da se razvijaju kako bi se odgovorilo na potrebe zainteresovanih strana i radilo na novim inovacijama u dizajnu i sprovođenju ispitivanja. Ove smjernice treba čitati zajedno sa drugim ICH smjernicama relevantnim za dizajn i sprovođenje kliničkih ispitivanja, uključujući multiregionalna ispitivanja.

II. NAČELA ICH GCP

Klinička ispitivanja su fundamentalni dio kliničkih ispitivanja koji podržava razvoj novih lijekova, ili upotrebu postojećih. Dobro osmišljena i sprovedena klinička ispitivanja pomažu u odgovoru na ključna pitanja u zdravstvu i razvoju lijekova. Njihovi rezultati su od suštinskog značaja za donošenje zdravstvenih odluka zasnovanih na dokazima. Klinička ispitivanja neadekvatnog dizajna i/ili loše sprovedena ispitivanja mogu da ugroze bezbjednost učesnika, dati neadekvatne ili nepouz dane rezultate i neetična su. Takva ispitivanja uzaludno troše resurse i napore i vrijeme ispitivača i učesnika.

Načela GCP su dizajnirani tako da budu fleksibilni i primjenljivi na širok spektar kliničkih ispitivanja. Ove smjernice, zajedno sa ICH E8(R1), podstiču promišljeno razmatranje i planiranje za pristup specifičnim i potencijalno jedinstvenim aspektima pojedinačnog kliničkog ispitivanja. Ovo uključuje procjenu karakteristika ispitivanja, kao što su elementi dizajna, ispitivani lijek koji se procjenjuje, zdravstveno stanje koje se razmatra, karakteristike učesnika, okruženje u kome se kliničko ispitivanje sprovodi i vrsta podataka koji se prikupljaju. Za svako kliničko ispitivanje potrebno je pažljivo razmatranje faktora relevantnih za obezbjeđivanje kvaliteta ispitivanja.

Principi imaju za cilj da podrže efikasne pristupe dizajniranju i sprovođenju kliničkog ispitivanja. Na primjer, digitalne zdravstvene tehnologije, kao što su nosivi uređaji i senzori, mogu proširiti moguće pristupe ispitivanju. Takve tehnologije se mogu ugraditi u postojeću infrastrukturu zdravstvene zaštite i omogućiti korišćenje različitih relevantnih izvora podataka u kliničkim ispitivanjima. Ovo će pomoći u održavanju usklađenosti kliničkih ispitivanja sa naprednim naučnim dostignućima i tehnološkim razvojem. Upotreba tehnologije u sprovođenju kliničkih ispitivanja treba da bude prilagođena karakteristikama učesnika i određenom dizajnu ispitivanja. Ove smjernice treba da bude neutralne u pogledu tehnoloških medija kako bi se omogućila upotreba različitih tehnologija.

Dizajn i sprovođenje kliničkog ispitivanja može biti podržano dobijanjem sugestija zainteresovanih strana, kao što su pacijenti i njihove zajednice, grupe za zastupanje pacijenata i zdravstveni radnici. Njihov doprinos može pomoći da se smanji nepotrebna složenost, poboljša izvodljivost i poveća vjerovatnoća značajnih ishoda ispitivanja. Upotreba inovativnih dizajna i tehnologija ispitivanja može omogućiti uključivanje šire i raznovrsnije populacije učesnika i na taj način proširiti primjenjivost ishoda ispitivanja.

Klinička ispitivanja treba da budu osmišljena tako da se zaštite prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i da obezbijede pouzdanost rezultata. Treba da se primijeni pristup „kvalitet kroz dizajn” da bi se identifikovali ključni faktori (tj. podaci i procesi) za obezbjeđivanje kvaliteta ispitivanja i rizici koji ugrožavaju integritet tih faktora i na kraju pouzdanost rezultata ispitivanja. Procesi kliničkog ispitivanja i strategije za smanjenje rizika koje se primjenjuju da bi se podržalo sprovođenje ispitivanja treba da budu proporcionalni važnosti podataka koji se prikupljaju i rizicima za bezbjednost učesnika kao i pouzdanosti rezultata ispitivanja. Dizajn kliničkog ispitivanja treba da bude operativno izvodljiv i da se izbjegne nepotrebna složenost.

Sveobuhvatna načela obezbjeđuju fleksibilan okvir za sprovođenje kliničkih ispitivanja. Ona su strukturirana tako da pružaju smjernice tokom životnog ciklusa kliničkog ispitivanja. Ova načela su primjenjiva na ispitivanja u kojima su učesnici ljudi. Načela su međusobno zavisna i treba ih razmatrati u cjelosti kako bi se obezbijedilo etičko sprovođenje ispitivanja i pouzdani rezultati.

1. Klinička ispitivanja treba da se sprovede u skladu sa etičkim načelima koja proističu iz Helsinške deklaracije i koji su u skladu sa GCP smjernicama i važećim regulatornim zahtjevima. Klinička ispitivanja treba da budu osmišljena i sprovedena na način koji obezbjeđuje prava, bezbjednost i dobrobit učesnika.

- 1.1. Prava, bezbjednost i dobrobit učesnika su najvažniji faktori i treba da imaju prednost nad interesima nauke i društva.
- 1.2. Bezbjednost učesnika treba da se preispita na vrijeme čim postanu dostupne nove informacije o bezbjednosti koje bi mogle da utiču na bezbjednost učesnika, njihovu spremnost da nastave sa ispitivanjem ili sprovođenje ispitivanja.
- 1.3. Predvidljive rizike i neprijatnosti treba da se odmjere u odnosu na očekivane koristi za pojedinačne učesnike i društvo. Kliničko ispitivanje treba započeti i nastaviti samo ako očekivane koristi opravdavaju poznate i očekivane rizike.
- 1.4. Prilikom dizajniranja kliničkog ispitivanja, naučni cilj i svrhu treba pažljivo razmotriti kako se ne bi nepotrebno isključile određene populacije učesnika. Kako bi se omogućilo generalizovanje rezultata na širu populaciju, proces odabira učesnika treba da bude reprezentativan za ciljne populacione grupe koje mogu da imaju koristi od ispitivanog lijeka nakon što isti bude odobren. Određena ispitivanja (npr. rana faza, ispitivanja dokaza o konceptu, studije bioekvivalencije) možda neće zahtijevati tako heterogenu populaciju.
- 1.5. Ljekar ili, kada je primjenljivo, stomatolog (ili drugi kvalifikovani zdravstveni radnici u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima) treba da ima ukupnu odgovornost za pružanje medinske njege u vezi sa kliničkim ispitivanjem i medicinske odluke donijete u ime učesnika; međutim, praktične interakcije i

pružanje medicinske njege i donošenje odluka mogu da sprovede odgovarajuće kvalifikovani zdravstveni radnici u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

- 1.6. Povjerljivost informacija koje bi mogle da otkriju identitet učesnika treba da bude zaštićena u skladu sa važećim zahtjevima za zaštitu privatnosti i podataka.
2. **Informisani pristanak je sastavna karakteristika etičkog sprovođenja kliničkog ispitivanja. Učešće u kliničkom ispitivanju treba da bude dobrovoljno i zasnovano na procesu pristanka koji obezbjeđuje da su učesnici (ili, kada je primjenjivo, njihovi zakonski zastupnici) dobro informisani.**
 - 2.1. Prije učešća u kliničkom ispitivanju potrebno je od svakog učesnika dobiti i dokumentovati slobodno dat informisani pristanak. Za potencijalne učesnike koji nijesu u mogućnosti da daju informisani pristanak prije njihovog učešća u kliničkom ispitivanju, pristanak treba da obezbijede njihovi zakonski zastupnici koji djeluju u najboljem interesu učesnika. Ovi potencijalni učesnici treba da budu informisani o kliničkom ispitivanju na način koji im je razumljiv. U slučaju kada je učesnik maloljetan, potrebno je da se dobije saglasnost maloljetnika, kako je odgovarajuće, i u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima (vidjeti ICH E11(R1) Kliničko ispitivanje lijekova u pedijatrijskoj populaciji).
 - 2.2. Proces davanja informisanog pristanka i informacije koje se pružaju treba da budu osmišljeni tako da se postigne primarni cilj omogućavanja potencijalnim učesnicima da procijene koristi, rizike i posljedice učešća u ispitivanju i da donesu informisanu odluku o tome da li da učestvuju u ispitivanju ili ne. Informacije date tokom procesa davanja informisanog pristanka treba da budu jasne i koncizne, kako bi bile razumljive potencijalnim učesnicima, ili njihovim zakonskim zastupnicima.
 - 2.3. Proces davanja informisanog pristanka treba da uzme u obzir relevantne aspekte ispitivanja, kao što su karakteristike učesnika, dizajn ispitivanja, očekivane koristi i rizike od medicinske intervencije(a), okruženje i kontekst u kome će se kliničko ispitivanje sprovoditi (npr. klinička ispitivanja u hitnim situacijama) i potencijalna upotreba tehnologije za informisanje učesnika (ili njihovih zakonskih zastupnika) i davanje informisanog pristanka.
 - 2.4. U hitnim situacijama, kada se pristanak ne može dobiti prije učešća u ispitivanju, pristanak treba da se dobije od učesnika, ili njegovog zakonskog zastupnika što je prije moguće u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima i procesima koje je odobrio institucionalni odbor za provjeru/nezavisni etički komitet (u daljem tekstu: IRB/IEC).
3. **Klinička ispitivanja treba da budu predmet nezavisnog razmatranja od strane IRB/IEC.**
 - 3.1. Kliničko ispitivanje treba da bude sprovedeno u skladu sa protokolom koji je prethodno dobio odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC.
 - 3.2. Periodično razmatranje od strane IRB/IEC takođe treba da se sprovodi u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

- 4. Klinička ispitivanja treba da budu naučno opravdana za njihovu namjenu i zasnovana na adekvatnim i aktuelnim naučnim saznanjima i pristupima.**
 - 4.1. Dostupne pretkliničke i kliničke informacije o ispitivanom lijeku treba da budu adekvatne da podrže predloženo kliničko ispitivanje.
 - 4.2. Klinička ispitivanja treba da budu naučno utemeljena i da odražavaju nivo znanja i iskustva u vezi sa ispitivanim lijekom(ljekovima), uključujući, ako je primjenjivo, stanje koje treba liječiti, dijagnostikovati ili spriječiti; trenutno razumijevanje osnovnog biološkog mehanizma (kako stanja tako i ispitivanog lijeka); i populaciju kojoj je ispitivani lijek namijenjen.
 - 4.3. Treba da postoji periodičan pregled aktuelnih naučnih saznanja i pristupa da bi se utvrdilo da li su potrebne modifikacije kliničkog ispitivanja, pošto se nove ili neočekivane informacije mogu pojaviti kada ispitivanje počne.
- 5. Klinička ispitivanja treba da osmisle i sprovede kvalifikovani pojedinci.**
 - 5.1. Pojedinci različite specijalnosti i obuke mogu biti potrebne u svim fazama kliničkog ispitivanja, kao što su ljekari, medicinske sestre, farmaceuti, naučnici, etičari, tehnološki stručnjaci, koordinatori ispitivanja, monitori, oditori i biostatističari. Pojedinci uključeni u ispitivanje treba da budu kvalifikovani obrazovanjem, obukom i iskustvom za obavljanje svojih zadataka.
- 6. Kvalitet treba da bude ugrađen u naučni i operativni dizajn i sprovođenje kliničkih ispitivanja.**
 - 6.1. Kvalitet kliničkog ispitivanja se u ovoj smjernici smatra podobnošću za svrhu.
 - 6.2. Faktore kritične za kvalitet ispitivanja treba identifikovati prospektivno. Ovi faktori su atributi ispitivanja koji su od suštinskog značaja za zaštitu učesnika, pouzdanost i tumačenje rezultata ispitivanja i odluke donijete na osnovu tih rezultata. Kvalitet kroz dizajn uključuje fokusiranje na kritične faktore za kvalitet ispitivanja kako bi se maksimalno povećala vjerovatnoća da ispitivanje ispuni svoje ciljeve.
 - 6.3. Treba primijeniti strategije kako bi se izbjeglo, otkrilo, ukazalo na i spriječilo ponavljanje ozbiljne neusaglašenosti sa GCP, protokolom ispitivanja i važećim regulatornim zahtjevima.
- 7. Procesi, mjere i pristupi kliničkih ispitivanja treba da se primjenjuju na način koji je proporcionalan rizicima za učesnike i važnosti prikupljenih podataka i na način da se izbjegava nepotrebno opterećenje učesnika i ispitivača.**
 - 7.1. Procesi kliničkih ispitivanja treba da budu proporcionalni rizicima koji su svojstveni ispitivanju i važnosti prikupljenih informacija. Rizici u ovom kontekstu uključuju rizike po prava, bezbjednost i dobrobit učesnika, kao i rizike po pouzdanost rezultata ispitivanja.
 - 7.2. Fokus treba da bude na rizicima povezanim sa učešćem u ispitivanju. Za klinička ispitivanja koja uključuju pacijente, fokus treba da bude na rizicima koji prevazilaze one koji su povezani sa uobičajenom medicinskom njegom. Rizici povezani sa ispitivanim lijekovima koji imaju dozvolu za stavljanje u promet kada

se koriste u kontekstu kliničkog ispitivanja mogu se razlikovati od rizika prilikom njihove uobičajene upotrebe i treba ih uzeti u obzir.

- 7.3. Rizicima za kritične faktore kvaliteta treba upravljati proaktivno i prilagođavati ih kada se pojave novi ili nepredviđeni problemi nakon početka ispitivanja.
- 7.4. Procesi kliničkog ispitivanja treba da budu operativno izvodljivi i da izbjegavaju nepotrebnu složenost, procedure i prikupljanje podataka. Procesi ispitivanja treba da podržavaju ključne ciljeve kliničkog ispitivanja. Sponzor ne treba da stavlja nepotrebno opterećenje na učesnike i ispitivače.

8. Klinička ispitivanja treba da budu opisana u jasnom, sažetom, naučno opravdanom i operativno izvodljivom protokolu.

- 8.1. Dobro osmišljen protokol ispitivanja je od suštinskog značaja za zaštitu učesnika i za generisanje pouzdanih rezultata.
- 8.2. Naučni ciljevi svakog kliničkog ispitivanja treba da budu jasni i eksplicitno navedeni u protokolu.
- 8.3. Protokol kliničkog ispitivanja, kao i planovi ili dokumenti za sprovođenje protokola (npr. plan statističke analize, plan upravljanja podacima, plan monitoringa) treba da budu jasni, koncizni i operativno izvodljivi.

9. Klinička ispitivanja treba da daju pouzdane rezultate.

- 9.1. Kvalitet i količina informacija dobijenih u kliničkom ispitivanju treba da budu u skladu sa svrhom i dovoljni da obezbijede povjerenje u rezultate ispitivanja i podršku za ispravno donošenje odluka.
- 9.2. Sistemi i procesi koji pomažu u prikupljanju podataka, upravljanju i analizama, kao i oni koji pomažu u obezbjeđivanju kvaliteta informacija dobijenih tokom kliničkih ispitivanja, treba da odgovaraju svrsi, treba da obuhvate podatke koje zahtijeva protokol i treba da se primjenjuju na način koji je proporcionalan rizicima za učesnike i važnosti dobijenih podataka.
- 9.3. Kompjuterizovani sistemi koji se koriste u kliničkim ispitivanjima treba da odgovaraju svrsi (npr. kroz validaciju zasnovanu na riziku, ako je odgovarajuće), a faktore koji su ključni za njihov kvalitet treba uzeti u obzir prilikom dizajniranja ili prilagođavanja ovih sistema za svrhe kliničkog ispitivanja kako bi se obezbijedio integritet relevantnih podataka ispitivanja.
- 9.4. Klinička ispitivanja treba da uključe efikasne i pouzdane procese za upravljanje zapisima (uključujući podatke) kako bi se obezbijedilo održavanje integriteta i sljedljivosti zapisa i obezbijedila zaštita podataka o ličnosti, omogućujući na taj način tačno izvještavanje, tumačenje i verifikaciju relevantnih informacija u vezi sa kliničkim ispitivanjem.
- 9.5. Sponzori i ispitivači treba da bezbjedno čuvaju osnovne zapise tokom predviđenog perioda u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Ovi osnovni zapisi treba da, na zahtjev, budu dostupni regulatornim organima, monitorima, oditorima i

IRB/IEC (kako je odgovarjuće) kako bi se omogućila odgovarajuća evaluacija ispitivanja u cilju pouzdanosti rezultata ispitivanja.

- 9.6. Transparentnost kliničkih ispitivanja uključuje njihovo blagovremeno registrovanje u javno dostupnim i priznatim bazama podataka i javno objavljivanje rezultata kliničkih ispitivanja. Saopštavanje rezultata kliničkog ispitivanja učesnicima treba da se uzme u obzir. Takva komunikacija treba da bude objektivna i ne smije da ima promotivni karakter.

10. Uloge i odgovornosti u kliničkim ispitivanjima treba da budu jasne i dokumentovane na odgovarajući način.

- 10.1. Sponzor može prenijeti ili ispitivač može delegirati svoje zadatke, dužnosti ili funkcije (u daljem tekstu: aktivnosti), ali oni zadržavaju ukupnu odgovornost za sve aktivnosti.
- 10.2. Ugovori treba da jasno definišu uloge, aktivnosti i odgovornosti za kliničko ispitivanje i da budu na odgovarajući način dokumentovani. Kada su aktivnosti prenijete ili delegirane na pružaoce usluga, odgovornost za sprovođenje ispitivanja, uključujući kvalitet i integritet podataka o ispitivanju, leži na sponzoru, odnosno ispitivaču.
- 10.3. Sponzor ili ispitivač treba da vrše odgovarajući nadzor nad naprijed navedenim aktivnostima.

11. Ispitivani lijekovi koji se koriste u kliničkom ispitivanju treba da budu proizvedeni u skladu sa relevantnim važećim standardima Dobre proizvođačke prakse (GMP) i sa njima se postupa u skladu sa specifikacijama lijeka i protokolom ispitivanja.

- 11.1. Ispitivani lijekovi koji se koriste u kliničkom ispitivanju treba da budu proizvedeni u skladu sa relevantnim GMP standardima.
- 11.2. Treba preduzeti mjere kako bi se obezbjedilo da ispitivani lijek koji se daje učesnicima zadrži svoj kvalitet.
- 11.3. Ispitivani lijekovi treba da se koriste u skladu sa protokolom i relevantnom dokumentacijom o kliničkom ispitivanju.
- 11.4. Proizvodnja, rukovanje i obilježavanje ispitivanih lijekova treba da se obavlja na način koji je u skladu sa terapijskim zadatkom i održava maskiranje, gdje je primjenjivo.
- 11.5. Obilježavanje ispitivanog lijeka treba da bude u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 11.6. Treba primijeniti odgovarajuće procese za rukovanje, otpremu, skladištenje, izdavanje, vraćanje i uništavanje ili alternativno odlaganje ispitivanog lijeka.

III. PRILOG 1

1. INSTITUCIONALNI ODBOR ZA RAZMATRANJE/NEZAVISNI ETIČKI ODBOR

IRB/IEC je odgovoran za razmatranje kliničkog ispitivanja sa etičkog aspekta. Zahtjeve za IRB/IEC u ovoj smjernici treba čitati zajedno sa lokalnim regulatornim zahtjevima.

1.1. Podnošenje zahtjeva za mišljenje i komunikacija

Prilikom podnošenja zahtjeva za mišljenje ili komunikacije sa IRB/IEC, u većini regiona gdje je propisan uslov da se zahtjev podnese i relevantnom regulatornom organu, zahtjevi se mogu kombinovati u jednom podnesku u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Podnošenje podataka i komunikaciju sa IRB/IEC i regulatornim organima/tijelima u nekim regionima vrše ispitivač/ustanova, a u drugim regionima u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima vrši sponzor.

1.2. Odgovornosti

1.2.1. Svrha IRB/IEC je da zaštiti prava, bezbjednost i dobrobit svih učesnika. Posebnu pažnju IRB/IEC treba da posveti kliničkim ispitivanjima za koja se regrutuju vulnerabilni učesnici.

1.2.2. IRB/IEC treba da razmotri sljedeće informacije, gdje je primjenjivo:

- (a) Protokol i njegove izmjene i/ili dopune;
- (b) materijal(e) za proces davanja informisanog pristanka, materijal(e) za davanje saglasnosti, gdje je primjenjivo, i sva ažuriranja, uključujući opis procesa za davanje informisanog pristanka i saglasnosti;
- (c) Brošuru za ispitivača ili aktuelne naučne informacije, kao što je brošura sa osnovnim informacijama o lijeku (npr. sažetak karakteristika lijeka (SmPC), uputstvo za upotrebu ili obilježavanje pakovanja ispitivanog lijeka), kako je odgovarajuće, uključujući njihova ažuriranja;
- (d) druge informacije u vezi sa ispitivanjem koje će se pružiti učesniku, uključujući opis medija putem kojih će se takve informacije pružati.
- (e) oglas za regrutaciju učesnika (ako se koristi) i informacije o procesu regrutovanja;
- (f) planove za nadoknadu štete (kompenzaciju) učesnicima (ako ih ima);
- (g) stalno ažuriranje informacija o bezbjednosti;
- (h) aktuelnu biografiju ispitivača i/ili druga dokumenta koja dokazuju kvalifikacije;
- (i) bilo koju drugu dokumentaciju koja je IRB/IEC potrebna da bi ispunio svoje odgovornosti.

- 1.2.3. IRB/IEC treba da razmotri predloženo kliničko ispitivanje u razumnom roku i dokumentuje svoje razmatranje, jasno identifikujući kliničko ispitivanje, pregledane dokumente i datume za sljedeće:
- (a) odobrenje/pozitivno mišljenje;
 - (b) potrebne izmjene prije njegovog odobrenja/pozitivnog mišljenja;
 - (c) neodobravanje/negativno mišljenje;
 - (d) ukidanje/suspenziju svakog prethodnog odobrenja/pozitivnog mišljenja.
- 1.2.4. IRB/IEC treba da sprovodi kontinuiranu provjeru svakog kliničkog ispitivanja u intervalima koji odgovaraju stepenu rizika za učesnike.
- 1.2.5. IRB/IEC može zatražiti da se učesnicima pruži više informacija nego što je navedeno u tački 2.8.11 ovih smjernica kada bi, po ocjeni IRB/IEC, dodatne informacije značajno doprinijele zaštiti prava, bezbjednosti i/ili dobrobiti učesnika.
- 1.2.6. U slučaju kada protokol ukazuje da prethodni pristanak učesnika ili zakonskog zastupnika učesnika nije moguć (pogledati tačku 2.8.8 ovih smjernica), IRB/IEC treba da odredi da predloženi protokol i/ili drugi dokument(i) na adekvatan način sagledaju relevantne etičke probleme i da ispunjavaju primjenjive regulatorne zahtjeve za takva ispitivanja (npr. u urgentnim situacijama).
- 1.2.7. Ako će maloljetnici da budu uključeni u kliničko ispitivanje, IRB/IEC treba da razmotri informacije koje se daju u procesu davanja pristanka uzimajući u obzir starost, zrelost i psihičko stanje maloljetne populacije koja ima namjeru da se uključi u ispitivanje, kao i primjenjive regulatorne zahtjeve.
- 1.2.8. Ako učesnici dobijaju nadoknadu za svoje učešće u kliničkom ispitivanju, IRB/IEC treba da razmotri i iznos i način plaćanja učesnicima kako bi se uvjerio da ni jedno ni drugo ne predstavlja probleme prinude ili neprimjerenog uticaja na učesnike. Isplate nadoknade učesniku treba da budu blagovremene, proporcionalne i da se učesniku ne isplaćuje cjelokupan iznos po završetku ispitivanja. Razumna nadoknada troškova učesnicima, kao što su nadoknade za putne troškove i smještaj, ne smatra se prinudnom.
- 1.2.9. IRB/IEC treba da obezbijedi da informacije u vezi sa isplatom nadoknade učesnicima, uključujući način, iznose i raspored plaćanja učesnicima, budu navedene u materijalima za davanje informisanog pristanka i svim drugim informacijama koje treba pružiti učesnicima.
- 1.3. Sastav, funkcije i operacije**
- 1.3.1. IRB/IEC treba da je sastavljen od razumnog broja članova koji zajedno imaju kvalifikacije i iskustvo da pregledaju i procjene naučne i medicinske aspekte i etička načela predloženog ispitivanja. Preporučuje se da IRB/IEC bude sastavljen od:
- (a) najmanje pet članova;

- (b) najmanje jednog člana čija primarna oblast interesovanja nije u medicinskim naukama;
- (c) najmanje jednog člana nezavisnog od ustanove/mjesta kliničkog ispitivanja.

Samo oni članovi IRB/IEC koji su nezavisni od ispitivača i sponzora ispitivanja treba da glasaju/daju mišljenje. Potrebno je da se vodi ažuran spisak članova IRB/IEC i njihovih kvalifikacija.

- 1.3.2. IRB/IEC treba da obavlja svoje funkcije u skladu sa pisanim operativnim procedurama, treba da uredno vodi zapise o svojim aktivnostima i zapisnike sa svojih sastanaka, i da postupa u skladu sa GCP smjernicama i važećim regulatornim zahtjevima.
- 1.3.3. IRB/IEC treba da donosi svoje odluke na unaprijed najavljenim sastancima na kojima je obezbijeđen najmanje kvorum, kako je predviđeno pisanim operativnim procedurama. Alternativni procesi mogu biti primjenjivi za ubrzani pregled (vidjeti tačku 1.4.5 ovih smjernica).
- 1.3.4. Samo članovi IRB/IEC koji učestvuju u razmatranju i diskusiji treba da glasaju/daju svoje mišljenje i/ili savjete.
- 1.3.5. Ispitivač, osoblje mjesta kliničkog ispitivanja i/ili sponzor, gdje je to prikladno, mogu pružiti informacije o bilo kom aspektu ispitivanja, ali ne treba da učestvuju u donošenju odluka IRB/IEC ili u glasanju/davanju mišljenja IRB/IEC.
- 1.3.6. IRB/IEC može kao pomoć da pozove eksperte za specifične oblasti koji nijesu članovi IRB/IEC.

1.4. Procedure

IRB/IEC treba da uspostavi, dokumentuje i slijedi svoje procedure, koje treba da uključuju:

- 1.4.1. Određivanje njegovog sastava (imena i kvalifikacije članova) i nadležnog organa pod kojim se osniva;
- 1.4.2. Zakazivanje, obavješćavanje svojih članova i vođenje sastanaka;
- 1.4.3. Sprovođenje početnog i kontinuiranog razmatranja kliničkih ispitivanja;
- 1.4.4. Određivanje učestalosti kontinuiranog razmatranja, kada je primjenjivo;
- 1.4.5. Omogućavanje, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, ubrzanog razmatranja i odobrenja/pozitivnog mišljenja o manjim promjenama u kliničkim ispitivanjima koja su u toku i koja imaju odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC;
- 1.4.6. Navod da nijedan učesnik ne treba da bude uključen u kliničko ispitivanje prije nego što IRB/IEC da svoje dokumentovano odobrenje/pozitivno mišljenje o kliničkom ispitivanju;
- 1.4.7. Navod da nisu dozvoljena nikakva odstupanja ili izmjene protokola prije dobijanja dokumentovanog odobrenja IRB/IEC pozitivnog mišljenja o odgovarajućoj

izmjeni i/ili dopuni protokola, osim kada je to neophodno da bi se eliminisale neposredne opasnosti za učesnike ili kada, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, promjena(e) uključuje samo logističke ili administrativne aspekte ispitivanja;

1.4.8. Navod da ispitivač/ustanova treba bez odlaganja da prijavi IRB/IEC (vidjeti tačku 1.1 ovih smjernica) sljedeće:

- (a) Odstupanja od protokola radi eliminisanja neposrednih opasnosti za učesnike (vidjeti tačke 1.4.7, 2.5.4 i 2.5.5 ovih smjernica);
- (b) Promjene koje povećavaju rizik za učesnike i/ili značajno utiču na sprovođenje kliničkog ispitivanja (vidjeti tačku 2.4.6 ovih smjernica);
- (c) Sve sumnje na neočekivane ozbiljne neželjene reakcije (SUSAR) u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima;
- (d) Nove informacije koje mogu negativno uticati na bezbjednost učesnika ili sprovođenje kliničkog ispitivanja.

1.4.9. Obezbjedivanje da IRB/IEC (vidjeti tačku 1.1 ovih smjernica) bez odlaganja pismeno (na papiru ili elektronski) obavijesti ispitivača/ustanovu ili sponzora o:

- (a) odlukama/mišljenjima u vezi sa kliničkim ispitivanjem;
- (b) razlozima za svoje odluke/mišljenja;
- (c) procedurama za podnošenje žalbe na odluke/mišljenja.

1.5. Zapisi

1.5.1. IRB/IEC treba da čuva sve relevantne zapise (npr. pisane procedure, spiskove članova, liste zanimanja/pripadnost članova ustanovama, podnijeta dokumenta, zapisnike sa sastanaka i prepisku) u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima i učini ih dostupnim na zahtjev regulatornog(ih) organa.

1.5.2. Ispitivači, sponzori ili regulatorni organi mogu zatražiti od IRB/IEC da dostavi svoje pisane procedure i spiskove članova.

2. ISPITIVAČ

2.1. Kvalifikacije i obuka

2.1.1. Ispitivači treba da budu kvalifikovani obrazovanjem, obukom i iskustvom da bi preuzeoli odgovornost za pravilno sprovođenje kliničkog ispitivanja i treba da pruže dokaze o takvim kvalifikacijama.

2.1.2. Ispitivač treba da bude upoznat sa odgovarajućom upotrebom ispitivanog lijeka kako je opisano u protokolu, u trenutnoj Brošuri za ispitivača, u informacijama o lijeku i/ili u drugim izvorima informacija koje obezbjeđuje sponzor.

2.2. Resursi

- 2.2.1. Ispitivač treba da bude u stanju da pokaže (npr. na osnovu retrospektivnih ili trenutno dostupnih podataka) potencijal za regrutovanje predloženog broja podobnih učesnika tokom perioda regrutovanja koji je dogovoren sa sponzorom.
- 2.2.2. Ispitivač treba da ima dovoljno vremena, adekvatan broj raspoloživog i kvalifikovanog osoblja i adekvatne prostorije za predviđeno trajanje kliničkog ispitivanja kako bi ispitivanje sproveo pravilno i bezbjedno.

2.3. Odgovornosti

- 2.3.1. Ispitivač može da delegira aktivnosti povezane sa kliničkim ispitivanjem drugim licima ili stranama. Sponzor može da podrži ispitivača u identifikaciji odgovarajućeg pružaoca usluga; međutim, ispitivač zadržava pravo na konačnu odluku o tome da li je pružalac usluga koji namjerava da pruži podršku ispitivaču odgovarajući na osnovu informacija koje je obezbijedio sponzor (vidjeti tačku 3.6.5 ovih smjernica).

Ispitivač zadržava krajnju odgovornost i treba da vrši odgovarajući nadzor nad osobama ili stranama koje obavljaju delegirane aktivnosti kako bi se obezbjedila prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i pouzdanost podataka. Nivo nadzora od strane ispitivača nad delegiranim aktivnostima treba da zavisi od prirode delegiranih aktivnosti i da bude proporcionalan važnosti podataka koji se prikupljaju i rizicima po bezbjednost učesnika i pouzdanost podataka.

- 2.3.2. Ispitivač treba da obezbijedi da su lica ili strane kojima je ispitivač delegirao aktivnosti u vezi sa ispitivanjem odgovarajuće kvalifikovane i adekvatno informisane o relevantnim aspektima protokola, ispitivanim lijekom (ljekovima) i njima dodijeljenim aktivnostima u vezi sa kliničkim ispitivanjem (uključujući i aktivnosti koje sprovodi osoblje koje obezbjeđuju druge strane u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima). Obuka u vezi sa kliničkim ispitivanjem za lica koja pomažu u ispitivanju treba da odgovara onome što je neophodno da bi im se omogućilo da ispune svoje delegirane aktivnosti u vezi sa ispitivanjem, a koje prevazilaze njihovu uobičajenu obuku i iskustvo.
- 2.3.3. Ispitivač treba da obezbijedi da se vodi evidencija o licima i stranama na koje je ispitivač delegirao aktivnosti vezane za ispitivanje. Dokumentacija o delegiranju treba da bude proporcionalna značaju aktivnosti u vezi sa ispitivanjem. U situacijama kada se aktivnosti obavljaju kao dio kliničke prakse, dokumentacija o delegiranju možda neće biti potrebna.
- 2.3.4. Ugovori koje je sklopio ispitivač/ustanova sa pružaocima usluga za aktivnosti povezane sa kliničkim ispitivanjem treba da budu dokumentovani.
- 2.3.5. Ispitivač/ustanova treba da dozvoli monitoring i odit od strane sponzora, inspekciju od strane odgovarajućeg(ih) regulatornog(ih) organa i, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, razmatranje od strane IRB/IEC.

2.4. Komunikacija sa IRB/IEC

- 2.4.1. Podnošenje zahtjeva IRB/IEC-u može da izvrši ispitivač/ustanova ili sponzor u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima (vidjeti tačku 1.1 ovih smjernica).
- 2.4.2. Prije početka ispitivanja, ispitivač/ustanova treba da ima dokumentovano i datirano odobrenje/pozitivno mišljenje od strane IRB/IEC za protokol ispitivanja, materijale za davanje informisanog pristanka, procedure regrutovanja učesnika (npr. oglasi) i sve druge informacije u vezi sa kliničkim ispitivanjem koje treba da se pruže učesnicima.
- 2.4.3. U sastavu zahtjeva ispitivača/ustanove ili sponzora (u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima) IRB/IEC-u, treba obezbijediti aktuelnu verziju Brošure za ispitivača ili brošure sa osnovnim informacijama o lijeku (vidjeti Dodatak A, tačku A.1.1 ovih smjernica). Ako se Brošura za ispitivača ili brošura sa osnovnim informacijama o lijeku ažurira tokom ispitivanja, IRB/IEC treba da dobije aktuelnu verziju u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 2.4.4. Kako sprovođenje kliničkog ispitivanja napreduje, ispitivač/ustanova ili sponzor treba da dostavi sve ažurirane informacije o učesnicima IRB/IEC-u u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 2.4.5. Ispitivač ili sponzor treba da dostavi dokumentovane sažetke statusa kliničkog ispitivanja IRB/IEC-u u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima ili na zahtjev.
- 2.4.6. Ispitivač ili sponzor treba odmah da obavijesti IRB/IEC (vidjeti tačku 1.4.8 ovih smjernica) i, gdje je primjenjivo, ustanovu o svim promjenama koje značajno utiču na sprovođenje kliničkog ispitivanja i/ili povećavaju rizik za učesnike.

2.5. Usklađenost sa protokolom

- 2.5.1. Ispitivač/ustanova treba da potpiše protokol ili alternativni ugovor radi potvrde sporazuma sa sponzorom.
- 2.5.2. Ispitivač treba da se pridržava protokola, GCP i važećih regulatornih zahtjeva.
- 2.5.3. Ispitivač treba da dokumentuje sva odstupanja od protokola. Osim onih koje je identifikovao sam ispitivač, i sponzor može da ukaže ispitivaču na odstupanja od protokola relevantna za njihove učesnike i sprovođenje njihovih ispitivanja (vidjeti tačku 3.11.4.5.1(b) ovih smjernica). U oba slučaja, ispitivač treba da preispita odstupanja, a za ona odstupanja koja se smatraju važnim, ispitivač treba da objasni odstupanje i primijeni odgovarajuće mjere za sprečavanje njihovog ponavljanja, kada je to primjenljivo (vidjeti tačku 3.9.3 ovih smjernica).
- 2.5.4. Ispitivač treba da se pridržava protokola i da od istog odstupa samo kada je to neophodno da bi se eliminisala neposredna opasnost(i) za učesnike. U slučaju odstupanja preduzetih da bi se eliminisala neposredna opasnost za učesnike, ispitivač o istim treba bez odlaganja da obavijesti sponzora.
- 2.5.5. Ispitivač treba IRB/IEC i, gdje je primjenjivo, regulatornim organima da prijavi informacije o neposrednoj opasnosti, sprovedenoj promjeni i posljedično

predloženim izmjenama i/ili dopunama protokola, ako ih ima (vidjeti tačku 1.1 ovih smjernica).

2.6. Prijevremeni završetak ili obustava ispitivanja

- 2.6.1. Ako je ispitivanje prijevremeno prekinuto ili suspendovano iz bilo kog razloga, ispitivač/ustanova treba bez odlaganja da o tome obavijesti učesnike i da obezbijedi odgovarajuću terapiju i praćenje učesnika.
- 2.6.2. U slučaju kada ispitivač prekine ili suspenduje učešće u ispitivanju bez prethodnog dogovora sa sponzorom, ispitivač o tome treba bez odlaganja da obavijesti ustanovu, gdje je primjenjivo, sponzora, IRB/IEC i regulatorne organe u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima i da detaljno obrazloži razloge.
- 2.6.3. Ako sponzor prekine ili obustavi ispitivanje, ispitivač/ustanova ili sponzor, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, treba o tome bez odlaganja da obavijesti IRB/IEC i regulatorne organe i treba da daju odgovarajuće objašnjenje (vidjeti tačku 3.17.1 ovih smjernica).
- 2.6.4. Ako IRB/IEC ukine ili suspenduje svoje odobrenje/pozitivno mišljenje o kliničkom ispitivanju (vidjeti tačku 1.2.3 i 1.4.9 ovih smjernica), ispitivač o tome treba da obavijesti ustanovu, kada je primjenjivo, a ispitivač/ustanova treba o tome da bez odlaganja odmah obavijesti sponzora.

2.7. Medicinska njega učesnika i izvještavanje o bezbjednosti

2.7.1. Medicinska njega učesnika

- (a) Kvalifikovani ljekar ili, kada je primjenjivo, kvalifikovani stomatolog (ili drugi kvalifikovani zdravstveni radnici u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima) koji je ispitivač ili podispitivač u kliničkom ispitivanju je odgovoran za medicinsku njegu i odluke povezane sa ispitivanjem.
- (b) Drugi odgovarajuće kvalifikovani zdravstveni radnici mogu biti uključeni u medicinsku njegu učesnika, u skladu sa svojim uobičajenim radnim aktivnostima i u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima.
- (c) Tokom i nakon učešća u kliničkom ispitivanju, ispitivač/ustanova treba da obezbijedi da se učesniku pruži adekvatna medicinska njega povezana sa bilo kakvim neželjenim događajima, uključujući klinički značajne laboratorijske vrijednosti, povezane sa kliničkim ispitivanjem. Ispitivač/ustanova treba da obavijesti učesnika kada je potrebna medicinska njega zbog jednog ili više oboljenja nastalih u toku ispitivanja, a koga je ispitivač postao svjestan.
- (d) Ispitivač treba da obavijesti učesnikovog izabranog ljekara o učešću učesnika u ispitivanju ako učesnik ima izabranog ljekara i ako se slaže da izabrani ljekar bude obaviješten.

2.7.2. Izvještavanje o bezbjednosti

- (a) Neželjeni događaji i/ili abnormalni rezultati testova koji su potrebni za procjenu bezbjednosti (kao što je navedeno u protokolu) treba da se prijave

sponzoru u skladu sa zahtjevima za izvještavanje i u okviru vremenskih perioda navedenih u protokolu. Nepovoljne medicinske događaje koji se javljaju kod učesnika prije primjene ispitivanog lijeka (npr. tokom skrininga) treba uzeti u obzir i prijaviti ih sponzoru ako to zahtijeva protokol.

- (b) Sve ozbiljne neželjene događaje (SAE) treba prijaviti odmah (nakon što ispitivač pouzdano sazna za događaj) sponzoru. Ispitivač takođe treba da procijeni da li postoji uzročna veza. U skladu sa primjenjivim regulatornim zahtjevima, protokol može identifikovati SAE koji ne zahtijevaju trenutno izvještavanje; na primjer, smrtni slučajevi ili drugi događaji koji su konačni ishodi. Naknadne informacije treba podnijeti kao naknadni izvještaj, ako je potrebno.
- (c) Za prijavljene smrtno slučajeve, ispitivač treba da obezbijedi sponzoru, IRB/IEC i, gdje je primjenjivo, regulatornom organu/tijelu sve dodatne tražene informacije (npr. izvještaje o obdukciji i završni medicinski izvještaj) kada postanu dostupni.
- (d) Ispitivač može da delegira aktivnosti izvještavanja o bezbjednosti kvalifikovanim članovima ispitivačkog tima, ali zadržava cjelokupnu odgovornost za bezbjednost učesnika koji su pod njegovom odgovornošću i usaglašenost sa zahtjevima za izvještavanje.

2.8. Informisani pristanak učesnika

2.8.1. Prilikom davanja i dokumentovanja informisanog pristanka (u papirnom ili elektronskom formatu), ispitivač treba da se pridržava važećih regulatornih zahtjeva i treba da se pridržava GCP i etičkih načela koji proizilaze iz Helsinške deklaracije. Proces davanja informisanog pristanka treba da uključuje sledeće:

- (a) Prije davanja informisanog pristanka i uključivanja učesnika, ispitivač treba da ima dokumentovano odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC o materijalima i procesu davanja informisanog pristanka;
- (b) Informacije treba da budu što je moguće jasnije i sažetije, treba da se koristi jednostavan jezik i da se izbjegvaju nepotreban obim i složenost, kako bi se obezbijedilo da učesnici ili njihovi zakonski zastupnici mogu adekvatno da razumiju ciljeve ispitivanja, alternativne tretmane, potencijalne koristi i rizike, posljedice, njihova prava i ono što se od učesnika očekuje da bi mogli da donesu informisanu odluku o svom učešću u ispitivanju;
- (c) Različiti pristupi (npr. tekst, slike, video snimci i druge interaktivne metode) mogu se koristiti u procesu davanja informisanog pristanka, uključujući i za pružanje informacija učesniku. Prilikom izrade materijala i procesa davanja pristanka treba da se uzmu u obzir karakteristike potencijalne populacije učesnika u ispitivanju (npr. učesnici možda nijesu upoznati sa kompjuterizovanim sistemima) i prikladnost metoda dobijanja pristanka. Kada se koriste kompjuterizovani sistemi za dobijanje informisanog pristanka, učesnicima može da se da mogućnost da koriste pristup zasnovan na papirnoj formi, kao alternativu.
- (d) Može se razmotriti pribavljanje pristanka na daljinu, kada je odgovarajuće.

- (e) Bilo da se proces davanja informisanog pristanka odvija u neposrednom kontaktu ili na daljinu, ispitivač treba da bude siguran u identitet učesnika (ili zakonskog zastupnika) u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

2.8.2. Učesnik ili njegov zakonski zastupnik treba da budu blagovremeno obaviješteni ako su dostupne nove informacije koje mogu biti relevantne za spremnost učesnika da nastavi učešće u kliničkom ispitivanju. Saopštavanje ovih informacija i potvrda spremnosti da se nastavi učešće u kliničkom ispitivanju treba da bude dokumentovano.

Nove informacije koje mogu da utiču na spremnost učesnika da nastavi učešće u kliničkom ispitivanju treba da se procijene kako bi se utvrdilo da li je potrebno ponovno davanje pristanka (npr. u zavisnosti od faze kliničkog ispitivanja, treba razmotriti da li su nove informacije relevantne samo za nove učesnike ili i za postojeće učesnike). Ako je potreban ponovni informisani pristanak (npr. informacije o novonastalim problemima u vezi sa bezbjednošću), nove informacije treba da budu jasno identifikovane u revidiranim materijalima za proces davanja informisanog pristanka. Za revidirani materijal za proces davanja informisanog pristanka potrebno je odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC prije njegove upotrebe.

2.8.3. Ni ispitivač ni osoblje koje učestvuje u kliničkom ispitivanju ne treba da primoravaju ili neprimjereno utiču na učesnika da učestvuje ili da nastavi učešće u kliničkom ispitivanju.

2.8.4. Nijedna informacija koja se pruža učesniku ili njegovom zakonskom zastupniku tokom procesa davanja informisanog pristanka ne treba da bude napisana jezikom koji uzrokuje da se učesnik odriče ili izgleda da se odriče bilo kojih zakonskih prava, ili koji oslobađa ili se čini da oslobađa ispitivača, ustanovu, sponzora ili njihove pružaoce usluga odgovornosti za nemar.

2.8.5. Proces davanja informisanog pristanka treba da vodi ispitivač ili član ispitivačkog tima kojeg je imenovao ispitivač, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Ako učesnik nije u mogućnosti da sam da pristanak (npr. maloljetnici, pacijenti sa teško oštećenom sposobnošću donošenja odluka), njegov zakonski zastupnik treba da da pristanak u ime učesnika.

2.8.6. Prije nego što se dobije informisani pristanak, ispitivač ili član ispitivačkog tima kog je imenovao ispitivač, u skladu sa protokolom i uslovima pozitivnih mišljenja/odobrenja IRB/IEC, treba da obezbijedi učesniku ili njegovom zakonskom zastupniku dovoljno vremena osim u opravdanim slučajevima (npr. u hitnoj situaciji) i priliku da se raspitaju o detaljima i da donese odluku o učešću u kliničkom ispitivanju. Na pitanja o ispitivanju treba pružati odgovore sve dok učesnik ili njegov zakonski zastupnik ne budu zadovoljni njima.

2.8.7. Prije učešća u ispitivanju, obrazac informisanog pristanka treba da bude potpisan i datiran od strane učesnika ili njegovog zakonskog zastupnika i, gdje je odgovarajuće, od strane nepristrasnog svjedoka i od strane ispitivača ili imenovanog člana ispitivačkog tima koji je vodio razgovor o informisanom pristanku. Potpisivanjem obrasca za informisani pristanak, ispitivač ili imenovani

član ispitivačkog tima potvrđuje da je informisani pristanak dobrovoljno dao učesnik ili njegov zakonski zastupnik, da su informacije tačno objašnjene i da ih je učesnik ili njegov zakonski zastupnik očigledno razumio. Proces davanja informisanog pristanka može uključivati fizički ili elektronski potpis i datum (pogledati termin „potpis” u rječniku).

- 2.8.8. U hitnim situacijama, kada prethodni pristanak učesnika nije moguć, treba zatražiti pristanak njegovog zakonskog zastupnika, ako je prisutan. Kada prethodni pristanak učesnika nije moguć, a njegov zakonski zastupnik nije dostupan, uključivanje učesnika zahtijeva mjere opisane u protokolu i/ili na drugom mjestu, uz dokumentovano odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC, kako bi se zaštitila prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i obezbijedila usaglašenost sa važećim regulatornim zahtjevima. Učesnik ili njegov zakonski zastupnik treba da bude obaviješten o kliničkom ispitivanju što je prije moguće i da se zatraži pristanak.
- 2.8.9. Ako učesnik ili njegov zakonski zastupnik ne može da čita, nepristrasni svjedok treba da bude prisutan (na daljinu ili lično) tokom cijele diskusije o informisanom pristanku. Nakon što se obrazac informisanog pristanka i bilo koje druge informacije pročitaju i objasne učesniku ili njegovom zakonskom zastupniku i oni su usmeno pristali na učešće učesnika u ispitivanju i, ako su u mogućnosti da to učine, potpisali i datirali obrazac za informisani pristanak, svjedok treba da potpiše i datira obrazac za informisani pristanak. Potpisivanjem obrasca o informisanom pristanku, svjedok potvrđuje da su informacije o pristanku tačno objašnjene i očigledno razumljive od strane učesnika ili njegovog zakonskog zastupnika i da je informisani pristanak dat slobodno od strane učesnika ili njegovog zakonskog zastupnika.
- 2.8.10. Kroz razgovor o informisanom pristanku i materijale za informisani pristanak koji se dostavljaju učesnicima treba objasniti sljedeće, kako je primjenjivo:
- (a) svrhu ispitivanja;
 - (b) da kliničko ispitivanje uključuje istraživanje, i sažetak eksperimentalnih aspekata ispitivanja;
 - (c) ispitivani lijek(ljekovi) i vjerovatnoću nasumičnog dodjeljivanja, ako je primjenjivo;
 - (d) procedure ispitivanja koje treba poštovati uključujući sve invazivne procedure;
 - (e) šta se očekuje od učesnika;
 - (f) razumno predvidljive rizike ili neprijatnosti za učesnika i, kada je primjenljivo, partnera učesnika, za embrion, fetus ili odojče;
 - (g) razumno očekivane koristi. Kada ne postoji predviđena klinička korist za učesnika, on treba da bude svjestan toga;
 - (h) alternativni postupak(ke) ili način(i) liječenja koji mogu biti dostupni učesniku i njihove važne potencijalne koristi i rizike;
 - (i) nadoknadu i/ili tretman koji je dostupan učesniku u slučaju povrede povezane sa kliničkim ispitivanjem;

- (j) svaku predviđenu srazmjernu naknadu učesniku za učešće u kliničkom ispitivanju;
- (k) sve očekivane troškove učesnika za učešće u kliničkom ispitivanju;
- (l) da je učešće učesnika u kliničkom ispitivanju dobrovoljno i da ispitanik može da odluči da prestane sa uzimanjem ispitivanog lijeka ili da se povuče iz ispitivanja u bilo kom trenutku, bez kazne ili gubitka koristi na koje učesnik inače ima pravo;
- (m) proceduru nadgledanja učesnika koji su prestali da uzimaju ispitivani lijek, koji su se povukli iz ispitivanja ili su isključeni iz ispitivanja;
- (n) proces rukovanja podacima učesnika, uključujući slučaj povlačenja ili prekida učešća u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima;
- (o) da pristankom da učestvuje u ispitivanju, učesnik ili njegov zakonski zastupnik dozvoljava direktan pristup izvornim zapisima, uz podrazumijevanu zaštitu povjerljivosti medicinskog kartona učesnika. Ovaj pristup je ograničen na pristup u svrhu pregleda aktivnosti kliničkog ispitivanja i/ili pregleda ili verifikacije podataka i zapisa od strane regulatornog(ih) organa i predstavnika sponzora, na primjer, monitor(i) ili oditor(i), i IRB/IEC, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima;
- (p) povjerljivost podataka iz zapisa koji identifikuju učesnika biće sačuvana i, u mjeri u kojoj to dozvoljavaju primjenjivi regulatorni zahtjevi, oni neće biti javno dostupni. U slučaju kada se rezultati ispitivanja objavljuju, identitet učesnika će ostati povjerljiv. Kliničko ispitivanje se može registrovati u javno dostupnim i priznatim bazama podataka u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- (q) da će učesnik ili njegov zakonski zastupnik biti blagovremeno obaviješten ako postanu dostupne informacije koje mogu da utiču na volju učesnika da nastavi učešće u ispitivanju;
- (r) kontakt lice(a) za dalje informacije o kliničkom ispitivanju i pravima učesnika, kao i kome se obratiti u slučaju sumnje na povredu u vezi sa kliničkim ispitivanjem;
- (s) predviđene okolnosti i/ili razlozi zbog kojih se učešće u kliničkom ispitivanju može prekinuti;
- (t) očekivano trajanje učešća učesnika u kliničkom ispitivanju;
- (u) približan broj učesnika uključenih u kliničko ispitivanje;
- (v) da će učesnicima ako to žele biti dostupni rezultati ispitivanja i informacije o njihovom stvarnom terapijskom tretmanu, ako je odgovarajuće, kada ove informacije budu dostupne od strane sponzora.

2.8.11. Prije početka učestvovanja u kliničkom ispitivanju, učesnik ili njegov zakonski zastupnik treba da dobije kopiju (u papirnom ili elektronskom obliku) potpisanog i datiranog obrasca informisanog pristanka i bilo kog drugog materijala potrebnog za proces davanja informisanog pristanka koji je obezbijeden, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Tokom učešća u ispitivanju, učesnik ili njegov zakonski zastupnik treba da dobije kopiju ažuriranog obrasca za informisani pristanak i bilo koji drugi dostavljen ažurirani materijal potreban za informisani pristanak.

- 2.8.12. Kada maloljetno lice treba da bude uključeno u ispitivanje kao učesnik, potrebno je da se obezbijede informacije koje odgovaraju njegovom uzrastu i da se o njima razgovara sa maloljetnikom kao dio procesa davanja pristanka, a saglasnost maloljetnika da se uključi u ispitivanje treba da se dobije na odgovarajući način. Treba razmotriti proces davanja pristanka u slučaju kada tokom ispitivanja maloljetnik dostigne godine zrelosti za zakonski informisani pristanak, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 2.8.13. Kada kliničko ispitivanje obuhvata učesnike koji mogu biti uključeni u ispitivanje samo uz saglasnost njihovog zakonskog zastupnika, učesnici treba da budu obaviješteni o kliničkom ispitivanju na način koji im olakšava razumijevanje i, ako je sposoban, učesnik treba da potpiše i stavi datum na obrazac informisanog pristanka ili obrazac za saglasnost, kako je odgovarajuće.

2.9. Kraj učešća u kliničkom ispitivanju

- 2.9.1. U slučaju kada učesnik odluči da prekine terapiju ispitivanim lijekom ili odluči da se povuče iz kliničkog ispitivanja; kada je isključen iz ispitivanja; ili stigne do kraja kliničkog ispitivanja, ispitivač treba da postupa u skladu sa protokolom i/ili drugim dokumentom povezanim sa protokolom. Za učesnike koji nijesu stigli do kraja ispitivanja, ovo može da obuhvata uputstva za sprečavanje gubitka već prikupljenih podataka, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, kako bi se obezbjedilo da su rezultati ispitivanja pouzdani. Generalno, gubitak već prikupljenih podataka može uticati na validnost rezultata i može dovesti do, na primjer, netačnih zaključaka u vezi sa bezbjednosnim profilom ispitivanog lijeka.
- 2.9.2. Iako učesnik nije u obavezi da navede razlog(e) za prijevremeni prekid učešća u kliničkom ispitivanju, ispitivač treba da uloži razumne napore da utvrdi razlog(e), uz potpuno poštovanje prava učesnika. Ispitivač treba da razmotri da li je prikladno obaviti razgovor sa učesnikom ili njegovim zakonskim zastupnikom. Ovaj razgovor treba da se fokusira na razloge za prekid učešća kako bi se utvrdilo da li postoje načini za rješavanje zabrinutosti tako da učesnik može ponovo da razmotri svoju odluku za prekid učešća bez nepotrebnog uticaja na odluku učesnika. Kako bi se minimiziralo povlačenje učesnika iz ispitivanja, ispitivač ili članovi ispitivačkog tima imenovani od strane ispitivača treba da razmotre objašnjenje za učesnika o značaju nastavka njihovog učešća u kliničkom ispitivanju. U ovom procesu, ispitivač treba da obezbijedi da se ne utiče na odluku učesnika da odbije ili prekine učešće u bilo kom trenutku.
- 2.9.3. Kada je relevantno, i uz dužno poštovanje želje učesnika da bude obaviješten, ispitivač treba da obavijesti učesnika o rezultatima ispitivanja i primljenoj terapiji čim ove informacije budu dostupne od sponzora nakon demaskiranja.

2.10. Postupanje sa ispitivanim lijekom

- 2.10.1. Ispitivač/ustanova je odgovoran za postupanje sa ispitivanim lijekovima, uključujući obračun troškova, rukovanje, preuzimanje, upotrebu i vraćanje. Sponzor može olakšati aspekte upravljanja ispitivanim lijekom (npr. obezbjeđivanjem obrazaca i tehničkih rješenja, kao što su kompjuterizovani sistemi, i organizovanjem distribucije ispitivanog lijeka učesnicima u ispitivanju).

- 2.10.2. Kada ispitivač/ustanova delegira neke ili sve svoje obaveze u vezi sa ispitivanim lijekom(ljekovima) farmaceutu ili drugom odgovarajućem licu u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima, imenovano lice treba da bude pod nadzorom ispitivača/ustanove.
- 2.10.3. Kada je ispitivač delegirao aktivnosti koje se odnose na upravljanje ispitivanim lijekom ili je aspekte ovih aktivnosti olakšao sponzor, nivo nadzora od strane ispitivača zavisiće od brojnih faktora, uključujući karakteristike ispitivanog lijeka, način primjene, nivo postojećeg znanja o bezbjednosti ispitivanog lijeka i status lijeka u pogledu dozvole za stavljanje u promet.
- 2.10.4. Ispitivač/ustanova i/ili farmaceut ili drugo odgovarajuće lice treba da vodi zapise o isporuci lijeka, stanju zaliha ispitivanog lijeka, upotrebi od strane svakog učesnika (uključujući dokumentovanje da su učesnicima date doze navedene u protokolu) i vraćanju sponzoru i uništavanju ili alternativnom načinu odlaganja neiskorišćenog(ih) lijeka(ljekova). Ovi zapisi treba da sadrže datume, količine, broj serije/serijske brojeve, rok trajanja (ako je primjenjivo) i jedinstvene šifre dodijeljene ispitivanom(im) lijeku(ljekovima) i učesnicima. Za registrovane ljekove mogu da se razmotre alternativni pristupi u odnosu na navedeni, u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima.
- 2.10.5. Ispitivani lijek(ljekovi) treba da se čuva na način kako je odredio sponzor i u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 2.10.6. Ispitivač treba da obezbijedi da se ispitivani lijek(i) upotrebljava samo u skladu sa odobrenim protokolom.
- 2.10.7. Kada je primjenjivo, ispitivač ili osoba koju je imenovao ispitivač/ustanova treba da objasni pravilnu upotrebu ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) svakom učesniku i treba da provjerava, u intervalima odgovarajućim za ispitivanje, da li svaki učesnik pravilno slijedi uputstva.
- 2.10.8. Ispitivani lijek može da se dostavi učesniku ili da se isporuči/distribuirati na lokaciju koja je bliža učesniku (npr. lokalnoj apoteci ili lokalnoj zdravstvenoj ustanovi). Ispitivani lijek se može primjenjivati na adresi učesnika od strane članova ispitivačkog tima, samog učesnika, njegovatelja ili zdravstvenog radnika.
- 2.10.9. Postupanje sa ispitivanim lijekom treba da bude organizovano i sprovedeno u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, i treba da postoje zaštitne mjere kako bi se zaštitio integritet lijeka, upotreba lijeka u skladu sa protokolom i bezbjednost učesnika.

2.11. Procedure randomizacije i demaskiranje

Ispitivač treba da prati procedure randomizacije u kliničkom ispitivanju, ako ih ima, i, u slučaju kliničkog ispitivanja koje je maskirano za ispitivača, treba da obezbijedi da se šifra randomizacije terapije otkrije samo u skladu sa protokolom. U hitnom slučaju, da bi se zaštitila bezbjednost učesnika, ispitivač treba da bude spreman i sposoban od početka ispitivanja da izvrši demaskiranje bez nepotrebnog odlaganja i ometanja. Ispitivač treba odmah da dokumentuje i objasni sponzoru svako prijevremeno demaskiranje (npr. slučajno demaskiranje, hitno demaskiranje da bi se zaštitio učesnik, demaskiranje zbog SAE) ispitivanog lijeka.

2.12. Zapisi

- 2.12.1. Prilikom generisanja, evidentiranja i dostavljanja podataka o ispitivanju, ispitivač treba da obezbijedi integritet podataka za koje je odgovoran, bez obzira na vrstu medija koji koristi.
- 2.12.2. Ispitivač/ustanova treba da održava odgovarajuću izvornu dokumentaciju koja uključuje relevantna zapažanja o svakom od učesnika koji su pod njegovom odgovornošću. Izvorni zapisi treba da budu pripisivi, čitljivi, pravovremeni, autentični, tačni i potpuni. Izmjene izvornih zapisa treba da budu sljedljive, ne treba da zamagljuju originalni unos i treba da budu objašnjene ako je potrebno (pomoću istorije izmjene (audit trail)). Prije početka ispitivanja ispitivač treba da definiše šta se smatra izvornim zapisom(ima), metode prikupljanja podataka i njihovu lokaciju i treba da ažurira ovu definiciju kada je potrebno. Treba izbjegavati nepotrebne korake transkripcije između izvornog zapisa i sredstva za prikupljanje podataka.
- 2.12.3. Sponzor treba da obezbijedi blagovremen pristup podacima (pogledati tačku 3.16.1(k) ovih smjernica) ispitivaču koji je odgovoran za blagovremeni pregled podataka, uključujući relevantne podatke iz eksternih izvora koji mogu uticati na, na primjer, podobnost učesnika, liječenje ili bezbjednost (npr. podaci centralne laboratorije, centralizovano očitani snimci podataka, podaci druge ustanove, ako je odgovarajuće, podaci o pacijentima, elektronski podaci o pacijentima (*eng. electronic patient-reported outcome*, ePRO). Protokol može da obezbijedi izuzetke za pristup, na primjer, radi zaštite maskiranja.
- 2.12.4. Ispitivač treba da obezbijedi da se sredstva za prikupljanje podataka i drugi sistemi koje je odredio sponzor koriste kako je navedeno u protokolu ili uputstvima u vezi sa ispitivanjem.
- 2.12.5. Ispitivač treba da obezbijedi tačnost, potpunost, čitljivost i ažurnost podataka koje dostavlja sponzoru u sredstvima za prikupljanje podataka koji su prikupljeni na mjestu kliničkog ispitivanja (npr. Obrazac izvještaja o slučaju (CRF)) i u svim drugim potrebnim izvještajima (npr. SAE izvještaji). Ispitivač treba da razmotri i odobri podatke koji su prijavljeni na suštinski važnim tačkama dogovorenim sa sponzorom (npr. međuanaliza (*eng. interim analysis*)) (vidjeti tačku 3.16.1(o)).
- 2.12.6. Podaci prijavljeni sponzoru treba da budu u skladu sa izvornim zapisima ili obrazloženim neslaganjima. Promjene ili ispravke prijavljenih podataka treba da budu sljedljive, treba da budu objašnjene (ako je potrebno) i ne treba da prikrivaju originalni unos.
- 2.12.7. Ispitivač/ustanova treba da primijeni odgovarajuće mjere za zaštitu privatnosti i povjerljivosti podataka o ličnosti učesnika u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima o zaštiti podataka o ličnosti.
- 2.12.8. Podaci koji se prijavljuju sponzoru treba da budu identifikovani nedvosmislenom šifrom dodijeljenom učesniku koja je ispitivaču/ustanovi sljedljiva do identiteta učesnika.
- 2.12.9. Za sisteme koje koristi ispitivač/ustanova za održavanje i čuvanje podataka/informacija o kliničkom ispitivanju, ispitivač/ustanova treba da

obezbjedi da su ti podaci zaštićeni od neovlašćenog pristupa, otkrivanja, širenja ili izmjene i od uništavanja ili slučajnog gubitka.

2.12.10. Kada koristi kompjuterizovane sisteme u kliničkom ispitivanju, ispitivač/ustanova treba da uradi sljedeće:

- (a) Za sisteme koje primjenjuje ispitivač/ustanova, potrebno je obezbijediti da odgovarajući pojedinci imaju siguran pristup koji je pripisiv;
- (b) Za sisteme koje je implementirao sponzor, obavijestiti sponzora kada dozvole pristupa treba promijeniti ili ih treba ukinuti pojedincu;
- (c) Za specifične sisteme koje ispitivač/ustanova primjenjuje za potrebe kliničkih ispitivanja, obezbijediti da se zahtjevi za kompjuterizovane sisteme navedeni u tački 4. primjenjuju proporcionalno rizicima za učesnike i važnosti podataka;
- (d) U slučaju kada ispitivač obezbjeđuje učesnicima sredstva za prikupljanje podataka, treba obezbijediti njihovu sljedljivost i odgovarajuću obuku učesnicima;
- (e) Obezbijediti da se incidenti pri korišćenju i radu kompjuterizovanih sistema, koji po procjeni ispitivača/ustanove mogu imati značajan i/ili trajni uticaj na podatke ispitivanja ili bezbjednost sistema, prijavljuju sponzoru i, gdje je primjenjivo, IRB/IEC.

2.12.11. Ispitivač/ustanova treba da održava zapise ispitivanja kako je navedeno u Dodatku C i kako to zahtijevaju važeći regulatorni zahtjevi. Ispitivač/ustanova treba da ima kontrolu nad svim bitnim zapisima koje je generisao ispitivač/ustanova prije i tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja.

2.12.12. Ispitivač/ustanova treba da sačuva značajne zapise tokom propisanog perioda čuvanja u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima ili dok sponzor ne obavijesti ispitivača/ustanovu da ti zapisi više nijesu potrebni, u zavisnosti od toga šta je duže. Ispitivač/ustanova treba da preduzme mjere da obezbijedi dostupnost, pristupačnost i čitljivost i da spriječi neovlašćeni pristup i slučajno ili prerano uništavanje ovih zapisa (vidjeti Dodatak C ovih smjernica).

2.12.13. Ispitivač/ustanova treba da obavještava sponzora o imenu lica odgovornog za čuvanje značajnih zapisa tokom perioda čuvanja; na primjer, kada se zatvori mjesto kliničkog ispitivanja ili ispitivač napusti mjesto kliničkog ispitivanja.

2.12.14. Na zahtjev monitora, oditora, IRB/IEC ili regulatornog organa, ispitivač/ustanova treba da im stavi na raspolaganje i omogućiti direktan pristup svim traženim zapisima u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

2.13. Izvještaji

Po završetku kliničkog ispitivanja, ispitivač, kada je primjenjivo, o tome treba da obavijesti ustanovu. Ispitivač/ustanova treba da dostavi IRB/IEC rezime rezultata ispitivanja i, ako je primjenjivo, regulatornom(im) organu sa svim potrebnim izvještajima.

3. SPONZOR

Odgovornost sponzora podrazumijeva primjenu pristupa proporcionalnih riziku kako bi se obezbijedila prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i pouzdanost rezultata ispitivanja tokom životnog ciklusa kliničkog ispitivanja.

3.1. Dizajn ispitivanja

- 3.1.1. Prilikom planiranja kliničkog ispitivanja, sponzor treba da obezbijedi da je dostupno dovoljno podataka o bezbjednosti i efikasnosti (npr. iz pretkliničkih studija i/ili kliničkih ispitivanja i/ili izvora iz prakse) koji podržavaju izlaganje ljudi načinu primjene, doziranju, dužini trajanja ispitivanja i populaciju planiranu za učešće u ispitivanju.
- 3.1.2. Sponzori treba da inkorporiraju kvalitet u dizajn kliničkog ispitivanja tako što identifikuju faktore koji su kritični za kvalitet ispitivanja i upravljaju rizicima za te faktore.
- 3.1.3. Sponzori treba da uzmu u obzir sugestije različitih zainteresovanih strana, na primjer, zdravstvenih radnika i pacijenata, kako bi podržali planiranje razvoja i protokole kliničkih ispitivanja kako je opisano u ICH E8(R1) i kada pripremaju materijale za informisani pristanak i bilo koje druge informacije koje se odnose na učesnike.
- 3.1.4. Sponzor treba da obezbijedi da su svi aspekti kliničkog ispitivanja operativno izvodljivi i da izbjegava nepotrebnu složenost, procedure i prikupljanje podataka. Protokoli, sredstva za prikupljanje podataka i drugi operativni dokumenti treba da budu u skladu sa svrhom, jasni, koncizni i dosljedni. Sponzor ne treba da stavlja nepotrebno opterećenje na učesnike i ispitivače.

3.2. Resursi

Sponzor treba da obezbijedi da su na raspolaganju dovoljna sredstva za pravilno sprovođenje ispitivanja.

3.3. Alokacija aktivnosti

Prije nego što započne aktivnosti kliničkog ispitivanja, sponzor treba da odredi zaduženja i u skladu sa tim rasporedi svoje aktivnosti vezane za kliničko ispitivanje.

3.4. Kvalifikacija i obuka

Sponzor treba da koristi odgovarajuće kvalifikovana lica (npr. biostatističari, klinički farmakolozi, ljekari, stručnjaci za podatke/menadžeri podataka, oditori i monitori) kojima su dodijeljene aktivnosti tokom procesa kliničkog ispitivanja.

3.4.1. Medicinska ekspertiza

Sponzor treba da imenuje medicinsko osoblje koje će biti lako dostupno radi pojašnjenja specifičnih medicinskih pitanja ili problema u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

3.5. Finansiranje

Finansijski aspekti kliničkog ispitivanja se dokumentuju u sporazumu između sponzora i ispitivača/ustanove.

3.6. Ugovori

- 3.6.1. Ugovori koje je sklopio sponzor sa ispitivačem/ustanovom, pružaocima usluga i svim drugim stranama (npr. nezavisni komitet za monitoring podataka (eng. *independent data monitoring committee*, IDMC), komitet za odlučivanje) uključenim u kliničko ispitivanje treba da budu dokumentovani prije pokretanja aktivnosti.
- 3.6.2. Ugovore treba ažurirati kada je to potrebno da bi se prikazale značajne promjene u prenesenim aktivnostima.
- 3.6.3. Sponzor treba da zaključi ugovore sa ispitivačima/ustanovama i, gdje je primjenjivo, dobavljačima usluga o:
- (a) sprovođenju kliničkog ispitivanja u skladu sa odobrenim protokolom i u skladu sa GCP i važećim regulatornim zahtjevima;
 - (b) pridržavanju procedura za evidentiranje/izvještavanje podataka;
 - (c) čuvanju značajnih zapisa tokom propisanog perioda čuvanja u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima ili dok sponzor ne obavijesti ispitivača/ustanovu ili, gdje je primjenjivo, pružaoca usluga da ti zapisi više nisu potrebni, u zavisnosti od toga šta je duže;
 - (d) omogućavanju monitoringa i odita od strane sponzora, inspekcije od strane regulatornih organa (domaćih i stranih) i, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, razmatranje od strane IRB/IEC, uključujući obezbjeđivanje direktnog pristupa izvornim zapisima i objektima, uključujući i onih kod dobavljača usluga.
- 3.6.4. Sve aktivnosti sponzora u vezi sa ispitivanjem koje se prenose i preuzimaju od strane pružaoca usluga treba da budu dokumentovane u sporazumu. Sponzorove aktivnosti u vezi sa ispitivanjem koje nisu izričito prenijete na pružaoca usluga i koji ih ne preuzimaju, zadržava sponzor.
- 3.6.5. Sponzor treba da pruži informacije ispitivaču o bilo kom pružaocu usluga koje je imenovao sponzor za preduzimanje bilo kakve aktivnosti pod odgovornošću ispitivača. Odgovornost za takve aktivnosti ostaje na ispitivaču (vidjeti tačku 2.3.1 ovih smjernica).
- 3.6.6. Sponzor može da prenese bilo koju ili sve svoje aktivnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem na pružaoca usluga, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima; međutim, krajnja odgovornost za sponzorove aktivnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem, uključujući zaštitu prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i pouzdanost podataka tokom ispitivanja, leži na sponzoru. Svaki pružalac usluga angažovan za obavljanje aktivnosti kliničkog ispitivanja treba da implementira

odgovarajuće upravljanje kvalitetom i da izvještava sponzora o incidentima koji bi mogli da utiču na bezbjednost učesnika i/ili rezultate ispitivanja.

- 3.6.7. Sponzor je odgovoran za procjenu podobnosti i izbor pružaoca usluga kako bi obezbijedio da oni mogu adekvatno da obavljaju aktivnosti koje su mu prenijete. Sponzor treba da obezbijedi pružiocima usluga protokol kada je to potrebno, kao i sve druge dokumente potrebne za obavljanje njihovih aktivnosti.
- 3.6.8. Sponzor treba da ima pristup relevantnim informacijama (npr. SOP-ovi i mjerne performanse) pri izboru i nadzoru pružalaca usluga.
- 3.6.9. Sponzor treba da obezbijedi odgovarajući nadzor važnih aktivnosti u vezi sa ispitivanjem koje su prenijete na pružaoca usluga, uključujući aktivnosti koje pružalac usluga dalje podugovara.
- 3.6.10. Aktivnosti u vezi sa ispitivanjem koje obavljaju pružaoci usluga treba da se sprovedu u skladu sa relevantnim GCP zahtjevima, što se može postići postojećim procesima sistema upravljanja kvalitetom pružaoca usluga koji nijesu specifično dizajnirani da budu usaglašeni sa GCP, ali su pogodni za ovu svrhu u kontekstu kliničkog ispitivanja.
- 3.6.11. Kliničko ispitivanje može da ima jednog ili više sponzora kada je to dozvoljeno u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. U ispitivanjima sa više od jednog sponzora, sponzori treba da imaju dokumentovani sporazum koji utvrđuje njihove odgovornosti, u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima i/ili praksom. Kada dokumentovani sporazum ne precizira kojem sponzoru se pripisuje određena odgovornost, ta odgovornost leži na svim sponzorima.

3.7. Izbor ispitivača

- 3.7.1. Sponzor je odgovoran za izbor ispitivača/ustanove. Svaki ispitivač treba da bude kvalifikovan obrazovanjem, obukom i iskustvom i treba da dokaže da ima adekvatne resurse i resurse za pravilno sprovođenje kliničkog ispitivanja. U slučaju kada se u multicentričnim kliničkim ispitivanjima imenuje koordinacioni komitet i/ili ispitivač(i) koordinator, njihova organizacija i/ili izbor su odgovornost sponzora, a njihove uloge i odgovornosti treba dokumentovati prije njihovog uključivanja u ispitivanje.
- 3.7.2. Sponzor treba da obezbijedi potencijalnom ispitivaču/ustanovi protokol i ažurnu Brošuru za ispitivača, kao i dovoljno vremena za pregled protokola i datih informacija.

3.8. Komunikacija sa IRB/IEC i regulatornim organom(ima)

- 3.8.1. Obavještenje/podnošenje zahtjeva regulatornom organu(ima)

U skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, prije početka kliničkog(ih) ispitivanja, sponzor (ili sponzor i ispitivač) treba da podnese sve zahtijevane prijave regulatornom organu(ima) radi razmatranja, prihvatanja i/ili dozvole za početak kliničkog ispitivanja. Svako obavještenje/podnošenje zahtjeva treba da bude datirano i da sadrži dovoljno informacija za identifikaciju protokola.

3.8.2. Potvrda razmatranja od strane IRB/IEC

- (a) Kada se upućuje na podnošenje zahtjeva IRB/IEC-u, to može učiniti ispitivač/ustanova ili sponzor u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima (pogledati tačku 1.1 ovih smjernica).
- (b) Sponzor treba da obezbijedi da mu se dostavlja sledeće:
 - (i) naziv i adresa relevantnog IRB/IEC, kao i:
 - (aa) izjava da je IRB/IEC organizovan i da funkcioniše u skladu sa GCP i važećim regulatornim zahtjevima;
 - (bb) dokumentovano inicijalno i naknadno IRB/IEC odobrenje/pozitivno mišljenje, kao i svaki prekid kliničkog ispitivanja ili suspenzija odobrenja/pozitivnog mišljenja.

3.9. Nadzor od strane sponzora

- 3.9.1. Sponzor treba da obezbijedi da su dizajn i sprovođenje kliničkog ispitivanja, preduzeti procesi i generisane informacije i podaci dovoljnog kvaliteta kako bi se obezbijedili pouzdani rezultati ispitivanja, bezbjednost učesnika i donošenje odgovarajućih odluka.
- 3.9.2. Sponzor treba da obezbijedi da se proces kliničkog ispitivanja sprovodi u skladu sa protokolom ispitivanja i povezanim dokumentima, kao i sa važećim regulatornim zahtjevima i etičkim standardima.
- 3.9.3. Sponzor treba da odredi neophodne kriterijume specifične za ispitivanje za klasifikaciju odstupanja od protokola kao važnih. Značajna odstupanja od protokola predstavljaju odstupanja koja mogu značajno uticati na kompletnost, tačnost i/ili pouzdanost podataka iz ispitivanja ili koja mogu značajno uticati na prava, bezbjednost ili dobrobit učesnika.
- 3.9.4. Odluke u vezi sa ispitivanjem treba na odgovarajući način procenjivati u pogledu njihovog uticaja na prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i pouzdanost rezultata ispitivanja. Rizicima u vezi sa takvim odlukama treba na odgovarajući način upravljati tokom planiranja, vođenja i izveštavanja o ispitivanju.
- 3.9.5. Opseg i obim mjera nadzora treba da budu u skladu sa svrhom nadzora i prilagođeni složenosti i rizicima povezanim sa ispitivanjem. Izbor i nadzor ispitivača i pružalaca usluga su osnovne karakteristike procesa nadzora. Nadzor od strane sponzora uključuje obezbjeđenje kvaliteta i kontrolu kvaliteta procesa koji se odnose na aktivnosti ispitivača i pružalaca usluga u vezi sa ispitivanjem.
- 3.9.6. Sponzor treba da obezbijedi odgovarajuće i blagovremene odgovore na otvorena pitanja kako bi omogućio sprovođenje odgovarajućih aktivnosti na vrijeme.
- 3.9.7. Sponzor može da razmotri formiranje IDMC koji će periodično da procenjuje napredovanje sprovođenja kliničkog ispitivanja, uključujući podatke o bezbjednosti i parametre praćenja efikasnosti, i koji će da preporuči sponzoru da li da nastavi, modifikuje ili zaustavi ispitivanje.

- 3.9.8. Kada je odgovarajuće, sponzori mogu takođe da formiraju komitete za procjenu/odlučivanje o parametrima praćenja u određenim ispitivanjima koji bi razmotrili parametre praćenja prijavljene od strane ispitivača kako bi utvrdili da li ovi parametri ispunjavaju kriterijume određene protokolom. Da bi se subjektivnost svela na minimum, članovi ovih komiteta kada vrše svoju procjenu obično nemaju saznanja o dodijeljenim terapijama, bez obzira na to da li se ispitivanje samo po sebi sprovodi kao slijepo.
- 3.9.9. Komiteti osnovani u svrhe koje mogu uticati na bezbjednost učesnika ili pouzdanost rezultata ispitivanja treba u svom sastavu da imaju članove sa relevantnom stručnošću i koji nemaju sukob interesa, i treba da imaju pisane operativne procedure (npr. poslovničke/statute) i da dokumentuju svoje odluke.

3.10. Upravljanje kvalitetom

Sponzor treba da implementira odgovarajući sistem upravljanja kvalitetom u svim fazama kliničkog ispitivanja. Upravljanje kvalitetom uključuje dizajniranje i implementaciju efikasnih protokola kliničkih ispitivanja, sredstva i procedure za sprovođenje ispitivanja (uključujući prikupljanje i rukovanje podacima), kako bi se obezbijedila zaštita prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i pouzdanost rezultata ispitivanja. Sponzor treba da uspostavi sistem upravljanja kvalitetom koji je srazmjeran riziku, koji podrazumijeva implementaciju kvaliteta u dizajn kliničkog ispitivanja (kvalitet kroz dizajn) i identifikaciju onih faktora koji mogu da imaju značajan uticaj na prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i pouzdanost rezultata (tj. faktori kritični za kvalitet kao što je opisano u ICH E8(R1)). U izvještaju o kliničkom ispitivanju sponzor treba da opiše pristup upravljanja kvalitetom koji je implementiran u ispitivanje (vidjeti ICH E3 Struktura i sadržaj izvještaja o kliničkim studijama).

3.10.1. Upravljanje rizikom

U nastavku je opisan srazmjeran pristup identifikaciji i upravljanju rizikom:

3.10.1.1. Identifikacija rizika

Prije početka ispitivanja i tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja sponzor treba da identifikuje rizike koji mogu imati značajan uticaj na kritične faktore kvaliteta. Rizike treba razmotriti kroz procese i sisteme, uključujući kompjuterizovane sisteme, koji se koriste u kliničkom ispitivanju (npr. dizajn ispitivanja, odabir učesnika, proces davanja informisanog pristanka, randomizacija, maskiranje, upotreba ispitivanog lijeka, rukovanje podacima i aktivnosti pružaoca usluga).

3.10.1.2. Procjena rizika

Sponzor treba da procijeni identifikovane rizike i postojeće kontrole da bi ublažio rizik uzimajući u obzir:

- (a) vjerovatnoću nastanka štete/opasnosti;
- (b) opseg u kojem bi se takva šteta/opasnost mogla otkriti;
- (c) uticaj takve štete/opasnosti na zaštitu učesnika i pouzdanost rezultata ispitivanja.

3.10.1.3. Kontrola rizika

Kontrola rizika treba da bude proporcionalna značaju uticaja rizika na prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i pouzdanost rezultata ispitivanja. Aktivnosti za smanjenje rizika mogu biti uključene, na primjer, kroz dizajn i implementaciju protokola, planove monitoringa, ugovore između strana koji definišu uloge i odgovornosti, i kroz obuku.

Gdje je relevantno, sponzor treba da postavi unapred određene granice prihvatljivosti za kritične faktore kvaliteta (npr. granice tolerancije kvaliteta na nivou kliničkog ispitivanja) kako bi podržao kontrolu rizika. Ove unaprijed specificirane granice odražavaju limite koji kada se prekorače mogu uticati na bezbjednost učesnika ili pouzdanost rezultata ispitivanja. Kada se otkrije odstupanje izvan ovih granica, treba izvršiti procjenu da bi se utvrdilo da li postoji mogući sistemski problem i da li je potrebno preduzeti akciju.

3.10.1.4. Komunikacija o riziku

Sponzor treba da dokumentuje i komunicira o identifikovanim rizicima i aktivnostima za njihovo smanjenje, ako je primjenjivo, sa onima koji su uključeni u preduzimanje akcija ili su pogođeni takvim aktivnostima. Komunikacija takođe olakšava procjenu rizika i kontinuirano poboljšanje tokom kliničkog ispitivanja.

3.10.1.5. Razmatranje rizika

Sponzor treba periodično da preispituje mjere kontrole rizika kako bi utvrdio da li sprovedene aktivnosti upravljanja kvalitetom ostaju djelotvorne i relevantne, uzimajući u obzir nova znanja i iskustvo. Po potrebi mogu da se primijene dodatne mjere kontrole rizika.

3.10.1.6. Izvještavanje o riziku

U izvještaju o kliničkom ispitivanju sponzor treba da sumira i izvijesti o važnim pitanjima kvaliteta (uključujući slučajeve u kojima su granice prihvatljivosti prekoračene, kao što je detaljno opisano u tački 3.10.1.3 ovih smjernica) kao i o preduzetim korektivnim mjerama i da ih dokumentuje u izvještaju (vidjeti ICH E3).

3.11. Obezbjedenje kvaliteta i kontrola kvaliteta

Sponzor je odgovoran za uspostavljanje, implementaciju i održavanje odgovarajućih sistema obezbjeđenja kvaliteta i kontrole kvaliteta i pisanih procedura kako bi se obezbjedilo da se ispitivanja sprovode i podaci generišu, evidentiraju i izvještavaju u skladu sa protokolom, GCP i važećim regulatornim zahtjevima.

3.11.1. Obezbjedenje kvaliteta

Obezbjedenje kvaliteta treba da se primjenjuje tokom cijelog kliničkog ispitivanja i podrazumijeva primjenu strategija zasnovanih na riziku kako bi se identifikovali potencijalni ili stvarni uzroci ozbiljne neusaglašenosti sa protokolom, GCP smjernicama i/ili važećim regulatornim zahtjevima i kako bi se omogućile korektivne i preventivne mjere.

3.11.2. Odit

Kada se vrše, oditi treba da se sprovode na način koji je proporcionalan rizicima povezanim sa sprovođenjem kliničkog ispitivanja (vidjeti tačku 3.10.1.1 ovih smjernica).

Svrha odita od strane sponzora, koji se vrši nezavisno i odvojeno od rutinskog monitoringa ili aktivnosti kontrole kvaliteta, je da se procijeni da li su procesi uspostavljeni za upravljanje i sprovođenje ispitivanja odgovarajući za obezbjeđenje usaglašenosti sa protokolom, GCP smjernicama i važećim regulatornim zahtjevima.

3.11.2.1. Izbor i kvalifikacija oditora

- (a) Sponzor treba da imenuje lica koja su nezavisna od kliničkog ispitivanja/procesa koji se procjenjuju tokom odita.
- (b) Sponzor treba da obezbijedi da su oditori kvalifikovani obukom i iskustvom za pravilno sprovođenje odita.

3.11.2.2. Procedure odita

- (a) Sponzor treba da obezbijedi da se odit kliničkih ispitivanja/procesa sprovodi u skladu sa pisanim procedurama sponzora o tome šta je predmet odita, način odita (tj. na licu mjesta i/ili na daljinu), učestalost odita i forma i sadržaj izvještaja odita.
- (b) Sponzorov plan odita, program i procedure za odit kliničkog ispitivanja treba da se rukovode, na primjer, značajem ispitivanja za podneske regulatornim organima, brojem učesnika, vrstom i složenošću ispitivanja, nivoom rizika za učesnike i bilo kojim identifikovanim problemom(ima).
- (c) Zapažanja i nalazi oditora(a) treba da budu dokumentovani.
- (d) Da bi se zaštitila nezavisnost i značaj funkcije odita, regulatorni organi ne treba rutinski da zahtijevaju izvještaje odita. Regulatorni organ može da traži uvid u izvještaj odita od slučaja do slučaja (tj. kada postoje dokazi ili sumnja o ozbiljnoj neusaglašenosti sa GCP ili u toku pravnog postupka).
- (e) Kada je to propisano regulatornim zahtjevima, sponzor treba da obezbijedi sertifikat odita.

3.11.3. Kontrola kvaliteta

Kontrolu kvaliteta treba primijeniti korišćenjem pristupa zasnovanog na riziku u svakoj fazi rukovanja podacima kako bi se obezbjedilo da su podaci pouzdani i da

su pravilno obrađeni. U okviru kliničkih ispitivanja, procesi monitoringa i upravljanja podacima su glavne aktivnosti kontrole kvaliteta. Gdje je odgovarajuće, aktivnosti kontrole kvaliteta mogu se primijeniti i na objekte van mjesta kliničkog ispitivanja (npr. objekte u kojima se vrši centralizovano očitavanje snimaka).

3.11.4. Monitoring

Cilj monitoringa je da se obezbijede prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i pouzdanost rezultata ispitivanja kako sprovođenje kliničkog ispitivanja napreduje. Monitoring je jedna od glavnih aktivnosti kontrole kvaliteta.

Monitoring obuhvata širok spektar aktivnosti uključujući, ali ne ograničavajući se na, komunikaciju sa mjestima kliničkog ispitivanja, verifikaciju kvalifikacija ispitivača i članova ispitivačkog tima i resurse mjesta kliničkog ispitivanja, obuku i pregled dokumenata i informacija o ispitivanju, koristeći niz pristupa uključujući pregled izvornih podataka, verifikaciju izvornih podataka, analitiku podataka i posjete u ustanovama/institucijama u kojima se sprovode aktivnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem. Neke od ovih aktivnosti monitoringa (npr. centralizovani monitoring) mogu da se sprovode različitim metodama i od strane lica sa različitim zaduženjima (npr. stručnjak za podatke). Međutim, monitoring treba da obavljaju lica koja nijesu uključena u sprovođenje kliničkog ispitivanja na mjestu koje je predmet monitoringa. Pristup monitoringa treba da obuhvata aktivnosti i usluge koje se sprovode, uključujući decentralizovanu organizaciju kliničkog ispitivanja, i da bude uključen u plan monitoringa. Monitori i drugo osoblje uključeno u kliničko ispitivanje treba da se pridržavaju zahtjeva za zaštitu podataka i povjerljivosti u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, politikom ustanove i utvrđenim standardima bezbjednosti podataka.

Monitoring može uključivati monitoring mjesta kliničkog ispitivanja (izvršen na licu mjesta i/ili na daljinu) i centralizovani monitoring, u zavisnosti od strategije monitoringa i dizajna kliničkog ispitivanja.

Sponzor treba da odredi odgovarajući obim i prirodu monitoringa na osnovu identifikovanih rizika uzimajući u obzir faktore kao što su cilj, svrha, dizajn, složenost, maskiranje, broj učesnika, ispitivani lijek, trenutno znanje o bezbjednosnom profilu i parametri praćenja.

3.11.4.1. Monitoring mjesta kliničkog ispitivanja

- (a) Monitoring može da se vrši u vezi sa aktivnostima kliničkog ispitivanja na mjestima kliničkog ispitivanja (uključujući njihove apoteke i lokalne laboratorije, kako je odgovarajuće). Učestalost aktivnosti monitoringa takođe treba da se odredi na osnovu identifikovanih rizika. Aktivnosti monitoringa i njihova učestalost treba da budu modifikovane u skladu sa stečenim znanjem.
- (b) Ova vrsta monitoringa može da se obavlja na licu mjesta i/ili na daljinu u zavisnosti od prirode aktivnosti i njenih ciljeva.

- (c) Monitoring može da uključi daljinski i bezbjedan, direktan pristup samo na uvid u izvorne zapise, druga sredstva za prikupljanje podataka i osnovne sisteme za čuvanje zapisa.

3.11.4.2. Centralizovani monitoring

- (a) Centralizovani monitoring je procjena prikupljenih podataka, koju blagovremeno obavljaju kvalifikovana i obučena lica sponzora (npr. medicinski monitor, stručnjak za podatke/menadžer podataka, biostatističar).
- (b) Procesi centralizovanog monitoringa pružaju dodatne mogućnosti praćenja koje mogu dopuniti i smanjiti obim i/ili učestalost monitoringa na mjestu kliničkog ispitivanja ili se može koristiti samostalno. Korišćenje centralizovane analitike podataka može pomoći u identifikaciji sistemskih problema ili problema specifičnih za mjesto kliničkog ispitivanja, uključujući neusaglašenost sa protokolom i potencijalno nepouzdanе podatke.
- (c) Centralizovani monitoring može da se koristi za izbor mjesta kliničkog ispitivanja i/ili procesa za ciljani monitoring na mjestu kliničkog ispitivanja.

3.11.4.3. Plan monitoringa

Sponzor treba da uspostavi plan monitoringa koji je prilagođen identifikovanim potencijalnim bezbjednosnim rizicima, rizicima po kvalitet podataka i/ili drugim rizicima po pouzdanost rezultata ispitivanja. Posebna pažnja treba da se obrati na procedure relevantne za bezbjednost učesnika i parametre praćenja. Plan treba da opiše strategiju monitoringa, aktivnosti monitoringa svih uključenih strana, različite metode i sredstva monitoringa koji će se koristiti, kao i obrazloženje za njihovu upotrebu. Strategija monitoringa treba da obezbijedi odgovarajući nadzor nad sprovođenjem ispitivanja i da uzme u obzir mogućnosti mjesta kliničkog ispitivanja i potencijalno opterećenje. Plan treba da bude fokusiran na aspekte koji su kritični za kvalitet. Plan monitoringa treba da upućuje na primjenjive politike i procedure sponzora. Planom monitoringa treba da bude obuhvaćen monitoring važnih podataka i procesa (npr. onih koji se odnose na primarne parametre praćenja i ključne sekundarne parametre praćenja i procese koji treba da osiguraju bezbjednost učesnika) koji se obavljaju van mjesta kliničkog ispitivanja (npr. postrojenja za centralizovano očitavanje snimaka, centralne laboratorije).

3.11.4.4. Procedure monitoringa

Lica koja vrše monitoring treba da poštuju sponzorov plan monitoringa i primjenjive procedure monitoringa.

3.11.4.5. Aktivnosti monitoringa

Monitoring u skladu sa zahtjevima sponzora i planom monitoringa generalno treba da obuhvata sljedeće aktivnosti tokom životnog ciklusa kliničkog ispitivanja, kada je primjenjivo.

3.11.4.5.1. Komunikacija sa stranama uključenim u sprovođenje ispitivanja

- (a) Uspostavljanje i održavanje linije komunikacije između sponzora i ispitivača i drugih strana i pojedinaca uključenih u sprovođenje kliničkog ispitivanja (npr. aktivnosti koje se obavljaju centralizovano). Generalno, svako mjesto kliničkog ispitivanja treba da ima dodijeljenog monitora kao kontaktnu tačku.
- (b) Informisanje ispitivača ili drugih strana i pojedinaca uključenih u sprovođenje kliničkog ispitivanja o relevantnim odstupanjima od protokola, GCP smjernica i važećih regulatornih zahtjeva i, ako je potrebno, preduzimanje odgovarajućih mjera osmišljenih za sprečavanje ponavljanja otkrivenih odstupanja. Važna odstupanja treba da budu istaknuta i njihovo rješavanje treba da bude u fokusu za rješavanje kako je odgovarajuće.
- (c) Informisanje ispitivača ili drugih strana i pojedinaca uključenih u sprovođenje ispitivanja o greškama ili propustima pri upisivanju u izvornim zapisima i/ili sredstvima za prikupljanje podataka i obezbjeđivanje da se ispravke, dopune ili brisanja izvrše na odgovarajući način, datiraju i objasne (ako je potrebno), kao i da je odobrenje promjene pravilno dokumentovano.
- (d) Radnje koje se preduzimaju u vezi sa odstupanjima, greškama ili propustima treba da budu srazmjerne njihovoj važnosti.

3.11.4.5.2. Izbor mjesta kliničkog ispitivanja, pokretanje, upravljanje i zatvaranje

- (a) Izbor mjesta kliničkog ispitivanja i potvrđivanje da ispitivač i pojedinci ili strane uključene u sprovođenje kliničkog ispitivanja imaju adekvatne kvalifikacije, resurse (vidjeti tačke 2.1, 2.2 i 3.7) i objekte, uključujući laboratorije, opremu i osoblje na mjestu kliničkog ispitivanja, za bezbjedno i pravilno sprovođenje ispitivanja.
- (b) Potvrđivanje, uzimajući u obzir njihove delegirane aktivnosti i iskustvo, da su ispitivač, članovi ispitivačkog tima i druge strane i pojedinci uključeni u sprovođenje ispitivanja adekvatno informisani o kliničkom ispitivanju i da poštuju trenutno odobreni protokol i druge dokumente u vezi sa protokolom, kao što je važeća Brošura za ispitivača i relevantne informacije u vezi sa ispitivanim lijekom.
- (c) Potvrđivanje da ispitivač vodi osnovne zapise (vidjeti Dodatak C ovih smjernica).
- (d) Potvrđivanje da je od učesnika na mjestu kliničkog ispitivanja informisani pristanak dobijen prije početka učešća u ispitivanju (vidjeti tačku 2.8 ovih smjernica).
- (e) Utvrđivanje da li su neželjeni događaji na odgovarajući način prijavljeni u vremenskim rokovima koje zahtijevaju protokol, GCP i primjenjivi regulatorni zahtjevi.
- (f) Potvrđivanje zahtjeva protokola u pogledu izvornih zapisa i lokacija takvih podataka na mjestu kliničkog ispitivanja.
- (g) Provjera da se maskiranje održava, gdje je primjenjivo.
- (h) Pregled i izvještavanje o stepenu regrutovanja i zadržavanja učesnika.

- (i) Potvrđivanje da ispitivač dostavlja potrebne izvještaje, obavještenja ili druge informacije u skladu sa protokolom i procedurama kliničkog ispitivanja.
- (j) Potvrđivanje aranžmana za čuvanje osnovnih i konačni obračun utroška ispitivanog lijeka (npr. vraćanje i uništavanje ili alternativno odlaganje, ako je potrebno) prilikom zatvaranja mjesta kliničkog ispitivanja.

3.11.4.5.3. Monitoring rukovanja ispitivanim lijekom

- (a) Potvrđivanje, za ispitivani lijek(e):
 - (i) da su uslovi skladištenja prihvatljivi i u skladu sa zahtjevima za skladištenje navedenim u protokolu ili drugim relevantnim dokumentima;
 - (ii) da su zalihe ispitivanog lijeka dovoljne tokom trajanja ispitivanja i da se koriste tokom utvrđenog roka trajanja;
 - (iii) da se ispravni ispitivani lijek(i) isporučuju samo učesnicima koji ispunjavaju uslove da ga upotrebljavaju u dozama određenim protokolom i, gdje je prikladno, u skladu sa procedurama randomizacije;
 - (iv) da se učesnicima, ispitivaču, članovima ispitivačkog tima i drugim relevantnim stranama i pojedincima uključenim u sprovođenje kliničkog ispitivanja daju neophodna uputstva o pravilnom skladištenju, korišćenju, rukovanju, vraćanju i uništavanju, ili alternativnom odlaganju ispitivanog(ih) lijeka(ljekova);
 - (v) da se prijem, skladištenje, upotreba, rukovanje, vraćanje i uništavanje ili alternativno odlaganje ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) kontrolišu i dokumentuju na adekvatan način;
 - (vi) da je odlaganje neiskorišćenih ispitivanih lijekova u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima i u skladu sa zahtjevima sponzora;
 - (vii) kada se za ispitivanje isporučuje i koristi lijek dostupan na tržištu u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, neka od prethodno navedenih razmatranja možda neće biti primjenjiva.

3.11.4.5.4. Monitoring podataka o kliničkim ispitivanjima

- (a) Potvrđivanje da ispitivač uključuje u kliničko ispitivanje samo odgovarajuće učesnike.
- (b) Provjera tačnosti, potpunosti i dosljednosti prijavljenih podataka o ispitivanju u odnosu na izvorne zapise i druge zapise u vezi sa ispitivanjem i da li su oni blagovremeno prijavljeni. Ovo se može uraditi pomoću statistički kontrolisanog uzorkovanja, kako je odgovarajuće. U skladu sa rezultatima prethodnih monitoringa ili drugim pokazateljima nedovoljnog kvaliteta podataka može se ukazati potreba prilagođavanja veličine uzorka i vrste podataka ili zapisa. Monitoring treba da:
 - (i) potvrdi da su podaci zahtijevani protokolom i u planu monitoringa identifikovani kao podaci veće kritičnosti u skladu sa izvorom;

- (ii) (ii) identifikuje podatke koji nedostaju, nekonzistentne podatke, podatke koji odstupaju od trenda, neočekivani nedostatak varijabilnosti i odstupanja od protokola;
- (iii) ispita trendove podataka, kao što su opseg, konzistentnost i varijabilnost podataka unutar i između mjesta kliničkog ispitivanja;
- (c) identifikovanje značajnih grešaka u prikupljanju podataka i izvještavanju na mjestu kliničkog ispitivanja ili na drugim lokacijama, potencijalnu manipulaciju podacima i probleme sa integritetom podataka.

3.11.4.6. Izvještaj o monitoringu

- (a) Izvještaji o aktivnostima monitoringa treba da sadrže sažetak onoga što je pregledano, opis značajnih nalaza, zaključaka i radnji potrebnih za rješavanje odstupanja i kontrolu njihovog rješavanja, uključujući i one nedostatke iz prethodnih izvještaja koji nijesu riješeni. Zahtjevi izvještaja o monitoringu (uključujući njihov sadržaj i učestalost) treba da budu opisani u procedurama sponzora.
- (b) Izvještaji o monitoringu na mjestu kliničkog ispitivanja i/ili centralizovanog monitoringa treba da se dostavljaju odgovarajućem osoblju sponzora kako je opisano u procedurama sponzora, na vrijeme za razmatranje i praćenje.
- (c) Kada je potrebno, izvještaj treba da opiše nalaze koji zahtijevaju brzu akciju i rješenje. Sponzor treba da odluči o odgovarajućim radnjama koje treba preduzeti, a ove odluke i rezultate preduzetih radnji, kada je potrebno, treba da budu zabilježene.

3.12. Neusaglašenost

- 3.12.1. U slučaju neusaglašenosti sa protokolom, SOP, GCP smjernicama i/ili primjenjivim regulatornim zahtjevima od strane ispitivača/ustanove ili člana(ova) osoblja sponzora, sponzor treba da preduzme odgovarajuće i proporcionalne mjere kako bi se obezbijedila usaglašenost.
- 3.12.2. Ako se otkrije neusaglašenost koja značajno utiče ili može značajno da utiče na prava, bezbjednost ili dobrobit učesnika ili na pouzdanost rezultata ispitivanja, sponzor treba da izvrši analizu osnovnog uzroka, sprovede odgovarajuće korektivne i preventivne mjere i potvrdi njihovu adekvatnost, osim ako nije drugačije opravdano. Kada sponzor identifikuje probleme koji će vjerovatno značajno uticati na prava, bezbjednost ili dobrobit učesnika ili na pouzdanost rezultata ispitivanja (tj. ozbiljna neusaglašenost), sponzor treba da obavijesti regulatorni organ i/ili IRB/IEC, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, i/ili ispitivača, kako je odgovarajuće.
- 3.12.3. Ako se otkrije suštinska neusaglašenost kod ispitivača/ustanove ili pružaoca usluga koja i dalje postoji uprkos naporima da se koriguje, sponzor treba da razmotri prekid učešća ispitivača/ustanove ili pružaoca usluga u kliničkom ispitivanju. U ovim okolnostima, sponzor treba odmah da obavijesti regulatorni organ i IRB/IEC o ozbiljnoj neusaglašenosti, kako je odgovarajuće, i da preduzme mjere da se minimizira uticaj na učesnike i pouzdanost rezultata.

3.13. Procjena bezbjednosti i izvještavanje

Sponzor je odgovoran za tekuću procjenu bezbjednosti ispitivanog(ih) lijeka(ljekova). Brošura za ispitivača ili, gdje je primjenjivo, aktuelne naučne informacije kao što je brošura sa osnovnim informacijama o lijeku, čine osnovu za procjenu bezbjednosti i izvještavanje o kliničkom ispitivanju. Za dalje informacije pogledati Dodatak A ovih smjernica.

3.13.1. Razmatranje informacija o bezbjednosti od strane sponzora

Sponzor treba da prikupi, kako je odgovarajuće, i blagovremeno razmotri relevantne informacije o bezbjednosti. Ovo podrazumijeva razmatranje svih prijavljenih neželjenih medicinskih događaja koji su se javili kod učesnika prije primjene ispitivanog lijeka (npr. tokom skrininga). Ovo može dovesti do ažuriranja protokola, Brošure za ispitivača, materijala za informisani pristanak i srodnih dokumenata.

Sponzor treba da razmatri dostupne informacije o bezbjednosti kako bi procijenio da li postoje novi podaci koji mogu uticati na volju učesnika da nastavi učešće u ispitivanju, imati uticaj na sprovođenje ispitivanja, ili promijeniti odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC i/ili regulatornog(ih) organa, kako je primjenjivo. Bilo koju informaciju ove prirode treba blagovremeno saopštiti učesnicima, ispitivaču, IRB/IEC i regulatornim organima, kako je primjenjivo.

3.13.2. Izvještavanje o bezbjednosti

- (a) Sponzor treba da podnese regulatornom organu ažurirane informacije o bezbjednosti i periodične izvještaje, uključujući izmjene u Brošuri za ispitivača, u skladu sa primjenjivim regulatornim zahtjevima.
- (b) U skladu sa važećim regulatornim zahtjevima i sa ICH E2A Upravljanje podacima o kliničkoj bezbjednosti: definicije i standardi za ubrzano izvještavanje, sponzor treba da ubrza prijavljivanje regulatornom organu svih sumnjivih, neočekivanih i ozbiljnih neželjenih reakcija (tj. SUSAR).
- (c) Izvještavanje o bezbjednosti regulatornim organima treba da se sprovodi procjenom očekivanosti reakcije u odnosu na relevantne informacije o lijeku (npr. referentne informacije o bezbjednosti (RSI) sadržane u Brošuri za ispitivača ili alternativnim dokumentima) u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Za više informacija o RSI pogledati Izvještaj o ažuriranju bezbjednosti tokom razvoja ICH E2F.
- (d) Izvještavanje o SUSAR ispitivaču(ima)/ustanovi(ama) i IRB/IEC treba da se obavlja na način koji odražava hitnost potrebne akcije, treba da uzme u obzir razvoj znanja o bezbjednosnom profilu lijeka i treba da se obavlja u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. U nekim regionima je prikladno periodično izvještavanje putem liste pojedinačnih slučajeva (eng. *line listing*) izvještavanja sa opštom procjenom bezbjednosti.
- (e) Hitna pitanja o bezbjednosti koja zahtijevaju hitan oprez ili akciju treba da se prijavljuju IRB/IEC i/ili regulatornim organima i ispitivačima bez nepotrebnog odlaganja i u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- (f) Alternativni načini izvještavanja o bezbjednosti regulatornim organima, IRB/IEC i ispitivačima, kao i za izvještavanje sponzora od strane ispitivača

treba da budu unaprijed dogovoreni sa regulatornim organom i, ako je primjenjivo, IRB/IEC, i opisani u protokolu kliničkog ispitivanja (npr. SAE – koji se smatraju parametrima praćenja efikasnosti i bezbjednosti i koje neće usloviti demaskiranje i ubrzano izvještavanje; vidjeti ICH E2A). Pogledati ICH E19 Selektivni pristup prikupljanju podataka o bezbjednosti u specifičnim kliničkim ispitivanjima prije odobrenja ili poslije odobrenja u kasnoj fazi.

3.13.3. Postupanje u slučaju neposredne opasnosti

Sponzor treba da preduzme hitne mjere kako bi riješio neposredne opasnosti za učesnike. Sponzor treba da utvrdi uzroke opasnosti i na osnovu toga preduzme odgovarajuće korektivne mjere.

Sponzor treba da razmotri da li su potrebne izmjene protokola kao odgovor na neposrednu opasnost. Informaciju o neposrednoj opasnosti, ako je potrebno, i svaku posljedičnu izmjenu protokola, ispitivač/ustanova ili sponzor treba da prijavi IRB/IEC i/ili regulatornim organima/tijelima (u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima).

3.14. Osiguranje/obeštećenje/naknada učesnicima i ispitivačima

3.14.1. Ako je to zahtijevano primjenjivim regulatornim zahtjevima, sponzor treba da obezbijedi osiguranje ili obeštećenje (pravno i finansijsko pokriće) ispitivaču/ustanovi za potraživanja koja proističu iz kliničkog ispitivanja, osim za zahtjeve koji proističu iz pogrešnog liječenja i/ili nemara.

3.14.2. Politike i procedure sponzora treba da obuhvate troškove liječenja učesnika u slučajevima nastalim u vezi sa ispitivanjem u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

3.14.3. Pristup obeštećenju učesnika treba da bude u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

3.15. Ispitivani lijek(i)

3.15.1. Informacije o ispitivanom lijeku

Sponzor treba da obezbijedi da se Brošura za ispitivača razvija i ažurira kada postanu dostupne nove suštinske informacije o ispitivanom lijeku. Alternativno, za registrovane lijekove, sponzor treba da identifikuje osnovne informacije o lijeku koje će se koristiti u ispitivanju (vidjeti Dodatak A, tačka A.1.1).

3.15.2. Proizvodnja, pakovanje, obilježavanje i šifriranje ispitivanih lijekova

(a) Sponzor treba da obezbijedi da ispitivani lijek (uključujući komparativne lijekove i placebo, kada je primjenjivo) bude okarakterisan u skladu sa fazom razvoja lijeka, da je proizveden u skladu sa primjenjivim GMP, da mu je dodijeljena šifra i da je obilježen na način koji štiti maskiranje, ako je

primjenjivo. Osim toga, obilježavanje treba da bude u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

- (b) Sponzor treba da odredi prihvatljive temperature skladištenja, uslove čuvanja (npr. zaštita od svjetlosti) i rok trajanja za ispitivani lijek(e), odgovarajuće tečnosti i procedure za rekonstituciju, i sredstva za primjenu lijeka, ako ih ima. Sponzor treba da obavijesti sve uključene strane (npr. monitore, ispitivače, farmaceute, menadžere skladišta) o ovim odrednicama.
- (c) Ispitivani lijek(i) treba da bude upakovan tako da se spriječi kontaminacija i neprihvatljivo oštećenje tokom transporta i skladištenja.
- (d) U slijepim ispitivanjima, sponzor treba da obezbijedi sljedeće:
 - (i) proces zaslijepljivanja pojedinaca, uključujući osoblje sponzora, učesnike, ispitivače i/ili članove ispitivačkog tima, kako je odgovarajuće, u pogledu identiteta ispitivanog lijeka i pripadnosti učesnika terapijskoj grupi, kao i proces za sprečavanje i otkrivanje neprikladnog ukidanja zaslijepljenosti;
 - (ii) proceduru i mehanizam koji dozvoljavaju ispitivaču da brzo otkrije šifru lijeka u slučaju hitne medicinske pomoći kada je demaskiranje neophodno, istovremeno štiteći identitet drugih učesnika u pogledu pripadnosti terapijskoj grupi;
 - (iii) mehanizam za zaštitu maskiranja u ispitivanju u kojem je pripadnost učesnika terapijskoj grupi otkrivena u svrhu izvještavanja o bezbjednosti regulatornim organima i/ili IRB/IEC, gdje je to prikladno.
- (e) U slučaju kada se tokom razvoja naprave suštinske izmjene formulacije ispitivanog lijeka (uključujući komparativni lijek(ljekove) i placebo, ako je primjenjivo), rezultati svih dodatnih studija formulisanog(ih) lijeka(ljekova) (npr. stabilnost, brzina rastvaranja, bioraspoloživost) potrebnih za procjenu da li ove promjene mogu značajno da promijene farmakokinetički profil lijeka treba da budu dostupni prije upotrebe nove formulacije u kliničkom ispitivanju.

3.15.3. Dostavljanje i rukovanje ispitivanim lijekom(ljekovima)

- (a) Sponzor je odgovoran za snabdijevanje ispitivača/ustanove ispitivanim lijekom(ljekovima). Kada je primjenjivo, sponzor može da isporuči ispitivani lijek(e) učesnicima u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Ispitivani lijek treba da bude isporučen nakon dobijanja potrebnog odobrenja/pozitivnog mišljenja od strane IRB/IEC i regulatornog(ih) organa za ispitivanje. Mogu se preduzeti različiti pristupi za isporuku i izdavanje, na primjer, uzimajući u obzir karakteristike ispitivanih lijekova, put i složenost primjene i nivo postojećeg znanja o bezbjednosnom profilu ispitivanog lijeka. Rukovanje ispitivanim lijekom treba da bude organizovano i sprovedeno u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, i treba da postoje zaštitne mjere kako bi se obezbijedio integritet lijeka, upotreba lijeka po protokolu i bezbjednost učesnika.

- (b) Sponzor treba da obezbijedi da su uputstva o rukovanju i skladištenju ispitivanih lijekova dostupna ispitivaču/ustanovi ili učesnicima. Procedure treba da razmatraju adekvatan i bezbjedan prijem, rukovanje, skladištenje, izdavanje, preuzimanje nekorišćenog lijeka od učesnika i vraćanje neiskorišćenog(ih) ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) sponzoru (ili alternativno odlaganje ako je to odobrio sponzor i u skladu sa primjenjivim(ih) regulatornim zahtjevima).
- (c) Sponzor treba da:
 - (i) blagovremeno obezbijedi potrebne količine ispitivanog lijeka ispitivaču(ima) ili, gdje je to prikladno, učesnicima u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima kako bi se izbjeglo bilo kakvo prekidanje kliničkog ispitivanja, kao i za nastavak liječenja učesnika;
 - (ii) vodi evidenciju koja dokumentuje identitet, isporuku, prijem, vraćanje i uništavanje ili alternativno odlaganje ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) (vidjeti Dodatak C ovih smjernica);
 - (iii) uspostavi proces za preuzimanje ispitivanih lijekova i dokumentovanje ovog preuzimanja (npr. za povlačenje lijekova sa nedostatkom, vraćanje i uništavanje ili alternativno odlaganje nakon završetka ispitivanja, ili za povraćaj lijekova sa isteklim rokom trajanja);
 - (iv) uspostavi proces za odlaganje neiskorišćenih ispitivanih lijekova i za dokumentovanje ovog odlaganja;
 - (v) preduzme korake kako bi se obezbjedilo da su ispitivani lijekovi stabilni tokom perioda upotrebe i da se koriste samo u okviru utvrđenog roka trajanja;
 - (vi) obezbijedi dovoljne količine ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) korišćenih u kliničkim ispitivanjima za naknadnu potvrdu specifikacije ukoliko to bude neophodno i da čuva zapise o analizi i karakteristikama uzoraka serije. Uzorke treba čuvati ili dok se ne završe analize podataka o kliničkom ispitivanju ili kako to zahtijevaju važeći regulatorni zahtjevi, šta god predstavlja duži period zadržavanja. Sponzor možda neće morati da čuva uzorke u ispitivanjima u kojima se kao ispitivani lijek koristi registrovani lijek nemodifikovan od izdavanja dozvole za stavljanje u promet u skladu sa lokalnim regulatornim zahtjevima. U ovoj situaciji, uzorke obično čuva proizvođač.

3.16. Podaci i zapisi

3.16.1. Rukovanje podacima

- (a) Sponzor treba da obezbijedi integritet i povjerljivost generisanih i obrađenih podataka.
- (b) Sponzor treba da implementira kontrolu kvaliteta u relevantnim fazama rukovanja podacima kako bi obezbjedio da su podaci dovoljnog kvaliteta za generisanje pouzdanih rezultata. Sponzor treba da fokusira aktivnosti obezbjeđenja kvaliteta i kontrole kvaliteta, uključujući pregled podataka, na podatke veće kritičnosti i relevantne meta podatke.

- (c) Sponzor treba da u protokolu unaprijed navede podatke koji se prikupljaju i način njihovog prikupljanja u protokolu (vidjeti Dodatak B ovih smjernica). Tamo gdje je potrebno, dodatni detalji, uključujući dijagram toka podataka, treba da budu navedeni u dokumentu koji se odnosi na protokol (npr. plan upravljanja podacima).
- (d) Sponzor treba da obezbijedi da sredstva za prikupljanje podataka odgovaraju svrsi i da su dizajnirani tako da obuhvate podatke koje zahtijeva protokol. Sredstva za prikupljanje podataka treba da budu validirana i spremna za upotrebu prije nego što počnu da se koriste u kliničkom ispitivanju.
- (e) Sponzor treba da obezbijedi da se implementiraju dokumentovani procesi kako bi se obezbijedio integritet podataka tokom cijelog životnog ciklusa podataka (vidjeti tačku 4.2).
- (f) Sponzor treba da sprovede mjere kako bi obezbijedio zaštitu maskiranja, ako postoji (npr. održavanje maskiranja tokom unosa i obrade podataka).
- (g) Sponzor treba da uvede procedure u kojima se opisuje ukidanje zaslijepljenosti, gdje je to primjenjivo; ovi opisi treba da sadrže sledeće informacije:
 - (i) Kome treba sa se ukine zaslijepljenost, u kojoj vremenskoj tački i za koju svrhu;
 - (ii) Ko treba da ostane zaslijepljen;
 - (iii) Zaštitne mjere za očuvanje zaslijepljenosti.
- (h) Sponzor treba da obezbijedi uputstva ispitivačima/ustanovama, pružaocima usluga i učesnicima, gdje je relevantno, o očekivanjima u vezi prikupljanja podataka, promjene podataka, zadržavanja podataka i čuvanja podataka.
- (i) Sponzor ne treba da mijenja podatke koje je unio ispitivač ili učesnici osim u slučaju kada je to opravdano, unaprijed dogovoreno od strane ispitivača i dokumentovano.
- (j) Na zahtjev ispitivača/učesnika sponzor treba da dozvoli ispravku grešaka u podacima, uključujući podatke koje su unijeli učesnici. Takve ispravke podataka treba da budu obrazložene i potkrepljene izvornim zapisima koji potiču iz vremena prvobitnog unosa.
- (k) Sponzor treba da obezbijedi da ispitivač ima blagovremen pristup podacima prikupljenim u skladu sa protokolom tokom kliničkog ispitivanja, uključujući relevantne podatke iz eksternih izvora (npr. podatke centralne laboratorije, centralizovano očitane snimke podataka i, ako je potrebno, ePRO podatke). Ovo omogućuje ispitivačima da donose odluke (npr. o podobnosti, liječenju, nastavku učešća u ispitivanju i brizi o bezbjednosti pojedinačnih učesnika) (vidjeti tačku 2.12.3 ovih smjernica). Sponzor ne treba da dijeli podatke koji mogu da demaskiraju kliničko ispitivanje za ispitivača i u protokolu treba da uključi odgovarajuće odredbe.
- (l) Sponzor ne treba da ima isključivu kontrolu nad podacima prikupljenim sredstvima za prikupljanje podataka kako bi se spriječile neprimjetne promjene.

- (m) Sponzor treba da obezbijedi da ispitivač ima pristup potrebnim podacima u svrhu njihovog čuvanja.
- (n) Sponzor treba da obezbijedi da ispitivač dobija uputstva o tome kako da upravlja sistemima, podacima i relevantnim metapodacima za učesnike za koje je odgovoran.
- (o) Sponzor treba da traži od ispitivača odobrenje za prijavljene podatke na unaprijed određenim suštinski važnim tačkama.
- (p) Sponzor treba da odredi korake upravljanja podacima koje treba preduzeti prije njihove analize kako bi se obezbijedilo da su podaci dovoljnog kvaliteta. Ovi koraci mogu da variraju u zavisnosti od svrhe analize koja treba da se sprovede (npr. podaci za IDMC, za međuanalizu ili završnu analizu) (vidjeti tačku 4.2.6 ovih smjernica). Završetak ovih koraka treba da bude dokumentovan.
- (q) Za planiranu međuanalizu, mogućnošću pristupa i izmjene podataka treba upravljati u zavisnosti od koraka za postizanje podataka dovoljnog kvaliteta za analizu.
- (r) Prije odobravanja podataka za završnu analizu i, gdje je primjenjivo, prije demaskiranja, otvoren pristup sredstvima za prikupljanje podataka treba da bude ograničen.
- (s) Sponzor treba da koristi nedvosmisleni identifikacionu šifru učesnika koja omogućava identifikaciju svih podataka prijavljenih za svakog učesnika.
- (t) Sponzor treba da primijeni odgovarajuće mjere za zaštitu privatnosti i povjerljivosti ličnih podataka učesnika, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima o zaštiti podataka o ličnosti.
- (u) U skladu sa važećim regulatornim zahtjevima i u skladu sa protokolom, sponzor treba da opiše proces postupanja sa podacima učesnika kada se učesnik povuče ili prekine učešće u ispitivanju.
- (v) Sponzor treba da obezbijedi da podaci o ispitivanju budu zaštićeni od neovlašćenog pristupa, otkrivanja, širenja ili izmjene i od neprikladnog uništavanja ili slučajnog gubitka.
- (w) Sponzor treba da uspostavi procese i procedure za izvještavanje relevantnih strana, uključujući regulatorne organe, o incidentima (uključujući ugrožavanje bezbjednosti) koji imaju značajan uticaj na podatke iz ispitivanja.
- (x) Kada koristi kompjuterizovane sisteme u kliničkom ispitivanju, sponzor treba da:

Za sisteme koje primjenjuje sponzor:

- (i) potrebno je imati zapise o važnim kompjuterizovanim sistemima koji se koriste u kliničkom ispitivanju. Ovo treba da obuhvati opis upotrebe, funkcionalnost, interfejsa i status validacije svakog kompjuterizovanog sistema, i ko je odgovoran za njegovo upravljanje. Zapis takođe treba da obuhvati opis implementiranih kontrola pristupa i internih i eksternih bezbjednosnih mjera;

- (ii) kako bi se obezbijedio ispravan razvoj, održavanje i korišćenje kompjuterizovanih sistema u kliničkim ispitivanjima, treba obezbijediti da su utvrđeni i implementirani zahtjevi za kompjuterizovane sisteme (npr. zahtjevi za validaciju, istoriju izmjena (audit trail), upravljanje korisničkim nalogima, rezervnu kopiju, oporavak od havarije i IT bezbjednost), i da su za pisane procedure sprovedene adekvatne obuke (vidjeti tačku 4). Ovi zahtjevi treba da budu proporcionalni važnosti kompjuterizovanog sistema i podataka ili aktivnosti predviđenih za njihovu obradu;
- (iii) potrebno je da se vodi spisak pojedinačnih korisnika koji su ovlašćeni za pristup sistemu, njihovih uloga i njihovih dozvola za pristup;
- (iv) treba obezbijediti da su dozvole za pristup koje su date članovima ispitivačkog tima u skladu sa zvaničnim prijedlogom ispitivača i vidljive ispitivaču;
- (v) potrebno je da postoji proces obavješćavanja sponzora od strane pružaoca usluga i ispitivača o identifikovanim greškama u sistemu;

Za sisteme koje koristi ili primjenjuje ispitivač/ustanova:

- (vi) treba procijeniti da li su takvi sistemi, ako se identifikuje da sadrže izvornu dokumentaciju, (npr. elektronski zdravstveni kartoni, drugi sistemi za vođenje evidencije prikupljenih izvornih podataka i baze podataka na mjestu kliničkog ispitivanja) pogodni za predviđenu svrhu ili se rizici od predvidljivog(ih) problema mogu na odgovarajući način ublažiti. Ovu procjenu treba izvršiti tokom procesa odabira mjesta kliničkog ispitivanja i ona treba da bude dokumentovana;
- (vii) u slučaju kada se za klinička ispitivanja razmatra upotreba kompjuterizovanih sistema mjesta kliničkog ispitivanja (npr. elektronski zdravstveni kartoni ili sistemi za snimanje koje koristi ili primjenjuje ispitivač/ustanova), treba procijeniti da li su ovi sistemi podobni za svrhu u kontekstu ispitivanja;
- (viii) procjenu treba izvršiti prije upotrebe u kliničkom ispitivanju i ona treba da bude proporcionalna značaju podataka kojima se upravlja u sistemu. Potrebno je uzeti u obzir faktore kao što su bezbjednost podataka (uključujući mjere za pravljenje rezervnih kopija), upravljanje korisničkim nalogima i istorijom izmjena (audit trail), koji pomažu da se obezbijedi zaštita povjerljivosti i integriteta podataka ispitivanja;

Za sve sisteme:

- (ix) obezbijediti da postoji proces obavješćavanja sponzora od strane pružaoca usluga i ispitivača(e)/ustanove o incidentima koji potencijalno mogu da predstavljaju ozbiljnu neusaglašenost sa protokolom kliničkog ispitivanja, procedurama ispitivanja, primjenjivim regulatornim zahtjevima ili GCP u skladu sa tačkom 3.12. ovih smjernica.

3.16.2. Statističko programiranje i analiza podataka

Odredbe ovog odjeljka koji se odnosi na dokumentaciju operativnih aspekata statističkih aktivnosti kliničkih ispitivanja treba čitati zajedno sa ICH E9 Statistički principi za klinička ispitivanja i ICH E9(R1) Dodatak o procjenama i analizi osjetljivosti u kliničkim ispitivanjima Smjernici o statističkim principima za klinička ispitivanja, koji pružaju detaljne smjernice za statističke principe za klinički razvoj, dizajn i sprovođenje kliničkog ispitivanja, statističke analize i izvještavanje.

- (a) Sponzor treba da pripremi plan statističke analize koji je u skladu sa protokolom ispitivanja i koji detaljno opisuje pristup analizi podataka, osim u slučaju kada je pristup analizi podataka dovoljno detaljno opisan u protokolu.
- (b) Sponzor treba da obezbijedi da se primjenjuje odgovarajuća i dokumentovana kontrola kvaliteta statističkog programiranja i analize podataka (npr. za određivanje veličine uzorka, rezultate analize za razmatranje od strane IDMC, rezultate za izvještaj o kliničkom ispitivanju, statistički ili centralizovani monitoring).
- (c) Sponzor treba da obezbijedi sljedljivost transformacija i izvođenja podataka tokom njihove obrade i analize.
- (d) Sponzor treba da obezbijedi da unaprijed budu definisani kriterijumi za uključivanje ili isključenje učesnika iz bilo koje grupe analiza (npr. u protokolu ili planu statističke analize). Obrazloženje za isključenje bilo kog učesnika (ili određenu vrijednost) treba da bude jasno opisano i dokumentovano.
- (e) Odstupanja od planirane statističke analize ili izmjene podataka napravljene nakon demaskiranja (gdje je primjenjivo) treba da budu jasno dokumentovana i opravdana i trebalo bi da se javljaju samo u izuzetnim okolnostima (npr. neslaganja podataka koja se moraju riješiti radi pouzdanosti rezultata ispitivanja). Takve promjene podataka treba da odobri ispitivač i da su vidljive u istoriji izmjena (audit trail). Promjene podataka nakon demaskiranja i odstupanja od planiranih statističkih analiza treba navesti u izvještaju o kliničkom ispitivanju.
- (f) Sponzor treba da čuva evidenciju statističkog programiranja koja se odnosi na rezultate sadržane ili korišćene u izvještajima o rezultatima ispitivanja, uključujući izvršene aktivnosti kontrole kvaliteta/validacije. Rezultati treba da budu sljedljivi do statističkih softverskih programa, označeni datumom i vremenom, zaštićeni od bilo kakvih promjena i da imaju obezbijeđenu kontrolu pristupa kako bi se izbjeglo neprikladno pregledanje informacija koje može da dovede do neobjektivnosti.

3.16.3. Vođenje i čuvanje zapisa

- (a) Sponzor (ili kasniji vlasnici podataka) treba da zadrži osnovne zapise specifične za sponzora koji se odnose na kliničko ispitivanje u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima (vidjeti Dodatak C).
- (b) Sponzor treba da, kada je to odgovarajuće, u pisanoj formi obavijesti ispitivača/ustanovu(e) i pružaoce usluga o zahtjevima za čuvanje osnovnih

zapisu, i da, kada je odgovarajuće, obavijesti ispitivača/ustanovu/institucije i pružaoce usluga kada evidencija u vezi sa ispitivanjem više nije potrebna u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

- (c) Sponzor treba da izvjesti odgovarajući organ o svakom prenosu vlasništva nad osnovnim zapisima u skladu sa primjenjivim regulatornim zahtjevima. Sponzor takođe treba da obavijesti ispitivača ako se sponzorisanje ispitivanja promijeni.

3.16.4. Pristup zapisima

- (a) Sponzor treba da obezbijedi da je u protokolu ili drugom dokumentovanom sporazumu navedeno da ispitivač(i)/ustanova(e) obezbjeđuju direktan pristup izvornim zapisima za potrebe monitoringa, odita, regulatorne inspekcije i, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, razmatranja IRB/IEC.
- (b) Sponzor treba da obezbijedi saglasnost učesnika za direktan pristup izvornim zapisima u svrhe navedene u 3.16.4(a) (vidjeti tačku 2.8.10(n) ovih smjernica).

3.17. **Izvještaji**

3.17.1. Prijevremeni prekid ili obustava ispitivanja

Ako je ispitivanje prijevremeno prekinuto ili suspendovano, sponzor treba o tome odmah da obavijesti ispitivače/ustanove i regulatorne organe i o razlogu za prekid ili suspenziju. IRB/IEC takođe treba odmah o tome da bude obaviješten i da mu se dostavi razlog(zi) za prekidanje ili suspenziju od strane sponzora ili od strane ispitivača/ustanove, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Tamo gdje je to moguće, sponzor treba da pruži ispitivaču informacije o potencijalnoj naknadnoj terapiji i praćenju učesnika.

3.17.2. Izvještaji o kliničkim ispitivanjima/kliničkim studijama

- (a) Bez obzira da li je ispitivanje završeno ili prijevremeno prekinuto, ili je preduzeta međuanaliza radi podnošenja zahtjeva, sponzor treba da obezbijedi da se izvještaji o kliničkom ispitivanju, uključujući periodične izvještaje, pripreme i daju regulatornom organu u skladu sa primjenjivim regulatornim zahtjevima. Sponzor takođe treba da obezbijedi da izvještaji o kliničkom ispitivanju, koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek, ispunjavaju standarde ICH E3 ili da su na drugi način u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. (Napomena: ICH E3 navodi da skraćeni izvještaji o kliničkom ispitivanju mogu biti prihvatljivi u određenim slučajevima.)
- (b) Kada je ispitivač koordinator uključen u sprovođenje kliničkog ispitivanja, treba uzeti u obzir da on bude potpisnik izvještaja o kliničkom ispitivanju (vidjeti ICH E3).
- (c) Nakon demaskiranja i relevantne analize/zaključci završeni i finalizovani, sponzor generalno treba da, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima:
 - (i) učini rezultate ispitivanja dostupnim javnosti;

- (ii) obezbijedi ispitivaču informacije o ispitivanom lijeku koji su dobijali njegovi učesnici u slijepom ispitivanju;
- (iii) obezbijedi ispitivačima rezultate ispitivanja. Kada se učesnicima daje rezime rezultata ispitivanja, rezime treba da bude napisan jezikom koji nije tehnički, koji je razumljiv laiku i da nema promotivni karakter.

4. UPRAVLJANJE PODACIMA – ISPITIVAČ I SPONZOR

Ovaj odjeljak pruža smjernice odgovornim stranama (tj. ispitivačima i sponzorima) o odgovarajućem upravljanju integritetom podataka, sljedljivosti i bezbjednosti, omogućujući na taj način tačno izvještavanje, verifikaciju i tumačenje informacija u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

Ovaj odjeljak treba čitati zajedno sa podudarnim odgovornostima ispitivača i sponzora kako je definisano u tački 2 i 3 ovog odjeljka, kao i zajedno sa ICH E8(R1), ICH E9 i ICH E9(R1).

Kvalitet i količina informacija dobijenih u kliničkom ispitivanju treba da budu dovoljni da se ispune ciljevi ispitivanja, obezbijede povjerenje u rezultate ispitivanja i da podrže dobro donošenje odluka.

Sistemi i procesi koji pomažu da se obezbijedi ovaj kvalitet treba da budu dizajnirani i implementirani na način koji je proporcionalan rizicima za učesnike i pouzdanosti rezultata ispitivanja.

Sljedeći ključni procesi treba da obuhvate cjelokupan životni ciklus podataka sa fokusom na kritičnost podataka, treba da se implementiraju proporcionalno i da se na odgovarajući način dokumentuju:

- (a) procesi koji obezbjeđuju zaštitu povjerljivosti podataka učesnika;
- (b) procesi za upravljanje kompjuterizovanim sistemima kako bi se obezbijedilo da su pogodni za svrhu i da se koriste na odgovarajući način;
- (c) procesi za zaštitu osnovnih elemenata kliničkog ispitivanja, kao što su randomizacija, prilagođavanje doze i zaslijepljivanje;
- (d) procesi za podršku donošenju ključnih odluka, kao što su finalizacija podataka prije analize, demaskiranje, grupisanje podataka za analizu, promjene u dizajnu kliničkog ispitivanja i, gdje je primjenjivo, aktivnosti, na primjer, IDMC.

4.1. Zaštitno maskiranje u upravljanju podacima

- 4.1.1. Održavanje integriteta maskiranja je važno posebno u dizajnu sistema, upravljanju korisničkim nalogima, delegiranju odgovornosti u pogledu rukovanja podacima i obezbjeđivanja pristupa podacima na mjestu kliničkog ispitivanja, prenosa podataka, pregleda baze podataka prije planiranog demaskiranja i statističke analize u svim odgovarajućim fazama ispitivanja.
- 4.1.2. Uloge, odgovornosti i procedure za pristup demaskiranim podacima treba da budu definisane i dokumentovane od strane svih relevantnih strana u skladu sa

protokolom; ove informacije mogu takođe biti uključene u planove upravljanja podacima i planove statističke analize ili druge planove/instrukcije specifične za kliničko ispitivanje i evidenciju delegiranja članovima ispitivačkog tima. Na primjer, u slijepim ispitivanjima, osoblje sponzora ili pružaoci usluga koji su uključeni u sprovođenje kliničkog ispitivanja i direktno ili indirektno stupaju u kontakt sa članovima ispitivačkog tima ne treba da imaju pristup demaskiranim podacima osim kada je to opravdano dizajnom ispitivanja (npr. angažovanje monitora koji nijesu zaslijepljeni).

- 4.1.3. U takvim slučajevima, potrebno je primijeniti odgovarajuće strategije za ublažavanje uticaja kako bi se smanjio rizik od nenamjernog ukidanja zaslijepljenosti članova ispitivačkog tima.
- 4.1.4. Potencijal za demaskiranje treba da bude dio procjene rizika slijepog ispitivanja. Svako planirano ili neplanirano demaskiranje, uključujući nenamjerno ili hitno demaskiranje, treba da bude dokumentovano. Svako neplanirano demaskiranje treba da se procijeni zbog njegovog uticaja na rezultate ispitivanja i treba preduzeti odgovarajuće mjere.

4.2. Elementi životnog ciklusa podataka

Treba da postoje procedure koje pokrivaju cijeli životni ciklus podataka.

4.2.1. Prikupljanje podataka

- (a) Kada se podaci zapisani u papirnom ili u elektronskom zdravstvenom kartonu ručno prepisuju u kompjuterizovani sistem (npr. sredstvo za prikupljanje podataka), za utvrđivanje potrebe i obima verifikacije podataka treba uzeti u obzir kritičnost tih podataka.
- (b) Podaci prikupljeni iz bilo kog izvora, uključujući podatke direktno prikupljene u kompjuterizovanom sistemu (npr. sredstvo za prikupljanje podataka), treba da budu praćeni relevantnim metapodacima.
- (c) U tački prikupljanja podataka, automatizovane validacione provjere podataka radi postavljanja pitanja o podacima mogu se smatrati potrebnim na osnovu rizika, a njihova primjena treba da se kontroliše i dokumentuje.

4.2.2. Relevantni metapodaci, uključujući istoriju izmjena (audit trail)

Pristup koji koristi odgovorna strana za implementaciju, procjenu, pristup, upravljanje i pregled relevantnih metapodataka povezanih sa podacima veće kritičnosti treba da obuhvata:

- (a) Procjenu sistema za tipove i sadržaj dostupnih metapodataka kako bi se obezbjedilo da:
 - (i) kompjuterizovani sistemi održavaju evidenciju kreiranja korisničkog naloga, promjena korisničkih uloga i dozvola i pristupa korisnika;
 - (ii) sistemi su dizajnirani tako da dozvoljavaju izmjene podataka na način da se dokumentuju početni unos podataka i sve naknadne promjene ili brisanja, uključujući, gdje je prikladno, razlog za promjenu;

- (iii) osim direktnog unosa podataka/promjena u sistemu, sistemi biljeleže i čuvaju aktivnosti tokom rada.
- (b) Obezbjedivanje da je omogućeno bilježenje istorije izmjena (*audit trail*), izvještaja i evidencija. Istorija izmjena ne treba da se mijenja osim u rijetkim okolnostima (npr. kada su lični podaci učesnika nenamjerno unijeti) i samo ako se o tome vodi evidencija sa opravdanjem;
- (c) Obezbjedivanje da su istorija izmjena (*audit trail*) i dnevници razumljivi i da mogu da podrže pregled;
- (d) Obezbjedivanje da automatsko bilježenje datuma i vremena unosa podataka ili prenosa budu nedvosmisleni (npr. koordinisano univerzalno vrijeme (UTC));
- (e) Utvrđivanje koji od identifikovanih metapodataka treba da se pregledaju i sačuvaju.

4.2.3. Pregled podataka i metapodataka

Treba da postoje procedure za pregled podataka specifičnih za ispitivanje, za istoriju izmjena (*audit trail*) i druge relevantne metapodatke. To i treba da bude planirana aktivnost, a obim i priroda da budu zasnovani na riziku, prilagođeni pojedinačnom ispitivanju i prilagođeni na osnovu iskustva stečenog tokom ispitivanja.

4.2.4. Ispravke podataka

Treba da postoje procedure za ispravljanje grešaka u podacima koji mogu uticati na pouzdanost rezultata ispitivanja. Ispravke treba da budu pripisive licu ili kompjuterizovanom sistemu koji vrši ispravku, opravdane i potkrijepljene izvornim zapisima u vrijeme originalnog unosa i izvršene na vrijeme.

4.2.5. Prenos, razmjena i migracija podataka

Kako bi se obezbijedilo da elektronski podaci uključujući relevantne meta podatke, koji se prenose između kompjuterizovanih sistema, zadrže svoj integritet i da se sačuva njihova povjerljivost, treba da postoje validirani procesi i/ili drugi odgovarajući procesi kao što je usaglašavanje. Proces razmjene/prenosa podataka ili migracija sistema treba da bude dokumentovan kako bi se obezbijedila sljedljivost, a usklađivanje podataka treba da se izvrši na odgovarajući način kako bi se izbjegao gubitak podataka i nenamjerne modifikacije.

4.2.6. Finalizacija grupisanja podataka prije analize

- (a) Potrebno je definisati podatke dovoljnog kvaliteta za privremenu i završnu analizu podataka prikupljenih primjenom pravovremenih i pouzdanih procesa za prikupljanje podataka, verifikaciju, validaciju, pregled i ispravljanje grešaka i, gdje je moguće, propusta koji imaju značajan uticaj na bezbjednost učesnika i/ili pouzdanost rezultata ispitivanja.

- (b) Aktivnosti preduzete za finalizaciju grupisanja podataka prije njihove analize treba da budu potvrđene i dokumentovane u skladu sa unaprijed određenim procedurama. Ove aktivnosti mogu uključiti usaglašavanje unijetih podataka i grupa podataka ili usaglašavanje relevantnih baza podataka, ispravljanje grešaka u podacima i, gdje je moguće, propusta, medicinsko šifriranje i njihovo objedinjavanje i utvrđivanje uticaja neusaglašenosti, uključujući odstupanja od protokola.
- (c) Ekstrakcija podataka i grupisanje podataka za analizu treba da se odvija u skladu sa planiranom statističkom analizom i treba da bude dokumentovano.

4.2.7. Čuvanje i pristup

Podaci o ispitivanju i relevantni meta podaci treba da budu arhivirani na način koji omogućuje njihovo pronalaženje i čitljivost i treba da budu zaštićeni od neovlašćenog pristupa i izmjena tokom perioda čuvanja.

4.2.8. Uništavanje

Podaci o ispitivanju i meta podaci mogu biti trajno uništeni kada više nijesu potrebni, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

4.3. **Kompjuterizovani sistemi**

Kao što je opisano u tačkama 2 i 3, odgovornosti sponzora, ispitivača i aktivnosti drugih strana u vezi sa kompjuterizovanim sistemom koji se koristi u kliničkom ispitivanju treba da budu jasne i dokumentovane.

Odgovorna strana treba da obezbijedi da oni koji u njihovo ime razvijaju kompjuterizovane sisteme za klinička ispitivanja budu svjesni namjeravane svrhe i regulatornih zahtjeva koji se na njih primjenjuju.

Preporučuje se da predstavnici planirane populacije učesnika i zdravstveni radnici budu uključeni u dizajniranje sistema, gdje je relevantno, kako bi se obezbijedilo da su kompjuterizovani sistemi pogodni za upotrebu od strane populacije korisnika kojoj su namijenjeni.

4.3.1. Procedure za korišćenje kompjuterizovanih sistema

Za osnovne aktivnosti u vezi sa prikupljanjem podataka, njihovim rukovanjem i upravljanjem, potrebno je da se uspostave pisane procedure kako bi se obezbijedila odgovarajuća upotreba kompjuterizovanih sistema u kliničkim ispitivanjima.

4.3.2. Obuka

Odgovorna strana treba da obezbijedi da oni koji koriste kompjuterizovane sisteme budu adekvatno obučeni za njihovu upotrebu.

4.3.3. Bezbjednost

- (a) Tokom cjelokupnog životnog ciklusa podataka treba upravljati sigurnošću podataka i zapisa o kliničkom ispitivanju.
- (b) Odgovorna strana treba da obezbijedi da se za kompjuterizovane sisteme primjenjuju i održavaju bezbjednosne kontrole. Ove kontrole treba da obuhvataju upravljanje korisničkim nalogima i tekuće mjere za sprečavanje, otkrivanje i/ili ublažavanje ugrožavanja bezbjednosti. Treba uzeti u obzir aspekte kao što su zahtjevi za autentifikaciju korisnika i upravljanje lozinkama, podešavanja zaštitnog zida (*firewall settings*), antivirusni softver, popravke bezbjednosti (*security patching*) monitoring sistema i testiranje ulaza u sistem.
- (c) Odgovorna strana treba da održava adekvatnu rezervnu kopiju podataka.
- (d) Procedure treba da pokriju sljedeće: mjere bezbjednosti sistema, pravljenje rezervnih kopija podataka i oporavak od havarije kako bi se spriječio neovlašćeni pristup i gubitak podataka. Takve mjere treba periodično testirati, kako je odgovarajuće.

4.3.4. Validacija

- (a) Odgovorna strana je odgovorna za validacioni status sistema tokom njegovog cjelokupnog životnog ciklusa. Pristup validaciji kompjuterizovanih sistema treba da se zasniva na procjeni rizika koja uzima u obzir namjeravanu upotrebu sistema; svrhu i važnost podataka/zapisa koji se prikupljaju/generišu, održavaju i zadržavaju u sistemu; i potencijal sistema da utiče na dobrobit, prava i bezbjednost učesnika i pouzdanost rezultata kliničkog ispitivanja.
- (b) Validacija treba da dokaže da je sistem u skladu sa utvrđenim zahtjevima za kompletnost, tačnost i pouzdanost i da je njegov način funkcionisanja u skladu sa njegovom namjenom.
- (c) Sistemi treba prije upotrebe da budu validirani na odgovarajući način. Naknadne promjene sistema treba da budu validirane u skladu sa procijenjenim rizikom i u skladu sa procedurama kontrole promjena, treba da se uzmu u obzir kako prethodno prikupljeni tako i novi podaci.
- (d) Periodična provjera je prikladna kako bi se obezbjedilo da se kompjuterizovani sistemi održavaju u validiranom stanju tokom životnog ciklusa sistema.
- (e) Potrebno je da budu validirani kako standardna funkcionalnost sistema tako i konfiguracije i prilagođavanja specifična za protokol, uključujući automatizovane provjere unosa podataka i proračune. Interfejsi između sistema takođe treba da budu definisani i validirani. Različiti nivoi validacije mogu biti potrebni za namjenski naručene sisteme, sisteme dizajnirane da se konfigurišu ili sisteme kod kojih nijesu potrebne izmjene.
- (f) Tamo gdje je relevantno, procedure validacije (do stavljanja sistema van upotrebe) treba da pokriju sledeće: dizajn sistema, systemske zahtjeve, testiranje funkcionalnosti, konfiguraciju, odobravanje za upotrebu, podešavanje, instalaciju i kontrolu promjena.

- (g) Odgovorna strana treba da obezbijedi da su kompjuterizovani sistemi validirani kao pogodni za upotrebu u kliničkom ispitivanju, uključujući i one sisteme koje su razvile druge strane. Oni treba da obezbijede da se validaciona dokumentacija održava i čuva.
- (h) Validacija generalno treba da obuhvati definisanje zahtjeva i specifikacija sistema i njihovo testiranje, zajedno sa pripadajućom dokumentacijom, kako bi se obezbijedilo da je sistem pogodan za upotrebu u kliničkom ispitivanju, posebno za kritične funkcionalnosti, kao što su randomizacija, doziranje i titracije i smanjenja doze, kao i prikupljanje podataka o parametrima praćenja.
- (i) Neriješeni problemi, ako ih ima, treba da budu opravdani i, gdje je relevantno, identifikovani rizici od takvih problema treba da budu predmet strategija za ublažavanje prije i/ili tokom daljeg korišćenja sistema.

4.3.5. Odobravanje sistema za upotrebu

Sistemi specifični za kliničko ispitivanje (uključujući ažuriranja koja proizilaze iz izmjena protokola) treba da budu implementirani, odobreni za upotrebu ili aktivirani samo za pojedinačna mjesta kliničkog ispitivanja, nakon što se dobiju sva neophodna odobrenja za kliničko ispitivanje relevantno za to mjesto kliničkog ispitivanja.

4.3.6. Kvar sistema

Potrebno je da se uspostave procedure za nepredviđene situacije kako bi se spriječio gubitak ili nedostupnost podataka koji su bitni za bezbjednost učesnika, donošenje odluka tokom kliničkog ispitivanja ili za ishode kliničkog ispitivanja.

4.3.7. Tehnička podrška

- (a) Tamo gdje je odgovarajuće, treba da postoje mehanizmi (npr. podrška službe za pomoć) za dokumentovanje, procjenu i rješavanje problema u vezi sa kompjuterizovanim sistemima (npr. koje su prouzrokovali korisnici), i treba da postoji periodična revizija ovih nagomilanih problema da bi se identifikovali oni koji se ponavljaju i/ili koji su sistemski.
- (b) Defekte i probleme treba rješavati u skladu sa njihovom kritičnošću. Pitanja sa visokom kritičnošću treba da se rješavaju blagovremeno.

4.3.8. Upravljanje korisničkim nalogima

- (a) Kontrole pristupa su sastavni dio kompjuterizovanih sistema koji se koriste u kliničkim ispitivanjima kako bi se ograničio pristup sistemu na ovlašćene korisnike i da bi se obezbijedila mogućnost pripisivanja pojedincu. Mjere bezbjednosti treba izabrati tako da postižu predviđenu bezbjednost.
- (b) Treba da postoje procedure kako bi se obezbijedilo da su dozvole pristupa korisnicima odgovarajuće dodijeljene u skladu sa zaduženjima i funkcijama korisnika, maskiranih aranžmana i ustanove kojoj korisnici pripadaju. Dozvole za pristup treba opozvati kada više nijesu potrebne. Treba da postoji

proces koji obezbjeđuje da se pristup korisnika i dodijeljene uloge i dozvole periodično provjeravaju, gdje je to relevantno.

- (c) Ovlašćeni korisnici i dozvole za pristup treba da budu jasno dokumentovani, održavani i sačuvani. Ovi zapisi treba da sadrže sva ažuriranja uloga korisnika, dozvola za pristup i vremena za koje je pristup dozvoljen (npr. vrijeme trajanja dozvole).

DODACI

Dodatak A. BROŠURA ZA ISPITIVAČA

A.1. Uvod

Brošura za ispitivača (IB) je kompilacija kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom(im) lijeku(ljekovima) koji su relevantni za kliničko ispitivanje na ljudima. Svrha brošure je da ispitivačima i ostalima pojedincima uključenim u kliničko ispitivanje pruži informacije koje će im olakšati razumijevanje razloga za ispitivanje i njihovu usaglašenost sa mnogim ključnim stavkama protokola, kao što su doza, režim doziranja/interval, način primjene i procedure za monitoring bezbjednosti.

A.1.1. Priprema Brošure za ispitivača

Generalno, sponzor je odgovoran da obezbijedi dostupnost ažurne IB. U slučaju kada ispitivanje sponzoriše ispitivač, ispitivač-sponzor treba da utvrdi da li je brošura dostupna od strane nosioca dozvole za lijek (eng. *marketing authorisation holder*). Ako ispitivani lijek obezbjeđuje sponzor-ispitivač, onda oni treba da pruže neophodne informacije članovima ispitivačkog tima. U slučaju kada to dozvoljavaju regulatorni organi, aktuelne naučne informacije kao što je brošura sa osnovnim informacijama o lijeku (npr. sažetak karakteristika lijeka, uputstvo za upotrebu ili obilježavanje pakovanja ispitivanog lijeka) mogu biti odgovarajuća alternativa, pod uslovom da uključuju aktuelne, sveobuhvatne i detaljne informacije o svim aspektima ispitivanog lijeka koji mogu biti od značaja ispitivaču. Ako se registrovani lijek ispituje za novu upotrebu (tj. novu indikaciju), potrebno je pripremiti IB specifičnu za tu novu upotrebu osim ako postoji obrazloženje za samo jednu IB. IB treba pregledati najmanje jednom godišnje i revidirati kako je neophodno u skladu sa dokumentovanim procedurama sponzora. Češća revizija može biti prikladna u zavisnosti od faze razvoja i generisanja relevantnih novih informacija. Relevantne nove informacije mogu biti toliko važne da ih, prije uključivanja u revidiranu IB, treba razmotriti sa ispitivačima i eventualno institucionalnim odborima za pregled/nezavisnim etičkim komitetima (IRB/IEC) i/ili regulatornim organima.

A.1.2. Referentne informacije o bezbjednosti i procjena odnosa rizika i koristi

Referentne informacije o bezbjednosti (RSI) sadržane u IB pružaju važnu referencu za ubrzano izvještavanje o sumnji na neočekivane ozbiljne neželjene reakcije (SUSAR) u kliničkom ispitivanju. RSI treba da sadrži listu neželjenih reakcija, uključujući informacije o njihovoj učestalosti i prirodi. Ovu listu treba koristiti za određivanje očekivanosti ozbiljne neželjene reakcije i da li je potrebno

prijavljivanje ubrzati u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima (vidjeti tačku 3.13.2(c) ovih smjernica).

IB takođe pruža uvid u klinički tretman učesnika tokom kliničkog ispitivanja. Informacije treba da budu date u sažetom, jednostavnom, objektivnom, uravnoteženom i nepromotivnom obliku koji omogućuje kliničaru ili potencijalnom ispitivaču da ih razumije i napravi sopstvenu nepristrasnu procjenu odnosa rizika i koristi o prikladnosti predloženog ispitivanja. Iz tog razloga, medicinsko kvalifikovano lice treba da bude uključeno u izradu IB, ali sadržaj IB treba da odobri stručnjak iz oblasti na koju se odnose opisani podaci.

A.2. Opšta razmatranja

Ova razmatranja predstavljaju minimum informacija koje treba da budu uključene u IB. Očekivano je da vrsta i obim dostupnih informacija variraju u zavisnosti od faze razvoja ispitivanog lijeka.

IB treba da sadrži:

A.2.1. Naslovnu stranu

Na naslovnoj strani se navodi ime sponzora, identifikaciona šifra svakog ispitivanog lijeka (tj. broj ispitivanja, hemijsko ili odobreno generičko ime i zaštićeno ime(na) kada je to zakonski dozvoljeno i zahtijevano od strane sponzora) i datum izdavanja. Takođe, poželjno je da se navede i broj izdanja, kao i referenca na broj i datum izdanja koje se zamjenjuje zajedno sa datumom prestanka unosa podataka u prethodnu verziju brošure. Kada je prikladno, može biti uključena stranica sa potpisom.

A.2.2. Izjavu o povjerljivosti

Sponzor može, po želji, da uključi izjavu kojom se nalaže ispitivaču i drugim primaocima da tretiraju IB kao povjerljivi dokument koji služi isključivo za informisanje i upotrebu od strane ispitivača/ustanove, članova ispitivačkog tima, regulatornih organa i IRB/IEC.

A.3. Sadržaj Brošure za ispitivača

IB treba da sadrži sljedeće djelove, sa referencama na literaturu (publikacije ili izvještaji) navedenim na kraju svakog poglavlja, gdje je to prikladno:

A.3.1. Sadržaj

A.3.2. Rezime

Treba dati kratak rezime (poželjno da ne prelazi dvije stranice), naglašavajući značajne fizičke, hemijske, farmaceutske, farmakološke, toksikološke,

farmakokinetičke, metaboličke i kliničke informacije koje su relevantne za fazu kliničkog razvoja ispitivanog lijeka.

A.3.3. Uvod

Treba dati kratku uvodnu izjavu koja sadrži hemijsko ime (i generičko i zaštićeno ime(na) kada je odobreno) ispitivanog(ih) lijeka(ljekova)(a); sve aktivne sastojke; farmakološku grupu ispitivanog lijeka i njegovu očekivanu poziciju u okviru ove grupe (npr. prednosti); obrazloženje za sprovođenje ispitivanja sa ispitivanim lijekom(ljekovima); i očekivanu profilaktičku, terapijsku ili dijagnostičku indikaciju(e). Konačno, uvodna izjava treba da pruži opšti pristup koji treba slijediti pri procjeni ispitivanog lijeka.

A.3.4. Fizička, hemijska i farmaceutska svojstva i formulacija

Treba dati opis ispitivane supstance(i) lijeka (uključujući hemijsku i/ili strukturnu formulu(e)), i kratak sažetak relevantnih fizičkih, hemijskih i farmaceutskih svojstava.

Da bi se omogućilo preduzimanje odgovarajućih mjera bezbjednosti tokom ispitivanja, navodi se opis formulacije(a) koja će se koristiti, uključujući ekscipijense, ako je to klinički relevantno. Takođe treba dati uputstva za skladištenje i rukovanje farmaceutskim oblikom(cima).

Treba navesti svaku strukturnu sličnost sa drugim poznatim jedinjenjima.

A.3.5. Pretkliničke studije

Potrebno je u sažetom obliku navesti rezultate svih relevantnih pretkliničkih farmakoloških, toksikoloških, farmakokinetičkih i studija metabolizma ispitivanog lijeka. Ovaj rezime treba da da objašnjenje za korišćenu metodologiju, rezultate i razmatranje o relevantnosti nalaza za ispitivani lijek i mogućim nepovoljnim i neželjenim efektima na ljude.

Ukoliko su poznate/dostupne, informacije mogu kako je odgovarajuće da uključe sljedeće:

- testirane vrste
- broj i pol životinja u svakoj grupi
- jediničnu dozu (npr. miligram/kilogramu (mg/kg))
- režim doziranja
- način primjene
- dužinu primjene
- informacije o sistemskoj raspodjeli
- trajanje praćenja nakon terapije
- rezultate, uključujući sljedeće aspekte:

- prirodu i učestalost farmakoloških ili toksičnih efekata
- ozbiljnost ili intenzitet farmakoloških ili toksičnih efekata
- vrijeme do početka efekata
- reverzibilnost efekata
- trajanje efekata
- odgovor na dozu

Tabelarni format/listinge treba koristiti kad god je to moguće kako bi se poboljšala jasnoća prezentacije.

U sljedećim odjeljcima se razmatraju najvažniji nalazi tokom kliničkih studija, uključujući odgovor na dozu uočenih efekata, relevantnost za ljude i svaki drugi aspekt koji će se proučavati na ljudima. Kada je primjenjivo, treba uporediti rezultate efikasne i netoksične doze kod iste životinjske vrste (tj. treba razmotriti terapijski indeks). Treba razmotriti relevantnost ovih informacija za predloženo doziranje kod ljudi. Kad god je to moguće, poređenja treba praviti na osnovu nivoa u krvi/tkivu ili ekvivalentne doze za ljude, a ne na bazi mg/kg.

(a) Pretklinička farmakologija

Sažetak farmakoloških aspekata ispitivanog lijeka i, kada je primjenjivo, njegovih značajnih metabolita proučavanih na životinjama treba da bude uključen. Takav rezime treba da obuhvati studije na osnovu kojih može da se procijeni potencijalno terapijsko dejstvo (npr. modele efikasnosti, vezivanje za receptore i specifičnost) kao i one koje procjenjuju bezbjednost (npr. posebne studije za procjenu farmakoloških dejstava osim onih za koje se namjerava postizanje terapijskih efekata).

(b) Farmakokinetika i metabolizam lijeka kod životinja

Treba dati sažetak farmakokinetike i biološke transformacije i raspoloživosti ispitivanog lijeka kod svih proučavanih vrsta.

Razmatranje nalaza treba da obuhvati resorpciju i lokalnu i sistemsku bioraspoloživost ispitivanog lijeka i njegovih metabolita, kao i njihovu vezu sa farmakološkim i toksikološkim nalazima kod životinjskih vrsta.

(c) Toksikologija

Sažetak toksikoloških efekata ispoljenih u relevantnim studijama sprovedenim na različitim životinjskim vrstama treba opisati tako da sadrži sljedeće gdje je to prikladno:

- toksičnost pojedinačne doze
- toksičnost ponovljene doze
- genotoksičnost

- karcinogenost
- reproduktivna i razvojna toksičnost
- lokalna tolerancija
- druge studije toksičnosti

A.3.6. Efekti na ljudima

Treba obezbijediti detaljno razmatranje poznatih efekata ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) na ljudima, uključujući informacije o farmakokinetici, metabolizmu, farmakodinamici, odgovoru na dozu, bezbjednosti, efikasnosti i drugim farmakološkim aktivnostima. Kada je moguće, treba navesti sažetak svakog završenog kliničkog ispitivanja, kao i ispitivanja koja su u toku i u kojima su dostupni privremeni rezultati koji mogu da pomognu u procjeni bezbjednosti. Takođe treba dati informacije o rezultatima bilo koje druge upotrebe ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) osim one iz kliničkih ispitivanja, kao što je iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet.

(a) Farmakokinetika i metabolizam lijeka kod ljudi

- Ukoliko su dostupne informacije, sažetak informacija o farmakokinetici ispitivanog(ih) lijeka(ljekova)(a), treba da uključi sledeće:
- Farmakokinetiku (uključujući metabolizam, po potrebi i resorpciju, vezivanje za proteine plazme, distribuciju i eliminaciju)
- Bioraspoloživost ispitivanog lijeka (apsolutnu, gdje je moguće i/ili relativnu) korišćenjem referentnog doznog oblika
- Populacione podgrupe (npr. pol, starost i oštećena funkcija organa)
- Interakcije (npr. interakcije lijek – lijek i uticaji hrane)
- Druge farmakokinetičke podatke (npr. rezultati populacionih studija sprovedenih u okviru kliničkih ispitivanja)

(b) Bezbjednost i efikasnost

Treba obezbijediti sažetak informacija o bezbjednosti ispitivanog lijeka (uključujući metabolite, gdje je to prikladno), farmakodinamici, efikasnosti i odgovoru na dozu koji je dobijen iz prethodnih ispitivanja na ljudima (zdravi dobrovoljci i/ili pacijenti). Potrebno je razmotriti značenje ovih informacija. U slučaju kada je završen veći broj kliničkih ispitivanja, jasna prezentacija podataka po podgrupama ili indikacijama se može postići korišćenjem sažetaka o bezbjednosti i efikasnosti iz više ispitivanja. Vrlo su korisni tabelarni prikazi neželjenih reakcija, uključujući informacije o njihovoj učestalosti i prirodi za sva klinička ispitivanja (uključujući ona za sve proučavane indikacije). Treba razmotriti značajne razlike u obrascima/učestalosti neželjenih reakcija kod različitih indikacija ili podgrupa.

Brošura za ispitivača (IB) treba da pruži opis mogućih rizika i neželjenih reakcija na ispitivani lijek koji se mogu predvidjeti na osnovu prethodnih iskustava sa ispitivanim lijekom i sa srodnim lijekovima. Takođe treba dati opis mjera predostrožnosti ili posebnog monitoringa koje treba sprovesti kao deo ispitivane upotrebe lijeka.

(c) Iskustvo sa tržišta

IB treba da identifikuje zemlje u kojima je ispitivani lijek stavljen u promet ili je odobren. Treba sumirati sve značajne informacije dobijene tokom upotrebe lijeka na tržištu (npr. formulacije, doziranje, način primjene, neželjene reakcije na lijek). U IB se takođe navode sve zemlje u kojima ispitivani lijek nije dobio odobrenje/dozvolu za stavljanje u promet ili je povučen iz prometa/ukinuta registracija.

A.3.7 Sažetak podataka i uputstva

Ovaj odjeljak sadrži opšta razmatranja pretkliničkih i kliničkih podataka i sumira informacije iz različitih izvora o različitim aspektima ispitivanog lijeka, gdje god je to moguće. Na ovaj način, ispitivaču se može pružiti najrelevantnija interpretacija dostupnih podataka i procjena implikacija informacija za buduća klinička ispitivanja.

Kada postoje, treba razmotriti objavljene izvještaje o srodnim lijekovima. Ovo može da pomogne ispitivaču da predvidi neželjene reakcije na ispitivani lijek ili druge probleme u kliničkom ispitivanju.

Opšti cilj ovog odjeljka je da se ispitivaču obezbijedi jasno razumijevanje mogućih rizika i neželjenih reakcija na ispitivani lijek kao i specifičnih testova, zapažanja i mjera predostrožnosti koje mogu biti potrebne tokom kliničkog ispitivanja. Ova razumijevanja treba da se zasnivaju na dostupnim fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim informacijama o ispitivanom lijeku(ima). Ispitivaču takođe treba da se obezbijedi uputstvo kako da prepozna i tretira moguća predoziranja i neželjene reakcije na ispitivani lijek koje se zasniva na prethodnom kliničkom i pretkliničkom iskustvu i na farmakologiji ispitivanog lijeka.

Dodatak B. PROTOKOL KLINIČKOG ISPITIVANJA I IZMJENE I/ILI DOPUNE PROTOKOLA

Klinička ispitivanja treba da budu opisana u jasnom, sažetom i operativno izvodljivom protokolu. Protokol treba da bude dizajniran tako da se minimizira nepotrebna složenost i da se ublaže ili eliminišu rizici važni za prava, bezbjednost i dobrobit učesnika i pouzdanost podataka. U procesu razvoja protokola treba da budu uključene sugestije relevantnih zainteresovanih strana, kada je to prikladno. Ugrađivanje prilagodljivosti u protokol, na

primjer, uključivanjem prihvatljivih opsega za posebne odredbe protokola, može smanjiti broj odstupanja ili u nekim slučajevima potrebu za izmjenom protokola. Takva prilagodljivost ne treba da utiče negativno na bezbjednost učesnika ili naučnu validnost ispitivanja. Za dodatne informacije pogledati ICH E8(R1) Opšta razmatranja za kliničke studije, ICH E9 Statistički principi za klinička ispitivanja i ICH E9(R1) Dodatak o procjenama i analizi osjetljivosti u kliničkim ispitivanjima Smjernicama o statističkim principima za klinička ispitivanja.

Sadržaj protokola ispitivanja generalno treba da uključuje sljedeće teme, koje se mogu razlikovati u zavisnosti od dizajna ispitivanja. Specifične informacije o mjestu kliničkog ispitivanja mogu biti date na posebnim stranicama protokola ili se mogu navesti u posebnom sporazumu, a neke od dolje navedenih informacija mogu biti sadržane u drugim dokumentima koji se odnose na protokol, kao što je Brošura za ispitivača.

B.1. Opšte informacije

- B.1.1. Naziv protokola, jedinstveni identifikacioni broj protokola i datum. Svaka izmjena i/ili dopuna takođe treba da nosi broj(eve) izmjene i/ili dopune i datum(e).
- B.1.2. Ime i adresa sponzora.
- B.1.3. Ime i zvanje lica ovlašćenog(ih) da potpiše protokol i izmjene i/ili dopune protokola za sponzora.

B.2. Osnovne informacije

- B.2.1. Naziv i opis ispitivanog(ih) lijeka(ljekova).
- B.2.2. Sažetak nalaza iz pretkliničkih studija koji imaju potencijalni klinički značaj, kao i iz kliničkih ispitivanja koja su relevantna za ispitivanje.
- B.2.3. Sažetak poznatih i potencijalnih rizika i koristi, ako ih ima, za učesnike.
- B.2.4. Opis i opravdanost načina primjene, doziranja, režima doziranja i period(e) trajanja terapije.
- B.2.5. Izjava da će ispitivanje biti sprovedeno u skladu sa protokolom, dobrom kliničkom praksom (GCP) i važećim regulatornim zahtjevima.
- B.2.6. Opis populacije koja će biti uključena u kliničko ispitivanje.
- B.2.7. Reference na literaturu i podaci koji su relevantni za ispitivanje i koji pružaju racionalan osnov za kliničko ispitivanje.

B.3. Ciljevi i svrha kliničkog ispitivanja

Jasan opis naučnih ciljeva i svrhe kliničkog ispitivanja. Informacije o procjenama, kada su definisane (vidjeti ICH E9(R1)).

B.4. Dizajn kliničkog ispitivanja

Naučni integritet kliničkog ispitivanja i pouzdanost rezultata ispitivanja bitno zavise od dizajna ispitivanja. Opis dizajna ispitivanja treba da sadrži:

- B.4.1. Specifičnu izjavu o primarnim i sekundarnim parametrima praćenja, ako postoje, koje treba mjeriti tokom ispitivanja.
- B.4.2. Opis tipa i dizajna ispitivanja koje treba sprovesti (npr. dvostruko slijepo, placebo kontrolisano, paralelni dizajn, adaptivni dizajn, ispitivanje sa platformom (umbrella/basket), ispitivanja sa decentralizovanim elementima) i šematski dijagram dizajna ispitivanja, procedura i faza.
- B.4.3. Opis mjera preduzetih da se minimizira/izbjegne pristrasnost, uključujući:
 - (a) randomizaciju
 - (b) maskiranje
- B.4.4. Opis ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) i doziranja i režima doziranja ispitivanog(ih) lijeka(ljekova), uključujući opis doznog oblika, pakovanja i obilježavanja.
- B.4.5. Uputstva za pripremu (npr. rekonstituciju) i administraciju tamo gdje je primjenjivo, osim ako je opisano na drugom mjestu
- B.4.6. Opis rasporeda događaja (npr. studijske posjete, intervencije i procjene).
- B.4.7. Očekivano trajanje učešća ispitanika i opis redosljeda i trajanja svih perioda ispitivanja, uključujući i monitoring, ako postoji.
- B.4.8. Opis „pravila za zaustavljanje” ili „kriterijuma za prekid” i „prilagođavanja doze” ili „prekidanja doziranja” za pojedinačne ispitanike, za djelove ispitivanja ili za cijelo ispitivanje.
- B.4.9. Procedure za obračun utroška ispitivanog lijeka, uključujući placebo(a) i druge komparatore, ako ih ima.
- B.4.10. Održavanje šifara randomizacije terapijskih grupa i procedura za otkrivanje šifara.

B.5. Izbor ispitanika

- B.5.1. Kriterijumi za uključivanje ispitanika.
- B.5.2. Kriterijumi za isključenje ispitanika.
- B.5.3. Mehanizam za prethodni skrining, ako postoji, i skrining učesnika.

B.6. Prekid terapijskog tretmana u kliničkom ispitivanju i povlačenje učesnika iz ispitivanja

Ispitivač može odlučiti da isključi učesnika iz ispitivanja. Osim toga, učesnik može da odluči da se povuče iz ispitivanja ili prekine upotrebu ispitivanog lijeka (vidjeti tačke 2.8.10(l), 2.8.10(m) i 2.9.1). Protokol treba da navede:

- (a) Kada i kako se učesnik povlači iz ispitivanja/terapije ispitivanim lijekom;
- (b) Vrstu i vrijeme prikupljanja podataka za povučene/prekinute učesnike, uključujući proces kojim se obrađuju podaci, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima;
- (c) Da li i kako će učesnici biti zamijenjeni;
- (d) Monitoring za učesnike koji su prestali da koriste ispitivani lijek.

B.7. Terapija i tretman učesnika

- B.7.1. Terapija(e) koja će se primijeniti, uključujući naziv(e) svih lijekova, dozu(e), režim(e) doziranja, kriterijume za prilagođavanje(a) doze, put/način(e) primjene i period(e) liječenja, uključujući period(e) praćenja učesnika za svaku terapiju ispitivanim lijekom/ispitivanu terapijsku grupu/rukovanje ispitivanjem.
- B.7.2. Dozvoljene lijekove/liječenje (uključujući lijekove koji se uzimaju istovremeno i urgentnu terapiju), kao i one koji nijesu dozvoljeni prije i/ili tokom ispitivanja.
- B.7.3. Strategije za monitoring adherence učesnika prema terapijskom tretmanu.

B.8. Procjena efikasnosti

- B.8.1. Specifikacija parametara efikasnosti, gdje je primjenjivo.
- B.8.2. Metode i vremenski period za procjenu, bilježenje i analizu parametara efikasnosti. U slučaju kada se bilo koji od komiteta koji se odnose na ispitivanje (npr. nezavisni komitet za monitoring podataka (IDMC)/komitet za odlučivanje) angažuje u svrhu procjene efikasnosti podataka, onda procedure komiteta, vremenski raspored i aktivnosti treba da budu opisani u protokolu ili posebnom dokumentu.

B.9. Procjena bezbjednosti

- B.9.1. Specifikacija parametara bezbjednosti.
- B.9.2. Metode, obim i vrijeme za evidentiranje i procjenu parametara bezbjednosti. U slučaju kada se bilo koji od komiteta koji se odnose na ispitivanje (npr. IDMC) angažuje u svrhu procjene podataka o bezbjednosti, onda procedure, vrijeme i aktivnosti treba da budu opisani u protokolu ili posebnom dokumentu.
- B.9.3. Procedure za izvještavanje i za evidentiranje i prijavljivanje neželjenih događaja.

- B.9.4. Vrsta i trajanje praćenja učesnika nakon neželjenih događaja i drugih događaja kao što je trudnoća.

B.10. Statistička razmatranja

- B.10.1. Opis statističkih metoda koje će se primijeniti, uključujući vrijeme i svrhu bilo koje planirane međuanalize i statističke kriterijume za prekid ispitivanja.
- B.10.2. Broj učesnika planiran za uključivanje u kliničko ispitivanje i razlog za izbor veličine uzorka, uključujući uticaj ili proračun uticaja na kliničko ispitivanje i kliničku opravdanost.
- B.10.3. Nivo značajnosti ili prag značajnosti koji će se koristiti za aposteriornu vjerovatnoću u Bajesovom dizajnu.
- B.10.4. Izbor učesnika koji će biti uključeni u planirane analize, opis statističkih metoda koje će se koristiti i procedure za rukovanje interkurentnim događajima i obračun nedostajućih, neiskorišćenih i lažnih podataka. Procedure treba da budu usklađene sa ciljnim procjenama, kada su definisane (vidjeti ICH E9(R1)).
- B.10.5. Izjava da će svako odstupanje(a) od plana statističke analize biti opisano i obrazloženo u izvještaju o kliničkom ispitivanju.

B.11. Direktan pristup izvornim zapisima

Sponzor treba da obezbijedi da u protokolu ili drugom dokumentovanom sporazumu bude navedeno da će ispitivač(i)/ustanova(e)/pružalac(oci) usluga dozvoliti monitoring u vezi sa ispitivanjem, odit, regulatornu(e) inspekciju(e) i, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, razmatranje od strane institucionalnog odbora za razmatranje/nezavisnog etičkog komiteta (IRB/IEC), obezbjeđujući direktan pristup izvornim zapisima.

B.12. Kontrola kvaliteta i obezbjeđenje kvaliteta

- B.12.1. Opis identifikovanih kritičnih faktora kvaliteta, povezanih rizika i strategija za smanjenje rizika u kliničkom ispitivanju, osim ako nijesu dokumentovani na drugom mjestu.
- B.12.2. Sažetak pristupa monitoringu koji su dio procesa kontrole kvaliteta za kliničko ispitivanje.
- B.12.3. Opis procesa za rješavanje neusaglašenosti sa protokolom ili GCP.

B.13. Etika

Opis etičkih razmatranja u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

B.14. Rukovanje podacima i čuvanje zapisa

- B.14.1. Specifikacija podataka koji se prikupljaju i način njihovog prikupljanja. Kada je potrebno, dodatni detalji treba da budu navedeni u dokumentu koji se odnosi na kliničko ispitivanje.
- B.14.2. Identifikacija podataka koji se direktno zapisuju u sredstva za prikupljanje podataka (tj. bez prethodnog pisanog ili elektronskog zapisa podataka) i koji se smatraju izvornim zapisom.
- B.14.3. Izjava da zapise treba čuvati u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

B.15. Finansiranje i osiguranje

Finansiranje i osiguranje, ako nijesu navedeni u posebnom sporazumu

B.16. Politika objavljivanja

Politika objavljivanja, ako nije navedena u posebnom sporazumu.

Dodatak C. OSNOVNI ZAPISI ZA SPROVOĐENJE KLINIČKOG ISPITIVANJA

C.1. Uvod

- C.1.1. Mnogi zapisi se generišu prije i tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja. Priroda i obim tih zapisa koji se generišu i održavaju zavise od dizajna ispitivanja, njegovog sprovođenja, primjene pristupa proporcionalnih riziku i značaja i relevantnosti tog zapisa za ispitivanje.
- C.1.2. Utvrđivanje koji zapisi su osnovni treba bazirati na razmatranju smjernica u ovom dodatku.
- C.1.3. Osnovni zapisi omogućuju i doprinose procjeni sprovođenja kliničkog ispitivanja po pitanju usaglašenosti ispitivača i sponzora sa dobrom kliničkom praksom (GCP) i važećim regulatornim zahtjevima i pouzdanosti dobijenih rezultata. Osnovni zapisi se koriste kao dio nadzora ispitivača i nadzora sponzora ispitivanja (uključujući monitoring). Ove zapise koriste nezavisni oditori sponzora i inspekcija regulatornog(ih) organa za procjenu sprovođenja ispitivanja i pouzdanosti rezultata ispitivanja. Institucionalni odbor za razmatranje/nezavisni etički komitet (IRB/IEC) takođe može razmotriti određene osnovne zapise u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Ispitivač/ustanova treba da ima pristup i mogućnost da održava osnovne zapise koje je generisao ispitivač/ustanova prije i tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja i da ih čuva u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

C.2. Upravljanje osnovnim zapisima

- C.2.1. Identifikacija zapisa, kao i kontrolisane verzije (kada je to odgovarajuće) treba da sadrže ime autora, recenzenata i lica koje je odobrilo, kako je odgovarajuće, zajedno sa datumom i potpisom (elektronskim ili fizičkim), gdje je potrebno.
- C.2.2. Za aktivnosti koje sponzor ili ispitivač/ustanova prenosi ili delegira pružaocima usluga, potrebno je napraviti aranžmane za pristup i upravljanje osnovnim zapisima tokom kliničkog ispitivanja i njihovo čuvanje nakon završetka ispitivanja.
- C.2.3. Osnovne zapise treba održavati u repozitorijumu ili upućivati na repozitorijume koje za potrebe svoje odgovarajuće evidencije održavaju sponzor i ispitivač/ustanova. Ovi repozitorijumi mogu upućivati na Glavni fajl kliničkog ispitivanja (eng. *trial master file*, TMF). Repozitorijum koji održava ispitivač/ustanova takođe može upućivati na Fajl mjesta kliničkog ispitivanja (eng. *investigator site file*, ISF).
- C.2.4. Sponzor i ispitivač/ustanova treba da vode evidenciju o lokaciji osnovnih zapisa, uključujući izvorne zapise. Sistem(i) čuvanja koji se koristi tokom ispitivanja i za arhiviranje (bez obzira na vrstu medija koji se koristi) treba da obezbijedi odgovarajuću identifikaciju zapisa, istoriju verzija, pretragu i povraćaj zapisa.
- C.2.5. Sponzor i ispitivač/ustanova treba da obezbijede da se osnovni zapisi prikupljaju i popunjavaju pravovremeno, što može u velikoj mjeri da doprinese uspješnom upravljanju kliničkim ispitivanjem. Neki osnovni zapisi generalno treba da budu dostupni prije početka kliničkog ispitivanja i mogu se naknadno ažurirati tokom kliničkog ispitivanja.
- C.2.6. Sponzor i ispitivač/ustanova treba da čuvaju osnovne zapise na takav način koji obezbjeđuje da oni ostanu potpuni, čitljivi i lako dostupni i da su direktno dostupni na zahtjev regulatornih organa, monitora i oditora. Izmjene u osnovnim zapisima treba da budu sljedljive.
- C.2.7. Sponzor i ispitivač/ustanova treba da obezbijede čuvanje osnovnih zapisa potrebnih za ispunjavanje njihove odgovornosti. Originalne zapise generalno treba da čuva odgovorna strana koja ih je generisala.
- C.2.8. Da bi ispunili svoje odgovornosti u sprovođenju kliničkog ispitivanja, sponzoru i ispitivaču/ustanovi može da bude potreban pristup osnovnim zapisima ili relevantnim kopijama osnovnih zapisa jedne strane drugoj, prije i tokom sprovođenja ispitivanja. Na kraju kliničkog ispitivanja, svaka strana treba da zadrži svoje osnovne zapise (vidjeti tačke 2.12.11 i 3.16.3(a) ovih smjernica). Lokacija zapisa može varirati tokom kliničkog ispitivanja u zavisnosti od prirode zapisa. Na primjer, ispitivač može da pristupi relevantnim osnovnim zapisima sponzora (npr. izvještaji o sumnji na neočekivane ozbiljne neželjene reakcije (SUSAR) preko portala koji obezbjeđuje sponzor, a ove osnovne zapise treba da čuva ispitivač/ustanova na kraju kliničkog ispitivanja.
- C.2.9. Kada se kopija koristi za trajnu zamjenu originalnog osnovnog zapisa, kopija treba da ispunjava uslove za ovjerene kopije.

- C.2.10. Neke zapise obično održava i čuva samo sponzor (npr. one koji se odnose isključivo na aktivnosti sponzora kao što je analiza podataka) ili samo ispitivač/ustanova (npr. one koji sadrže povjerljive informacije o učesnicima). Neke zapise mogu da čuvaju sponzor i/ili ispitivač/ustanova.
- C.2.11. Sa posebnom pažnjom treba razmotriti dijeljenje zapisa kada postoji maskiranje i kada zapisi podliježu primjenjivim propisima o zaštiti podataka. Za dijeljenje osnovnih zapisa sa pružaocima usluga, vidjeti tačku C.2.2. ovih smjernica.
- C.2.12. Postoje određeni osnovni zapisi koji nijesu specifični za kliničko ispitivanje, ali mogu biti povezani sa ispitivanim lijekom, objektima ili procesima i sistemima, uključujući kompjuterizovane sisteme, koji su uključeni u sprovođenje multicentričnih kliničkih ispitivanja i čuvaju se van repozitorijuma specifičnih za kliničko ispitivanje (npr. Brošura za ispitivača, glavni ugovori o uslugama, standardne operativne procedure, zapisi o validaciji).

C.3. Važnost osnovnih zapisa

- C.3.1. Za procjenu da li je zapis od suštinskog značaja i da li treba da se čuva, treba uzeti u obzir kriterijume navedene u nastavku. Takvu procjenu, iako je važna, nije potrebno dokumentovati. Strukturiran sadržaj repozitorijuma može se koristiti za prospektivno identifikovanje osnovnih zapisa. Osnovni zapis:
- (a) je dokument koji se podnosi ili je izdat od strane regulatornog organa ili IRB/IEC, uključujući prepisku i dokumente povezane sa regulatornim odlukama ili odobrenjem/pozitivnim mišljenjima;
 - (b) je procedura ili plan specifičan za kliničko ispitivanje;
 - (c) je relevantna prepiska ili dokumentacija u vezi sastanaka o važnim diskusijama i/ili odlukama u vezi sa kliničkim ispitivanjem koje su donijete u vezi sa sprovođenjem kliničkog ispitivanja i procesima koji se koriste;
 - (d) dokumentuje sprovođenje relevantnih procedura kliničkog ispitivanja (npr. kontrolna lista za zaključavanje baze podataka napravljena na osnovu pratećih standardnih operativnih procedura (SOP) za upravljanje podacima);
 - (e) dokumentuje dogovore između strana i aranžmane osiguranja/odštete;
 - (f) dokumentuje usaglašenost sa zahtjevima i svim uslovima odobrenja od strane regulatornog organa ili pozitivno mišljenje IRB/IEC;
 - (g) dokumentuje sastav i, gdje je odgovarajuće, funkcije, prepisku i odluke svih komisija/komiteta uključenih u davanje odobrenja za kliničko ispitivanje ili njegovo sprovođenje.
 - (h) dokazuje da je kompjuterizovani sistem specifičan za kliničko ispitivanje validiran i da su sistemi koji nijesu specifični za ispitivanje (npr. kompjuterizovani sistemi kliničke prakse) ocijenjeni kao prikladni za svrhu i njihovu namjeravanu upotrebu u kliničkom ispitivanju;
 - (i) je dokument koji je autorizovao/potpisao sponzor i/ili ispitivač u cilju potvrde pregleda ili odobrenja;

- (j) je, gdje je potrebno, dokumentacija koja dokazuje potpise/parafe osoblja koje vrši značajne aktivnosti vezane za kliničko ispitivanje; na primjer, kompletiranje sredstava za prikupljanje podataka;
- (k) dokumentuje koje su informacije pružene potencijalnim učesnicima i da je informisani pristanak učesnika na odgovarajući način dobijen i održavan;
- (l) dokumentuje da su osoblje sponzora uključeno u sprovođenje kliničkog ispitivanja i pojedinci koji u njihovo ime obavljaju značajne aktivnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem, kvalifikovani obrazovanjem, obukom i iskustvom za obavljanje svojih zaduženja;
- (m) dokumentuje da su ispitivač i lica kojima je ispitivač delegirao značajne aktivnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem, kvalifikovani obrazovanjem, obukom i iskustvom za obavljanje svojih zaduženja, posebno kada te aktivnosti nijesu dio njihovog rutinskog opisa poslova;
- (n) sadrži podatke kao i relevantne metapodatke neophodne za odgovarajuću evaluaciju sprovođenja kliničkog ispitivanja;
- (o) je dokument koji se odnosi na nadzor od strane sponzora ili ispitivača u vezi bezbjednosti učesnika tokom kliničkog ispitivanja, uključujući usaglašenost sa zahtjevima za izvještavanje o bezbjednosti između sponzora i ispitivača, regulatornih organa i IRB/IEC i obavještavanje učesnika o bezbjednosti kada je potrebno;
- (p) dokumentuje da su pružaoci usluga odgovarajuće kvalifikovani za obavljanje delegiranih ili prenesenih aktivnosti;
- (q) dokumentuje da su laboratorijske aktivnosti i drugi testovi koji se koriste u kliničkom ispitivanju pogodni za svrhu;
- (r) dokumentuje nadzor koji vrši sponzor pri izboru mjesta kliničkog ispitivanja, kao i monitoring i odit kliničkog ispitivanja, gdje je to potrebno, i pruža informacije o uočenim problemima/neusaglašenostima i otkrivenim odstupanjima, kao i o sprovođenju korektivnih i preventivnih mjera;
- (s) dokumentuje usaglašenost sa protokolom i/ili procedurama za upravljanje i procedurama za statističku analizu podataka i izradu bilo kakvog periodičnog izvještaja i završnog izvještaja;
- (t) dokumentuje prikupljanje, odgovornosti, obradu, analizu i čuvanje ili uništavanje bioloških uzoraka;
- (u) pruža relevantne informacije o ispitivanom lijeku i njegovom obilježavanju;
- (v) pruža informacije o isporuci, skladištenju, pakovanju, izdavanju, randomizaciji i maskiranju ispitivanog lijeka;
- (w) pruža, gdje je to prikladno, informacije o sljedljivosti i obračunu utroška ispitivanog lijeka od puštanja za upotrebu od strane proizvođača do izdavanja, davanja učesnicima, vraćanja i uništavanja ili alternativnog odlaganja;
- (x) pruža informacije o identitetu i kvalitetu ispitivanog lijeka koji se koristi u kliničkom ispitivanju;
- (y) dokumentuje procese i aktivnosti koje se odnose na demaskiranje;

- (z) dokumentuje regrutovanje, prethodni skrining i proces davanja informisanog pristanka učesnika i njihov identitet i hronološko uključivanje u kliničko ispitivanje kada je to potrebno;
 - (aa) Dokumentuje postojanje učesnika i potkrepljuje integritet prikupljenih podataka kliničkog ispitivanja. Uključuje izvorne zapise koji se odnose na terapijski tretman tokom kliničkog ispitivanja i medicinsku terapiju i istoriju učesnika;
 - (bb) Definiše procese/prakse koji se primjenjuju u slučaju kršenja bezbjednosti u cilju zaštite prava, bezbjednosti i dobrobiti učesnika i integriteta podataka.
- C.3.2. Primjenjujući kriterijume iz tačke C.3.1 ovih smjernica, zapisi iz kliničkog ispitivanja koji se smatraju osnovnim navedeni su u Tabeli osnovnih zapisa i treba ih čuvati nakon generisanja. Ova tabela ne predstavlja konačan spisak, sponzor ili ispitivač mogu smatrati osnovnim i druge zapise u vezi sa kliničkim ispitivanjem.
- C.3.3. Neki od zapisa koji su navedeni u Tabeli osnovnih zapisa, čija neophodnost i priroda zavise od dizajna kliničkog ispitivanja, sprovođenja i upravljanja kliničkim ispitivanjem proporcionalno riziku možda neće biti generisani.

Tabela osnovnih zapisa Ako postoje ovi zapisi o kliničkom ispitivanju, oni se smatraju osnovnim i treba da se čuvaju (vidjeti odeljke C3.1 i C3.2 ovih smjernica). Napomena: Zvezdica (*) ukazuje na one osnovne zapise koji generalno treba da budu generisani prije početka kliničkog ispitivanja (pogledati tačku C2.5 ovih smjernica).
Brošura za ispitivača ili brošura sa osnovnim informacijama o lijeku (npr. sažetak karakteristika lijeka, uputstvo za upotrebu ili obilježavanje pakovanja ispitivanog lijeka)*
Potpisani protokol* i naknadne izmjene i/ili dopune tokom ispitivanja
Datirano, pisano odobrenje/pozitivno mišljenje IRB/IEC o informacijama koje se dostavljaju IRB/IEC *
Sastav IRB/IEC *
Ovlašćenje, odobrenje i/ili obavještenje o protokolu* i naknadnim izmjenama i/ili dopunama tokom ispitivanja (kada postoje), izdato od strane regulatornih organa

Tabela osnovnih zapisa Ako postoje ovi zapisi o kliničkom ispitivanju, oni se smatraju osnovnim i treba da se čuvaju (vidjeti odeljke C3.1 i C3.2 ovih smjernica). Napomena: Zvezdica (*) ukazuje na one osnovne zapise koji generalno treba da budu generisani prije početka kliničkog ispitivanja (pogledati tačku C2.5 ovih smjernica).
Popunjeni potpisani i datirani obrasci informisanog pristanka
Popunjena lista identifikacionih šifara učesnika i evidencija uključivanja u kliničko ispitivanje
– Obavještenje sponzoru od ispitivača o ozbiljnim neželjenim događajima (SAE) i povezani izvještaji, kada postoje – Obavještenje od strane sponzora i/ili ispitivača, gdje je potrebno, regulatornom organu i IRB/IEC o sumnji na neočekivane ozbiljne neželjene reakcije (SUSAR) i drugim informacijama o bezbjednosti – Obavještenje sponzora ispitivaču o informacijama o bezbjednosti, kada postoje
Periodični ili godišnji izvještaji za IRB/IEC i regulatorne organe (kada je potrebno)
Izvorni zapisi
Podaci i relevantni metapodaci (uključujući dokumentovane ispravke podataka) u sredstvima za prikupljanje podataka
Završni izvještaj za IRB/IEC i regulatorne organe, ako je potrebno
Periodični (gdje je primjenjivo) i završni izvještaji o kliničkom ispitivanju
Uzorci sredstava za prikupljanje podataka (npr. Obrasci izvještaja o slučaju (CRF), dnevници, procjene kliničkih ishoda, uključujući ishode koje je prijavio pacijent) koji se dostavljaju ispitivaču i/ili IRB/IEC*

Tabela osnovnih zapisa Ako postoje ovi zapisi o kliničkom ispitivanju, oni se smatraju osnovnim i treba da se čuvaju (vidjeti odeljke C3.1 i C3.2 ovih smjernica). Napomena: Zvezdica (*) ukazuje na one osnovne zapise koji generalno treba da budu generisani prije početka kliničkog ispitivanja (pogledati tačku C2.5 ovih smjernica).
Uzorak informacija datih učesnicima* – Materijali za proces davanja informisanog pristanka (uključujući sve primjenjive prevode)
– Bilo koja druga dokumentovana informacija (npr. uputstva za upotrebu ispitivanog lijeka ili uređaja) – Oglas za regrutaciju učesnika
Ugovor između strana o finansijskim aspektima kliničkog ispitivanja*
Polisa osiguranja*
Potpisani sporazumi između uključenih strana,* na primjer: – ispitivač/ustanova i sponzor – ispitivač/ustanova i pružaoci usluga – sponzor i pružaoci usluga – sponzor i članovi IDMC i/ili komisije
Dokumentacija o izboru, procjeni* i nadzoru pružalaca usluga koji obavljaju važne aktivnosti vezane za kliničko ispitivanje
Relevantni dokumenti koji dokazuju kvalifikacije ispitivača i podispitivača (npr. biografija) uključenih u sprovođenje kliničkog ispitivanja*
Zapisi o obuci specifičnoj za kliničko ispitivanje*

Tabela osnovnih zapisa Ako postoje ovi zapisi o kliničkom ispitivanju, oni se smatraju osnovnim i treba da se čuvaju (vidjeti odeljke C3.1 i C3.2 ovih smjernica). Napomena: Zvezdica (*) ukazuje na one osnovne zapise koji generalno treba da budu generisani prije početka kliničkog ispitivanja (pogledati tačku C2.5 ovih smjernica).
Dokumentacija o delegiranju aktivnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem od strane ispitivača*
Lista potpisa koja dokumentuje potpise i parafe, osim ako se koriste isključivo elektronski potpisi (ispitivača i pojedinaca koje je ispitivač delegirao)* (može se kombinovati sa dokumentacijom o delegiranju navedenom iznad)
Normalna(e) vrijednost(i)/opseg(zi) za medicinske/laboratorijske/tehničke procedure i/ili test(ove) koji su uključeni u protokol*
Sertifikacija ili akreditacija ili druga dokumentacija uključujući o validaciji (gdje je potrebna) koja potvrđuje podobnost medicinskih/laboratorijskih/tehničkih procedura/testova koji se koriste tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja*
Dokumentacija o prikupljanju, obradi i otpremi uzoraka telesnih tečnosti/tkiva
Dokumentacija o uslovima čuvanja telesnih tečnosti/uzoraka tkiva
Spisak telesnih tečnosti/uzoraka tkiva koji se čuvaju na kraju kliničkog ispitivanja
Podaci kojima se obilježava pakovanje ispitivanog lijeka
Uputstva za rukovanje ispitivanim lijekovima i materijalima u vezi sa ispitivanjem (ako nijesu navedeni u protokolu ili Brošuri za ispitivača), na primjer, uputstvo za apoteku*
Evidencija o isporuci ispitivanih lijekova i materijala u vezi sa kliničkim ispitivanjem*

Tabela osnovnih zapisa Ako postoje ovi zapisi o kliničkom ispitivanju, oni se smatraju osnovnim i treba da se čuvaju (vidjeti odeljke C3.1 i C3.2 ovih smjernica). Napomena: Zvezdica (*) ukazuje na one osnovne zapise koji generalno treba da budu generisani prije početka kliničkog ispitivanja (pogledati tačku C2.5 ovih smjernica).
Sertifikat(i) analize ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) koji je isporučen*
Obračun utroška ispitivanog lijeka na mjestu kliničkog ispitivanja
Dokumentacija o uslovima čuvanja ispitivanog lijeka, uključujući i uslove tokom transporta
Zapisi o ponovnom obilježavanju ispitivanog lijeka na mjestu kliničkog ispitivanja
Dokumentacija o uništavanju ispitivanog lijeka ili alternativnom odlaganju
Procedure za hitno otkrivanje šifre za slijepa klinička ispitivanja*
Glavna lista randomizacije*
Uputstva za korišćenje važnih sistema specifičnih za kliničko ispitivanje (npr. korisnički priručnik za tehnologije interaktivnog odgovora (IRT), elektronski CRF (eCRF) priručnik)*
Zapisi koji dokazuju prikladnost za namjenu (npr. održavanje i kalibracija) za opremu koja se koristi za važne aktivnosti kliničkog ispitivanja*
Dokumentacija o određivanju terapijskih grupa i o dekodiranju
Popunjen dnevnik skrininga učesnika

Tabela osnovnih zapisa Ako postoje ovi zapisi o kliničkom ispitivanju, oni se smatraju osnovnim i treba da se čuvaju (vidjeti odeljke C3.1 i C3.2 ovih smjernica). Napomena: Zvezdica (*) ukazuje na one osnovne zapise koji generalno treba da budu generisani prije početka kliničkog ispitivanja (pogledati tačku C2.5 ovih smjernica).
Izveštaji o monitoringu mjesta kliničkog ispitivanja (uključujući izbor mjesta,* pokretanje,* praksu i zatvaranje)
Izveštaji centralizovanog monitoringa
Zapisi i izveštaji o neusaglašenostima uključujući odstupanja od protokola i korektivne i preventivne mjere
Dokumentacija o relevantnim komunikacijama i sastancima
Sertifikat odita
Dokumentacija koja se odnosi na finalizaciju podataka za analizu (npr. rješavanje upita, usaglašavanje podataka o SAE, izveštaji kontrole kvaliteta, završetak zasljepljivanja, grupe izlaznih podataka)
Dokumentacija o validaciji kompjuterizovanih sistema specifičnih za kliničko ispitivanje (npr. specifikacije, testiranje, izveštaj o validaciji, kontrola izmjena)*
Dokumentacija o procjeni pogodnosti za namjenu za nespecifične kompjuterizovane sisteme koji se koriste u kliničkom ispitivanju (npr. kompjuterizovani sistemi kliničke prakse)*
Dokumentacija koja se odnosi na statistička razmatranja i analize (npr. određivanje veličine uzorka,* odluke o grupama analiza, grupisanje podataka za analizu, programi analize, zapisi o kontroli kvaliteta i rezultati)

Tabela osnovnih zapisa

Ako postoje ovi zapisi o kliničkom ispitivanju, oni se smatraju osnovnim i treba da se čuvaju (vidjeti odeljke C3.1 i C3.2 ovih smjernica).

Napomena: Zvezdica (*) ukazuje na one osnovne zapise koji generalno treba da budu generisani prije početka kliničkog ispitivanja (pogledati tačku C2.5 ovih smjernica).

Planovi specifični za ispitivanje (npr. upravljanje rizikom,* monitoring,* bezbjednost,* upravljanje podacima,* validacija podataka* i statistička analiza) i procedure

Procedure,* zapisnici sa sastanaka i podnesci IDMC/komisiji(ama) za odlučivanje

POJMOVNIK

Neželjeni događaj (*Adverse Event, AE*)

Bilo koja neželjena medicinska pojava kod učesnika koji je dobijao ispitivani lijek. Neželjeni događaj ne mora nužno da ima uzročnu vezu sa terapijskim tretmanom.

Neželjena reakcija na lijek (*Adverse Drug Reaction, ADR*)

- U kliničkom iskustvu prije odobravanja za stavljanje lijeka u promet, za novi ispitivani lijek ili njegovu novu upotrebu (posebno zato što terapijska doza(e) nije utvrđena): neželjena reakcija je svaki nepovoljan i neželjeni odgovor, kao što su znak (npr. laboratorijski rezultati), simptom ili bolest u vezi sa bilo kojom dozom lijeka kada je uzročna veza između lijeka i neželjenog događaja razumna mogućnost. Nivo sigurnosti u povezanost neželjene reakcije sa ispitivanim lijekom će varirati. Ako se sa visokim nivoom sigurnosti sumnja da je ADR povezan sa medicinskim lijekom, ADR treba uvrstiti u referentne informacije o bezbjednosti (RSI) i/ili Brošuru za ispitivača (IB).
- Za lijekove koji su u prometu: odgovor na lijek koji je štetan i nenamjeren i koji se javlja u dozama koje se uobičajeno koriste kod ljudi za profilaksu, dijagnozu ili terapiju bolesti ili za modifikaciju fiziološke funkcije.

(Pogledati ICH E2A Upravljanje podacima o kliničkoj bezbjednosti: Definicije i standardi za ubrzano izvještavanje.)

Ozbiljan neželjeni događaj (*Serious Adverse Event, SAE*)

Bilo koja neželjena medicinska pojava se smatra ozbiljnom pri bilo kojoj dozi lijeka, ako:

- rezultira smrću,
- ugrožava život,
- zahtijeva hospitalizaciju ili produženje postojeće hospitalizacije,
- dovodi do trajnog ili značajnog invaliditeta/nesposobnosti, ili
- predstavlja kongenitalnu anomaliju / urođeni efekt.

(vidjeti IC E2A)

Važan medicinski događaj koji možda nije odmah opasan po život ili koji ne dovodi do smrti ili hospitalizacije, ali koji može da ugrozi učesnika ili koji može da zahtijeva intervenciju radi sprečavanja ozbiljnih ishoda (vidjeti ICH E2A i E19) treba generalno smatrati ozbiljnim neželjenim događajem.

Sumnja na neočekivanu ozbiljnu neželjenu reakciju (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR*)

Neželjena reakcija koja ispunjava tri kriterijuma: sumnjiva, neočekivana i ozbiljna.

- sumnja: Postoji razumna mogućnost da je lijek izazvao neželjenu reakciju.
- neočekivano: Neželjena reakcija, čija priroda ili ozbiljnost nije u skladu sa relevantnim informacijama o lijeku (npr. Brošura za ispitivača ili alternativni dokumenti u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima; vidjeti RSI).

- ozbiljno: Vidjeti definiciju za SAE.

Ugovor/sporazum

Dokument ili više dokumenata koji opisuju detalje bilo kakvih aranžmana o delegiranju ili prenosu, distribuciji i/ili podjeli aktivnosti i, kada postoje, o finansijskim pitanjima između dvije ili više strana. Sporazum može biti u formi ugovora. Protokol može da posluži kao osnova sporazuma.

Primjenjivi regulatorni zahtjevi

Bilo koji zakon(i) i propis(i) koji se odnose na sprovođenje kliničkih ispitivanja ispitivanih lijekova.

Saglasnost (Assent)

Afirmativni pristanak maloljetnog lica da učestvuje u kliničkom ispitivanju. Odsustvo jasnog izražavanja slaganja ili neslaganja ne treba tumačiti kao pristanak.

Odit

Sistematska i nezavisna procjena aktivnosti i zapisa u vezi sa kliničkim ispitivanjem koje je izvršio sponzor, pružalac usluga (uključujući ugovornu ispitivačku organizaciju (CRO)) ili institucija kako bi se utvrdilo da li su procijenjene aktivnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem sprovedene, kao i da li su podaci zabilježeni, analizirani i tačno prijavljeni u skladu sa protokolom, primjenjivim standardnim operativnim procedurama (SOP), dobrom kliničkom praksom (GCP) i primjenjivim regulatornim zahtjevima.

Sertifikat odita

Izjava kojom oditor potvrđuje da je izvršen odit.

Izveštaj odita

Zapis koji opisuje sprovođenje i rezultate odita.

Istorija izmjena (Audit Trail)

Zapisi metapodataka koji omogućuju odgovarajuću procjenu toka događaja prikupljanjem detalja o radnjama (ručnim ili automatizovanim) koje se izvode u vezi sa prikupljanjem informacija i podataka i, gdje je primjenljivo, sa aktivnostima u kompjuterizovanim sistemima. Istorija izmjena treba da pokaže aktivnosti, početni unos i promjene u poljima ili evidenciji podataka, ko, kada, i gdje je primjenljivo, zašto. U kompjuterizovanim sistemima, istorija izmjena treba da bude sigurna, kompjuterski generisana i vremenski označena.

Zasljepljivanje/maskiranje

Procedura u kojoj jedna ili više strana u kliničkom ispitivanju nemaju saznanje o pripadnosti učesnika terapijskim grupama. Jednostruko zasljepljivanje obično znači da učesnik(ci) nema saznanje o pripadnosti terapijskoj grupi, a dvostruko zasljepljivanje se obično odnosi na

učesnika(e) i ispitivača(e) i, ako je prikladno, drugo osoblje na mjestu kliničkog ispitivanja ili osoblje sponzora koji nemaju saznanje o pripadnosti učesnika terapijskim grupama.

Obrazac izvještaja o slučaju / Test lista (*Case Report Form, CRF*)

Sredstvo za prikupljanje podataka dizajnirano za evidentiranje informacija koje se zahtijevaju protokolom i koje ispitivač treba da prijavi sponzoru o svakom učesniku (pogledati definiciju za Sredstvo za prikupljanje podataka).

Ovjerena kopija

Kopija (bez obzira na vrstu medija koji se koristi) originalnog zapisa koji je verifikovan (tj. datiranim potpisom ili generisanjem putem validiranog procesa) da ima identične informacije kao original, uključujući relevantne metapodatke, gdje je primjenjivo.

Kliničko ispitivanje

Bilo koje intervencijsko ispitivanje na ljudima sa ciljem utvrđivanja ili verifikacije kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamskih efekata ispitivanog lijeka; i/ili identifikovanja svake neželjene reakcije na ispitivani lijek(e); i/ili proučavanja resorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) u cilju utvrđivanja njegove bezbjednosti i/ili efikasnosti.

Izvještaj o kliničkom ispitivanju/Izvještaj o kliničkoj studiji (*Clinical Study Report, CSR*)

Dokumentovani opis kliničkog ispitivanja bilo kog ispitivanog lijeka koje je sprovedeno na ljudima, u kojem su u klinički i statistički opis, prezentacije i analize u potpunosti integrisani u jedan izvještaj (pogledati ICH E3 Struktura i sadržaj izvještaja o kliničkim studijama).

Komparator

Ispitivani lijek ili registrovani lijek (tj. aktivna kontrola), placebo ili standardna terapija koja se koristi za upoređivanje u kliničkom ispitivanju.

Usaglašenost (u vezi sa kliničkim ispitivanjima)

Pridržavanje zahtjeva u vezi sa kliničkim ispitivanjem, GCP zahtjeva i važećih regulatornih zahtjeva.

Povjerljivost

Sprečavanje otkrivanja informacija koje su vlasništvo sponzora ili identiteta učesnika ili njihovih povjerljivih informacija drugim licima osim ovlašćenim.

Ispitivač koordinator

Ispitivač odgovoran za koordinaciju ispitivača na različitim mjestima kliničkog ispitivanja koja učestvuju u multicentričnom kliničkom ispitivanju.

Validacija kompjuterizovanih sistema

Proces utvrđivanja i dokumentovanja da se specifični zahtjevi za kompjuterizovani sistem mogu dosljedno ispunjavati od njegovog dizajna do stavljanja sistema van upotrebe ili prelaska na novi sistem. Pristup validaciji treba da se zasniva na procjeni rizika koja uzima u obzir namjeravanu upotrebu sistema i njegov potencijal da utiče na zaštitu učesnika i pouzdanost rezultata ispitivanja.

Ugovorna ispitivačka organizacija (*Contract Research Organization, CRO*)

Vidjeti Pružalac usluga

Sredstvo za prikupljanje podataka (*Data Acquisition Tool, DAT*)

Papirno ili elektronsko sredstvo dizajnirano za prikupljanje podataka i povezanih metapodataka od autora podataka u kliničkom ispitivanju u skladu sa protokolom i za podnošenje podataka sponzoru.

Autor podataka može biti čovjek (npr. učesnik ili članovi ispitivačkog tima), mašina (npr. nosivi uređaji i senzori) ili računarski sistem pomoću kojeg je izvršen elektronski prenos podataka iz jednog sistema u drugi (npr. ekstrakcija podataka iz elektronskog zdravstvenog kartona ili laboratorijskog sistema) Primjeri DAT-a uključuju, ali nijesu ograničeni na CRF, tehnologije interaktivnog odgovora (IRT), procjene kliničkih ishoda (COA), uključujući ishode prijavljene od strane pacijenata (PRO) i nosivih uređaja, bez obzira na korišćeni medij.

Integritet podataka

Integritet podataka podrazumijeva stepen do kojeg podaci ispunjavaju ključne kriterijume za pripisivost, čitljivost, pravovremenost, autentičnost, tačnost, kompletnost, bezbjednost i pouzdanost tako da su podaci pogodni za svrhu.

Direktan pristup

Dozvola za pregled, analizu i verifikaciju zapisa koji su važni za procjenu kliničkog ispitivanja i može se obavljati na licu mjesta ili na daljinu. Svaka strana (npr. domaći i strani regulatorni organi, monitori i oditori sponzora) koja ima pravo na direktan pristup treba da preduzme razumne mjere predostrožnosti u okviru ograničenja primjenljivih regulatornih zahtjeva kako bi sačuvala povjerljivost identiteta učesnika i njihovih podataka i informacija koje su vlasništvo sponzora.

Osnovni zapisi

Osnovni zapisi su dokumenti i podaci (i relevantni metapodaci), u bilo kom formatu, povezani sa kliničkim ispitivanjem koji olakšavaju tekuće upravljanje kliničkim ispitivanjem i u cjelini omogućuju evaluaciju korišćenih metoda, faktore koji utiču na kliničko ispitivanje i radnje preduzete tokom njegovog sprovođenja kako bi se utvrdila pouzdanost dobijenih rezultata ispitivanja i verifikaciju da je ispitivanje sprovedeno u skladu sa GCP i važećim regulatornim zahtjevima (vidjeti Dodatak C ovih smjernica).

Dobra klinička praksa (*Good Clinical Practice, GCP*)

Standard za planiranje, pokretanje, izvođenje, evidentiranje, nadzor, evaluaciju, analizu i izvješćavanje o kliničkim ispitivanjima kojim se obezbjeđuje sigurnost da su podaci i prijavljeni rezultati pouzdani i da su prava, bezbjednost i dobrobit učesnika zaštićeni.

Nepriistrasni svjedok

Osoba nezavisna od ispitivanja na koju ljudi uključeni u kliničko ispitivanje ne mogu neprimjereno uticati, koja prisustvuje procesu davanja informisanog pristanka ukoliko učesnik ili njegov zakonski zastupnik ne može da čita, i koja čita obrazac za informisani pristanak i sve druge dokumentovane informacije dostavljene ili pročitane učesniku i/ili njegovom zakonskom zastupniku.

Nezavisni komitet za monitoring podataka (*Independent Data- Monitoring Committee, IDMC*)

Nezavisni komitet za monitoring podataka (npr. odbor za monitoring bezbjednosti podataka) koji može da formira sponzor u cilju periodične procjene sprovođenja kliničkog ispitivanja, podataka o bezbjednosti i relevantnoj efikasnosti i koji daje preporuku sponzoru da li da nastavi, izmijeni ili prekine kliničko ispitivanje

Informisani pristanak

Proces kojim učesnik ili njegov zakonski zastupnik dobrovoljno potvrđuje svoju spremnost da učestvuje u kliničkom ispitivanju nakon što je prethodno informisan i kada mu je pružena prilika da razgovara o svim aspektima ispitivanja koji su od značaja za donošenje odluke o učešću u kliničkom ispitivanju. Mogu se koristiti različiti pristupi pružanja informacija i diskusije o ispitivanju. Ovo može uključivati, na primjer, obezbjeđivanje teksta u različitim formatima, slike i video zapisi i korišćenje telefonskih ili video konferencija sa članovima ispitivačkog tima. Informisani pristanak se dokumentuje putem pisanog (papirnog ili elektronskog), potpisanog i datiranog obrasca informisanog pristanka. Pribavljanje informisanog pristanka na daljinu se može razmotriti kada je to prikladno.

Inspekcija

Postupak nadležnog regulatornog(ih) organa kojim se sprovodi službeni pregled dokumenata, objekata, zapisa i svih drugih resursa za koje nadležni autoritet smatra da su povezani sa kliničkim ispitivanjem i kojima se može pristupiti na mjestu kliničkog ispitivanja, u objektima sponzora i/ili pružaoca usluga (uključujući CRO) ili u drugim odgovarajućim ustanovama za koje nadležni autoritet smatra da je potrebno. Neki aspekti inspekcije se mogu obaviti na daljinu.

Ustanova

Bilo koja javna ili privatna zdravstvena ustanova u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje.

Institucionalni odbor za razmatranje (*Institutional Review Board, IRB*)/Nezavisni etički odbor (*Independent Ethics Committee, IEC*)

Nezavisno tijelo (revizijski odbor ili komitet, institucionalni, regionalni, nacionalni ili nadnacionalni) sastavljeno od medicinskih stručnjaka i nemedicinskih članova čija je

odgovornost da obezbijede zaštitu prava, bezbjednost i dobrobit ljudskih učesnika uključenih u kliničko ispitivanje i da obezbijede javnu garanciju te zaštite, između ostalog, razmatranjem i odobravanjem/davanjem pozitivnog mišljenja na protokol ispitivanja, podobnost ispitivača, objekata i metoda i materijala koji će se koristiti za dobijanje i dokumentovanje informisanog pristanka učesnika. Pravni status, sastav, funkcija, operacije i regulatorni zahtjevi koji se odnose na IRB/IEC mogu se razlikovati od zemlje do zemlje, ali bi trebalo da omoguće IRB/IEC da djeluje u saglasnosti sa GCP kao što je opisano u ovoj smjernici.

Periodični izvještaj o kliničkom ispitivanju/kliničkoj studiji

Periodični izvještaj o rezultatima i njihovoj procjeni na osnovu analiza izvršenih u toku kliničkog ispitivanja.

Ispitivani lijek

Farmaceutski oblik aktivnog sastojka koji se ispituje ili placebo koji se koristi za poređenje u kliničkom ispitivanju, uključujući lijek koji ima dozvolu za stavljanje u promet kada se koristi ili sastavlja (formuliše ili pakuje) na način različit od odobrenog oblika, ili kada se koristi za neodobrenu indikaciju, ili kada se koristi za dobijanje dodatnih informacija o odobrenoj upotrebi.

Ispitivač

Osoba odgovorna za sprovođenje kliničkog ispitivanja, kao i za učesnike za koje to lice ima odgovornost tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja. Ako ispitivanje sprovodi tim pojedinaca, ispitivač je odgovorni vođa tog tima i može se nazvati glavnim ispitivačem. Kada se u ovoj smjernici navodi ispitivač/ustanova, to znači očekivanje da bude primjenljivo na ispitivača i/ili ustanovu/instituciju u nekim regionima. Kada to zahtijevaju primjenjivi regulatorni zahtjevi, „ispitivač” treba da se čita kao „ispitivač i/ili ustanova”.

Brošura za ispitivača (*Investigator's Brochure, IB*)

Kompilacija kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom(im) lijeku(ljekovima) koji su relevantni za proučavanje ispitivanog(ih) lijeka(ljekova) na ljudima (vidjeti Dodatak A).

Mjesto kliničkog ispitivanja

Lokacija(e) na kojoj se sprovode i/ili koordiniraju aktivnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem pod nadzorom ispitivača/zdravstvene ustanove.

Zakonski zastupnik

Pojedinac ili pravno ili drugo tijelo ovlašćeno prema važećem zakonu da, u ime potencijalnog učesnika, da pristanak za učešće u kliničkom ispitivanju. Kada zakonski zastupnik daje pristanak u ime potencijalnog učesnika, aktivnosti koje se odnose na proces davanja pristanka (i ponovni pristanak, ako je primjenjivo) kao i, kada je relevantno, aktivnosti povezane sa povlačenjem pristanka opisane u ovoj smjernici, primjenjive su na zakonskog zastupnika učesnika.

Metapodaci

Kontekstualne informacije potrebne za razumijevanje datog elementa podataka. Metapodaci su strukturirane informacije koje opisuju, objašnjavaju ili na drugi način olakšavaju preuzimanje, korišćenje ili upravljanje podacima. Za potrebe ove smjernice, relevantni metapodaci su oni koji su potrebni da bi se omogućila odgovarajuća evaluacija sprovođenja kliničkog ispitivanja.

Monitoring

Postupak nadgledanja napretka sprovođenja kliničkog ispitivanja i potvrđivanja da se kliničko ispitivanje sprovodi, dokumentuje i da se o njemu izvještava u skladu sa protokolom, SOP-ovima, GCP i važećim regulatornim zahtjevima.

Plan monitoringa

Dokument koji opisuje strategiju, metode, odgovornosti i zahtjeve za monitoring kliničkog ispitivanja.

Izvještaj monitoringa

Dokumentovani izvještaj o aktivnostima monitoringa na mjestu kliničkog ispitivanja i/ili o centralizovanom monitoringu.

Multicentrično ispitivanje

Kliničko ispitivanje sprovedeno prema jedinstvenom protokolu na više od jednog mjesta kliničkog ispitivanja.

Pretklinička ispitivanja

Biomedicinske studije koje se ne sprovode na ljudima.

Protokol

Dokument koji opisuje ciljeve, dizajn, metodologiju, statistička razmatranja i organizaciju kliničkog ispitivanja. Protokol obično daje i pozadinu i obrazloženje za ispitivanje, ili oni mogu biti navedeni u drugim dokumentima na koje se poziva protokol. U ICH GCP Smjernici, termin „protokol” se odnosi na protokol i izmjene i/ili dopune protokola.

Izmjene i/ili dopune protokola

Dokumentovani opis promjene(a) protokola.

Obezbjedenje kvaliteta (*Quality Assurance, QA*)

Sve one planirane i sistematske radnje koje se uspostavljaju da obezbijede da se kliničko ispitivanje sprovodi, podaci generišu i dokumentuju (bilježe), kao i da se izvještavanje vrši u skladu sa GCP i važećim regulatornim zahtjevima.

Kontrola kvaliteta (*Quality Control, QC*)

Operativne tehnike i aktivnosti preduzete da bi se potvrdilo da su ispunjeni zahtjevi za kvalitet aktivnosti u vezi sa ispitivanjem.

Randomizacija

Proces namjernog uključivanja elementa slučajnosti prilikom svrstavanja učesnika po grupama koje dobijaju različitu terapiju, sa ciljem da se smanji pristrasnost.

Referentne informacije o bezbjednosti (*Relevant Safety Information, RSI*)

Sadrži kumulativnu listu neželjenih reakcija koje se očekuju za ispitivani lijek koji se daje učesnicima u kliničkom ispitivanju. RSI je uključen u Brošuru za ispitivača ili alternativne dokumente u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Za više informacija o RSI pogledati Izvještaj o ažuriranju bezbjednosti razvoja ICH E2F.

Regulatorni organi

Organi koji imaju ovlaštenja da regulišu, uključujući one koji pregledaju dostavljene protokole i kliničke podatke, kao i one koji sprovode inspekcije. Ovi organi se ponekad nazivaju nadležnim organima.

Pružalac usluga

Osoba ili organizacija (komercijalna, akademska ili druga) koja pruža uslugu za koju je odgovoran sponzor ili ispitivač za obavljanje aktivnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

Potpis

Jedinstveni znak, simbol ili unos koji je, kao izraz svoje volje, izvršio, potvrdio ili autorizovao pojedinac, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima i/ili praksom, i koji obezbjeđuje autentičnost potpisnika (tj. obezbjeđuje visok stepen sigurnosti da je zapis potpisao potpisnik koji na to polaže pravo). Potpis može biti ručni ili elektronski.

Izvorni zapisi

Originalni dokumenti ili podaci (uključujući relevantne metapodatke) ili ovjerene kopije originalnih dokumenata ili podataka, bez obzira na korišćeni medij. Ovo može uključivati medicinske/zdravstvene kartone/bilješke/karte učesnika; podatke koje su dali/unijeli učesnici (npr. rezultati elektronski prijavljeni od strane pacijenata (ePRO)); zapisi zdravstvenih radnika iz apoteke, laboratorija i drugih zdravstvenih ustanova uključenih u kliničko ispitivanje; kao i podatke iz automatizovanih instrumenata, kao što su nosivi uređaji i senzori.

Sponzor

Pojedinac, kompanija, ustanova ili organizacija koja preuzima odgovornost za pokretanje, upravljanje i aranžmane finansiranja kliničkog ispitivanja. Kliničko ispitivanje može imati jednog ili više sponzora kada je to dozvoljeno regulatornim zahtjevima. Svi sponzori imaju obaveze koje su za sponzora navedene u ovoj smjernici. U skladu sa primjenjivim regulatornim zahtjevima, sponzori mogu da odluče da se u dokumentovanom sporazumu navedu njihove

odgovarajuće pojedinačne odgovornosti. Kada dokumentovani sporazum ne precizira kojem sponzoru se pripisuje određena odgovornost, ta odgovornost leži na svim sponzorima.

Sponzor – ispitivač

Pojedinac koji i pokreće i sprovodi kliničko ispitivanje, sam ili sa drugima, i pod čijim se neposrednim nadzorom ispitivani lijek daje, izdaje ili koristi od strane učesnika. Ovaj termin podrazumijeva samo pojedinca (npr. ne uključuje korporaciju ili agenciju). Obaveze sponzora – ispitivača obuhvataju i obaveze sponzora i obaveze ispitivača.

Standardne operative procedure (*Standard Operating Procedures, SOP*)

Detaljna, pisana uputstva za postizanje ujednačenosti obavljanja određene aktivnosti.

Podispitivač

Svaki pojedinačni član ispitivačkog tima koji je imenovan i pod nadzorom ispitivača da izvrši ključne aktivnosti vezane za kliničko ispitivanje i/ili da donese važne odluke u vezi sa kliničkim ispitivanjem (npr. saradnici, specijalizanti, ispitivači – saradnici).

Učesnik (učesnik u kliničkom ispitivanju)

Pojedinac koji učestvuje u kliničkom ispitivanju od koga se očekuje da dobije ispitivani lijek(e) ili će biti u kontrolnoj grupi.

Identifikaciona šifra učesnika

Jedinstveni identifikator koji se dodjeljuje svakom učesniku radi zaštite identiteta učesnika i koristi se umjesto imena učesnika kada ispitivač prijavljuje neželjene događaje i/ili druge podatke u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

Vulnerabilni učesnici

Pojedinci na čiju spremnost da volontiraju u kliničkom ispitivanju mogu neopravdano da utiču njihova očekivanja, opravdana ili ne, koristi od učešća ili negativne reakcije od strane nadređenih lica u slučaju odbijanja da učestvuju. Primjeri su članovi grupe sa hijerarhijskom strukturom, kao što su studenti medicine, farmacije, stomatologije i medicinskih sestara; podređeno bolničko i laboratorijsko osoblje; zaposleni u farmaceutskoj industriji; pripadnici vojske; i zatvorenici. Ostale vulnerabilne učesnike mogu da čine lica u staračkim domovima, nezaposleni ili siromašna lica, pacijenti u urgentnim stanjima, pripadnici etničkih manjina, beskućnici, nomadi, izbjeglice, maloljetnici i lica koje nijesu u stanju da daju pristanak.

Ove smjernice stupaju na snagu danom objavljivanja na internet strani Instituta za lijekove i medicinska sredstva.

Stupanjem na snagu ovih smjernica prestaju da važe Smjernice Dobre kliničke prakse objavljene 3. septembra 2021. godine.