

SMJERNICE DOBRE KLINIČKE PRAKSE

UVOD

Dobra klinička praksa u kliničkom ispitivanju (*engl. Good Clinical Practice/GCP*) predstavlja međunarodni etički i naučni standard kvaliteta za planiranje, sprovođenje, bilježenje i izvještavanje o ispitivanjima koja se izvode na ljudima. Poštovanje ovog standarda obezbjeđuje uvjerenje javnosti da su prava, bezbjednost i dobrobit ispitanika zaštićeni i u skladu sa principima proisteklim iz Helsinške deklaracije i da su podaci dobijeni u kliničkom ispitivanju vjerodostojni.

Cilj ovih ICH Smjernica je da obezbijede jedinstven standard za Evropsku uniju (EU), Japan i Sjedinjene Američke Države (SAD), kako bi se olakšalo međusobno prihvatanje kliničkih podataka od strane nadležnih organa tih zemalja. Smjernice su izrađene uzimajući u obzir važeća načela dobre kliničke prakse EU, Japana i SAD, ali i Australije, Kanade, nordijskih zemalja i Svjetske zdravstvene organizacije.

Ove Smjernice treba slijediti pri analizi podataka o kliničkom ispitivanju u toku podnošenja zahtjeva nadležnim organima.

Načela utvrđena ovim Smjernicama mogu se primijeniti i u drugim kliničkim ispitivanjima koja mogu uticati na bezbjednost i dobrobit ispitanika.

1. Definicije

Izrazi upotrijebljeni u ovim Smjernicama imaju sljedeće značenje:

1.1 Neželjeno dejstvo lijeka

Neželjeno dejstvo lijeka je svaki štetni i nenamjerno izazvani efekat lijeka pri bilo kojoj dozi.

Izraz efekat lijeka znači da postoji uzročno-posljedična povezanost između lijeka i neželjenog djelovanja makar kao mogućnost, tj. da se ona ne može isključiti.

1.2 Neželjeni događaj

Neželjeni događaj je neželjeno iskustvo nastalo u periodu primjene lijeka za koje uzročno –posljedična veza sa primjenom lijeka ne mora da bude dokazana i predstavlja bilo koji nenamjeravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest, vremenski povezan sa primjenom lijeka.

1.3 Izmjene i dopune Protokola

Vidjeti Izmjene i dopune Protokola.

1.4 Važeći propis(i)

Zakon(i) i propis(i) koji se odnose na sprovođenje kliničkih ispitivanja lijekova.

1.5 Odobrenje (odnosi se na Etički komitet)

Pozitivna odluka Etičkog komiteta da se kliničko ispitivanje može sprovoditi u centru ispitivanja u skladu sa odredbama ovog komiteta, ustanove, Dobre kliničke prakse i važećih propisa.

1.6 Odit

Sistematska i nezavisna procjena aktivnosti i dokumenata kliničkog ispitivanja sa ciljem da se utvrdi da li je ispitivanje sprovedeno, podaci uneseni, analizirani i da li je o njima izvještavano u skladu sa Protokolom, standardnim operativnim postupcima (SOP) sponzora, Dobrom kliničkom praksom i važećim propisima.

1.7 Potvrda o izvršenom auditu

Izjava kojom se potvrđuje da je obavljen audit.

1.8 Izvještaj o auditu

Pisani izvještaj oditora o rezultatima sprovedenog audita.

1.9 Dokumentacija audita

Dokumentacija koja omogućava praćenje toka kliničkog ispitivanja.

1.10 Sljepoća kliničkog ispitivanja

Postupak kojim se obezbjeđuje da jedna ili više strana u ispitivanju nema uvid u pripadnost ispitanika terapijskim grupama. Jednostruko-slijepo ispitivanje znači da ispitanik, odnosno ispitanici nemaju uvid u pripadnost terapijskim grupama, dok dvostruko-slijepo ispitivanje znači da uvid u pripadnost terapijskim grupama nemaju ispitanik, odnosno ispitanici, istraživač(i), monitor(i) i u određenim slučajevima analitičar podataka.

1.11 Test lista

Štampani, optički ili elektronski dokument za svakog ispitanika, namijenjen bilježenju svih podataka koji se zahtijevaju Protokolom, kojim se sponzor izvještava o svakom ispitaniku.

1.12 Kliničko ispitivanje/klinička studija

Kliničko ispitivanje lijeka je svako ispitivanje koje se vrši na ljudima da bi se utvrdila ili potvrdila klinička, farmakološka, odnosno farmakodinamska dejstava jednog ili više ispitivanih lijekova i/ili da bi se identifikovala svaka neželjena reakcija na jedan ili više ispitivanih lijekova, ispitala resorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje jednog ili više lijekova sa ciljem da se utvrdi njegova bezbjednost i/ili efikasnost.

Kliničko ispitivanje lijeka obuhvata i kliničko ispitivanje biološke raspoloživosti, odnosno biološke ekvivalencije.

1.13 Izvještaj o kliničkom ispitivanju

Dokument o potpunom kliničkom ispitivanju bilo kojeg terapijskog, profilaktičkog ili dijagnostičkog sredstva, koje se sprovodi na ljudima, u kome su navedeni objedinjeni klinički i statistički značajni podaci, nalazi i analize dobijenih rezultata ispitivanja. (vidi ICH Smjernice za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju).

1.14 Komparativni proizvod

Ispitivani ili tržišni proizvod (tj. aktivna kontrola), ili placebo s kojim se upoređuje lijek koji se klinički ispituje.

1.15 Poštovanje usvojenog plana kliničkog ispitivanja

Pridržavanje svih zahtjeva vezanih za kliničko ispitivanje, Dobre kliničke prakse i važećih propisa.

1.16 Povjerljivost

Sprečavanje otkrivanja zaštićenih podataka koji su vlasništvo sponzora ili otkrivanje identiteta ispitanika, osim za to ovlaštenim licima.

1.17 Ugovor

Pisani, datirani i potpisani sporazum između dvije ili više strana kojim se određuju sva zaduženja, raspored zadataka i obaveza i, ukoliko je potrebno, finansijska pitanja. Ugovor se može zasnivati na Protokolu.

1.18 Koordinacioni komitet

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

1.19 Istraživač koordinator

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

1.20 Ugovorna istraživačka organizacija (CRO/Contract Research Organisation)

Pravno ili fizičko lice koje sklapa ugovor sa naručiocem kliničkog ispitivanja lijeka, na osnovu koga preuzima od naručioca kliničkog ispitivanja sva ili dio ovlašćenja u kliničkom ispitivanju lijeka.

1.21 Direktan pristup podacima

Dozvola za pregled, analizu, provjeru i prenošenje svih podataka i izvještaja važnih za procjenu kliničkog ispitivanja. Svaka strana koja ima direktan pristup dokumentaciji (npr.

domaći ili strani nadležni organi, monitori i oditori) obavezna je preduzeti sve razumne mjere predostrožnosti u okviru važećih propisa u cilju očuvanja tajnosti identiteta ispitanika i podataka koji su vlasništvo sponzora.

1.22 Dokumentacija kliničkog ispitivanja

Kompletna evidencija u bilo kom obliku (uključujući pisane, elektronske, magnetne i optičke zapise i snimke, rentgenske snimke, elektrokardiograme i dr.), kojom se opisuju ili bilježe metode, sprovođenje i/ili rezultati ispitivanja, faktori koji na njega utiču i preduzete mjere.

1.23 Osnovna dokumentacija

Dokumenta koja pojedinačno i zbirno omogućavaju procjenu sprovođenja kliničkog ispitivanja i kvalitet dobijenih podataka (vidi tačku 8. Osnovna dokumenta za sprovođenje kliničkog ispitivanja).

1.24 Dobra klinička praksa (GCP)

Dobra klinička praksa predstavlja skup međunarodno priznatih etičkih i naučnih zahtjeva i sistem obezbjeđenja kvaliteta u planiranju, sprovođenju, bilježenju i izvještavanju o kliničkim ispitivanjima, radi dobijanja validnih kliničkih zaključaka uz odgovarajuću zaštitu učesnika u kliničkim ispitivanjima.

1.25 Nezavisni komitet za monitoring podataka

Nezavisni komitet za monitoring podataka može da formira sponzor u cilju sprovođenja periodične procjene toka kliničkog ispitivanja, podataka o bezbjednosti, ključnih zaključaka o efikasnosti i koji preporučuje sponzoru nastavak, modifikaciju ili prekid ispitivanja.

1.26 Nepistrasni svjedok

Osoba nezavisna od ispitivanja, koja ne može biti podložna uticajima osoba uključenih u kliničko ispitivanje, koja je prisutna u postupku davanja informisanog pristanka ukoliko ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne može da čita i koja čita ispitaniku bilo koju pisanu informaciju.

1.27 Nezavisni Etički komitet

Nezavisno tijelo (ocjenjivačko vijeće ili komitet, bilo da se radi o ustanovi, pokrajini, državi ili međunarodnom tijelu) sastavljeno od profesionalaca medicinske struke i članova koji nijesu medicinske struke, koji su dužni osigurati zaštitu prava, bezbjednost i dobrobit ispitanika koji su uključeni u kliničko ispitivanje, između ostalog, provjeravanjem i odobravanjem/davanjem pozitivnog mišljenja o protokolu kliničkog ispitivanja, prihvatljivosti istraživača, uslova, metoda i materijala koji će se koristiti za dobijanje i dokumentovanje informisanog pristanka ispitanika u kliničkom ispitivanju.

Pravni status, sastav, djelovanje i zakonski propisi vezani za Etičke komitete mogu se razlikovati među zemljama, ali svakako moraju omogućiti Etičkom komitetu djelovanje u skladu s Dobrom kliničkom praksom, opisanom u ovim smjernicama.

1.28 Informisani pristanak

Informisani pristanak je pisana izjava ispitanika kojom on dobrovoljno potvrđuje svoju spremnost da učestvuje u određenom kliničkom ispitivanju nakon što je potpuno informisan o svrsi, prirodi, značaju, postupku i rizicima po zdravlje, na jeziku koji je razumljiv licu koje je podvrgnuto ispitivanju i u pisanoj formi, potpisana od strane ispitanika i sa navedenim datumom.

1.29 Inspekcija

Postupak nadležnih organa kojim se sprovodi zvanični pregled dokumenata, ustanova, dosijea i svih drugih podataka za koje se smatra da su u vezi sa kliničkim ispitivanjem a koja se nalaze na mjestu sprovođenja ispitivanja, kod sponzora i/ili ugovorne istraživačke organizacije ili ostalim institucijama koje nadležni organi smatraju pogodnim za procjenu.

1.30 Mjesto kliničkog ispitivanja lijeka

Zdravstvena ustanova ili više zdravstvenih ustanova u kojima se sprovodi kliničko ispitivanje.

1.31 Institucionalni etički komitet

Nezavisno tijelo sastavljeno od medicinskih, naučnih ili nenaučnih članova čija je dužnost da obezbijedi zaštitu prava, bezbjednost i dobrobit ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje, između ostalog kontrolom, odobravanjem, obezbjeđivanjem stalnog uvida u Protokol i amandmane, kao i metoda i materijala namijenjenih za dokumentovanje i dobijanje informisanog pristanka ispitanika.

1.32 Izvještaj o toku kliničkog ispitivanja

Izvještaj o rezultatima kliničkog ispitivanja koji sadrži procjenu zasnovanu na sprovedenim analizama za određeni vremenski interval tokom kliničkog ispitivanja.

1.33 Lijek koji se klinički ispituje

Farmaceutski oblik aktivne supstance koja se ispituje ili placebo s kojim se ispitivana supstanca poredi, uključujući i proizvod koji ima dozvolu za stavljanje u promet ako se njegova primjena ili način (oblik ili pakovanje) razlikuju od odobrenog ili ako se primjenjuje za indikaciju koja nije odobrena, ili se koristi za dobijanje novih informacija o odobrenoj primjeni.

1.34 Istraživač

Osoba odgovorna za sprovođenje kliničkog ispitivanja na mjestu gdje se ono sprovodi. Ako ispitivanje na nekom mjestu sprovodi istraživački tim, istraživač koji je odgovoran za sprovođenje kliničkog ispitivanja jeste glavni istraživač.

1.35 Istraživač - ustanova

Izraz koji označava “istraživača i/ili ustanovu” koristi se ukoliko to zahtijevaju propisi koji se primjenjuju.

1.36 Brošura za istraživača

Skup kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom lijeku značajnih za njegovo ispitivanje na ljudima (vidjeti tačku 7. Brošura za istraživača).

1.37 Zakonski zastupnik

Pojedinac ili pravno ili drugo lice ovlašćeno po važećem zakonu, da u ime mogućeg učesnika ispitivanja da pristanak na njegovo, odnosno njeno učešće u ispitivanju.

1.38 Monitoring

Postupak praćenja procesa kliničkog ispitivanja i potvrđivanje da se sprovođenje, dokumentovanje kliničkog ispitivanja, kao i izvještavanje sprovode u skladu sa Protokolom, standardnim operativnim postupcima, Dobrom kliničkom praksom i važećim propisima.

1.39 Izvještaj o monitoringu

Pisani izvještaj koji monitor dostavlja naručiocu kliničkog ispitivanja lijeka poslije svake posjete mjestu ispitivanja, kao i izvještaj o svim drugim podacima u vezi sa kliničkim ispitivanjem lijeka, u skladu sa standardnim operativnim postupcima naručioca kliničkog ispitivanja lijeka.

1.40 Multicentrično kliničko ispitivanje

Kliničko ispitivanje lijeka koje se izvodi prema jedinstvenom Protokolu na više mjesta ispitivanja i sprovodi ga više istraživača, bez obzira na to da li su mjesta kliničkog ispitivanja u istoj ili različitim zemljama.

1.41 Pretkliničko ispitivanje lijeka

Ispitivanje koje se ne sprovodi na ljudima.

1.42 Mišljenje Etičkog komiteta

Savjet i/ili preporuka Etičkog komiteta.

1.43 Izvorni zdravstveni podaci

Vidjeti Izvorni podaci.

1.44 Protokol kliničkog ispitivanja

Dokument koji opisuje ciljeve, plan, metodologiju ispitivanja, način statističke obrade podataka i organizacije kliničkog ispitivanja. Protokol obično sadrži i uvod i racionalnu osnovu za ispitivanje ili ovo može biti opisano u izmjenama i dopunama (amandmanima) Protokola.

1.45 Amandman na protokol kliničkog ispitivanja

Opis izmjene protokola, u pisanoj formi ili formalno razjašnjenje protokola.

1.46 Obezbjedenje kvaliteta

Sve planirane i sistematske aktivnosti utvrđene da osiguraju da se ispitivanje sprovodi, podaci prikupljaju i dokumentuju, odnosno bilježe, kao i da se izvještavanje o ispitivanju sprovodi u skladu sa Dobrom kliničkom praksom i važećim propisima.

1.47 Kontrola kvaliteta

Operativne tehnike i aktivnosti u okviru osiguranja kvaliteta kojima je cilj potvrditi da su ispunjeni svi zahtjevi kvaliteta vezani za ispitivanje.

1.48 Randomizacija

Postupak slučajnog odabira (svrstavanja) ispitanika u terapijsku ili kontrolnu skupinu, čime se smanjuje pristrasnost istraživača.

1.49 Nadležni organi

Organi nadležni za donošenje propisa. U ovim smjernicama pojam nadležni organi obuhvata organe koji su ovlašteni da pregledaju podnesenu kliničku dokumentaciju i sprovode inspekcijski nadzor.

1.50 Ozbiljan neželjeni događaj ili ozbiljna neželjena reakcija na lijek

Bilo koja neželjena pojava vezana za zdravlje ispitanika koja, pri bilo kojoj dozi izaziva:

- smrt;
- neposrednu životnu ugroženost
- zahtijeva ili produžava postojeću hospitalizaciju;
- trajnu ili značajnu nesposobnost ili invaliditet;
- kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju.

1.51 Izvorni podaci

Originalni medicinski podaci iz izvornih dokumenata i ovjerene kopije originalnih kliničkih i laboratorijskih nalaza ili drugih rezultata aktivnosti sprovedenih tokom kliničkog ispitivanja lijeka, koji su neophodni za procjenu rezultata ispitivanja.

Izvorni podaci se nalaze u izvornoj dokumentaciji (kao originali ili ovjerene kopije).

1.52 Izvorna dokumenta

Original dokumenata, podataka i dosijea (npr. istorija bolesti, klinička i administrativna dokumenta, laboratorijski nalazi, memorandum, dnevnik ispitanika ili test liste, evidencija o izdatim lijekovima, automatski zapisi, kopije ili prepisi ovjereni poslije provjere vjerodostojnosti, negativni fotografija, mikrofilmovi ili magnetni zapisi, rentgenski snimci, evidencija iz apoteke, laboratorije i medicinsko-tehničkih službi uključenih u kliničko ispitivanje).

1.53 Naručilac kliničkog ispitivanja lijeka (sponzor)

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

1.54 Sponzor-istraživač

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

1.55 Standardni operativni postupci

Detaljna, pisana uputstva za postizanje uniformnosti svih postupaka pri izvođenju kliničkog ispitivanja.

1.56 Pomoćni istraživač

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

1.57 Ispitanik

Lice koje učestvuje u kliničkom ispitivanju bez obzira da li je korisnik lijeka koji se klinički ispituje ili učestvuje zbog kontrole primjene lijeka.

1.58 Identifikaciona šifra ispitanika

Jedinstvena oznaka koju istraživač dodjeljuje svakom ispitaniku umjesto imena, radi zaštite identiteta ispitanika pri prijavljivanju neželjenih reakcija na lijek, odnosno drugih podataka iz kliničkog ispitivanja lijeka.

1.59 Centar ispitivanja

Ustanova u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje.

1.60 Neočekivano neželjeno dejstvo lijeka

Reakcija na lijek čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu poznati, odnosno opisani u sažetku karakteristika lijeka ili brošuri za istraživača, a ne mogu se očekivati na osnovu poznatih farmakoloških osobina lijeka.

1.61 Vulnerabilni ispitanici

Pojedinci na čiju spremnost da učestvuju u kliničkom ispitivanju mogu neosnovano uticati očekivanja, opravdana ili ne, da će im učestvovanje donijeti određene pogodnosti, odnosno da će u suprotnom biti izvrgnuti prijetnjama starijih ili nadređenih osoba u slučaju da odbiju učestvovanje. Primjeri su pripadnici hijerarhijskih skupina kao što su studenti medicine, farmacije ili stomatologije, bolničko i laboratorijsko osoblje, zaposleni u farmaceutske industriji, pripadnici vojnih i policijskih snaga i zatvorenici. Među navedene ispitanike ubrajaju se i bolesnici sa neizlječivim bolestima, štićenici domova za nemoćne, nezaposlene i siromašne osobe, bolesnici u urgentnim stanjima, pripadnici etničkih manjina, beskućnici, nomadi, izbjeglice, maloljetnici i osobe nesposobne da daju pristanak.

1.62 Bezbjednost ispitanika

Fizički i mentalni integritet ispitanika koji učestvuje u kliničkom ispitivanju.

2. PRINCIPI DOBRE KLINIČKE PRAKSE U KLINIČKOM ISPITIVANJU

- 2.1** Klinička ispitivanja moraju se sprovoditi u skladu sa etičkim načelima proisteklim iz Helsinške deklaracije, Dobre kliničke prakse i važećih propisa.
- 2.2** Prije početka kliničkog ispitivanja, potrebno je procijeniti rizike i smetnje u odnosu na očekivanu dobrobit za ispitanike i društvo. Kliničko ispitivanje treba započeti i nastaviti samo ako očekivana dobrobit opravdava rizik.
- 2.3** Prava, bezbjednost i dobrobit ispitanika moraju biti ispred interesa nauke i društva.
- 2.4** Predviđeno kliničko ispitivanje treba da bude podržano odgovarajućim dostupnim pretkliničkim i kliničkim podacima o ispitivanom lijeku.
- 2.5** Kliničko ispitivanje treba da bude naučno utemeljeno i jasno i detaljno opisano u Protokolu.
- 2.6** Kliničko ispitivanje treba sprovoditi poštujući Protokol koji je dobio pozitivno mišljenje Etičkog komiteta.
- 2.7** Medicinska njega i medicinske odluke vezane za liječenje ispitanika, uvijek treba da budu odgovornost istraživača.

- 2.8** Sve osobe koje učestvuju u sprovođenju ispitivanja moraju imati odgovarajuće obrazovanje, stručnost i iskustvo, kako bi mogli obavljati svoje zadatke.
- 2.9** Prije uključenja u kliničko ispitivanje svaki ispitanik treba dobrovoljno dati informisani pristanak na učešće u ispitivanju.
- 2.10** Sve informacije o kliničkom ispitivanju treba dokumentovati, a dokumentacijom rukovati i čuvati je na način koji omogućava tačno izvještavanje, tumačenje i provjeravanje.
- 2.11** Podaci koji mogu da otkriju identitet ispitanika treba da se zaštite poštujući pravila privatnosti i povjerljivosti u skladu sa važećim propisima.
- 2.12** Proizvodnja, rukovanje i skladištenje/čuvanje lijekova koji se ispituju moraju biti u skladu s važećom Dobrom proizvođačkom praksom (GMP/Good Manufacturing Practice). U njihovoj primjeni treba se pridržavati odobrenog Protokola.
- 2.13** Treba utvrditi procedure koje osiguravaju kvalitet svih aspekata kliničkog ispitivanja.

3. Etički komitet

3.1 Odgovornosti

3.1.1 Etički komitet štiti prava, bezbjednost i dobrobit svih ispitanika, a posebno osjetljivih grupa pacijenata.

3.1.2 Etičkom komitetu treba podnijeti sljedeća dokumenta: protokol kliničkog ispitivanja i njegove izmjene i dopune, obrasce za informisani pristanak ispitanika i njihove dopune koje istraživač namjerava koristiti u ispitivanju, postupke za uključivanje ispitanika (npr. oglase), pisane informacije za ispitanike, Brošuru za istraživača, raspoložive podatke o bezbjednosti, informacije o plaćanju i nadoknadama ispitanicima, aktuelnu biografiju istraživača, odnosno druge dokumente koji potvrđuju njegovu kvalifikaciju, i drugu dokumentaciju na zahtjev Etičkog komiteta.

Etički komitet treba da razmotri predloženo kliničko ispitivanje u opravdanom vremenskom roku i da u pisanoj formi dostavi svoje mišljenje, jasno identifikujući kliničko ispitivanje, kao i razmotrena dokumenta i datume za sljedeće:

- odobrenje/pozitivno mišljenje;

-neophodne modifikacije ispitivanja prije davanja odobrenja/pozitivnog mišljenja

- odbijanje/negativno mišljenje;

- trajno ili privremeno stavljanje van snage bilo kojeg ranijeg mišljenja.

3.1.3 Etički komitet treba da razmotri kvalifikacije istraživača za predloženo ispitivanje na osnovu biografije, odnosno druge relevantne dokumentacije koju etički komitet zatraži.

- 3.1.4 Etički komitet treba da sprovodi kontinuirano praćenje svakog kliničkog ispitivanja koje je u toku, u periodima koji su odgovarajući za procjenu rizika za ispitanike, a najmanje jedanput godišnje.
- 3.1.5 Etički komitet može da zatraži da se ispitaniku na uvid pruži više informacija od onih navedenih u stavki 4.8.10, kada po mišljenju Etičkog komiteta takve informacije mogu znatno da doprinesu zaštiti prava, bezbjednosti, odnosno dobrobiti ispitanika.
- 3.1.6 Kada treba da se sprovede neterapijsko kliničko ispitivanje uz pristanak zakonskog zastupnika (vidjeti 4.8.12, 4.8.14), Etički komitet treba ustanoviti da li su u predloženom Protokolu, odnosno drugim dokumentima na pravi način sagledani etički aspekti i da li su u skladu sa važećim propisima za takva ispitivanja.
- 3.1.7 Kada Protokol predviđa da nije moguće blagovremeno dobiti pristanak ispitanika ili njegovog pravnog zastupnika (vidjeti 4.8.15), Etički komitet treba da ustanovi da li su u predloženom Protokolu, odnosno drugim dokumentima na pravi način sagledani etički aspekti i da li su u skladu sa važećim propisima koji se primjenjuju za takva ispitivanja (npr. u urgentnim situacijama).
- 3.1.8 Etički komitet razmatra iznos i način plaćanja nadoknade troškova ispitanicima, kako bi se uklonila eventualna mogućnost prisilnog ili neprimjerenog uticaja na ispitanika. Plaćanje ispitanicima treba da se vrši u ratama, a ne u cjelokupnom iznosu po završetku ispitanikovog učešća u ispitivanju.
- 3.1.9 Etički komitet treba da obezbijedi da informacije o plaćanju ispitanicima, uključujući metode, iznose i raspored plaćanja, budu definisane u obrascu za pisani pristanak ispitanika i drugim pisanim informacijama za ispitanike. Treba navesti način isplate u proporcionalnim ratama.

3.2 Sastav, funkcije i postupci

- 3.2.1 Etički komitet treba biti sastavljen od osoba koje imaju odgovarajuću kvalifikaciju i iskustvo potrebno za razmatranje i ocjenu naučnih, medicinskih i etičkih aspekata predloženog ispitivanja. Preporučuje se da etički komitet bude sastavljen od:

(a) Najmanje 5 članova;

(b) Najmanje jednog člana čija je interesna sfera nenaučna;

(c) Najmanje jednog člana nezavisnog od ustanove, odnosno centra gdje se sprovodi kliničko ispitivanje.

Radi sprečavanja sukoba interesa, samo oni članovi etičkog komiteta koji nijesu istraživači i nezavisni su od naručioca kliničkog ispitivanja mogu da glasaju, odnosno da daju svoje mišljenje o pitanjima vezanim za kliničko ispitivanje lijeka. Lista članova etičkog komiteta i njihovih kvalifikacija treba posebno da se čuva i redovno ažurira.

- 3.2.2 Etički komitet treba da obavlja svoju funkciju u skladu sa pisanim standardnim operativnim postupcima, dokumentuje svoj rad i sastavlja zapisnike sa svojih

sastanaka i treba da se pridržava smjernica Dobre kliničke prakse i važećih propisa.

- 3.2.3 Etički komitet treba da donosi svoje odluke na unaprijed najavljenim sastancima, kojima prisustvuje najmanje kvorum, u skladu sa pisanim operativnim postupcima.
- 3.2.4 Pravo glasa, odnosno izricanja mišljenja i/ili preporuke treba da imaju samo oni članovi etičkog komiteta koji su učestvovali u razmatranju i diskusiji.
- 3.2.5 Od istraživača se može tražiti da etičkom komitetu dostavi podatke o bilo kom aspektu ispitivanja, ali ne smije učestvovati u razmatranjima ili donošenju odluka etičkog komiteta.
- 3.2.6 Etički komitet može da zatraži pomoć stručnjaka iz specifičnih oblasti koji nijesu njegovi članovi.

3.3 Procedure

Etički komitet treba da ustanovi, pisano dokumentuje i slijedi svoje procedure, koje treba da uključuju:

- 3.3.1 Određivanje sastava (imena i kvalifikacije članova) i zakonodavne forme pod kojom je Etički komitet ustanovljen.
- 3.3.2 Planiranje sastanaka, njihovo vođenje i obavješćavanje članova.
- 3.3.3 Sprovođenje početnog i kontinuiranog revidiranja ispitivanja.
- 3.3.4 Određivanje učestalosti kontinuiranog revidiranja, ukoliko je potrebno.
- 3.3.5 Obezbjedenje, u skladu sa važećim propisima, mogućnosti ubrzanog pregleda i davanja pozitivnog mišljenja o manjim izmjenama u tekućim ispitivanjima za koje postoji pozitivna odluka Etičkog komiteta.
- 3.3.6 Napomenu da nijedan ispitanik ne može biti uključen u ispitivanje prije nego što ono bude odobreno od strane Etičkog komiteta.
- 3.3.7 Napomenu da nisu dozvoljena nikakava odstupanja od Protokola ili njegove izmjene bez prethodnog pisanog pozitivnog mišljenja Etičkog komiteta, osim kada je neophodno odmah ukloniti neposrednu opasnost po ispitanika ili kada se izmjene i dopune odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjena broja telefona monitora - vidjeti 4.5.2).
- 3.3.8 Napomenu da je glavni istraživač dužan izvijestiti Etički komitet o:
 - (a) Odstupanjima ili izmjenama i dopunama Protokola u cilju uklanjanja neposredne opasnosti po ispitanika (vidjeti 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

- (b) Izmjenama i dopunama koje povećavaju rizik za ispitanika, odnosno značajno utiču na sprovođenje ispitivanja (vidjeti 4.10.2);
 - (c) Svim neželjenim reakcijama na lijek koje su ozbiljne i neočekivane;
 - (d) Novim informacijama koje mogu nepovoljno uticati na bezbjednost ispitanika ili sprovođenje ispitivanja.
- 3.3.9 Osiguranje da etički komitet hitno, u pisanom obliku, obavijesti istraživača, odnosno ustanovu u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje o:
- (a) Odlukama u vezi sa kliničkim ispitivanjem;
 - (b) Razlozima za takve odluke/mišljenje;
 - (c) Postupcima za podnošenje žalbe na odluku/mišljenje.

3.4 Dokumentacija

Etički komitet treba da čuva sve značajne zapise (npr. pisane procedure, listu članova sa njihovim zanimanjima, podnjetu dokumentaciju, zapisnike sa sastanaka i korespondenciju) u periodu od najmanje 3 godine po završetku ispitivanja i da ih stavi na raspolaganje na zahtjev nadležnih organa.

Istraživači, sponzori ili nadležni organi mogu da zatraže od Etičkog komiteta da dostave svoje pisane procedure i listu članova.

4. ISTRAŽIVAČ

4.1 Kvalifikacije istraživača

- 4.1.1 Da bi preuzeo dužnosti za pravilno sprovođenje ispitivanja, istraživač mora biti kvalifikovan u smislu obrazovanja, stručnog usavršavanja i iskustva, kvalifikacijama treba zadovoljiti važeće propise i treba pružiti dokaze o svojim kvalifikacijama kroz ažuriranu biografiju i/ili drugu relevantnu dokumentaciju koju zatraži sponzor, Etički komiteti/ili nadležni organi.
- 4.1.2 Istraživač mora da bude upoznat sa pravilnom primjenom ispitivanog lijeka, kao što je opisano u Protokolu, Brošuri za istraživača, informacijama o lijeku i drugim izvorima informacija dobijenim od sponzora.
- 4.1.3 Istraživač mora poznavati i pridržavati se Dobre kliničke prakse i važećih propisa.
- 4.1.4 Istraživači/ ustanova trebaju omogućiti sponzoru monitoring i odit, kao i inspekciju od strane nadležnih organa.
- 4.1.5 Istraživač treba sastaviti popis kvalifikovanih osoba kojima je dodijelio značajne obaveze vezane za kliničko ispitivanje.

4.2 Odgovarajuće mogućnosti

- 4.2.1 Istraživač treba dokumentovati (npr. retrospektivnim podacima) potencijal za regrutaciju potrebnog broja odgovarajućih ispitanika u okviru dogovorenog perioda za regrutaciju.
- 4.2.2 Istraživač treba da ima dovoljno vremena da ispitivanje pravilno sprovede i završi u okviru dogovorenog vremenskog roka.
- 4.2.3 Istraživač treba da raspolaže odgovarajućim brojem kvalifikovanog osoblja, kao i odgovarajućim uslovima za pravilno i bezbjedno sprovođenje ispitivanja u predviđenom roku.
- 4.2.4 Istraživač treba da bude siguran da je osoblje uključeno u ispitivanje u odgovarajućoj mjeri obaviješteno o Protokolu, ispitivanom lijeku i svojim obavezama i funkcijama vezanim za kliničko ispitivanje.

4.3 Medicinska njega ispitanika

- 4.3.1 Kvalifikovani doktor medicine, odnosno ako je potrebno doktor stomatologije, koji je istraživač ili pomoćni istraživač u kliničkom ispitivanju, treba da bude odgovoran za donošenje svih medicinskih odluka u vezi sa kliničkim ispitivanjem.
- 4.3.2 Za vrijeme i nakon učešća ispitanika u ispitivanju, istraživač/ustanova treba da obezbijede odgovarajuću medicinsku njegu ispitanicima u slučaju bilo kog neželjenog događaja u vezi s kliničkim ispitivanjem, uključujući klinički značajne laboratorijske nalaze. Istraživač/ustanova treba da informišu ispitanika kada mu je potrebna medicinska njega zbog oboljenja nastalog u toku kliničkog ispitivanja, koje je utvrdio istraživač.
- 4.3.3 Preporučuje se da istraživač obavijesti ispitanikovog izabranog ljekara o učešću ispitanika u ispitivanju, ukoliko ga ispitanik ima i ukoliko se slaže s tim.
- 4.3.4 Iako ispitanik nije obavezan da navede razlog(e) za prijevremeni prekid učešća u ispitivanju, istraživač treba u razumnoj mjeri da se potrudi da ustanovi razlog(e), uz potpuno poštovanje prava ispitanika.

4.4 Komunikacija sa Etičkim komitetom

- 4.4.1 Prije početka ispitivanja, istraživač/ustanova treba da ima pisano i datirano pozitivno mišljenje Etičkog komiteta o Protokolu ispitivanja, obrascu za informisani pristanak i njegove dopune, postupku za regrutaciju ispitanika (npr. putem oglasa) i o bilo kojoj drugoj pisanoj informaciji namijenjenoj ispitanicima.
- 4.4.2 Uz zahtjev za dobijanje pozitivnog mišljenja Etičkog komiteta, istraživač/ustanova podnosi aktuelnu verziju Brošure za istraživača. Dođe li do izmjena i dopuna Brošure za istraživača za vrijeme ispitivanja, istraživač/ustanova dužni su Etičkom komitetu dostaviti ažurirane Brošure.

- 4.4.3 Tokom ispitivanja, istraživač/ustanova dužni su Etičkom komitetu dostaviti sva dokumenta koja su podložna izmjenama.

4.5 Uskladenost s Protokolom

- 4.5.1 Istraživač/ustanova trebaju sprovoditi kliničko ispitivanje u skladu sa Protokolom odobrenim od strane sponzora, nadležnih organa i Etičkog komiteta. Istraživač/ustanova i sponzor potpisuju Protokol ili ugovor radi potvrde dogovora.
- 4.5.2 Istraživač ne smije odstupati od Protokola, odnosno mijenjati i dopunjavati ga bez dogovora sa sponzorom, kao ni bez prethodnog pisanog pozitivnog mišljenja Etičkog komiteta o izmjenama i dopunama, osim kada je neophodno spriječiti neposrednu opasnost po ispitanika ili kada se izmjene i dopune odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjena monitora, odnosno broja telefona).
- 4.5.3 Istraživač ili osoba koju istraživač odredi treba da dokumentuje i objasni bilo koje odstupanje od odobrenog Protokola.
- 4.5.4 Istraživač može odstupiti od Protokola ili ga promijeniti prije dobijanja pozitivnog mišljenja Etičkog komiteta isključivo zbog sprečavanja neposredne opasnosti po ispitanika. Odstupanja, odnosno izmjene i dopune Protokola, razloge za to i predlog izmjena i dopuna Protokola treba što prije dostaviti:
- (a) etičkom komitetu na procjenu i odobrenje/pozitivno mišljenje;
 - (b) sponzoru na saglasnost;
 - (c) nadležnim organima.

4.6 Lijek koji se klinički ispituje

- 4.6.1 Istraživač/ustanova su odgovorni su za evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog lijeka u centru ispitivanja.
- 4.6.2 Kada je dozvoljeno, odnosno potrebno, istraživač/ustanova treba sve ili dio obaveza vezane za evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog lijeka u centru ispitivanja prenijeti na farmaceuta, odnosno drugu odgovarajuću osobu koja je pod nadzorom istraživača/ustanove.
- 4.6.3 Istraživač/ustanova i/ili farmaceut odnosno druga odgovarajuća osoba postavljena od strane istraživača/ustanove treba uredno evidentirati dostavu lijeka i njegovo stanje u centru ispitivanja, listu upotrebe za svakog ispitanika, vraćanje sponzoru ili drugi način uklanjanja neupotrebljenog lijeka. Zapisi treba da sadrže datume, količine, serijske brojeve, rok trajanja (gdje je to prikladno) i jedinstvenu identifikacionu šifru koja povezuje ispitivani lijek i ispitanika. Istraživač treba uredno evidentirati jesu li ispitanici primili doze naznačene Protokolom ispitivanja i usaglasiti sve količine ispitivanog lijeka dobijenog od sponzora.

- 4.6.4 Ispitivani lijek/ljekovi treba da se čuvaju na način koji navede sponzor (vidjeti 5.13.2 i 5.14.3) i u skladu sa važećim propisima.
- 4.6.5 Istraživač treba da obezbijedi da se ispitivani lijek/ljekovi upotrebljavaju isključivo u skladu s odobrenim Protokolom.
- 4.6.6 Istraživač, odnosno osoba postavljena od strane istraživača/ustanove treba da objasni pravilnu primjenu ispitivanog lijeka svakom ispitaniku i da povremeno, u periodima koji su odgovarajući za pojedino kliničko ispitivanje, provjerava pridržava li se svaki ispitanik dobijenih uputstava.

4.7 Postupci randomizacije i dešifriranja

Istraživač treba da slijedi postupke randomizacije ispitivanja, ukoliko postoje i treba da obezbijedi da se dešifriranje odvija isključivo u skladu sa Protokolom. Ukoliko se sprovodi slijepo ispitivanje, istraživač treba sponzoru hitno da dokumentuje i objasni svako prijevremeno dešifrovanje ispitivanog(ih) lijeka/ljekova (npr. slučajno ili zbog ozbiljnog neželjenog događaja).

4.8 Informisani pristanak ispitanika

- 4.8.1 Pri dobijanju i dokumentovanju pristanka ispitanika, istraživač treba da slijedi važeće propise, Dobru kliničku praksu i etičke načele proistekle iz Helsinške deklaracije. Prije početka ispitivanja, istraživač treba da dobije pisano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog komiteta o obrascu za pisani informisani pristanak ispitanika i o svakoj drugoj pisanoj informaciji namijenjenoj ispitaniku.
- 4.8.2 Obrazac pisanog informisanog pristanka ispitanika i sve druge pisane informacije namijenjene ispitanicima treba da se izmijene i dopune nakon svake nove informacije koja bi mogla da utiče na pristanak ispitanika. Prije primjene, izmijenjeni i dopunjeni obrazac informisanog pristanka ispitanika i ostale pisane informacije namijenjene ispitanicima trebaju da dobiju pozitivno mišljenje Etičkog komiteta. Ispitanik ili njegov zakonski zastupnik treba da bude blagovremeno obaviješten o novim informacijama koje bi mogle uticati na odluku ispitanika da nastavi učešće u kliničkom ispitivanju. Podaci o tome čuvaju se u pisanom obliku.
- 4.8.3 Ni istraživač, ni osoblje koje učestvuje u ispitivanju ne smiju da prinude ili da neprimjereno utiču na ispitanika da učestvuje ili nastavi učešće u ispitivanju.
- 4.8.4 Nijedna od usmenih ili pisanih informacija koja se odnosi na kliničko ispitivanje, uključujući i obrazac za informisani pristanak ispitanika, ne treba da bude pisana jezikom kojim bi ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku uskratio bilo koje zakonsko pravo ili kojim bi istraživač, ustanova, naručilac kliničkog ispitivanja ili njegov zastupnik bili oslobođeni odgovornosti za nemar.
- 4.8.5 Istraživač ili osoba koju odredi istraživač treba potpuno da informiše ispitanika, odnosno njegovog zakonskog zastupnika u slučaju da ispitanik nije u mogućnosti

da da pristanak, o svim aspektima ispitivanja, uključujući pisane informacije za koje je dobijeno pozitivno mišljenje Etičkog komiteta.

- 4.8.6 Jezik koji se koristi u usmenim i pisanim informacijama o ispitivanju, uključujući obrazac za pisani informisani pristanak ispitanika, ne treba da sadrži stručnu terminologiju, već treba da bude razumljiv za ispitanika, odnosno njegovog zakonskog zastupnika i nepristrasnog svjedoka, ukoliko ga ima.
- 4.8.7 Prije dobijanja pristanka ispitanika, istraživač ili osoba koju imenuje istraživač treba da obezbijedi ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku dovoljno vremena i mogućnosti da se raspita o detaljima ispitivanja kako bi donio odluku da li želi da učestvuje u ispitivanju. Na sva pitanja o ispitivanju treba da se daju odgovori sve dok ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne budu zadovoljni njima.
- 4.8.8 Prije uključenja u kliničko ispitivanje, obrazac za pisani informisani pristanak treba da bude potpisan i datiran od strane ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika i od strane osobe koja je vodila razgovor o pristanku ispitanika na kliničko ispitivanje.
- 4.8.9 Ukoliko ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne mogu čitati, tokom čitavog razgovora o informisanom pristanku mora biti prisutan nepristrasni svjedok. Nakon što su ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku pročitani pisani informisani pristanak i ostale pisane informacije namijenjene ispitanicima i nakon što se ispitanik ili njegov zakonski zastupnik usmeno slože sa ispitanikovim učešćem u ispitivanju, ispitanik lično potpisuje i datira obrazac za informisani pristanak, ukoliko je za to sposoban, a takođe i nepristrasni svjedok. Potpisivanjem obrasca za pisani pristanak, svjedok potvrđuje da su podaci u obrascu i drugi podaci tačno objašnjeni ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku, da su jasni i da je, prema njegovoj procjeni, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik dobro razumio i dobrovoljno dao pristanak.
- 4.8.10 Razgovor u svrhu dobijanja pristanka, obrazac za informisani pristanak i druge pisane informacije namijenjene ispitanicima treba da sadrže sljedeća objašnjenja:
 - (a) Da je kliničko ispitivanje istraživačke prirode;
 - (b) Cilj kliničkog ispitivanja;
 - (c) Ispitivanu terapiju i mogućnost slučajnog uključivanja u jednu od terapijskih grupa;
 - (d) Postupke predviđene u ispitivanju, uključujući sve invazivne postupke;
 - (e) Dužnosti ispitanika;
 - (f) Eksperimentalne aspekte ispitivanja;

- (g) Predvidljive rizike i neugodnosti za ispitanika, odnosno embrion, fetus ili dojenče;
 - (h) Koristi koje se mogu očekivati. Kada se ne očekuje nikakva klinička korist za ispitanika, on na to mora da bude upozoren;
 - (i) Alternativne terapijske postupke odnosno mogućnosti liječenja koji su ispitaniku na raspolaganju i njihove potencijalne rizike i koristi;
 - (j) Nadoknadu i/ili liječenje koje je osigurano ispitaniku u slučaju povrede izazvane ispitivanjem;
 - (k) Predviđeni raspored isplate eventualnih nadoknada ispitanicima za učestvovanje u ispitivanju;
 - (l) Eventualne predviđene druge troškove ispitanika zbog učešća u ispitivanju;
 - (m) Da je ispitanikovo učestvovanje u ispitivanju dobrovoljno i da ispitanik može u svakom trenutku da napusti, odnosno prekine ispitivanje, a da pri tome ne trpi bilo kakve posljedice zbog svoje odluke;
 - (n) Da će monitor, oditor, etički komitet i nadležni organi imati direktan pristup originalnim zdravstvenim podacima ispitanika zbog provjere postupaka, odnosno dobijenih podataka u kliničkom ispitivanju, uz punu zaštitu tajnosti identiteta ispitanika u okvirima važećih zakona i propisa, kao i to da ispitanik ili njegov zakonski zastupnik potpisivanjem informisanog pristanka dozvoljavaju takav pristup podacima;
 - (o) Da će lični podaci ispitanika biti povjerljivi i da, u okvirima važećih propisa, neće biti dostupni javnosti. Budu li objavljeni rezultati ispitivanja, identitet ispitanika će ostati tajan;
 - (p) Da će ispitanik ili njegov zakonski zastupnik biti blagovremeno obaviješteni o novim saznanjima koja bi mogli da utiču na odluku ispitanika da nastavi učešće u ispitivanju;
 - (r) Podatke o kontakt osobi zaduženoj za informacije vezane za ispitivanje i prava ispitanika, kao i o kontakt osobi u slučaju eventualne povrede izazvane učešćem u ispitivanju;
 - (r) Predvidljive okolnosti, odnosno razloge zbog kojih se ispitanikovo učešće u ispitivanju može okončati;
 - (s) Očekivano trajanje ispitanikovog učešća u ispitivanju;
 - (t) Približan broj ispitanika predviđenih za ispitivanje.
- 4.8.11 Prije uključivanja u kliničko ispitivanje, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik treba da prime primjerak potpisanog i datiranog obrasca za informisani pristanak

ispitanika kao i bilo koje druge pisane informacije namijenjene ispitaniku. Tokom ispitaničkovog učešća u ispitivanju, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik treba da prime potpisane i datirane primjerke ažuriranog obrasca za informisani pristanak ispitnika, kao i primjerke svake izmjene i dopune pisane informacije za ispitnika.

4.8.12 Kada kliničko ispitivanje (bez obzira da li je terapijsko ili ne) uključuje ispitanike za čije je učestvovanje potreban pristanak zakonskog zastupnika (npr. maloljetnike ili bolesnike sa izraženom demencijom), takve ispitanike treba upoznati sa ispitivanjem u skladu sa njihovim sposobnostima razumijevanja, i od onih koji su to u stanju dobiti potpisan i datiran pisani obrazac informisanog pristanka.

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

4.8.14 Neterapijska ispitivanja mogu da se sprovedu i na ispitanicima uz obezbijeđen pristanak zakonskog zastupnika, ukoliko su ispunjeni sljedeći uslovi:

(a) Ispitivanje ne može da se izvodi na ispitanicima koji mogu lično da daju pristanak;

(b) Predvidljivi rizici za ispitanike su mali;

(c) Negativan uticaj na dobrobit ispitnika je minimalan i nizak;

(d) Ispitivanje nije zakonom zabranjeno;

(e) Izričito je traženo i dobijeno odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog komiteta o uključivanju ovih ispitnika.

Uz opravdane izuzetke, ova ispitivanja treba da se sprovode kod bolesnika za čiju bolest ili stanje je ispitivani lijek namijenjen. Ispitanike treba pažljivo pratiti i isključiti ih iz ispitivanja ukoliko nesumnjivo postoji nelagodnost prouzrokovana ispitivanjem.

4.8.15 U hitnim slučajevima, kada nije moguće dobiti prethodnu saglasnost ispitnika, treba je zatražiti od ispitaničkovog zakonskog zastupnika, ukoliko je prisutan. Kada nije moguće prethodno dobiti pristanak ispitnika, a ispitaničkov zakonski zastupnik nije prisutan, uključivanje ispitnika zahtijeva mjere opisane u Protokolu, uz odobrenje Etičkog komiteta, u cilju zaštite prava, bezbjednosti i dobrobiti ispitnika, uz striktno poštovanje važećih propisa. Ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika treba što prije obavijestiti o ispitivanju i zatražiti njihov pristanak za nastavljjanje ispitivanja ili drugi odgovarajući pristanak (vidjeti 4.8.10).

4.9 Bilješke i izvještaji

- 4.9.1 Istraživač treba da obezbijedi tačnost, kompletnost, čitljivost i ažurnost podataka prijavljenih sponzoru u test listama i ostalim potrebnim izvještajima.
- 4.9.2 Podaci navedeni u test listama koji proističu iz izvorne dokumentacije treba da su u skladu sa izvornom dokumentacijom, a eventualne neusaglašenosti treba da se objasne.
- 4.9.3 Bilo koja promjena ili korekcija u test listi treba da bude datirana, parafirana i, ukoliko je neophodno, objašnjena i ne treba obrisati ili prekriti originalan podatak, odnosno treba omogućiti sljedljivost izmjena i korekcija. Ovo se odnosi i na promjene ili korekcije u pisanim i elektronskim dokumentima (vidjeti 5.8.14). Sponzor je dužan da obezbijedi uputstvo istraživaču ili njegovim imenovanim saradnicima za vršenje izmjena i korekcija. Sponzor treba da ima pisane procedure kojima osigurava da su promjene ili korekcije u test listama napravljene od strane imenovanog zastupnika sponzora, kao i da su dokumentovane, neophodne i podržane od strane istraživača. Istraživač treba da čuva evidenciju o promjenama i korekcijama.
- 4.9.4 Istraživač/ustanova treba da čuvaju dokumentaciju o ispitivanju kao što je naznačeno u poglavlju Osnovna dokumenta za sprovođenje kliničkog ispitivanja (vidjeti 8) i kao i u skladu sa važećim propisima. Istraživač/ustanova treba da preduzmu mjere koje sprečavaju slučajno ili prijevremeno uništavanje ovih dokumenta.
- 4.9.5 Osnovna dokumenta treba da se čuvaju najmanje dvije godine nakon posljednjeg dobijanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u zemljama ICH regiona, kao i sve dok postoje neriješeni ili razmatrani zahtjevi za dobijanje dozvole u zemljama ICH regiona ili dok ne proteknu najmanje dvije godine od zvaničnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog lijeka. Ovi dokumenti treba da se čuvaju i duži vremenski period, ukoliko tako zahtijevaju važeći zakonski propisi ili sporazum sa sponzorom. Dužnost sponzora je da obavijesti istraživača/ustanovu o tome kada više nije potrebno čuvati ovu dokumentaciju (vidjeti 5.5.12).
- 4.9.6 Finansijski aspekti ispitivanja treba da se dokumentuju ugovorom između sponzora i istraživača/ustanove.
- 4.9.7 Na zahtjev monitora, oditora, Etičkog komiteta ili nadležnih organa istraživač/ustanova su dužni da omoguće direktan pristup svim zatraženim dokumentima u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

4.10 Izvještaji o toku ispitivanja

- 4.10.1 Istraživač treba da podnese pisani sažetak o statusu ispitivanja Etičkom komitetu jedanput godišnje ili češće, na zahtjev Etički komitet.

- 4.10.2 Istraživač treba hitno da obezbijedi pisani izvještaj sponzoru, Etičkom komitetu (vidjeti 3.3.8) i, gdje je potrebno, zdravstvenoj ustanovi, o bilo kojim promjenama koje značajno utiču na sprovođenje ispitivanja, odnosno povećavaju rizik za ispitanike.

4.11 Izvještaj o bezbjednosti

- 4.11.1 Svi ozbiljni neželjeni događaji u kliničkom ispitivanju treba odmah da se prijave sponzoru, osim onih za koje je u Protokolu ili drugom dokumentu (npr. Brošura za istraživača) navedeno da ih ne treba odmah prijavljivati. Odmah nakon prijave treba napisati detaljan izvještaj o događaju. Taj izvještaj umjesto imena, jedinstvenog matičnog broja i/ili adrese ispitanika treba identifikovati ispitanika preventivno originalnom brojnom šifrom dodijeljenom ispitaniku. Istraživač takođe treba da se pridržava važećih propisa koji se odnose na izvještavanje nadležnih organa i Etičkog komiteta o neočekivanim ozbiljnim neželjenim reakcijama na lijek.
- 4.11.2 Neželjene događaje i/ili neuobičajene laboratorijske nalaze koji su utvrđeni Protokolom kao kritični za procjenu bezbjednosti, treba prijaviti sponzoru u skladu sa zahtjevima za izvještavanje i u vremenskom periodu koji je sponzor odredio u Protokolu.
- 4.11.3 Kod prijave smrtnog slučaja, istraživač treba da obezbijedi sponzoru i Etičkom komitetu sve tražene dodatne informacije (npr. izvještaj sa obdukcije i konačni medicinski izvještaj).

4.12 Prijevremeni završetak ili odlaganje kliničkog ispitivanja

Ako je ispitivanje prijevremeno završeno ili odloženo iz bilo kojeg razloga, istraživač/ustanova treba odmah da obavijesti o tome ispitanike, da obezbijedi njihovo odgovarajuće liječenje i praćenje i da obavijesti nadležne organe u skladu sa važećim propisima. Osim toga:

- 4.12.1 Ako istraživač prekine ili odloži ispitivanje bez prethodne saglasnosti sponzora, dužan je da o tome obavijesti ustanovu, a istraživač/ustanova treba odmah da obavijesti sponzora i Etički komitet i dostavi im detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odlaganju.
- 4.12.2 Ako sponzor prekine ili odloži ispitivanje (vidjeti 5.21.), istraživač o tome treba odmah da obavijesti ustanovu, a istraživač/ustanova treba odmah da obavijesti Etički komitet i dostavi mu detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odlaganju.
- 4.12.3 Ako Etički komitet povuče svoje odobrenje/pozitivno mišljenje o ispitivanju (vidjeti 3.1.2. i 3.3.9.), istraživač o tome treba odmah da obavijesti ustanovu, a istraživač/ustanova treba odmah da obavijesti sponzora i dostave mu detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odlaganju.

4.13 Završni izvještaj istraživača

Po završetku ispitivanja, istraživač treba da obavijesti ustanovu da je ispitivanje završeno. Istraživač/ustanova treba da obezbijedi Etičkom komitetu sažetak rezultata ispitivanja, a nadležnim organima sve potrebne izvještaje.

5. Sponzor

5.1 Obezbjeđenje i kontrola kvaliteta

- 5.1.1 Sponzor je odgovoran za uvođenje i obezbjeđenje kvaliteta i sistema kontrole kvaliteta putem pisanih standardnih operativnih postupaka (SOP), kako bi se obezbijedilo da sprovođenje ispitivanja, dobijanje podataka, dokumentovanje i izvještavanje budu u skladu sa Protokolom, Dobrom kliničkom praksom i važećim propisima.
- 5.1.2 Sponzor je odgovoran za sklapanje ugovora sa svim uključenim stranama da bi osigurao direktan pristup (vidjeti 1.21) svim centrima ispitivanja, osnovnim podacima/dokumentima i izvještajima u cilju monitoringa i odita od strane sponzora i domaće ili strane inspekcije.
- 5.1.3 Kontrola kvaliteta treba da se sprovede na svim nivoima rukovanja podacima, u cilju osiguranja pouzdanosti podataka i njihove pravilne obrade.
- 5.1.4 Ugovori sklopljeni između sponzora i istraživača, odnosno ustanove i bilo koje strane uključene u kliničko ispitivanje treba da budu u pisanom obliku, kao dio Protokola ili kao poseban ugovor.

5.2 Ugovorna istraživačka organizacija

- 5.2.1 Sponzor može da prenese sve svoje obaveze i funkcije u vezi sa kliničkim ispitivanjem ili njihov dio na ugovornu istraživačku organizaciju, ali krajnju odgovornost za kvalitet i integritet podataka ispitivanja uvijek ima sponzor. Ugovorna istraživačka organizacija treba da ispunjava uslove obezbjeđenja i kontrole kvaliteta.
- 5.2.2 Bilo koja obaveza i funkcija u vezi sa kliničkim ispitivanjem, koja je prenijeta i prihvaćena od strane ugovorne istraživačke organizacije, mora da bude navedena u pisanom obliku.
- 5.2.3 Bilo koju obavezu i funkciju u vezi sa kliničkim ispitivanjem koja nije posebno prenesena i prihvaćena od ugovorne istraživačke organizacije, zadržava sponzor.
- 5.2.4 Sve odredbe ovih smjernica koje se odnose na sponzora, takođe se odnose i na ugovornu istraživačku organizaciju u opsegu u kome je ugovorna istraživačka organizacija preuzela sponzorove obaveze i funkcije u vezi sa sprovođenjem kliničkog ispitivanja.

5.3 Medicinska ekspertiza

Sponzor treba da odredi medicinske stručnjake sa odgovarajućim kvalifikacijama koji će uvijek biti dostupni i moći da daju svoje stručno mišljenje o pitanjima i problemima vezanim za ispitivanje. Ako je neophodno, za ovu svrhu mogu da se imenuju i spoljni konsultanti/eksterni eksperti.

5.4 Plan ispitivanja

5.4.1 Sponzor treba da, u skladu s potrebama, angažuje kvalifikovane osobe (npr. biostatističare, kliničke farmakologe i druge ljekare) tokom svih faza ispitivanja, od izrade Protokola i test lista, planiranja analiza do analiziranja i pripremanja privremenih i završnih izvještaja kliničkog ispitivanja.

5.4.2 Pojašnjenja u vezi Protokola i izmjena i dopuna Protokola nalaze se u poglavlju 6, ICH Smjernicama za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju i drugim ICH uputstvima vezanim za planiranje ispitivanja, izradu Protokola i sprovođenje ispitivanja.

5.5 Rukovođenje ispitivanjem, rukovanje podacima i vođenje evidencije

5.5.1 Sponzor treba da imenuje odgovarajuće kvalifikovano osoblje za nadgledanje ukupnog sprovođenja ispitivanja, za rukovanje podacima, za potvrđivanje podataka, za sprovođenje statističke analize i pripremu izvještaja o ispitivanju.

5.5.2 Sponzor može da razmotri formiranje nezavisne komisije za praćenje podataka, u cilju procjene napredovanja kliničkog ispitivanja, uključujući podatke o bezbjednosti i kritične zaključke o efikasnosti. Komisija preporučuje sponzoru da li da nastavi, modifikuje ili prekine kliničko ispitivanje. Nezavisna komisija treba da ima pisane standardne operativne postupke i da čuva pisane izvještaje o svim svojim sastancima.

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

- (a) Obezbjedi i dokumentuje da je elektronski sistem za obradu podataka usaglašen sa zahtjevima za kompletnost, tačnost, pouzdanost i da ima dosljednost obrade, to jest validaciju;
- (b) Očuva standardne operativne postupke za korišćenje ovih sistema;
- (c) Osigura sistem koji omogućava izmjenu podataka na način da je svaka izmjena dokumentovana i da nema mogućnosti brisanja unesenih podataka (tj. Održavanje preglednosti podataka ispitivanja);
- (d) Održava sistem bezbjednosti koji sprečava neovlašćen pristup podacima;

- (e) Održava listu osoba koje imaju pravo da vrše promjenu podataka (vidjeti 4.1.5 i 4.9.3);
 - (f) Čuva kopiju podataka radi zaštite od njihovog gubitka;
 - (g) Ako je ispitivanje slijepo, zaštititi njegovu sljepoću, (npr. pri unosu i obradi podataka).
- 5.5.4 Ukoliko dođe do transformacije podataka za vrijeme njihove obrade, uvijek treba ostaviti mogućnost poređenja originalnih podataka sa transformisanim podacima.
 - 5.5.5 Sponzor treba da koristi nedvosmisleni šifru za identifikaciju ispitanika (vidjeti 1.58.) koja omogućava identifikaciju svih prijavljenih podataka za svakog ispitanika.
 - 5.5.6 Sponzor ili drugi vlasnici podataka treba da čuvaju sva svoja osnovna dokumenta koja se tiču sponzora u vezi sa kliničkim ispitivanjem (vidjeti poglavlje 8. Osnovna dokumentacija za sprovođenje kliničkog ispitivanja).
 - 5.5.7 Sponzor treba da čuva sva svoja osnovna dokumenta u skladu s važećim propisima zemalja u kojima je lijek odobren za stavljanje u promet i/ili u zemljama u kojima namjerava podnijeti zahtjev za njegovo odobrenje.
 - 5.5.8 Ukoliko sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog lijeka (tj. za neku ili sve indikacije, način primjene ili dozirani oblik), treba da čuva svu svoju osnovnu dokumentaciju najmanje dvije godine poslije zvaničnog prekida ispitivanja ili u skladu sa važećim propisima.
 - 5.5.9 Ukoliko sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog lijeka, treba da obavijesti sve istraživače/ ustanove kao i sve nadležne organe.
 - 5.5.10 Bilo koji prenos vlasništva podataka treba da se prijavi odgovarajućim organima, u skladu sa važećim propisima.
 - 5.5.11 Osnovna dokumentacija sponzora treba da se čuva najmanje dvije godine nakon posljednjeg dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet u zemljama ICH regiona, kao i dok postoje neriješeni ili razmatrani zahtjevi za dobijanje dozvole u zemljama ICH regiona ili dok ne proteknu najmanje dvije godine od zvaničnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog lijeka. Ova dokumenta treba da se čuvaju u dužem vremenskom periodu ukoliko tako zahtijevaju važeći propisi ili potrebe sponzora.
 - 5.5.12 Sponzor treba da u pisanom obliku obavijesti istraživača/ustanovu o potrebi daljeg čuvanja podataka vezanih za ispitivanje, kao i o prestanku potrebe za njihovim čuvanjem.

5.6 Izbor istraživača

- 5.6.1 Sponzor je odgovoran za izbor istraživača/ustanove. Svaki istraživač treba da bude kvalifikovan znanjem i iskustvom i treba da raspolaže odgovarajućim mogućnostima (vidjeti 4.1 i 4.2) kako bi pravilno sproveo kliničko ispitivanje za koje je izabran. Sponzor je odgovoran za formiranje komisije za koordinaciju ispitivanja i/ili izbor istraživača-koordinatora koji su potrebni za organizaciju multicentričnih ispitivanja.
- 5.6.2 Prije sklapanja ugovora o sprovođenju kliničkog ispitivanja sa istraživačem/ustanovom, sponzor treba da obezbijedi istraživaču/ustanovi Protokol i ažuriranu Brošuru za istraživača i treba da im obezbijedi dovoljno vremena za pregled Protokola i dostavljene dokumentacije.
- 5.6.3 Sponzor treba da ugovori sa istraživačem/ustanovom da će se:
- (a) ispitivanje sprovodi u skladu sa Dobrom kliničkom praksom, važećim propisima (vidjeti 4.1.3), Protokolom odobrenim od strane sponzora i Etičkog komiteta (vidjeti 4.5.1);
 - (b) poštovati svi postupci za čuvanje podataka i izvještavanje;
 - (c) omogućiti monitoring, odit i inspekcija (vidjeti 4.1.4);
 - (d) čuvati osnovna dokumenata u vezi sa ispitivanjem sve dok sponzor ne obavijesti istraživača/ ustanovu da ova dokumentacija više nije potrebna (vidjeti 4.9.4 i 5.5.12).

Sponzor i istraživač/ustanova treba da potpišu Protokol ili alternativni dokument zbog potvrde dogovora.

5.7 Podjela nadležnosti

Prije početka ispitivanja, sponzor treba da definiše, utvrdi i rasporedi sve obaveze i dužnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

5.8 Nadoknada ispitanicima i istraživačima

- 5.8.1 Ako tako propisuju važeći propisi, sponzor treba istraživača, odnosno ustanovu (zakonski i materijalno) da osigura od tužbi proizašlih iz ispitivanja odnosno da pruži odštetu, izuzev kada se radi o tužbi za nesavjesnost i/ili nehat.
- 5.8.2 Sponzor u svojim odredbama i postupcima treba da utvrdi visinu troškova liječenja ispitanika u slučaju povrede proizašle iz njegovog učestvovanja u ispitivanju u skladu sa važećim propisima.
- 5.8.3 Kada ispitanici primaju nadoknadu, metod i način nadoknade treba da budu u skladu sa važećim propisima.

5.9 Finansiranje

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

5.10 Obavješćavanje /podnošenje zahtjeva nadležnim organima

Prije početka kliničkog ispitivanja, predlagač kliničkog ispitivanja treba da odgovarajućim organima podnese potrebne zahtjeve za početak ispitivanja na procjenu, prihvatanje i/ili odobrenje (u skladu sa važećim propisima). Svaka prijava/zahtjev treba da bude datirana i sadrži dovoljno podataka za identifikaciju Protokola.

5.11. Mišljenje Etičkog komiteta

5.11.1 Sponzor treba da dobije od istraživača, odnosno ustanove:

- (a) Naziv i adresu Etičkog komiteta;
- (b) Izjavu Etičkog komiteta da su njegov sastav i rad u skladu sa Dobrom kliničkom praksom i važećim propisima;
- (c) dokumentovano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog komiteta i, ukoliko sponzor zatraži, kopiju važećeg Protokola, obrasca za pisani informisani pristanak ispitanika, i sve druge pisane informacije namijenjene ispitanicima, postupak njihovog regrutovanja, kao i dokumentaciju koja se odnosi na nadoknade ispitanicima i ostala dokumenta koja je zatražio Etički komitet.

5.11.2 Ako Etički komitet svoje odobrenje/pozitivno mišljenje uslovi izmjenom bilo kojeg aspekta ispitivanja kao što su izmjene i dopune Protokola, obrasca za pisani informisani pristanak ispitanika, ostalih pisanih informacija i/ili ostalih postupaka, sponzor od istraživača/ustanove mora dobiti primjerak dokumenta sa izmjenama i datum odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog komiteta.

5.11.3 Sponzor od istraživača/ustanove treba da dobije dokumentaciju i datume ponovnih odobrenja, odnosno ponovne procjene sa pozitivnim mišljenjem Etičkog komiteta, kao i povlačenja ili odlaganja odobrenja/pozitivnog mišljenja.

5.12 Informacija o ispitivanom lijeku

5.12.1 Pri planiranju ispitivanja, sponzor treba da obezbijedi dovoljno podataka o bezbjednosti i efikasnosti lijeka iz dostupnih pretkliničkih studija, odnosno kliničkih ispitivanja koji opravdavaju izlaganje ljudi načinu primjene, doziranju, dužini ispitivanja i populaciju planiranu za ispitivanje.

5.12.2 Sponzor treba da ažurira brošuru za istraživača kada dođe do značajnih novih informacija (vidjeti 7. Brošura za istraživača).

5.13 Proizvodnja, pakovanje, obilježavanje i šifriranje ispitivanog lijeka

- 5.13.1 Sponzor treba da obezbijedi da ispitivani lijek (uključujući komparativni lijek i placebo, ukoliko postoje) bude okarakterisan u skladu sa stadijumom razvoja lijeka, kao i da svaka serija lijeka bude proizvedena u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom, da se šifrira i obilježava na način koji štiti slijepi postupak, ukoliko postoji. Osim toga, obilježavanje treba da bude usklađeno sa važećim propisima.
- 5.13.2 Za ispitivani lijek, sponzor treba da odredi temperaturu prihvatljivu za čuvanje, uslove čuvanja (npr. zaštita od svjetla), vrijeme čuvanja, rastvore za rekonstituciju i sredstva za primjenu infuzije, ukoliko je primjenljivo. Sponzor treba da obavijesti sve uključene strane (npr. monitore, istraživače, farmaceute, magacionere) o ovim odrednicama.
- 5.13.3 Ispitivani lijekovi treba da se pakuju na način koji sprečava kontaminaciju i neprihvatljive promjene tokom transporta i skladištenja.
- 5.13.4 U slijepim ispitivanjima, sistem šifriranja ispitivanog lijeka treba da sadrži mehanizam koji omogućava brzu identifikaciju lijeka u slučaju urgentne medicinske situacije, ali i onemogućava da se sljepoća prekine neprimijećeno.
- 5.13.5 Ukoliko se izvrše značajne izmjene u formulaciji ispitivanog ili komparativnog lijeka tokom kliničkog razvoja, rezultati bilo koje dodatne studije formulisanog lijeka (npr. stabilnost, stepen raspoloživosti, bioraspoloživost) treba da budu dostupni prije upotrebe nove formulacije u kliničkom ispitivanju, radi procjene da li će takve izmjene značajno promijeniti farmakokinetički profil lijeka.

5.14 Dostavljanje i rukovanje ispitivanim lijekom

- 5.14.1 Dostavljanje ispitivanog lijeka istraživačima, odnosno ustanovama je dužnost sponzora.
- 5.14.2 Sponzor ne treba da dostavi ispitivani lijek istraživačima, odnosno ustanovama prije nego što dobije svu potrebnu dokumentaciju (npr. pozitivno mišljenje Etičkog komiteta i odobrenje nadležnih organa).
- 5.14.3 Sponzor treba da obezbijedi da pisani postupci sadrže instrukcije, kojih istraživač/ustanova treba da se pridržavaju tokom ispitivanja, pri rukovanju i čuvanju ispitivanog lijeka i odgovarajuću dokumentaciju. Ove instrukcije trebaju obuhvatiti pravilan i siguran prijem, rukovanje, čuvanje, odlaganje vraćanje neupotrijebljenog ispitivanog lijeka od ispitanika i njegov povratak sponzoru (odnosno bilo koji drugi način uklanjanja neupotrijebljenog lijeka kojis ponzor odobri, a u skladu je sa važećim propisima).
- 5.14.4 Sponzor treba da:
 - (a) Obezbijedi pravovremeno dostavljanje ispitivanog lijeka istraživačima;

- (b) Čuva zapise koji dokumentuju prevoz, prijem, odlaganje, vraćanje i uništavanje ispitivanog lijeka (vidjeti 8. Osnovna dokumentacija za sprovođenje kliničkog ispitivanja);
- (c) Obezbjeđuje sistem za povraćaj ispitivanog lijeka i dokumentuje preuzimanje (npr. za povlačenje lijeka sa greškom, povraćaj po završetku ispitivanja, povraćaj po isteku roka upotrebe);
- (d) Održava sistem za odlaganje neiskorišćenog ispitivanog lijeka i za dokumentovanje takvog odlaganja.

5.14.5 Sponzor treba da:

- (a) Preduzme korake radi obezbjeđenja stabilnosti lijeka koji se ispituje tokom perioda upotrebe;
- (b) Raspolaze dovoljnim količinama ispitivanog lijeka koji se upotrebljava u ispitivanju za naknadnu potvrdu specifikacija, ukoliko se to pokaže neophodnim i da čuva dokumentaciju o analizi i karakteristikama uzoraka proizvodne serije. U okviru koji dozvoljava stabilnost, uzorci treba da se zadrže bilo do završetka analize rezultata ispitivanja, bilo do roka koji navode važeći propisi, koji god od ta dva termina dolazi kasnije.

5.15 Pristup dokumentaciji

5.15.1 Sponzor treba da osigura da je u Protokolu ili drugom pisanom sporazumu naglašeno da istraživač/ustanova moraju omogućiti direktan pristup originalnim podacima/dokumentima radi monitoringa, odita, pregleda od strane Etičkog komiteta i inspekcije od strane nadležnih organa.

5.15.2 Sponzor treba da utvrdi da je svaki ispitanik dao svoj pisani pristanak za direktan pristup njegovim originalnim zdravstvenim podacima radi monitoringa, odita, pregleda od strane Etičkog komiteta i inspekcije od strane nadležnih tijela.

5.16 Podaci o bezbjednosti

5.16.1 Dužnost sponzora je da kontinuirano procjenjuje bezbjednost ispitivanog lijeka.

5.16.2 Sponzor treba hitno da obavijesti sve zainteresovane strane, istraživače/ustanove i nadležne organe o saznanjima koja mogu nepovoljno da utiču na bezbjednost ispitanika, na sprovođenje ispitivanja ili mogu da izmijene odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog komiteta o nastavku ispitivanja.

5.17 Prijavljivanje neželjenih reakcija na lijek

5.17.1 Sponzor treba hitno da proslijedi svim istraživačima, odnosno ustanovama uključenim u ispitivanje, Etičkom komitetu (gdje je to potrebno) i nadležnim

organima, izvještaj o svim ozbiljnim i neočekivanim neželjenim reakcijama na lijek.

5.17.2 Ovi hitni izvještaji treba da budu u skladu sa važećim propisima i ICH Smjernicama za upravljanje podacima o kliničkoj bezbjednosti: Definicije i norme za hitno izvještavanje.

5.17.3 Sponzor treba da dostavi nadležnim vlastima sve ažurirane i periodične izvještaje o bezbjednosti, u skladu sa važećim propisima.

5.18 Praćenje ispitivanja - monitoring

5.18.1 Svrha

Svrha monitoringa ispitivanja je da se potvrdi:

- (a) Da su obezbijedeni zaštita prava i dobrobit ispitanika;
- (b) Tačnost i potpunost podataka iz ispitivanja i saglasnost sa izvornim dokumentima;
- (c) Da se ispitivanje sprovodi u skladu s važećim odobrenim Protokolom, odnosno njegovim izmjenama i dopunama, smjernicama Dobre kliničke prakse i važećim propisima.

5.18.2 Izbor i kvalifikacija monitora:

- (a) Monitora imenuje sponzor;
- (b) Monitor treba da ima odgovarajuće kvalifikacije i da ima naučno, odnosno kliničko znanje potrebno da vrši odgovarajući monitoring ispitivanja. Kvalifikacije monitora treba da budu dokumentovane;
- (c) Monitor treba da bude u potpunosti upoznat sa lijekom koji se ispituje, Protokolom, obrascem za informisani pristanak ispitanika i bilo kojom drugom pisanom informacijom koja je namijenjena ispitaniku, sa standardnim operativnim postupcima sponzora, Dobrom kliničkom praksom i važećim propisima.

5.18.3 Opseg i priroda monitoringa ispitivanja

Sponzor treba da obezbijedi odgovarajući monitoring ispitivanja, kao i da odredi odgovarajući opseg i prirodu monitoringa. Određivanje opsega i prirode monitoringa treba da bude zasnovano na činjenicama kao što su cilj, svrha, plan, kompleksnost, sljepoća, veličina i zaključci ispitivanja. Potrebno je da se sprovede monitoring centra ispitivanja prije početka, za vrijeme i poslije završetka ispitivanja. Međutim, u izuzetnim okolnostima, sponzor može da odredi centralni monitoring vezano za postupke kao što su obuka istraživača i stručni sastanci, dok detaljna pisana uputstva mogu da obezbijede sprovođenje ispitivanja u skladu s Dobrom kliničkom praksom. Statistički kontrolisano uzorkovanje može biti prihvatljiva metoda za izbor podataka za provjeru.

5.18.4 *Dužnosti monitora*

Monitor(i), u skladu sa zahtjevima sponzora, treba da obezbijedi(e) pravilno sprovođenje i dokumentovanje ispitivanja, sprovodeći sljedeće aktivnosti vezane za ispitivanje ili centar sprovođenja ispitivanja:

- (a) Djeluje kao glavna linija u komunikaciji između sponzora i istraživača;
- (b) Potvrđuje da istraživač posjeduje odgovarajuće kvalifikacije i mogućnosti (vidjeti 4.1, 4.2, 5.6), koje ostaju odgovarajuće tokom ispitivanja, i odgovaraju li prostorije, uključujući laboratorije, opremu i osoblje zahtjevima za sigurno i pravilno sprovođenje ispitivanja tokom perioda ispitivanja;
- (c) Potvrđuje za ispitivani lijek:
 - (i) Da su vrijeme i uslovi skladištenja prihvatljivi i da postoji dovoljna količina za sprovođenje ispitivanja;
 - (ii) Da se ispitivani lijek daje isključivo ispitanicima uključenim u ispitivanje i da se primjenjuju doze određene Protokolom;
 - (iii) Da su ispitanici dobili odgovarajuće uputstvo za pravilnu primjenu, rukovanje, čuvanje i vraćanje ispitivanog lijeka;
 - (iv) Da se preuzimanje, upotreba i povraćaj ispitivanog lijeka u centru ispitivanja kontroliše i na odgovarajući način dokumentuje;
 - (v) Da je odlaganje neiskorišćenog ispitivanog lijeka u centru ispitivanja u skladu sa važećim propisima i uputstvima sponzora;
- (d) Potvrđuje da se istraživač pridržava odobrenog Protokola i svih odobrenih izmjena, ukoliko postoje;
- (e) Potvrđuje da je pisani informisani pristanak ispitanika dobijen prije njegovog uključivanja u kliničko ispitivanje;
- (f) Osigurava da je istraživač dobio važeću Brošuru za istraživača, svu dokumentaciju, kao i ostalo potrebno za pravilno sprovođenje ispitivanja, u skladu sa važećim propisima;
- (g) Osigurava odgovarajuću informisanost istraživača i istraživačkog tima o ispitivanju;
- (h) Potvrđuje da istraživač i istraživački tim sprovode specifične funkcije u ispitivanju, u skladu s Protokolom i drugim pisanim sporazumom između sponzora i istraživača/ustanove i da ove funkcije nijesu prenijete na neovlašćena lica;

- (i) Potvrđuje da istraživač uključuje u kliničko ispitivanje samo one ispitanike koji zadovoljavaju kriterijume za učestvovanje;
- (j) Izvještava o stepenu regrutovanja ispitanika;
- (k) Potvrđuje da su izvorni dokumenti i ostali podaci o ispitivanju tačni, potpuni i ažurno održavani;
- (l) Potvrđuje da istraživač dostavlja sve tražene izvještaje, zabilješke, obavještenja i zahtjeve, kao i da su ova dokumenta tačna, kompletna, pravovremena, čitljiva, datirana, kao i to da ona identifikuju ispitivanje;
- (m) Provjerava tačnost i kompletnost popunjavanja test listi, osnovne dokumentacije i ostalih zapisa u vezi sa kliničkim ispitivanjem. Monitor treba posebno da potvrdi da se:
 - (i) Podaci u test listama koje zahtijeva Protokol tačno upisuju i u saglasnosti su sa podacima iz izvornih dokumenata;
 - (ii) Bilo koja promjena doze, odnosno terapije pravilno dokumentuje za svakog ispitanika;
 - (iii) Neželjeni događaji, istovremena terapija i novonastala oboljenja upisuju u test liste, u skladu s Protokolom;
 - (iv) Izostanci posjeta ispitanika, neizvršeni testovi i pregledi jasno navode u test listama;
 - (v) Sva isključenja i odustajanja ispitanika iz kliničkog ispitivanja prijavljuju i obrazlažu u test listama;
- (n) Obavještava istraživača o eventualnim greškama propustima ili nečitljivosti podataka u test listama. Monitor treba da obezbijedi da se odgovarajuće ispravke, dopune ili brisanje podataka vrše, datiraju, obrazlažu (ako je neophodno) i da se stavljaju inicijali istraživača ili člana istraživačkog tima ovlašćenog da vrši izmjene u test listi u ime istraživača. Ovo ovlašćenje treba da bude dokumentovano;
- (o) Utvrđuje da li se neželjeni događaji pravilno prijavljuju u vremenskom roku koji zahtijeva Dobra klinička praksa, Protokol, Etički komitet, sponzor i važeći propisi;
- (p) Utvrđuje način čuvanja osnovnih dokumenata od strane istraživača (vidjeti 8. Osnovni dokumenti za sprovođenje kliničkog ispitivanja);
- (r) Ukazuje istraživaču na odstupanja od Protokola, standardnih operativnih postupaka, Dobre kliničke prakse i važećih propisa i preduzima odgovarajuće mjere u spečavanju ponavljanja otkrivenih odstupanja.

5.18.5 *Postupci monitoringa*

Monitor treba da slijedi utvrđene pisane standardne operativne postupke sponzora, kao i one postupke sponzora koji se posebno odnose na monitoring datog ispitivanja.

5.18.6 *Izveštaj o monitoringu*

- (a) Monitor treba da podnese pisani izvještaj sponzoru poslije svake posjete centru u kome se vrši ispitivanje ili drugog vida komunikacije vezanog za kliničko ispitivanje prema sponzorovom standardnom operativnom postupku.
- (b) Izvještaj treba da sadrži datum, mjesto, ime monitora i ime istraživača ili druge osobe s kojom je monitor kontaktirao.
- (c) Izvještaj treba da sadrži sažetak onoga što je monitor pregledao i izjavu monitora o značajnim saznanjima, odnosno činjenicama, odstupanjima ili nedostacima, zaključcima, mjerama koje su preduzete ili ih treba preduzeti i/ili mjerama koje se preporučuju u cilju obezbjeđenja usklađenosti.
- (d) Pregled i praćenje izvještaja sa monitoringa ispitivanja treba da dokumentuje ovlašćeni predstavnik sponzora.

5.19 Odit

Pri sprovođenju odita, koji je dio osiguranja kvaliteta, sponzor treba uzeti u obzir sljedeće:

5.19.1 *Svrha*

Svrha sponzorovog odita, koji je nezavisan i odvojen od rutinskog monitoringa i kontrole kvaliteta, treba da bude procjena sprovođenja ispitivanja i pridržavanja Protokola, standardnih operativnih postupaka, Dobre kliničke prakse i važećih propisa.

5.19.2 *Izbor i kvalifikacije oditora*

- a) Za sprovođenje odita, sponzor treba da imenuje pojedince koji su nezavisni od kliničkog ispitivanja, odnosno sistema.
- b) Sponzor treba da obezbijedi da oditori budu kvalifikovani praksom i iskustvom za pravilno sprovođenje odita. Kvalifikacije oditora treba da budu dokumentovane.

5.19.3 *Postupci odita*

- a) Sponzor treba da obezbijedi da se odit nad podacima i postupcima kliničkog ispitivanja sprovodi u skladu sa sponzorovim pisanim postupcima o tome šta i kako treba da se nadzire, koliko često i kakvog oblika i sadržaja trebaju da budu izvještaji o nadzoru.

- b) Sponzorov plan i postupci odita ispitivanja treba da budu zasnovani na važnosti ispitivanja planiranog za podnošenje nadležnim vlastima, broju ispitanika, tipu i kompleksnosti ispitivanja, nivou rizika za ispitanike i bilo kojim drugim uočenim problemima.
- c) Oditor treba da dokumentuje svoja zapažanja i nalaze.
- d) U cilju zaštite nezavisnosti i značaja funkcije odita, nadležni organi ne treba rutinski da traže izvještaje sa odita. Nadležni organi mogu da zatraže pristup izvještajima sa odita od slučaja do slučaja, kada postoji dokaz ozbiljnog odstupanja od Dobre kliničke prakse odnosno tokom sudskog postupka.
- e) Kada je predviđeno važećim zakonom ili propisima, sponzor treba da dostavi potvrdu o izvršenom oditu.

5.20 Neusklađenost

- 5.20.1 U slučaju da se istraživač, odnosno ustanova ili član istraživačkog tima ne pridržava Protokola, standardnih operativnih postupaka, Dobre kliničke prakse, odnosno važećih propisa, sponzor treba da preduzme hitne mjere kojima će da obezbijedi njihovo poštovanje.
- 5.20.2 Ukoliko se monitoringom ispitivanja, odnosno oditom u nekom dijelu identifikuje ozbiljno, odnosno stalno odstupanje od plana od strane istraživača/ustanove, sponzor treba da prekine njegovo učešće u ispitivanju. Kada se učešće istraživača, odnosno ustanove prekine zbog odstupanja, sponzor o tome treba hitno da obavijesti nadležne organe.

5.21 Prijevremeni završetak ili odlaganje kliničkog ispitivanja

Ukoliko je ispitivanje prekinuto ili odloženo, sponzor o tome odmah treba da obavijesti istraživača/ustanovu i nadležne organe i da navede razloge za prekid ili odlaganje. Takođe, sponzor ili istraživač/ustanova, zavisno od važećih propisa, treba odmah da obavijeste Etički komitet i dostave razloge za prekid ili odlaganje.

5.22 Izvještaji o kliničkom ispitivanju

Bez obzira da li je ispitivanje završeno ili prekinuto, sponzor treba da obezbijedi pripremu i podnošenje izvještaja o kliničkom ispitivanju nadležnim organima, u skladu sa važećim propisima. Sponzor takođe treba da obezbijedi da su izvještaji kliničkog ispitivanja sastavni dio zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, formirani prema ICH Smjernicama za strukturu i sadržaj izvještaja kliničkog ispitivanja. (NAPOMENA: ICH Smjernice za strukturu i sadržaj izvještaja kliničkog ispitivanja dopuštaju skraćene izvještaje u nekim slučajevima).

5.23 Multicentrična ispitivanja

Za multicentrična ispitivanja, sponzor treba da obezbijedi:

- 5.23.1 Da svi istraživači sprovode ispitivanje strogo se pridržavajući Protokola dogovorenog sa sponzorom i odobrenog od strane nadležnih organa, ukoliko se traži, i za koje postoji odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog komiteta;
- 5.23.2 Da obrazac test liste omogućava sagledavanje svih potrebnih podataka u svakom centru multicentričnog ispitivanja. Onim istraživačima koji prikupljaju dodatne podatke treba da se dostave dodatne test liste čija je namjena prikupljanje dodatnih podataka;
- 5.23.3 Da se prije početka ispitivanja dokumentuju dužnosti istraživača-koordinatora i drugih istraživača;
- 5.23.4 Da su svim istraživačima data uputstva o pridržavanju Protokola, poštovanju jedinstvenih standarda za procjenu kliničkih i laboratorijskih rezultata i o popunjavanju test lista.
- 5.23.5 Pojednostavljenu komunikaciju između istraživača.

6. PROTOKOL KLINIČKOG ISPITIVANJA I NJEGOVE IZMJENE I DOPUNE

Protokol kliničkog ispitivanja treba da sadrži dijelove navedene u ovom poglavlju smjernica Dobre kliničke prakse. Međutim, podaci vezani za centar ispitivanja mogu da se navedu na posebnim stranama Protokola ili utvrde u posebnom ugovoru, a neki od dolje navedenih podataka mogu da budu dio druge dokumentacije, kao što je Brošura za istraživača.

6.1 Opšte informacije

- 6.1.1 Naziv, identifikacioni broj i datum Protokola. Sve izmjene Protokola takođe treba da imaju broj i datum.
- 6.1.2 Ime i adresa sponzora i monitora (ukoliko se adresa monitora razlikuje od sponzorove).
- 6.1.3 Imena i zvanja osoba ovlašćenih da potpišu Protokol i njegove izmjene i dopune u ime sponzora.
- 6.1.4 Ime, zvanje, adresa i broj telefona sponzorovog medicinskog eksperta (ili stomatologa, ukoliko je potrebno) za ispitivanje.
- 6.1.5 Imena i zvanja istraživača odgovornih za sprovođenje ispitivanja i adrese i brojevi telefona centara ispitivanja.
- 6.1.6 Ime, zvanje, adresu i broj telefona kvalifikovanog ljekara, odnosno stomatologa odgovornog za sve medicinske, odnosno stomatološke odluke u centru ispitivanja (ukoliko to nije istraživač).

- 6.1.7 Naziv i adresu kliničkih laboratorija i drugih medicinskih/tehničkih odjeljenja i/ili ustanova uključenih u ispitivanje.

6.2. Osnovne informacije

- 6.2.1 Ime i opis lijeka koji se klinički ispituje.
- 6.2.2 Sažetak klinički važnih rezultata dobijenih iz pretkliničkih istraživanja i relevantnih kliničkih ispitivanja.
- 6.2.3 Sažetak poznatih mogućih rizika i koristi za ispitanike, ukoliko ih ima.
- 6.2.4 Opis i opravdanost načina primjene, doziranja, režima doziranja i dužine terapije.
- 6.2.5 Izjava da će se ispitivanje sprovoditi u skladu s Protokolom kliničkog ispitivanja, Dobrom kliničkom praksom i važećim propisima.
- 6.2.6 Opis populacije ispitanika.
- 6.2.7 Reference iz literature i podaci značajni za ispitivanje koji potvrđuju racionalnu osnovu za ispitivanje.

6.3 Ciljevi i svrha ispitivanja

Detaljan opis ciljeva i svrhe ispitivanja.

6.4 Plan ispitivanja

Naučni integritet ispitivanja i vjerodostojnost podataka dobijenih ispitivanjem bitno zavise od plana ispitivanja. Opis plana ispitivanja treba da obuhvata:

- 6.4.1 Posebnu definiciju primarnih i sekundarnih ciljeva ispitivanja
- 6.4.2 Opis vrste/dizajna kliničkog ispitivanja (npr. dvostruko-slijepo, placebo kontrolisano, uporedno) i šematski dijagram plana ispitivanja, postupaka i faza;
- 6.4.3 Opis mjera preduzetih za smanjenje, odnosno izbjegavanje pristrasnosti, uključujući:
(a) randomizaciju,
(b) sljepoću;
- 6.4.4 Opis terapije, doze i režima doziranja ispitivanog lijeka. To uključuje i opis doziranih oblika, pakovanja i obilježavanja ispitivanog lijeka;
- 6.4.5 Očekivano trajanje učešća ispitanika u ispitivanju i opis i trajanje svih perioda ispitivanja, uključujući i period praćenja, ako je predviđen;

- 6.4.6 Opis pojedinačnih pravila za prestanak ili kriterijuma za prekid ispitivanja za pojedine ispitanike, djelove ispitivanja ili cjelokupno ispitivanje;
- 6.4.7 Postupci za vođenje evidencije o ispitivanom lijeku, uključujući placebo i komparativni lijek, ukoliko ih ima;
- 6.4.8 Čuvanje šifri za randomizaciju i postupaka za njihovo dešifrovanje;
- 6.4.9 Identifikacija onih podataka koji treba direktno da se unose u test liste (bez prethodnog pisanog ili elektronskog zapisa) i podataka koji se smatraju izvornim podacima.

6.5 Izbor i isključivanje ispitanika

- 6.5.1 Kriterijumi za uključivanje ispitanika.
- 6.5.2 Kriterijumi za isključivanje ispitanika.
- 6.5.3 Kriterijumi za isključivanje ispitanika, odnosno završetak terapije ispitivanim lijekom i postupci kojima se određuje sljedeće:
 - a) Kada i kako se isključuje ispitanik iz ispitivanja/terapije ispitivanim lijekom;
 - b) Vrsta potrebnih podataka o isključenim ispitanicima i vremenski rok za njihovo prikupljanje;
 - c) Da li i kako treba da se zamijene ispitanici;
 - d) Praćenje ispitanika koji su isključeni iz ispitivanja, odnosno terapije ispitivanim lijekom.

6.6 Terapija ispitanika

- 6.6.1 Planirana terapija, uključujući imena svih lijekova, njihove doze i režime doziranja, načine primjene i terapijski period, uključujući periode praćenja ispitanika iz svake grupe koja je primala ispitivani lijek.
- 6.6.2 Dozvoljeni lijekovi, odnosno liječenje (uključujući urgentnu terapiju) i oni koji nijesu dozvoljeni prije, odnosno tokom ispitivanja.
- 6.6.3 Postupci za praćenje pridržavanja plana ispitivanja od strane ispitanika.

6.7 Procjena efikasnosti

- 6.7.1 Utvrđivanje parametara efikasnosti.
- 6.7.2 Metode i vremenski period za procjenu, evidentiranje i analizu parametara efikasnosti.

6.8 Procjena bezbjednosti

- 6.8.1 Utvrđivanje parametara bezbjednosti.
- 6.8.2 Metode i vremenski period za procjenu, evidentiranje i analizu parametara bezbjednosti.
- 6.8.3 Postupci za podsticanje izvještavanja o neželjenim događajima i novonastalim oboljenjima, kao i postupci za njihovo registrovanje i prijavljivanje.
- 6.8.4 Način i dužina perioda praćenja ispitanika poslije neželjenog događaja.

6.9 Statistički podaci

- 6.9.1 Opis statističkih metoda koje će se primijeniti, uključujući i vrijeme za bilo koju planiranu međuanalizu.
- 6.9.2 Broj ispitanika planiranih za uključivanje u ispitivanje. Kod multicentričnih ispitivanja treba da se navede planirani broj ispitanika za svaki centar sprovođenja ispitivanja. Razlog za izbor određene veličine uzorka, odnosno broja ispitanika, uključujući i razmatranja značaja ispitivanja i njegovu kliničku opravdanost.
- 6.9.3 Step en značaja koji će se koristiti.
- 6.9.4 Kriterijumi za završetak ispitivanja.
- 6.9.5 Postupak za objašnjenje nedostataka, neiskorišćenih i lažnih podataka.
- 6.9.6 Postupci za izvještavanje o odstupanjima od originalnog statističkog plana (bilo koje odstupanje od originalnog statističkog plana treba da se opiše i obrazloži u Protokolu, odnosno završnom izvještaju).
- 6.9.7 Izbor ispitanika za uključivanje u analize (npr. svi ispitanici izabrani metodom slučajnog izbora, ispitanici koji su dobili ispitivani lijek, svi pogodni ispitanici, procjenjivi ispitanici).

6.10 Direktan pristup izvornim podacima, odnosno dokumentima

Sponzor treba da obezbijedi da se u Protokolu ili drugom pisanom dokumentu naznači da će istraživač/ustanova dozvoliti monitoring datog ispitivanja, odit, razmatranje od strane Etičkog komiteta i inspekcije od strane nadležnih vlasti, tako što će omogućiti direktan pristup izvornim podacima/dokumentima.

6.11 Obezbjeđenje kvaliteta i kontrola kvaliteta

6.12 Etički aspekti ispitivanja

Opis etičkih razmatranja u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

6.13 Rukovanje podacima i čuvanje dokumentacije

6.14 Finansiranje i osiguranje

Način finansiranja i osiguranja treba da se navedu samo ukoliko nijesu navedeni u posebnom ugovoru.

6.15 Politika objavljivanja

Dogovor o objavljivanju rezultata ispitivanja treba da se navede samo ukoliko nije naveden u posebnom ugovoru.

6.16 Prilozi

NAPOMENA: S obzirom na to da su Protokol i izvještaj o kliničkom ispitivanju, odnosno studiji u bliskoj vezi, dodatne informacije mogu se naći u ICH Smjernicama za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju.

7. Brošura za istraživača

7.1 Uvod

Brošura za istraživača je zbir kliničkih i pretkliničkih podataka o lijeku koji se klinički ispituje, a koji su važni za njegovo kliničko ispitivanje. Njena svrha je da pruži istraživačima i drugim pojedincima uključenim u ispitivanje informacije koje će im omogućiti lakše razumijevanje i pospješiti poštovanje Protokola kliničkog ispitivanja, razjasniti mnoge ključne stavke Protokola kao što su doze, režim doziranja, način primjene i postupci za kontrolu bezbjednosti ispitivanja. Brošura za istraživača takođe pruža bolji uvid u kliničku obradu ispitanika tokom kliničkog ispitivanja. Izbjegavajući promociju proizvoda, informacije treba prikazati sažeto, jednostavno, objektivno i ujednačeno kako bi kliničaru ili potencijalnom istraživaču bilo omogućeno da ih razumije i donese sopstvenu, objektivnu ocjenu ispravnosti predloženog ispitivanja na osnovu procjene odnosa rizika i koristi. Iz tog razloga, uopšteno, u izradi Brošure za istraživača treba da učestvuje medicinski kvalifikovana osoba, ali sadržaj treba da bude odobren od medicinskog stručnjaka iz oblasti na koju se podaci odnose.

Ove Smjernice utvrđuju minimum informacija koje trebaju da budu sadržane u Brošuri za istraživača i predlažu njen izgled. Može se očekivati da će vrsta i obim dostupnih informacija da varira zavisno od faze razvoja ispitivanog lijeka. Ako se ispitivani lijek već nalazi u prometu i ako su njegove farmakološke osobine opšte poznate ljekarima, nije potrebna obimna Brošura za istraživača. Ukoliko nadležni organi dozvole, Brošura sa osnovnim informacijama o ispitivanom lijeku i tekst uputstva za upotrebu lijeka mogu da budu odgovarajuće alternative jedno drugom, pod uslovom da sadrže važeće, obimne i detaljne podatke o svim aspektima ispitivanog lijeka koji mogu da budu značajni istraživaču. Ukoliko se ispituje nova upotreba ispitivanog lijeka koji ima dozvolu za promet (tj. nova indikacija), treba da se pripremi Brošura za istraživača specifična za tu novu upotrebu. Brošura za istraživača treba da se pregleda najmanje jedanput godišnje i da se revidira, ukoliko je potrebno u skladu sa sponzorovim pisanim postupcima. Češće kontrole mogu biti potrebne u zavisnosti od faze razvoja i brzine pristizanja novih

značajnih informacija. Međutim, u skladu s Dobrom kliničkom praksom, nove značajne informacije mogu da budu toliko važne, da prije uključivanja u revidiranu Brošuru za istraživača treba da se razmotre sa istraživačima, Etičkim komitetom, kao i sa nadležnim organima.

Uopšteno, dužnost sponzora je da istraživačima stavi na raspolaganje ažuriranu Brošuru za istraživača, a istraživači su dužni da ažuriranu Brošuru za istraživača dostave odgovornom Etičkom komitetu. U slučaju ispitivanja koje sponzoriše istraživač, sponzor-istraživač treba da utvrdi da li Brošuru može da dobije od proizvođača. Ukoliko ispitivani lijek obezbjeđuje sponzor-istraživač, tada on treba da obezbijedi neophodne informacije osoblju koje sprovodi ispitivanja. U slučajevima kada nije praktično da se priprema Brošura za istraživača, sponzor-istraživač treba da obezbijedi, kao zamjenu, proširen uvodni dio Protokola koji sadrži minimum aktuelnih podataka opisanih u ovoj smjernici.

7.2 Opšte odredbe

Brošura za istraživača treba da sadrži:

7.2.1 *Naslovnu stranu*

Na naslovnoj strani treba da se navede ime sponzora, ispitivanog lijeka (tj. istraživački broj, hemijsko ime, generički naziv - INN, zaštićeno ime ako postoji, i ako je pravno moguće) i datum izdavanja Brošure. Navodi se i broj do tada važeće Brošure, datum i broj izdanja koje se zamjenjuje. Primjer za naslovnu stranu Brošure za istraživača je prikazan u Prilogu 1 (vidjeti 7.4).

7.2.2 *Izjavu o povjerljivosti*

Sponzor može po želji da uključi izjavu kojom se od istraživača traži da Brošuru za istraživača smatra povjerljivim dokumentom koji može dati na uvid i korišćenje za informisanje isključivo istraživačkom timu, kao i za dostavljanje Etičkom komitetu i nadležnim organima.

7.3. Sadržaj Brošure za istraživača

Brošura treba da sadrži sljedeća poglavlja, dokumentovana dostupnim podacima iz literature:

7.3.1 *Sadržaj*

Primjer sadržaja prikazan je u Prilogu 2 (vidjeti 7.5).

7.3.2. *Sažetak*

Treba dati kratak sažetak (po mogućnosti ne duži od dvije stranice) u kojem su navedeni najvažniji dostupni podaci o fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim, farmakokinetičkim, metaboličkim osobinama i dostupni klinički podaci relevantni za određenu fazu kliničkog razvoja ispitivanog lijeka.

7.3.3. *Uvod*

Kratko uvodno poglavlje treba da sadrži hemijsko ime ispitivanog (generički naziv – INN i zaštićeno ime, ako postoji), sve aktivne sastojke, farmakološku

grupu ispitivanog lijeka i očekivan položaj u okviru grupe (npr. prednosti), racionalnu osnovu za sprovođenje istraživanja sa ispitivanim lijekom i predviđenu profilaktičku, terapijsku ili dijagnostičku indicaciju. Konačno, uvodno poglavlje treba da postavi opšti pristup koji treba slijediti pri procjeni ispitivanog lijeka.

7.3.4. *Fizičko-hemijske, farmaceutske osobine i formulacija*

Potrebno je dostaviti opis supstanci od kojih se sastoji ispitivani lijek (uključujući hemijsku, odnosno strukturnu formulu) i kratak sažetak o značajnim fizičko-hemijskim i farmaceutskim osobinama.

Da bi se omogućilo preduzimanje odgovarajućih mjera bezbjednosti tokom kliničkog ispitivanja, potrebno je navesti formulacije, uključujući ekscipijense i obrazložiti njihovu primjenu ukoliko je to klinički značajno. Takođe, treba dostaviti uputstvo za čuvanje i rukovanje određenim farmaceutskim oblicima.

Treba da se navede svaka strukturna sličnost sa drugim poznatim preparatima.

7.3.5 *Pretklinička ispitivanja*

Uvod:

U vidu sažetka treba da se navedu rezultati svih značajnih pretkliničkih ispitivanja farmakologije, toksikologije, farmakokinetike i metabolizma ispitivanog lijeka. U sažetku treba da se objasni korišćena metodologija, rezultati i razmatranje značaja rezultata za ispitane povoljne, odnosno eventualne nepovoljne i nenamjerne učinke kod ljudi.

Informacije mogu da, po potrebi i ukoliko su dostupne/poznate, uključe i sljedeće:

- Vrste eksperimentalnih životinja;
- Broj i pol životinja u svakoj grupi;
- Jedinicu doze (npr. mg/kg);
- Dozni interval;
- Način primjene;
- Dužinu primjene;
- Informacije o sistemskoj raspodjeli;
- Dužinu perioda praćenja po završetku terapije;
- Rezultate, uključujući sljedeće aspekte:
 - Prirodu i frekvenciju farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
 - Ozbiljnost i intenzitet farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
 - Vrijeme početka reakcija,
 - Reverzibilnost reakcija,
 - Trajanje reakcija,
 - Odnos doze i efekta.

U cilju bolje preglednosti, poželjno je da se podaci prikažu tabelarno, kada je to moguće.

U sljedećim poglavljima treba da se razmotre najvažniji rezultati studija, uključujući uočene efekte pri primijenjenim dozama, značaj za primjenu kod ljudi i ostale aspekte koji će se proučavati na ljudima. Ukoliko je moguće, treba da se uporede rezultati primjene efikasnih i netoksičnih doza kod iste životinjske vrste (tj. treba da se razmotri terapijski indeks). Treba da se razmotri značaj svih informacija pri planiranju doziranja kod ljudi. Uvijek kada je to moguće, upoređivanje treba da se vrši na bazi nivoa u krvi/tkivu, a ne na bazi mg/kg.

(a) *Pretklinička farmakologija*

Treba da se uključi sažetak farmakoloških aspekata ispitivanog lijeka, a gdje postoji, značajnih metaboličkih studija na životinjama. Ovakav sažetak treba da sadrži ispitivanja na osnovu kojih može da se procijeni potencijalno terapijsko dejstvo (npr. način djelovanja, vezivanje za receptore i specifičnost), kao i njegova bezbjednost (npr. posebna ispitivanja ostalih farmakoloških dejstava, osim terapijskih).

(b) *Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog lijeka kod životinja*

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

(c) *Toksikologija*

U sažetku treba da se opišu toksični efekti iz značajnih studija sprovedenih na različitim životinjskim vrstama i to tako da sadrži sljedeće:

- pojedinačnu dozu;
- ponovljenu dozu;
- kancerogenost;
- posebna ispitivanja (npr. iritacija i senzibilizacija);
- reproduktivna toksikologija;
- genotoksičnost (mutagenost).

7.3.6. *Djelovanje kod ljudi*

Uvod:

Treba da se detaljno navedu poznati efekti ispitivanog lijeka kod ljudi, uključujući informacije o farmakokinetici, metabolizmu, farmakodinamici, odnosu doze i efekta, bezbjednosti, efikasnosti i ostalim farmakološkim dejstvima. Kad je moguće, treba da se navede sažetak svakog završenog kliničkog ispitivanja. Takođe, treba navesti podatke koji se odnose na primjenu ispitivanog lijeka izvan kliničkih ispitivanja, kao što su iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

- (a) *Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog lijeka kod ljudi*
- Treba da se sažeto prikaže farmakokinetika ispitivanog lijeka, uključujući sljedeće dostupne podatke:
 - Farmakokinetiku (uključujući, metabolizam i resorpciju, vezivanje za proteine plazme, distribuciju i eliminaciju);
 - Bioraspoloživost ispitivanog lijeka (apsolutnu i relativnu, ukoliko je moguće) za različite dozne oblike;
 - Populacione podgrupe (npr. prema polu, starosti, oštećenoj funkciji određenih organa);
 - Interakcije (npr. interakcije lijekova, kao i uticaji hrane);
 - Ostale farmakokinetičke podatke (npr. rezultate ispitivanja sprovedenih u okviru kliničkih ispitivanja za različite populacione grupe).
- (b) *Bezbednost i efikasnost*
- Treba da se navede sažetak informacija o bezbednosti, farmakodinamskim efektima i efikasnosti (i metabolizmu, ukoliko je potrebno) ispitivanog lijeka, kao i informacije o doznoj zavisnosti efekta, dobijene u prethodnim ispitivanjima kod ljudi (zdravi dobrovoljci i/ili pacijenti). Treba razmotriti značenje ovih podataka. U slučaju kada su kompletirana brojna klinička ispitivanja, jasna prezentacija podataka iz nekoliko ispitivanja se može postići upotrebom sažetka o bezbednosti i efikasnosti prema indikacijama i podgrupama ispitanika. Zajednički tabelarni prikaz neželjenih reakcija na ispitivani lijek iz svih kliničkih ispitivanja (uključujući i ona za sve ispitivane indikacije) može biti vrlo značajan. Treba razmotriti značajne razlike u neželjenim reakcijama prema indikacijama i podgrupama ispitanika.
- Brošura za istraživača treba da obezbijedi opis mogućih rizika i neželjenih reakcija na ispitivani lijek koji se mogu predvidjeti na osnovu ranijih iskustava sa ispitivanim lijekom i srodnim lijekovima. Takođe, treba da se navedu upozorenja ili posebne mjere koje treba da se preduzmu kao dio ispitivane upotrebe lijeka.
- (c) *Iskustvo sa tržišta*
- Treba da se navedu zemlje u kojima je ispitivani lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet. Bilo koja značajna informacija dobijena sa tržišta treba da se rezimira (npr. formulacije, doziranje, način primjene i neželjena reakcija na lijek). U brošuri za istraživača takođe treba da se navedu sve zemlje u kojima ispitivani lijek nije dobio dozvolu za stavljanje u promet, ili je povučen sa tržišta, odnosno dozvola je prestala da važi.

7.3.7 *Sažetak podataka i uputstva za istraživača*

Ovo poglavlje treba da sadrži sveobuhvatno razmatranje prekliničkih i kliničkih podataka kao i sažetak različitih aspekata ispitivanog lijeka na osnovu podataka iz različitih izvora. Istraživaču se tako obezbjeđuje najrelevantnija prezentacija dostupnih podataka, uz procjenu uticaja ovih informacija na buduća klinička ispitivanja.

Kada postoje, treba da se razmotre objavljeni podaci o srodnim lijekovima. To može da pomogne istraživaču da predvidi neželjene reakcije na ispitivani lijek ili druge probleme u kliničkom ispitivanju.

Cilj ovog poglavlja je da istraživaču pruži jasan uvid u moguće rizike i neželjene reakcije, kao i u posebne testove, zapažanja i mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom kliničkog ispitivanja. Uvid treba da bude zasnovan na dostupnim fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim informacijama o ispitivanom lijeku. Istraživaču takođe treba da se obezbijede smjernice za prepoznavane i liječenje mogućih slučajeva predoziranja i neželjenih reakcija na osnovu ranijih iskustava kod ljudi i farmakologiji ispitivanog lijeka.

7.4 PRILOG 1:

PRIMJER ZA NASLOVNU STRANU BROŠURE ZA ISTRAŽIVAČA

SPONZOR:

Lijek:

Broj ispitivanja:

Ime(na): hemijsko, generičko (ako postoji), zaštićeno ime (ako je zakonom dozvoljeno i zahtijevano od strane sponzora)

BROŠURA ZA ISTRAŽIVAČA

Broj izdanja brošure za istraživača:

Datum izdavanja brošure:

Broj prethodne verzije brošure:

Datum izdavanja prethodne verzije brošure:

7.5 PRILOG 2:

PRIMJER ZA SADRŽAJ BROŠURE ZA ISTRAŽIVAČA

-	Izjava o povjerljivosti (po želji).....
-	Šema sa potpisima (po želji).....
1	Sadržaj.....
2	Sažetak.....
3	Uvod.....
4	Fizičko-hemijske, farmaceutske osobine i formulacije.....
5	Pretklinička ispitivanja.....
5.1	Pretklinička farmakologija.....
5.2	Farmakokinetika i metabolizam kod životinja.....
5.3	Toksikologija.....
6	Djelovanje kod ljudi.....
6.1	Farmakokinetika i metabolizam kod ljudi.....
6.2	Bezbjednost i efikasnost.....
6.3	Iskustva sa tržišta.....
7	Sažetak podataka i uputstva istraživačima.....

Reference: 1. Publikacije

2. Izvještaji

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

Prilozi (ako ih ima).

8. OSNOVNA DOKUMENTACIJA ZA SPROVOĐENJE KLINIČKOG ISPITIVANJA

8.1 Uvod

Osnovni dokumenti su oni dokumenti koji pojedinačno i zbirno omogućavaju procjenu sprovođenja ispitivanja i kvalitet podataka dobijenih kliničkim ispitivanjem. Ova dokumentacija služi da se pokaže da su se istraživač, sponzor i monitor pridržavali standarda Dobre kliničke prakse i važećih propisa.

Osnovni dokumenti takođe imaju i druge važne uloge. Pravovremeno popunjavanje ovih dokumenata od strane istraživača i sponzora može značajno doprinijeti uspješnom sprovođenju ispitivanja od strane istraživača, sponzora i monitora. Ovi dokumenti su predmet odita nezavisnih ocjenjivača i odgovarajućih nadležnih organa, kao dio procesa kojim se potvrđuje validnost ispitivanja i integritet sakupljenih podataka.

U nastavku se nalaze liste osnovnih dokumenata. Oni su podijeljeni u tri grupe prema fazi ispitivanja u kojoj nastaju:

- 1) prije početka ispitivanja,
- 2) tokom ispitivanja;
- 3) poslije završetka ili prekida ispitivanja.

Navodi se i svrha svakog dokumenta, mjesto gdje treba da se čuva kod istraživača/ustanove, sponzora ili kod obje strane. Dokumenta je moguće i kombinovati, ali samo pod uslovom da se pojedinačni elementi mogu lako indenfikovati.

Osnovni dokumenti treba da se formiraju na početku ispitivanja i treba da se čuvaju kod istraživača/ustanove i kod sponzora. Kliničko ispitivanje može da se završi samo ako je monitor pregledao dokumentaciju istraživača/ustanove i sponzora i potvrdio da se sva neophodna dokumentacija čuva na odgovarajućim mjestima.

Neki ili svi dokumenti navedeni u ovim smjernicama treba da budu dostupni oditu od strane sponzorovog oditora ili inspekciji od strane nadležnih organa.

8.2. Prije početka kliničkog ispitivanja

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

Broj	Naziv dokumenta	Svrha	Mjesto čuvanja	
			Istraživač/ Ustanova	Sponzor
8.2.1	Brošura za istraživača	Dokumentovati da su odgovarajuće naučne informacije u vezi ispitivanog lijek obezbijedene istraživaču	X	X
8.2.2	Potpisan protokol sa amandmanima i primjerak test liste	Dokumentovati dogovor istraživača i sponzora oko protokola/amandmana i test lista	X	X
8.2.3	Informacije ispitanicima: - informisani pristanak ispitanika (uključujući sve primjenljive prevode)	Dokumentovati informisani pristanak	X	X
	- sve druge pisane informacije	Dokumentovati da će se ispitanicima pružiti odgovarajuće pisane informacije (sadržaj i stil) koje će im pomoći da samostalno odluče da daju puni informisani pristanak	X	X
	- oglasi za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)	Dokumentovati da su mjere uključivanja odgovarajuće i da	X	

		nijesu prisilne		
8.2.4	Finansijski aspekti kliničkog ispitivanja	Dokumentovati finansijski ugovor između istraživača/ustanove i sponzora za istraživanje	X	X
8.2.5	Izjava o osiguranju (gdje je neophodno)	Dokumentovati da će biti osigurana odšteta ispitanicima za slučaj eventualne povrede proizašle iz njihovog učešća u ispitivanju	X	X
8.2.6	Potpisani ugovor između učesnika, npr. - istraživač/ustanova i sponzor - istraživač/ustanova i CRO - sponzor i CRO - istraživač/ustanova i nadležni organ (kad je to potrebno)	Dokumentovati ugovore	X X X	X X ako je potrebno X X
8.2.7	Datirano pozitivno mišljenje Etičkog komiteta o - protokolu i amandmanima - test listi (ako treba) - informisanom pristanaku - ostalim pisanim informacijama namijenjenim ispitanicima	Dokumentovati da je ispitivanje razmatrao Etički komitet i da je dao odobrenje, odnosno pozitivno mišljenje. Da se identifikuje verzija, broj i datum svakog dokumenta.	X	X

	- oglasu za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje) - nakandama za ispitanike (ako su određene) - ostalim odobrenim dokumentima			
8.2.8	Sastav Etičkog komiteta	Dokumentovati da je Etički komitet konstituisan u skladu sa Dobrom kliničkom praksom	X	X (ako je potrebno)
8.2.9	Dozvola/prijava nadležnih organa (kad je to potrebno)	Dokumentovati odgovarajuću dozvolu/prijavu nadležnih organa dobijenu prije započinjanja ispitivanja i koja je u skladu sa važećim propisima	X (ako je potrebno)	X (ako je potrebno)
8.2.10	Biografija i druga relevantna dokumenta koji svjedoče o kvalifikaciji glavnog istraživača i njegovog tima	Dokumentovati kvalifikacije i prikladnost ispitivača da sprovede ispitivanje	X	X
8.2.11	Referentne vrijednosti/raspon vrijednosti medicinskih/laboratorijskih/tehničkih procedura i testova iz protokola	Dokumentovati vrijednosti i/ili raspone vrijednostitestova	X	X
8.2.12	Medicinske/laboratorijske/ tehničke procedure/testovi - sertifikati ili - akreditacija ili - utvrđena kontrola kvaliteta, odnosno spoljna kontrola - drugi oblici validacije (ako treba)	Dokumentovati kompetentnost ustanove da sprovede testove i da podrži vjerodostojnost rezultata	X (ako je potrebno)	X
8.2.13	Primjerak naljepnice koja se stavlja na ispitivani	Dokumentovati saglasnost sa		X

proizvod		odgovarajućim propisima za obilježavanje prikladnost uputstva za ispitanike		
8.2.14	Instrukcije za rukovanje lijekom koji se ispituje i ostalim materijalom vezanim za kliničko ispitivanje (ako nije opisano u protokolu i brošuri za istraživača)	Dokumentovati neophodne instrukcije da se osigura pravilno skladištenje, pakovanje, izdavanje, povlačenje i uklanjanje ispitivanog lijeka i ostalog materijala u vezi sa ispitivanjem	X	X
8.2.15	Bilješke o transportu ispitivanog lijeka i ostalog materijala u vezi sa ispitivanjem	Dokumentovati datum transporta, brojeve serija i metode transporta ispitivanog lijeka i ostalog materijala, na način koji omogućava praćenje serije ispitivanog lijeka, pregled uslova transporta i evidenciju ulaza i izlaza.	X	X
8.2.16	Sertifikat analize lijeka koji se ispituje	Dokumentovati identitet, čistoću i jačinu ispitivanog lijeka		X
8.2.17	Procedura za dekodiranje kod slijepih ispitivanja	Dokumentovati kako se, u hitnom slučaju, otkriva identitet ispitivanog lijeka bez otkrivanja sljepoće za ostale ispitanike	X	X (ako je potrebno i na drugom mjestu)
8.2.18	Glavni randomizacioni list	Dokumentovati metod randomizacije za ispitivanu		X (ako je potrebno i na

		populaciju		drugom mjestu)
8.2.19	Izvještaj monitora prije početka ispitivanja	Dokumentuje da je mjesto ispitivanja odgovarajuće (može se kombinovati sa 8.2.20)		X
8.2.20	Izvještaj monitora na početku ispitivanja	Dokumentovati da su procedure u ispitivanju pregledane od strane istraživača i njegovih saradnika (može se kombinovati sa 8.2.19).	X	X

8.3. Tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja

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

Broj	Naziv dokumenta	Svrha	Mjesto čuvanja	
			Istraživač - Ustanova	Sponzor
8.3.1	Izmjene i dopune brošure za istraživača	Dokumentovati da je istraživač na vrijeme informisan o svim relevantnim informacijama čim su one postale dostupne	X	X
8.3.2	Revizije na: - Protokol/amandman/e i test listu - obrazac za informisani pristanak	Dokumentovati izmjene navedenih dokumenata u ispitivanju	X	X

	- ostale pisanje informacije za ispitanike - oglas za uključivanje pacijenata (ako se koristi)			
8.3.3	Datirano i dokumentovano odobrenje/ pozitivno mišljenje Etičkog komiteta na: - izmjene i dopune Protokola - revizije (informisanog pristanka i bilo koje informacije namijenjene pacijentu, oglasa) - ostala dokumenta - izvještaj o praćenju ispitivanja	Dokumentovati da se amandmani, odnosno revizije pregledani od strane Etičkog komiteta i da je o njima donijeto pozitivno mišljenje. Identifikovati broj, verziju i datum svakog dokumenta	X	X
8.3.4	Dozvola/prijava nadležnog organa, gdje je potrebno, za: - izmjene i dopune Protokola i drugih dokumenata	Dokumentovati usklađenost sa propisima koji se primjenjuju	X (ako je potrebno)	X
8.3.5	CV za nove istraživače i istraživače saradnike	(vidi 8.2.10.)	X	X
8.3.6	Ažurirane referentne vrijednosti /rasponi vrijednosti za medicinske/ laboratorijske/tehničke procedure/testove koji su uključeni u protokol	Dokumentovati da se referentne vrijednosti i rasponi revidiraju tokom perioda ispitivanja (vidi 8.2.11.)	X	X

8.3.7	Ažurirane medicinske /laboratorijske/tehničke procedure/testovi - sertifikati; ili - akreditacije; ili - utvrđena kontrola kvaliteta, odnosno eksterna kontrola -druge validacije (ako je potrebno)	Dokumentovati prikladnost testova za vrijeme trajanja ispitivanja (vidi 8.2.12.)	X (ako je potrebno)	X
8.3.8	Dokumentacija o ispitivanom proizvodu i transportu materijala vezanih za ispitivanje	(vidi 8.2.15.)	X	X
8.3.9	Sertifikati analize za nove serije ispitivanog lijek	(vidi 8.2.16.)		X
8.3.10	Izvještaji o posjeti monitora	Dokumentovati posjete i nalaze monitora u centru ispitivanja		X
8.3.11	Ostala komunikacija sa centrom ispitivanja: - pisma - bilješke sa sastanaka - bilješke telefonskih razgovora	Dokumentovati ugovore ili značajne razgovore u vezi sa sprovođenjem ispitivanja, nepridržavanjem protokola, izvještavanjem o neželjenim događajima itd.	X	X
8.3.12	Potpisani obrasci za informisani pristanak	Dokumentovati da je pristanak dobijen u skladu sa Dobrom kliničkom praksom i Protokolom i da je datiran prije započinjanja uključivanja ispitanika u ispitivanje. Takođe, dokumentovati da je direktan pristup dozvoljen (vidjeti 8.2.3)	X	
8.3.13	Izvorni dokumenti	Dokumentovati postojanje ispitanika i dokazati	X	

	integritet sakupljenih podataka, uključujući originalna dokumenta u vezi za ispitivanjem, medicinskom terapijom i istorijom bolesti		
8.3.14	Potpisana, datirana i ispunjena test lista	Dokumentovati da je istraživač ili ovlašćeni član istraživačkog tima potvrdio zapise u test listi	X (kopija) X (original)
8.3.15	Dokumentacija o izmjenama u test listi	Dokumentovati sve izmjene/dodatke ili korekcije u test listi, kao i da su parafirane i datirane	X (kopija) X (original)
8.3.16	Obavještenje istraživača sponzoru o ozbiljnom neželjenom događaju i odgovarajući izvještaji	Dokumentovati obavještenje istraživača sponzoru o ozbiljnom neželjenom događaju i odgovarajuće izvještaje u skladu sa 4.11.	X X
8.3.17	Obavještenje sponzora i/ili istraživača, gdje je primjenljivo, nadležnim organima, odnosno Etičkom komitetu o neočekivanim ozbiljnim neželjenim reakcijama i drugim informacijama u vezi bezbjednosti	Dokumentovati obavještenje sponzora, odnosno istraživača, gdje je primjenljivo, nadležnim organima, odnosno Etičkom komitetu o neočekivanim ozbiljnim neželjenim događajima i drugim informacijama u vezi bezbjednosti u skladu sa 5.17. i 4.11.1. i drugim informacijama vezanim za bezbjednost u skladu sa 5.16.2.	X (ako je potrebno) X
8.3.18	Obavještenje sponzora istraživaču/ima o informacijama vezanim za bezbjednost	Dokumentovati obavještenje sponzora istraživačima u vezi bezbjednosti u skladu sa 5.16.2.	X X
8.3.19	Periodični ili godišnji izvještaji Etičkom komitetu i nadležnim organima o bezbjednosti	Dokumentovati dostavljanje periodičnih izvještaja Etičkom komitetu u skladu sa 4.10. i nadležnim organima u skladu sa 5.17.3.	X X (ako je potrebno)
8.3.20	Lista za odabir (skrining) ispitanika	Dokumentovati identifikaciju ispitanika koji su odabrani za skrining prije početka ispitivanja	X X (ako je potrebno)

8.3.21	Lista sa identifikacionim šiframa ispitanika	Dokumentovati da istraživač/ustanova čuva u tajnosti sva imena ispitanika kao i dodijeljeni broj pod kojim su uključeni u ispitivanje i da dozvoljava istraživaču/ustanovi da otkrije identitet bilo kojeg ispitanika	X	
8.3.22	Lista ispitanika uključenih u ispitivanje	Dokumentovati hronološko uključivanje ispitanika prema broju koji im je dodijeljen u ispitivanju	X	
8.3.23	Evidenciona lista ulaza i izlaza ispitivanog lijek u centru ispitivanja	Dokumentovati da je ispitivani proizvod korišćen u skladu sa Protokolom	X	X
8.3.24	Lista sa potpisima	Dokumentovati potpise i inicijale svih osoba koje imaju pravo na unos i/ili korekciju podataka u test listi	X	X
8.3.25	Bilješke o čuvanju biološkog materijala ispitanika	Dokumentovati mjesto čuvanja i identifikaciju čuvanog biološkog materijala za slučaj da treba ponoviti analize.	X	X

8.4. Poslije završetka ili prekida ispitivanja

Poslije završetka ili prekida ispitivanja, sva dokumentacija iz odjeljaka 8.2. i 8.3. treba da se čuva, kao i dokumentacija navedena u dolje prikazanoj tabeli:

Broj	Naziv dokumenta	Svrha	Mjesto čuvanja	
			Istraživač - Ustanova	Sponzor

8.4.1	Evidenciona lista ulaza i izlaza ispitivanog lijek u centru ispitivanja	Dokumentovati da je ispitivani proizvod korišćen u skladu sa Protokolom. i konačnu evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog lijek: koliko je dostavljeno na mjesto sprovođenja ispitivanja, koliko podijeljeno ispitanicima, koliko vraćeno od strane ispitanika, koliko vraćeno sponzoru	X	X
8.4.2	Dokumentacija o uništenju lijeka koji se ispituje	Dokumentovati da je ispitivani proizvod koji nije iskorišćen, uništen od strane sponzora ili ustanove	X (ako je uništen u ustanovi)	X
8.4.3	Lista sa identifikacionim šiframa ispitanika	Omogućiti identifikaciju svih ispitanika koji su učestvovali u ispitivanju za potrebe njihovog praćenja. Listu je potrebno čuvati u tajnosti u dogovorenom vremenskom periodu	X	

8.4.4	Dokaz o izvršenom oditu	Dokumentovati da je odit izveden		X
8.4.5	Izvještaj monitora o završetku ispitivanja	Dokumentovati da su sve aktivnosti u ispitivanju završene i da se kopije osnovnih dokumenata čuvaju u odgovarajućim fajlovima		X
8.4.6	Terapijske grupe i dokumentacija o dešifriranju	Vraća se sponzoru da bi dokumentirao eventualne postupake dešifriranja		X
8.4.7	Završni izvještaj istraživača upućen u skladu sa potrebama Etičkom komitetu i nadležnim organima	Dokumentovati završetak ispitivanja	X	
8.4.8	Završni izvještaj o kliničkom ispitivanju	Dokumentovati rezultate i interpretaciju ispitivanja	X (ako je primjenljivo)	X