

SMERNICE ZA DOBRO KLINIČNO PRAKSO
ICH E6 (R3)
SLOVENSKA IZDAJA



Naslov izvirnika: ICH E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice (GCP), International Council for Harmonisation (ICH), 2025. EMA/CHMP/ICH/135/1995, 23 July 2025 © European Medicines Agency, 2025. Dostopno na spletni strani: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5_en.pdf

Strokovni prevod v slovenščino: dr. Martina Jaklič, univ. dipl. biol., Teja Majaron, mag. psih., Anamarija Pelc, mag. farm., akademik prof. dr. Franc Strle, dr. med.

Urednica: dr. Martina Jaklič, univ. dipl. biol.

Izdajatelj in založnik: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Center za klinične raziskave

Lektura: Matic Pavlič

Oblikovanje in prelom: Logologa

Fotografije: Freepik

Prva e-izdaja.

Publikacija je dostopna na: <https://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=25235>

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 269800451

ISBN 978-961-7105-52-0 (PDF)

To delo je ponujeno pod licenco CC BY-NC-ND 4.0, Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno-Brez predelav 4.0 Mednarodna, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.sl>

UVOD	7
SMERNICE ZA DOBRO KLINIČNO PRAKSO	9
A.1 Področje uporabe smernic	9
A.2 Struktura smernic	9
I. NAČELA DOBRE KLINIČNE PRAKSE	10
II. PRILOGA 1	14
1 ETIČNA KOMISIJA	14
1.1 Predložitev in komunikacija na spletni strani	14
1.2 Odgovornosti	14
1.3 Sestava, funkcije in delovanje	15
1.4 Postopki	15
1.5 Dokumentacija	16
2 RAZISKOVALEC	17
2.1 Kvalifikacije in usposabljanje	17
2.2 Viri	17
2.3 Odgovornosti	17
2.4 Komunikacija z etično komisijo	17
2.5 Skladnost s protokolom	18
2.6 Predčasen zaključek (<i>angl. premature termination</i>) ali začasna prekinitve kliničnega preskušanja (<i>angl. suspension of a trial</i>)	18
2.7 Zdravstvena oskrba udeležencev in poročanje o varnosti	18
2.7.1 Zdravstvena oskrba udeležencev preskušanja	18
2.7.2 Poročanje o varnosti	19
2.8 Informirano soglasje udeležencev preskušanja	19
2.9 Konec sodelovanja v kliničnem preskušanju	21
2.10 Ravnanje s preskušanim izdelkom (<i>angl. investigational product management</i>)	22
2.11 Postopki randomizacije in odprava zaslepitve (<i>angl. randomisation procedures and unblinding</i>)	22
2.12 Dokumentacija (<i>angl. records</i>)	23
2.13 Poročila (<i>angl. reports</i>)	24
3 SPONZOR	25
3.1 Zasnova preskušanja (raziskovalni načrt, <i>angl. trial design/ protocol</i>)	25
3.2 Viri	25
3.3 Dodelitev dejavnosti (<i>angl. allocation of activities</i>)	25
3.4 Kvalifikacije in usposabljanje (<i>angl. qualification and training</i>)	25
3.4.1 Medicinsko znanje	25
3.5 Financiranje	25
3.6 Sporazumi ali dogovori (<i>angl. agreements</i>)	25
3.7 Izbira raziskovalca	26

3.8	Komunikacija z etično komisijo in regulativnimi organi	26
3.8.1	Obvestilo/predložitev regulativnim organom.....	26
3.8.2	Potrditev pregleda s strani etične komisije	27
3.9	Sponzorjev nadzor	27
3.10	Upravljanje kakovosti (<i>angl. quality management</i>).....	27
3.10.1	Upravljanje tveganj (<i>angl. risk management</i>)	28
3.11	Zagotavljanje in nadzor kakovosti (<i>angl. quality assurance and quality control</i>).....	29
3.11.1	Zagotavljanje kakovosti	29
3.11.2	Revizija (<i>angl. audit</i>).....	29
3.11.3	Nadzor kakovosti (<i>angl. quality control</i>).....	29
3.12	Neskladnost (<i>angl. noncompliance</i>).....	32
3.13	Ocena varnosti in poročanje na spletni strani.....	32
3.13.1	Sponzorski pregled varnostnih informacij	33
3.13.2	Varnostno poročanje	33
3.13.3	Obvladovanje neposredne nevarnosti (<i>angl. managing an immediate hazard</i>).....	33
3.14	Zavarovanje/odškodnina/nadomestilo udeležencem in raziskovalcem	33
3.15	Preskušani izdelek (<i>angl. investigational product(s)</i>).....	33
3.15.1	Informacije o preskušanem izdelku.....	33
3.15.2	Proizvodnja, pakiranje, označevanje in kodiranje izdelkov v preskušanju.....	34
3.15.3	Dobava in ravnanje s preskušanim izdelkom.....	34
3.16	Podatki in dokumentacija	35
3.16.1	Obdelava podatkov	35
3.16.2	Statistično programiranje in analiza podatkov	37
3.16.3	Vodenje in hramba dokumentacije	37
3.16.4	Dostop do dokumentacije.....	37
3.17	Poročila.....	38
3.17.1	Predčasna prekinitev ali začasna ustavitev preskušanja.....	38
3.17.2	Poročila o kliničnem preskušanju/študiji	38
4	UPRAVLJANJE PODATKOV – RAZISKOVALEC IN SPONZOR	39
4.1	Zaščitna zaslepitev pri upravljanju podatkov.....	39
4.2	Elementi življenjskega cikla podatkov (<i>angl. data life cycle elements</i>).....	39
4.2.1	Zajem podatkov.....	39
4.2.2	Ustrezni metapodatki, vključno z revizijskimi sledmi	40
4.2.4	Popravki podatkov.....	40
4.2.5	Prenos, izmenjava in migracija podatkov.....	40
4.2.6	Dokončanje podatkovnih nizov pred analizo	40
4.2.8	Uničenje	41
4.3	Računalniški sistemi	41
4.3.4	Validacija	41
4.3.7	Tehnična podpora	42
4.3.8	Upravljanje uporabnikov	42
III.	DODATKI.....	43
A	DODATEK A: BROŠURA ZA RAZISKOVALCA	43
A.1	Uvod	43
A.2	Splošni dejavniki	43
A.2.1	Naslovna stran	43
A.2.2	Izjava o zaupnosti	44
A.3	Vsebina brošure za raziskovalca	44
A.3.3	Uvod	44
A.3.4	Fizikalne, kemijske in farmacevtske lastnosti ter formulacija	44
A.3.5	Neklinične študije	44
A.3.6	Učinki pri ljudeh	45
A.3.7	Povzetek podatkov in smernic	46

B	DODATEK B: PROTOKOL KLINIČNEGA PRESKUŠANJA IN SPREMEMBE PROTOKOLA	46
B.1	Splošne informacije	47
B.2	Osnovne informacije	47
B.3	Cilji preskušanja in namen	47
B.4	Zasnova preskušanja	47
B.5	Izbira udeležencev	48
B.6	Prekinitev intervencije v preskušanju in umik udeleženca iz preskušanja (<i>angl. Discontinuation of trial intervention and participant withdrawal from trial</i>)	48
B.7	Zdravljenje in intervencije za udeležence	48
B.8	Ocena učinkovitosti (<i>angl. assessment of efficacy</i>)	48
B.9	Ocena varnosti (<i>angl. assessment of safety</i>)	48
B.10	Statistični vidiki	49
B.11	Neposreden dostop do izvirne dokumentacije (<i>angl. source records</i>)	49
B.12	Nadzor kakovosti in zagotavljanje kakovosti (<i>angl. quality control and quality assurance</i>)	49
B.13	Etika	49
B.14	Ravnanje s podatki in vodenje dokumentacije	49
B.15	Financiranje in zavarovanje	49
B.16	Politika objavljanja	49
C	DODATEK. BISTVENA DOKUMENTACIJA (ANGL. ESSENTIAL RECORDS) ZA IZVAJANJE KLINIČNEGA PRESKUŠANJA	50
C.1	Uvod	50
C.2	Upravljanje bistvene dokumentacije	50
C.3	Bistvenost dokumentacije o preskušanju	51
	SLOVAR	56



UVOD

Smernice dobre klinične prakse uvajajo inovativne določbe, zasnovane za uporabo v različnih vrstah in okoliših kliničnih preskušanj, s čimer zagotavljajo stalno ustreznost ob tehnološkem in metodološkem napredku kliničnih raziskav oziroma raziskav na ljudeh. Posodobljene smernice dobre klinične prakse (ICH E6(R3) GCP) so v Združenih državah Amerike stopile v veljavo januarja 2025, v Evropi pa 23. julija 2025. Izvirni dokument *ICH E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice (GCP), International Council for Harmonisation (ICH), 2025* je pripravila Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency, EMA*).

Smernice smo prevedli v slovenski jezik in jih priredili z namenom, da bi bila njihova vsebina razumljiva širšemu krogu strokovnjakov in drugih oseb, ki sodelujejo pri kliničnih raziskavah oziroma raziskavah na ljudeh.

- Posodobljene smernice dobre klinične prakse (ICH E6(R3) GCP):
- uvajajo sodobno terminologijo, ki podpira inovacije v načrtovanju in izvajanju kliničnih preskušanj;
- poudarjajo sorazmerno presojo tveganj glede na namen preskušanja;
- povečujejo preglednost z registracijo preskušanj in poročanjem o rezultatih;
- izboljšujejo navodila za pridobivanje prostovoljne in informirane privolitve.

Za večjo jasnost in boljšo berljivost imajo posodobljene smernice novo strukturo. Sestavljene so iz osrednjega dokumenta, ki opredeljuje splošna načela in cilje, ter Priloge 1, namenjene intervencijskim kliničnim preskušanjem. Načela podpirajo učinkovito in etično načrtovanje ter izvajanje kliničnih preskušanj in zagotavljanje zanesljivih rezultatov. Priloga 1 pojasnjuje njihovo uporabo v praksi in skupaj z načeli tvori celovit sklop, ki nadomešča predhodno različico smernic dobre klinične prakse (ICH E6(R2) GCP).

V prihodnje bodo smernice dodatno razširjene s Prilogo 2, ki bo vključevala dodatna navodila za ne-tradiciionalna intervencijska klinična preskušanja, sodobne zasnove preskušanj ter zbiranje kliničnih podatkov iz realnega sveta. Ker se Priloga 2 še usklajuje in v Evropi še ni v veljavi, v ta prevod smernic dobre klinične prakse ni vključena.

Vsebina smernic dobre klinične prakse je bila prvič zapisana leta 1995. Od takrat se je postopno dopolnjevala z namenom večjega varovanja udeležencev in zagotavljanja njihove dobrobiti v kliničnih raziskavah (Tabela 1). Smernice dopolnjujejo tudi drugi dokumenti in koncepti, navedeni v Tabeli 2.

Tabela 1: Razvoj smernic dobre klinične prakse (angl. good clinical practice, GCP)

Kratka oznaka dokumenta	Vsebina	Datum
ICH E6	Odobritev smernic in objava za javno posvetovanje.	27. 4. 1995
ICH E6	Odobritev s strani usmerjevalnega odbora v skladu s korakom 4 in priporočilo za sprejetje trem regulativnim organom ICH.	1. 5. 1996
ICH E6(R1)	Odobritev uredniških popravkov po koraku 4 s strani upravnega odbora.	10. 6. 1996
ICH E6(R2)	Sprejetje smernic strani regulativnih članov skupščine ICH, d dodatek k dokumentu ICH E6(R1). Spremembe so integrirane v posamezna poglavja.	9. 11. 2016
ICH E6(R3)	Sprejetje posodobljenih smernic s strani regulativnih članov skupščine ICH	6. 1. 2025 (v ZDA) 23. 7. 2025 (v Evropi)

Tabela 2: Dodatno gradivo kot osnova za smernice dobre klinične prakse (angl. good clinical practice, GCP)

Kratka oznaka dokumenta	Vsebina
ICH E2A	Upravljanje podatkov o klinični varnosti: Opredelitve in standardi za pospešeno poročanje <i>angl. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting - Scientific Guideline</i>
ICH E2F	Posodobljeno poročilo o varnosti pri razvoju (DSUR) <i>angl. Development Safety Update Report - Scientific Guideline (DSUR)</i>
ICH E3	Struktura in vsebina poročil o kliničnih študijah <i>angl. Structure and content of clinical study reports</i>
ICH E8(R1)	Splošni vidiki kliničnih študij <i>angl. ICH General Considerations for Clinical Studies</i>
ICH E9	Statistična načela za klinična preskušanja <i>angl. Statistical Principles for Clinical Trials- Step 5</i>
ICH E9(R1)	Dodatek k smernicam o statističnih načelih za klinična preskušanja: ocena podatkov in analiza občutljivosti <i>angl. Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis In Clinical Trials</i>
ICH E11(R1)	Smernica za klinično raziskovanje zdravil pri pediatrični populaciji; pojasnila in posodobljen regulativni pogled na razvoj pediatričnih zdravil <i>angl. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population - Scientific Guideline</i>
ICH E19	Selektivni pristop k zbiranju podatkov o varnosti v določenih poznih fazah pred-odobritvenih ali po-odobritvenih kliničnih preskušanj <i>angl. ICH Guideline E19 on a Selective Approach To Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-Approval or Post-Approval Clinical Trials - Scientific Guideline</i>

SMERNICE ZA DOBRO KLINIČNO PRAKSO

Dobra klinična praksa (*angl. good clinical practice, GCP*) je mednarodni etični, znanstveni in kakovostni standard za izvajanje preskušanj, v katerih sodelujejo ljudje. Klinična preskušanja, ki se izvajajo v skladu s tem standardom, pomagajo zagotoviti, da so pravice, varnost in dobro počutje udeležencev preskušanja zaščiteni; da je izvajanje skladno z načeli, ki izvirajo iz Helsinške deklaracije; in da so rezultati kliničnega preskušanja zanesljivi. Izraz »izvajanje preskušanja« v tem dokumentu vključuje postopke od načrtovanja do poročanja, vključno z načrtovanjem, začetkom, izvajanjem, beleženjem, nadzorom, vrednotenjem, analizo in poročanjem.

Cilj smernic dobre klinične prakse je zagotoviti enoten standard, ki bo olajšal vzajemno sprejemanje podatkov o kliničnem preskušanju v državah članicah Mednarodnega sveta za usklajevanje tehničnih zahtev za zdravila za uporabo pri ljudeh (*angl. International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, ICH*) s strani ustreznih regulativnih organov.

Te smernice temeljijo na ključnih konceptih, opisanih v smernicah 'Splošni vidiki kliničnih študij ICH E8(R1)'. Nanašajo se na spodbujanje kulture kakovosti ter proaktivno načrtovanje kakovosti v kliničnih preskušanjih in načrtovanju razvoja zdravil, opredelitev dejavnikov, ki so ključni za kakovost preskušanja, ustrezno vključevanje zainteresiranih deležnikov in uporabo sorazmernega pristopa na podlagi tveganja.

Klinična preskušanja so zelo različna po obsegu, zapletenosti in stroških. Skrbno ovrednotenje dejavnikov, ki so ključni za kakovost posameznega preskušanja, in tveganj, povezanih s temi dejavniki, bo pomagalo zagotoviti učinkovitost z osredotočanjem na dejavnosti, ki so ključne za doseganje ciljev preskušanja.

A.1 Področje uporabe smernic

Te smernice se uporablja za intervencijska klinična preskušanja preskušanih izdelkov, ki jih je treba predložiti regulativnim organom. Načela dobre klinične prakse iz teh smernic se lahko uporabljajo tudi za druga intervencijska klinična preskušanja zdravil v preskušanju,¹ ki niso namenjena podpori vlog za pridobitev dovoljenja za promet v skladu z lokalnimi zahtevami.

Priloge zagotavljajo podlago za ustrezno razlago in uporabo načel, zato jih je treba dosledno upoštevati; vendar pa se pri upoštevanju določb v prilogah lahko uporabijo različni pristopi, če so utemeljeni in dosegaajo predvideni namen uporabe načel.

Te smernice spodbujajo in podpirajo pristop k izvajanju klinične študije na premišljen način, pri katerem se upošteva sorazmernost med tveganji in pričakovanimi koristmi.

A.2 Struktura smernic

Smernice dobre klinične prakse so sestavljene iz načel in prilog, ki razširjajo načela s posebnimi podrobnostmi za različne vrste kliničnih preskušanj. Načela naj bi se uporabljala v vseh vrstah kliničnih preskušanj in okoljih, veljala pa naj bi tudi za spremembe zaradi tehnološkega in metodološkega napredka. Načela, opisana v teh smernicah, se lahko izpolnijo z različnimi pristopi, zato jih je treba uporabiti tako, da ustrezajo predvidenemu namenu kliničnega preskušanja.

Priloga 1, vključno z dodatki, je namenjena zagotavljanju informacij o tem, kako je mogoče načela ustrezno uporabiti pri kliničnih preskušanjih. Lahko se pripravijo dodatne priloge zaradi potreb zainteresiranih deležnikov in obravnavanja nastajajočih inovacij pri načrtovanju in izvajanju preskušanj. Te smernice je treba brati v povezavi z drugimi smernicami ICH, ki se nanašajo na načrtovanje in izvajanje kliničnih preskušanj, vključno z več-regionalnimi preskušnji.

¹ V teh smernicah se izraz "izdelki v preskušanju" razume kot sopomenka za zdravila, medicinske izdelke, cepiva in biološke izdelke.

I. NAČELA DOBRE KLINIČNE PRAKSE

Klinična preskušanja so temeljni del kliničnih raziskav, ki podpirajo razvoj novih zdravil ali uporabo obstoječih zdravil. Dobro načrtovana in izvedena klinična preskušanja pomagajo odgovoriti na ključna vprašanja na področju zdravstvenega varstva in razvoja zdravil. Njihovi rezultati so bistveni za odločitve o zdravstvenem varstvu, ki temeljijo na dokazih. Neustrezno načrtovana in/ali slabo izvedena preskušanja lahko ogrozijo varnost udeležencev, dajejo neustrezne ali nezanesljive rezultate in so neetična. Porabljajo vire ter trud in čas raziskovalcev in udeležencev.

Načela dobre klinične prakse so zasnovana tako, da so prilagodljiva in se uporabljajo za širok spekter kliničnih preskušanj. Te smernice skupaj z drugimi dokumenti (ICH E8(R1)) spodbujajo tehten razmislek in načrtovanje za obravnavo posebnih in potencialno edinstvenih vidikov posameznega kliničnega preskušanja. To vključuje oceno značilnosti preskušanja, kot so elementi zasnove (*angl. trial design*), preskušani izdelek (*angl. investigator product*), ki se ocenjuje, zdravstveno stanje, ki se obravnava, značilnosti udeležencev, okolje, v katerem se klinično preskušanje izvaja, in vrsta podatkov, ki se zbirajo. Za vsako klinično preskušanje je treba skrbno preučiti dejavnike, ki so pomembni za zagotavljanje kakovosti preskušanja.

Načela so namenjena tudi k podpori učinkovitih pristopov k načrtovanju in izvajanju preskušanj. Na primer, digitalne zdravstvene tehnologije, kot so tudi posebne naprave (npr. ure, ki merijo posamezne funkcije) in razno senzorji, lahko razširijo možne pristope k izvajanju preskušanja. Takšne tehnologije se lahko vključijo v obstoječo zdravstveno infrastrukturo in omogočijo uporabo različnih ustreznih virov podatkov v kliničnih preskušanjih. To bo pripomoglo k temu, da bo izvajanje kliničnih preskušanj potekalo v skladu z napredkom znanosti in tehnološkim razvojem. Uporabo tehnologije pri izvajanju kliničnih preskušanj je treba prilagoditi značilnostim udeležencev in posebni zasnovi preskušanja. Te smernice naj bi bile v tehnološkem smislu nevtralne, in s tem omogočale uporabo različnih tehnologij.

Načrtovanje in izvajanje kliničnega preskušanja je lahko podprto s pridobivanjem stališč zainteresiranih deležnikov, kot so pacienti in njihove skupnosti, skupine zagovornikov pacientov in zdravstveni delavci. Njihov prispevek lahko pomaga zmanjšati nepotrebno zapletenost, olajšati izvedljivost in povečati verjetnost pomembnih rezultatov preskušanja. Uporaba inovativnih zasnov preskušanja in tehnologij lahko omogoči vključitev širše in bolj raznolike populacije udeležencev ter s tem poveča uporabnost rezultatov preskušanja.

Klinična preskušanja morajo biti zasnovana tako, da varujejo pravice, varnost in dobro počutje udeležencev ter zagotavljajo zanesljivost rezultatov. Izvajati je potrebno načrtovanje kakovosti, s katerim se opredeli dejavnike (tj. podatke in postopke), ki so ključni za zagotavljanje kakovosti preskušanja, in tveganja, ki ogrožajo skladnost (*angl. integrity*) teh dejavnikov in nenazadnje zanesljivost rezultatov preskušanja.

Procesi kliničnega preskušanja in strategije za zmanjševanje tveganj, ki se izvajajo v podporo izvajanju preskušanja, morajo biti sorazmerni s pomembnostjo podatkov, ki se zbirajo, ter tveganji za varnost udeležencev in zanesljivost rezultatov preskušanja.

Načrti preskušanja morajo biti operativno izvedljivi in čim manj zapleteni.

Temeljna načela zagotavljajo prožen okvir za izvajanje kliničnega preskušanja. Sestavljena so tako, da zagotavljajo smernice v celotnem ciklu kliničnega preskušanja. Ta načela se uporabljajo tudi za preskušanja, ki vključujejo človeške udeležence. Načela so medsebojno odvisna in jih je treba upoštevati v celoti, da bi zagotovili etično izvajanje preskušanja in zanesljive rezultate.

1 KLINIČNA PRESKUŠANJA JE TREBA IZVAJATI V SKLADU Z ETIČNIMI NAČELI, KI IZHAJAJO IZ HELSINŠKE DEKLARACIJE TER SO SKLADNA Z NAČELI DOBRE KLINIČNE PRAKSE IN VELJAVNIMI PREDPISI. KLINIČNA PRESKUŠANJA JE TREBA NAČRTOVATI IN IZVAJATI NA NAČIN, KI ZAGOTAVLJA PRAVICE, VARNOST IN DOBRO POČUTJE UDELEŽENCEV.

1.1 Pravice, varnost in dobro počutje udeležencev so najpomembnejši vidiki, ki morajo prevladati nad interesi znanosti in družbe.

1.2 Varnost udeležencev je treba ponovno preveriti, takoj ko so na voljo nove varnostne informacije, ki bi lahko vplivale na varnost udeležencev, njihovo pripravljenost za nadaljevanje preskušanja ali izvedbo preskušanja.

- 1.3 Predvidljiva tveganja in nevšečnosti je treba pretehtati glede na pričakovane koristi za posamezne udeležence in družbo. Raziskavo je mogoče začeti oziroma nadaljevati le, če pričakovane koristi upravičujejo znana in pričakovana tveganja.
- 1.4 Pri načrtovanju kliničnega preskušanja je treba skrbno preučiti znanstveni cilj in namen, da ne bi po nepotrebnem izključili določenih skupin udeležencev. Postopek izbire udeležencev mora biti reprezentativen za ciljno populacijo, ki naj bi ji preskušani izdelek po odobritvi koristil, da se omogoči posploševanje rezultatov na širšo populacijo. Pri nekaterih preskušanjih (npr. preskušanje v zgodnji fazi, dokazovanje koncepta, bioekvivalenčne študije) tako heterogena populacija morda ni potrebna.
- 1.5 Usposobljen zdravnik ali po potrebi usposobljen zobozdravnik (ali drug zdravstveni delavec, usposobljen v skladu z lokalnimi predpisi) je v celoti odgovoren za zdravstveno oskrbo udeležencev, povezano s preskušanjem, in zdravstvene odločitve, sprejete v imenu udeležencev; vendar pa lahko praktične interakcije ter izvajanje zdravstvene oskrbe in odločitev zagotovijo ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci v skladu z veljavnimi predpisi.
- 1.6 Zaupnost informacij, ki bi lahko identificirale udeležence, je treba varovati v skladu z veljavnimi zahtevami glede zasebnosti in varstva podatkov.
- 2 INFORMIRANO SOGLASJE JE SESTAVNI DEL ETIČNEGA IZVAJANJA PRESKUŠANJA. SOGLASJE V KLINIČNEM PRESKUŠANJU MORA BITI PROSTOVOLJNO IN MORA TEMELJITI NA POSTOPKU, KI ZAGOTAVLJA, DA SO UDELEŽENCI (ALI PO POTREBI NJIHOVI ZAKONITI ZASTOPNIKI) USTREZNO INFORMIRANI.**
- 2.1 Pred sodelovanjem v kliničnem preskušanju je treba od vsakega udeleženca pridobiti prostovoljno informirano soglasje in dokumentirati proces. Za potencialne udeležence, ki ne morejo dati informiranega soglasja, morajo soglasje pred sodelovanjem v kliničnem preskušanju dati njihovi zakoniti zastopniki, ki delujejo v najboljšem interesu udeležencev. Te potencialne udeležence je treba o preskušanju obvestiti na način, ki jim olajša razumevanje. Če je udeleženec mladoletna oseba, je treba po potrebi in v skladu z lokalnimi predpisi, pridobiti tudi soglasje mladoletnika (glejte smernico Klinične študije medicinskih izdelkov pri pediatrični populaciji - ICH E11(R1)).
- 2.2 Postopek in zagotovljene informacije morajo biti oblikovani tako, da dosežejo glavni cilj, tj. omogočiti potencialnim udeležencem preskušanja, da ocenijo koristi, tveganja in breme sodelovanja v preskušanju ter se na podlagi informacij odločijo, ali bodo sodelovali v preskušanju ali ne. Informacije, zagotovljene v postopku pridobivanja informiranega soglasja, morajo biti jasne in jedrnate, da jih potencialni udeleženci ali njihovi zakoniti zastopniki lahko razumejo.
- 2.3 Pri postopku pridobitve informiranega soglasja je treba upoštevati ustrezne vidike preskušanja, kot so značilnosti udeležencev, zasnova preskušanja, pričakovane koristi in tveganja medicinskih posegov, okolje in okoliščine, v katerem se bo preskušanje izvajalo (npr. preskušanja v nujnih primerih), ter morebitno uporabo tehnologije za informiranje udeležencev (ali njihovih zakonitih zastopnikov) in pridobitev informiranega soglasja.
- 2.4 V nujnih primerih, ko soglasja pred sodelovanjem v preskušanju ni mogoče pridobiti, je treba od udeleženca ali njegovega zakonitega zastopnika pridobiti soglasje v skladu z veljavnimi predpisi in postopki, ki jih je odobrila notranja ali zunanja etična komisija.
- 3 KLINIČNA PRESKUŠANJA MORA NEODVISNO PREGLEDATI ETIČNA KOMISIJA (GLEJ ZGORAJ).**
- 3.1 Preskušanje je treba izvajati v skladu s protokolom, ki ga je predhodno odobrila/potrdila etična komisija.
- 3.2 V skladu z veljavnimi predpisi mora etična komisija tudi redno spremljati potek preskušanja.
- 4 KLINIČNA PRESKUŠANJA MORAJO BITI ZNANSTVENO UTEMELJENA ZA PREDVIDENI NAMEN IN MORAJO TEMELJITI NA USTREZNIH IN SODOBNIH ZNANSTVENIH DOGNANJIH IN PRISTOPIH.**
- 4.1 Predlagano klinično preskušanje mora biti ustrezno podprto z razpoložljivimi nekliničnimi in kliničnimi informacijami o preskušnem izdelku oziroma izdelkih.
- 4.2 Klinična preskušanja morajo biti znanstveno utemeljena ter odražati stanje znanstvenih raziskav in izkušenj z preskušanim izdelkom oziroma izdelki, po potrebi vključno s podatki o stanju, ki ga je treba zdraviti,

diagnosticirati ali preprečiti, s trenutnim razumevanjem osnovnega biološkega mehanizma (tako stanja kot preskušane izdelke) ter s populacijo, kateri je preskušani izdelek namenjen.

- 4.3 Občasno je treba pregledati trenutno stanje znanstvenih raziskav in pristope, da se ugotovi, ali so potrebne spremembe preskušanja, saj se po njegovem začetku lahko pojavijo nove ali nepredvidene informacije.

5 KLINIČNA PRESKUŠANJA MORAJO NAČRTOVATI IN IZVAJATI USPOSABLJENI POSAMEZNIKI.

- 5.1 V vseh fazah kliničnega preskušanja so lahko potrebni posamezniki z različnim strokovnim znanjem in usposabljenostjo, kot so zdravniki, medicinske sestre, farmacevti, znanstveniki, etiki, tehnološki strokovnjaki, koordinatorji preskušanja, nadzorniki, revizorji in biostatistiki. Posamezniki, vključeni v preskušanje, morajo biti po izobrazbi, usposabljanju in izkušnjah usposobljeni za opravljanje svojih nalog.

6 KAKOVOST JE TREBA VKLJUČITI V ZNANSTVENO IN OPERATIVNO ZASNOVO TER IZVAJANJE KLINIČNIH PRESKUŠANJ.

- 6.1 Kakovost kliničnega preskušanja se v teh smernicah obravnava kot primernost glede na namen.
- 6.2 Treba je opredeliti morebitne dejavnike, ki bi lahko bili ključni za kakovost preskušanja. Ti dejavniki so lastnosti preskušanja, ki so bistvene za zaščito udeležencev, zanesljivost in interpretacijo rezultatov preskušanja ter odločitve, sprejete na podlagi teh rezultatov. Načrtovana kakovost vključuje osredotočanje na dejavnike, ki so ključni za kakovost preskušanja, da bi se povečala verjetnost, da bo preskušanje izpolnilo svoje cilje.
- 6.3 Izvajati je treba strategije za preprečevanje, odkrivanje, obravnavanje in preprečevanje (ponovnega) pojava resne neskladnosti z načeli dobre klinične prakse, protokolom preskušanja in veljavnimi predpisi.

7 POSTOPKE, UKREPE IN PRISTOPE V KLINIČNEM PRESKUŠANJU JE TREBA IZVAJATI NA NAČIN, KI JE SORAZMERN S TVEGANJI ZA UDELEŽENCE IN POMEMBOSTJO ZBRANIH PODATKOV TER PREPREČUJE NEPOTREBNO OBREMENITEV UDELEŽENCEV IN RAZISKOVALCEV.

- 7.1 Postopki preskušanja morajo biti sorazmerni s tveganji, povezanimi s preskušanjem, in pomembnostjo zbranih informacij. Tveganja v tem okviru vključujejo tveganja za pravice, varnost in dobro počutje udeležencev preskušanja ter tveganja za zanesljivost rezultatov preskušanja.
- 7.2 Osredotočiti se je treba na tveganja, povezana s sodelovanjem v preskušanju. Pri kliničnih preskušanjih, v katerih sodelujejo bolniki, se je treba osredotočiti na tveganja, ki presega tveganja, povezana z običajno zdravstveno oskrbo.
- 7.3 Kadar se izdelki, ki imajo dovoljenje za promet, uporabljajo v okviru kliničnega preskušanja, se tveganja njihove uporabe lahko razlikujejo od uporabe pri običajni oskrbi bolnikov, zato jih je treba upoštevati.
- 7.4 Tveganja za kritične dejavnike kakovosti je treba proaktivno upravljati in jih prilagoditi, kadar se po začetku preskušanja pojavijo nove ali nepredvidene težave.
- 7.5 Postopki preskušanja morajo biti operativno izvedljivi in čim manj zapleteni ter morajo podpirati ključne cilje preskušanja. Sponzor ne sme po nepotrebnem obremenjevati udeležencev in raziskovalcev.

8 KLINIČNA PRESUŠANJA JE TREBA OPISATI V JASNEM, JEDRNATEM, ZNANSTVENO UTEMELJENEM IN OPERATIVNO IZVEDLJIVEM PROTOKOLU.

- 8.1 Dobro zasnovan protokol preskušanja je temeljnega pomena za zaščito udeležencev in pridobitev zanesljivih rezultatov.
- 8.2 Znanstveni cilji vsakega preskušanja morajo biti jasni in izrecno navedeni v protokolu.
- 8.3 Protokol kliničnega preskušanja ter načrti ali dokumenti za izvajanje protokola (npr. načrt statistične analize, načrt upravljanja podatkov, načrt spremljanja) morajo biti jasni, jedrnat in operativno izvedljivi.

9 KLINIČNA PRESKUŠANJA MORAJO DATI ZANESLJIVE REZULTATE.

- 9.1 Kakovost in količina informacij, pridobljenih v kliničnem preskušanju, morata ustrezati namenu in zagotavljati zaupanje v rezultate preskušanja ter podpirati pravilno odločanje.

- 9.2 Sistemi in postopki, ki pomagajo pri zajemanju, upravljanju in analiziranju podatkov, pa tudi tisti, ki pomagajo zagotavljati kakovost informacij, pridobljenih s preskušanjem, morajo ustrezati namenu, zajemati podatke, ki jih zahteva protokol, in jih je treba izvajati na način, ki je sorazmeren s tveganji za udeležence in pomembnostjo pridobljenih podatkov.
- 9.3 Računalniški sistemi, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih, morajo biti primerni za svoj namen (po potrebi npr. z validacijo na podlagi tveganja), pri načrtovanju ali prilagoditvi za namene kliničnega preskušanja pa je treba upoštevati dejavnike, ki so ključni za njihovo kakovost, da se zagotovi skladnost ustreznih podatkov preskušanja.
- 9.4 Klinična preskušanja morajo vključevati učinkovite in zanesljive postopke za upravljanje dokumentacije (vključno s podatki), da se zagotovi ohranjanje skladnosti in sledljivosti dokumentacije ter zaščita osebnih podatkov, kar omogoča natančno poročanje, razlago in preverjanje ključnih informacij, povezanih s kliničnim preskušanjem.
- 9.5 Sponzorji in raziskovalci morajo varno hraniti ključno dokumentacijo za zahtevano obdobje v skladu z veljavnimi predpisi. Ta bistvena dokumentacija mora biti na zahtevo dostopni regulativnim organom, nadzornikom, revizorjem in etični komisiji (po potrebi), da se omogoči ustrezno vrednotenje izvajanja preskušanja za zagotovitev zanesljivosti rezultatov preskušanja.
- 9.6 Preglednost kliničnih preskušanj vključuje pravočasno registracijo v javno dostopnih in priznanih zbirkah podatkov ter javno objavo rezultatov kliničnih preskušanj. Razmisliti je treba o informiranju udeležencev o rezultatih preskušanja. Takšno informiranje mora biti objektivno in ne promocijsko.
- 10 VLOGE IN ODGOVORNOSTI V KLINIČNIH PRESKUŠANJIH MORAJO BITI JASNE IN USTREZNO DOKUMENTIRANE.**
- 10.1 Sponzor ali raziskovalec lahko svoje naloge, dolžnosti ali funkcije (v nadaljnjem besedilu: dejavnosti) dodelita izvajalcu storitev, vendar ohranita splošno odgovornost za svoje dejavnosti.
- 10.2 V sporazumih je treba jasno opredeliti vloge, dejavnosti in odgovornosti za klinično preskušanje ter jih ustrezno dokumentirati. Tudi če so bile dejavnosti dodeljene oziroma naročene zunanjim izvajalcem storitev, je za izvajanje preskušanja, vključno s kakovostjo in skladnostjo podatkov preskušanja, še vedno odgovoren sponzor oziroma raziskovalec.
- 10.3 Sponzor ali raziskovalec morata zagotoviti ustrezen nadzor nad zgoraj navedenimi dejavnostmi.
- 11 PRESKUŠANE IZDELKE, KI SE UPORABLJAJO V KLINIČNEM PRESKUŠANJU, JE TREBA IZDELATI V SKLADU Z VELJAVNIMI STANDARDI DOBRE PROIZVODNE PRAKSE (ANGL. GOOD MANUFACTURING PRACTICE, GMP) TER JIH UPRAVLJATI V SKLADU S SPECIFIKACIJAMI IZDELKA IN PROTOKOLOM PRESKUŠANJA.**
- 11.1 Preskušane izdelke, uporabljene v kliničnem preskušanju, je treba izdelati v skladu z veljavnimi standardi dobre proizvodne prakse.
- 11.2 Sprejeti je treba ukrepe, da preskušani izdelek, ki se zagotovi udeležencem preskušanja, ohrani svojo kakovost.
- 11.3 Preskušane izdelke je treba uporabljati v skladu s protokolom in ustreznimi dokumenti preskušanja.
- 11.4 Proizvodnja, ravnanje in označevanje preskušanih izdelkov morajo potekati na način, ki je usklajen z dodelitvijo zdravljenja in po potrebi ohranja zaslepitev.
- 11.5 Označevanje preskušane izdelka mora biti v skladu z veljavnimi predpisi.
- 11.6 Izvesti je treba ustrezne postopke za ravnanje, pošiljanje, shranjevanje, izdajanje, vračanje in uničenje ali alternativno odstranjevanje preskušane izdelka.

II. PRILOGA 1

1 ETIČNA KOMISIJA²

Etična komisija je odgovorna za etični pregled preskušanja. Zahteve glede etične komisije v teh smernicah je treba brati v povezavi z lokalnimi predpisi.

1.1 Predložitev in komunikacija na spletni strani

V večini držav, v katerih je treba dokumentacijo predložiti tako etični komisiji kot tudi ustreznemu regulativnemu organu, se lahko v skladu z veljavnimi predpisi predložitev združi v eno samo vlogo. V nekaterih državah predložitev in komunikacijo z etično komisijo in regulativnimi organi opravi raziskovalec/organizacija, v drugih državah pa sponzor v skladu z veljavnimi predpisi.

1.2 Odgovornosti

1.2.1 Namen etične komisije je varovati pravice, varnost in dobro počutje vseh udeležencev preskušanja. Po potrebi je treba razmisliti o preskušanjih, ki nameravajo vključiti ranljive udeležence.

1.2.2 Etična komisija mora po potrebi pregledati naslednje informacije:

- (a) protokol in njegove spremembe;
- (b) gradivo o informiranem soglasju, po potrebi gradivo o soglasju in vse posodobitve, vključno z opisom postopka pridobivanja informiranega soglasja in soglasja;
- (c) brošuro za raziskovalca (*angl. investigator brochure, IB*) ali tekoče znanstvene informacije, kot je osnovna brošura z informacijami o zdravilu (npr. povzetek glavnih značilnosti zdravila (*angl. summary of product characteristics, SmPC*), navodilo za uporabo ali etiketa), vključno z njihovimi posodobitvami;
- (d) druge informacije v zvezi s preskušanjem, ki jih je treba zagotoviti udeležencem preskušanja, vključno z opisom medijev, prek katerih bodo te informacije zagotovljene;
- (e) oglas za pridobivanje udeležencev (če je predviden) in informacije o postopku zaposlovanja;
- (f) načrtovano nadomestilo udeležencem (če je predvideno);
- (g) sprotno posodabljanje varnostnih informacij;
- (h) raziskovalčev aktualni življenjepis in/ali drugo dokumentacijo, ki dokazuje njegovo usposobljenost;
- (i) vse druge dokumente, ki jih etična komisija morda potrebuje za izpolnjevanje svojih obveznosti.

1.2.3 Etična komisija mora predlagano klinično preskušanje pregledati v razumnem roku in svoj postopek dokumentirati, pri čemer mora jasno opredeliti preskušanje, pregledane dokumente in datume:

- (a) odobritve;
- (b) sprememb, potrebnih pred odobritvijo;
- (c) zavrnitve;
- (d) prekinitve oziroma začasne razveljavitve predhodne odobritve.

1.2.4 Etična komisija mora redno nadzorovati vsako preskušanje, ki je v teku, v časovnih presledkih, ki ustrezajo stopnji tveganja za udeležence.

1.2.5 Etična komisija lahko zahteva, da se udeležencem posreduje več informacij, kot je opisano v razdelku 2.8.11, če bi po njeni presoji dodatne informacije pomembno prispevale k zaščiti pravic, varnosti in/ali dobrega počutja udeležencev.

1.2.6 Kadar je v protokolu navedeno, da predhodno soglasje udeleženca preskušanja ali njegovega zakonitega zastopnika ni mogoče (glejte razdelek 2.8.8), mora etična komisija ugotoviti, ali predlagani protokol in/ali drugi dokumenti ustrezno naslavlja relevantna etična vprašanja in izpolnjujejo veljavne regulativne zahteve za taka preskušanja (npr. v nujnih primerih).

1.2.7 Če naj bi bile v preskušanje vključene mladoletne osebe, mora etična komisija pregledati informacije o soglasju ob upoštevanju starosti, zrelosti in psihološkega stanja mladoletne populacije, ki naj bi bila vključena v preskušanje, ter veljavnih regulativnih zahtev.

² *Angl. Institutional Review Board/Independent Ethics Committee*

- 1.2.8 Če udeleženci preskušanja za svoje sodelovanje v preskušanju prejmejo nadomestilo, mora etična komisija pregledati tako znesek kot način plačila udeležencem, da se prepriča, da nič od tega ni problematično z vidika prisile ali neprimerne vpliva na udeležence preskušanja. Plačila udeležencem morajo biti pravočasna, sorazmerna in ne smejo biti v celoti odvisna od tega, ali udeleženec zaključi preskušanje. Razumno povračilo stroškov, ki jih imajo udeleženci, na primer za potne stroške in nastanitev, ne predstavlja prisile ali neprimerne vpliva.
- 1.2.9 Etična komisija mora zagotoviti, da so informacije o plačilu udeležencem preskušanja, vključno z metodami, zneski in razporedom plačil, navedene v gradivu za informirano soglasje in vseh drugih informacijah, ki jih prejmejo udeleženci.
- 1.3 Sestava, funkcije in delovanje**
- 1.3.1 Etična komisija mora biti sestavljena iz razumnega števila članov, ki so usposobljeni in izkušeni za pregled in oceno znanstvenih, medicinskih in etičnih vidikov predlaganega preskušanja. Priporočljivo je, da etično komisijo sestavlja:
- (a) najmanj pet članov;
 - (b) vsaj en član, katerega glavno področje poznavanja ni medicinska znanost;
 - (c) vsaj en član, ki je neodvisen od organizacije, ki izvaja preskušanje.
- 1.3.2 V etični komisiji lahko sodelujejo le tisti člani, ki so neodvisni od raziskovalca in sponzorja preskušanja. Voditi je treba seznam članov etične komisije in njihovih kvalifikacij.
- 1.3.3 Etična komisija mora opravljati svoje naloge v skladu z dokumentiranimi operativnimi postopki, voditi dokumentacijo o svojih dejavnostih in zapisnike sej ter ravnati v skladu z načeli dobre klinične prakse in veljavnimi predpisi.
- 1.3.4 Etična komisija mora svoje odločitve sprejemati na napovedanih sestankih, na katerih je dosežena sklepčnost, določena v dokumentiranih operativnih postopkih. Za pospešen (*angl. expedited*) pregled se lahko uporabijo drugačni postopki (glejte razdelek 1.4.5).
- 1.3.5 Odločajo lahko le člani, ki sodelujejo pri pregledu in razpravi v etični komisiji, in sicer tako, da podajo svoje mnenje in/ali nasvet.
- 1.3.6 Raziskovalec, osebje raziskovalne enote in/ali sponzor (po potrebi) lahko zagotovijo informacije o katerem koli vidiku preskušanja, vendar ne smejo sodelovati pri odločanju etične komisije ali pri glasovanju oz. izražanju mnenja.
- 1.3.7 Etična komisija lahko za pomoč povabi nečlane s strokovnim znanjem na specifičnih področjih.
- 1.4 Postopki**
- 1.4.1 Etična komisija mora vzpostaviti, dokumentirati in upoštevati svoje postopke, ki morajo vključevati:
- 1.4.2 določitev njene sestave (imena in kvalifikacije članov) ter pristojnosti, na podlagi katerih je ustanovljena;
 - 1.4.3 načrtovanje, informiranje članov in izvedbo sestankov;
 - 1.4.4 izvajanje začetnega in nadaljnega pregleda preskušanj;
 - 1.4.5 po potrebi določanje pogostosti nadaljnjih pregledov;
 - 1.4.6 zagotavljanje pospešenega pregleda in odobritve manjših sprememb v preskušanjih, ki so v teku in jih je etična komisija že odobrila, v skladu z veljavnimi predpisi;
 - 1.4.7 določitev, da se noben udeleženec ne sme vključiti v preskušanje, dokler etična komisija ne izda dokumentirane odobritve preskušanja;
 - 1.4.8 določitev, da se ne sme odstopiti od protokola ali ga spremeniti dokler etična komisija ne odobri spremembe protokola, razen kadar je to potrebno za odpravo neposrednih nevarnosti za udeležence ali, v skladu z veljavnimi predpisi, kadar spremembe vključujejo le logistične ali upravne vidike preskušanja;

- 1.4.9 navedbo, da mora raziskovalec/organizacija nemudoma sporočiti etični komisiji (glejte razdelek 1.1):
- (a) odstopanja od protokola za odpravo neposrednih nevarnosti za udeležence preskušanja (glejte razdelke 1.4.7, 2.5.4 in 2.5.5);
 - (b) spremembe, ki povečujejo tveganje za udeležence in/ali pomembno vplivajo na potek preskušanja (glejte razdelek 2.4.6);
 - (c) vse domnevne nepričakovane resne neželene učinke (*angl. suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR*) v skladu z veljavnimi predpisi;
 - (d) nove informacije, ki bi lahko negativno vplivale na varnost udeležencev ali potek preskušanja;
- 1.4.10 zagotovitev, da etična komisija (glejte razdelek 1.1) nemudoma pisno (v papirni ali elektronski obliki) obvesti raziskovalca/organizacijo ali sponzorja o:
- (a) svojih odločitvah v povezavi s preskušanjem;
 - (b) razlogih za svoje odločitve;
 - (c) postopkih za pritožbo zoper svoje odločitve.
- 1.5 Dokumentacija**
- 1.5.1 Etična komisija mora hraniti vso dokumentacijo (npr. dokumentirane postopke, sezname članov, njihovih poklicev in organizacij, v katerih delujejo, predložene dokumente, zapisnike sestankov in korespondenco) v skladu z veljavnimi predpisi in jih na zahtevo predložiti regulativnim organom.
- 1.5.2 Raziskovalci, sponzorji ali regulativni organi lahko od etične komisije zahtevajo, da predloži svoje dokumentirane postopke in sezname članov.

2 RAZISKOVALEC

2.1 Kvalifikacije in usposabljanje

- 2.1.1 Raziskovalec mora biti po izobrazbi, usposabljanju in izkušnjah usposobljen za prevzem odgovornosti za pravilno izvajanje preskušanja in mora predložiti dokazila o svoji usposobljenosti.
- 2.1.2 Raziskovalec mora biti seznanjen z ustrezno uporabo preskušane izdelka, kot je opisano v protokolu, v veljavni brošuri za raziskovalca, v informacijah o izdelku in/ali drugih virih informacij, ki jih zagotovi sponzor.

2.2 Viri

- 2.2.1 Raziskovalec mora biti sposoben dokazati (npr. na podlagi retrospektivnih ali trenutno razpoložljivih podatkov), da bo v obdobju preskušanja, dogovorjenem s sponzorjem, v preskušanje lahko vključil predvideno število primernih udeležencev.
- 2.2.2 Raziskovalec mora imeti dovolj časa, ustrezno število razpoložljivega in usposobljenega osebja ter ustrezne prostore za predvideno trajanje preskušanja, da ga lahko izvede ustrezno in varno.

2.3 Odgovornosti

- 2.3.1 Raziskovalec lahko dodeli izvajanje dejavnosti, povezanih s preskušanjem, tretjim osebam ali izvajalcem. Sponzor lahko raziskovalcu pomaga pri iskanju ustreznega izvajalca storitev, vendar raziskovalec na podlagi informacij, ki jih zagotovi sponzor, sprejme končno odločitev o tem, ali je izvajalec storitev, predviden podpora raziskovalcu, primeren (glejte razdelek 3.6.5).
- 2.3.2 Raziskovalec ohrani končno odgovornost in mora ohraniti ustrezen nadzor nad osebami ali izvajalci, ki izvajajo dodeljene dejavnosti, da se zagotovijo pravice, varnost in dobro počutje udeležencev preskušanja ter zanesljivost podatkov. Stopnja nadzora raziskovalca nad dodeljenimi dejavnostmi mora biti odvisna od narave dodeljenih dejavnosti in sorazmerna s pomembnostjo podatkov, ki se zbirajo, ter tveganj za varnost udeležencev preskušanja in zanesljivost podatkov.
- 2.3.3 Raziskovalec mora zagotoviti, da so osebe ali izvajalci, ki jim je dodelil dejavnosti, povezane s preskušanjem, primerno usposobljene in ustrezno informirane o ključnih vidikih protokola, izdelka v preskušanju in dodeljenih dejavnostih preskušanja (vključno z dejavnostmi, ki jih izvaja osebje tretjih oseb v skladu z lokalnimi predpisi). Usposabljanje oseb, ki pomagajo pri preskušanju, mora obsegati vse, kar je potrebno za opravljanje dodeljenih dejavnosti preskušanja, sploh če preskušanje presega njihovo običajno usposobljenost in izkušnje.
- 2.3.4 Raziskovalec mora zagotoviti, da se vodi dokumentacijo oseb in izvajalcev, ki jim je raziskovalec dodelil dejavnosti, povezane s preskušanjem. Dokumentacija o dodelitvi pooblastil mora biti sorazmerna s pomembnostjo dejavnosti, povezanih s preskušanjem. V primerih, ko se dejavnosti izvajajo kot del klinične prakse, dokumentacija o dodelitvi pooblastil morda ni potrebna.
- 2.3.5 Dokumentirati je treba dogovore, ki jih raziskovalec/organizacija sklene z izvajalci storitev za dejavnosti, povezane s preskušanjem.
- 2.3.6 Raziskovalec/organizacija mora omogočiti spremljanje in revizijo sponzorju, inšpekcijski pregled s strani ustreznih regulativnih organov in v skladu z veljavnimi predpisi pregled s strani etične komisije.
- ### **2.4 Komunikacija z etično komisijo**
- 2.4.1 Raziskovalec/organizacija ali sponzor lahko v skladu z veljavnimi predpisi (glejte razdelek 1.1) predloži dokumentacijo etični komisiji.
- 2.4.2 Pred začetkom preskušanja mora raziskovalec/organizacija imeti dokumentirano in datirano odobritev etične komisije za protokol preskušanja, gradivo za informirano soglasje, postopke pridobivanja udeležencev (npr. oglase) in vse druge informacije v zvezi s preskušanjem, ki jih je treba zagotoviti udeležencem.
- 2.4.3 Kot del dokumentacije raziskovalca/organizacije ali sponzorja (v skladu z veljavnimi predpisi) za etično komisijo je treba predložiti veljavno kopijo brošure za raziskovalce ali brošure z osnovnimi informacijami o izdelku (glejte razdelek A.1.1 Dodatek A). Če je brošura za raziskovalca ali brošura z osnovnimi informacijami

o izdelku med preskušanjem posodobljena, mora biti etični komisiji predložena aktualna različica v skladu z veljavnimi predpisi.

- 2.4.4 Med potekom preskušanja mora raziskovalec/organizacija ali sponzor etični komisiji zagotoviti vse posodobitve gradiva za udeležence (*angl. participant information*) v skladu z veljavnimi predpisi.
- 2.4.5 Raziskovalec ali sponzor mora etični komisiji v skladu z lokalnimi predpisi ali na zahtevo predložiti dokumentirane povzetke stanja preskušanja.
- 2.4.6 Raziskovalec ali sponzor mora etični komisiji (glejte razdelek 1.4.8) in po potrebi tudi organizaciji nemudoma sporočiti vse spremembe, ki bistveno vplivajo na izvajanje preskušanja in/ali povečujejo tveganje za udeležence.

2.5 Skladnost s protokolom

- 2.5.1 Raziskovalec/organizacija mora podpisati protokol ali alternativno pogodbo, s čimer potrdi dogovor s sponzorjem.
- 2.5.2 Raziskovalec mora upoštevati protokol, načela dobre klinične prakse in veljavne regulativne zahteve.
- 2.5.3 Raziskovalec mora dokumentirati vsa odstopanja od protokola. Poleg tistih, ki jih ugotovi raziskovalec sam, mu lahko odstopanja od protokola, ki so pomembna za udeležence v preskušanju in izvajanje preskušanja, sporoči sponzor (glejte razdelek 3.11.4.5.1(b)). V obeh primerih mora raziskovalec odstopanja pregledati, pri tistih, ki se mu zdijo pomembna, pa pojasniti odstopanje in po potrebi izvesti ustrezne ukrepe za preprečitev ponovitve (glejte razdelek 3.9.3).
- 2.5.4 Raziskovalec mora upoštevati protokol in od njega odstopiti le, če je to potrebno za odpravo neposredne nevarnosti za udeležence preskušanja. V primeru odstopanj, namenjenih odpravi neposredne nevarnosti za udeležence preskušanja, mora raziskovalec o tem nemudoma obvestiti sponzorja.
- 2.5.5 Raziskovalec mora informacije o neposredni nevarnosti, izvedeni spremembi in morebitni naknadni predlagani spremembi protokola sporočiti etični komisiji in po potrebi regulativnim organom (glejte razdelek 1.1).

2.6 Predčasen zaključek (*angl. premature termination*) ali začasna prekinitev kliničnega preskušanja (*angl. suspension of a trial*)

- 2.6.1 Če se preskušanje iz kakršnega koli razloga predčasno zaključi ali začasno prekine, mora raziskovalec/organizacija o tem nemudoma obvestiti udeležence preskušanja ter zagotoviti ustrezno zdravljenje in spremljanje udeležencev.
- 2.6.2 Če raziskovalec predčasno ali začasno prekine sodelovanje v preskušanju brez predhodnega dogovora s sponzorjem, mora o tem nemudoma obvestiti organizacijo (po potrebi), sponzorja, etično komisijo in regulativne organe v skladu z veljavnimi predpisi ter podrobno pojasniti razloge.
- 2.6.3 Če sponzor predhodno ali začasno prekine preskušanje, mora raziskovalec/organizacija ali sponzor v skladu z veljavnimi predpisi nemudoma obvestiti etično komisijo in regulativne organe ter podati ustrezno pojasnilo (glejte razdelek 3.17.1).
- 2.6.4 Če etična komisija predčasno ali začasno prekliče odobritev o preskušanju (glejte razdelek 1.2.3 in 1.4.9), raziskovalec po potrebi obvesti organizacijo, le-ta ali raziskovalec pa mora o tem nemudoma obvestiti sponzorja.

2.7 Zdravstvena oskrba udeležencev in poročanje o varnosti

- 2.7.1 Zdravstvena oskrba udeležencev preskušanja
 - (a) Za zdravstveno oskrbo in odločitve, povezane s preskušanjem, je odgovoren usposobljen zdravnik ali po potrebi usposobljen zobozdravnik (ali drug zdravstveni delavec, usposobljen v skladu z lokalnimi predpisi), ki je vodja raziskave ali izvajalec preskušanja.
 - (b) Pri zdravstveni oskrbi udeležencev preskušanja lahko sodelujejo tudi drugi ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci v skladu s svojimi običajnimi dejavnostmi in lokalnimi zakonskimi zahtevami.

- (c) Med sodelovanjem v preskušanju in po njem mora raziskovalec/organizacija udeležencu zagotoviti ustrezno zdravstveno oskrbo za vse neželene dogodke, povezane s preskušanjem, vključno s klinično pomembnimi laboratorijskimi izvidi. Raziskovalec/organizacija mora obvestiti udeleženca, kadar je potrebna zdravstvena oskrba zaradi sočasnih bolezni, za katere raziskovalec izve.
- (d) Raziskovalec mora o udeležbi udeleženca v preskušanju obvestiti njegovega primarnega zdravnika, če ga udeleženec ima in če udeleženec soglaša z informiranjem.

2.7.2 Poročanje o varnosti

- (a) O neželenih dogodkih in/ali nenormalnih izvidih, potrebnih za oceno varnosti (kot je določeno v protokolu), je treba poročati sponzorju v skladu z zahtevami za poročanje in v rokih, določenih v protokolu. Neugodne zdravstvene dogodke, ki se pojavijo pri udeležencih pred uporabo preskušane izdelka (npr. med presejanjem), je treba upoštevati in o njih poročati sponzorju, če to zahteva protokol.
- (b) O vseh resnih neželenih dogodkih (*angl. serious adverse event, SAE*) je treba takoj (ko se raziskovalec ustrezno seznani z dogodkom) poročati sponzorju. Raziskovalec mora vključiti tudi oceno vzročnosti. V skladu z veljavnimi predpisi se lahko v protokolu opredelijo resni neželeni dogodki, o katerih ni treba nemudoma poročati; na primer smrti ali drugih dogodkih, ki so mejniki (*angl. end points*). Nadaljnje informacije se po potrebi predloži kot poročilo o (nadaljnem) spremljanju.
- (c) V primeru prijavljenih smrti mora raziskovalec sponzorju, etični komisiji in po potrebi regulativnemu organu predložiti vse dodatne zahtevane informacije (npr. poročila o obdukciji in zdravniška poročila o končnem zdravljenju), ko so te na voljo.
- (d) Raziskovalec lahko dejavnosti za poročanje o varnosti dodeli usposobljenemu osebju raziskovalne enote, vendar ohrani splošno odgovornost za varnost udeležencev, ki je pod odgovornostjo osebja, in za spoštovanje zahtev glede poročanja.

2.8 Informirano soglasje udeležencev preskušanja

2.8.1 Pri pridobivanju in dokumentiranju informiranega soglasja (*angl. informed consent from, ICF*) (v papirni ali elektronski obliki) mora raziskovalec upoštevati veljavne regulativne zahteve ter načela dobre klinične prakse in etična načela, ki izhajajo iz Helsinške deklaracije. Postopek informiranega soglasja mora vključevati naslednje:

- (a) Pred soglasjem in vključitvijo udeležencev v raziskavo mora raziskovalec imeti dokumentirano odobritev gradiva in postopka informiranega soglasja s strani etične komisije.
- (b) Informacije morajo biti čim bolj jasne in jedrnate, uporabljati je treba preprost jezik ter se izogibati nepotrebnim in preveč kompleksnim informacijam. S tem se zagotovi, da udeleženci preskušanja ali njihovi zakoniti zastopniki ustrezno razumejo cilje preskušanja, alternativna zdravljenja, morebitne koristi in tveganja, obremenitve, svoje pravice in kaj se od njih pričakuje, da lahko sprejmejo utemeljeno odločitev o sodelovanju v preskušanju.
- (c) V postopku informiranega soglasja se lahko uporabljajo različni pristopi (npr. besedilo, slike, videoposnetki in druge interaktivne metode), vključno z zagotavljanjem informacij udeležencu. Pri pripravi gradiva in postopka informiranega soglasja je treba upoštevati značilnosti potencialne populacije udeležencev preskušanja (npr. udeleženci morda niso seznanjeni z računalniškimi sistemi) in ustreznost metode pridobivanja soglasja. Kadar se za pridobitev informiranega soglasja uporabljajo računalniški sistemi, se lahko udeležencem preskušanja kot alternativa ponudi možnost v papirni obliki.
- (d) Po potrebi se lahko razmisli o pridobivanju soglasja na daljavo.
- (e) Ne glede na to, ali postopek informiranega soglasja poteka osebno ali na daljavo, se mora raziskovalec prepričati o identiteti udeleženca (ali zakonitega zastopnika) v skladu z veljavnimi predpisi.

2.8.2 Udeleženca ali njegovega zakonitega zastopnika je treba pravočasno obvestiti, če so na voljo nove informacije, ki bi lahko bile pomembne za udeleženčovo pripravljenost za nadaljnje sodelovanje v preskušanju. Sporočanje teh informacij in potrditve pripravljenosti za nadaljevanje sodelovanja v preskušanju je treba dokumentirati.

2.8.3 Nove informacije, ki bi lahko vplivale na pripravljenost udeleženca za nadaljnje sodelovanje, je treba oceniti, da se ugotovi, ali je potrebno ponovno soglasje (npr. glede na stopnjo preskušanja je treba upoštevati, ali so nove informacije pomembne samo za nove udeležence ali tudi za obstoječe udeležence). Če je potrebno ponovno soglasje (npr. informacije o novih varnostnih pomislekih), je treba nove informacije jasno označiti v revidiranem informiranem soglasju. Revidirano gradivo za informirano soglasje mora biti pred začetkom uporabe odobreno s strani etične komisije.

- 2.8.4 Ne raziskovalci ne pooblaščen izvajalci raziskave ne smejo prisiliti ali neupravičeno vplivati na udeleženca, da bi sodeloval ali nadaljeval sodelovanje v raziskavi.
- 2.8.5 Nobena od informacij, ki jih udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik prejme med postopkom informiranega soglasja, ne sme vsebovati besedila, zaradi katerega se udeleženec odpove ali se zdi, da se odpoveduje zakonskim pravicam, ali ki raziskovalca, organizacijo, sponzorja ali pooblaščen izvajalce storitev odvezuje odgovornosti za malomarnost ali se zdi, da jih odvezuje.
- 2.8.6 Postopek informiranega soglasja mora v skladu z veljavnimi predpisi izvesti raziskovalec ali izvajalec raziskave, ki ga raziskovalec pooblasti (zdravnik ali zobozdravnik). Če udeleženec sam ne more dati soglasja (npr. mladoletniki, pacienti z resno zmanjšano sposobnostjo odločanja), mora soglasje v njegovem imenu dati njegov zakoniti zastopnik.
- 2.8.7 Pred pridobitvijo informiranega soglasja mora raziskovalec ali izvajalec raziskave, ki ga je raziskovalec pooblastil, v skladu s protokolom in pogoji odobritve s strani etične komisije udeležencu ali njegovemu zakonitemu zastopniku zagotoviti dovolj časa, razen če je to upravičeno (npr. v nujnih primerih), in možnost, da se pozanima o podrobnostih preskušanja in odloči, ali želi sodelovati v preskušanju ali ne. Na vprašanja o preskušanju je treba udeležencu ali njegovemu zakonitemu zastopniku zadovoljivo odgovoriti.
- 2.8.8 Pred sodelovanjem v preskušanju morajo obrazec o informiranem soglasju podpisati in datirati udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik, po potrebi nepristranska priča ter raziskovalec ali pooblaščen izvajalec raziskave, ki je izvedel pogovor o informiranem soglasju. S podpisom obrazca o soglasju raziskovalec ali pooblaščen izvajalec raziskave potrdi, da je udeleženec ali zakoniti zastopnik prostovoljno podal informirano soglasje ter da so bile informacije o soglasju udeležencu ali njegovemu zakonitemu zastopniku natančno pojasnjene in očitno razumljene. Postopek informiranega soglasja lahko vključuje fizični ali elektronski podpis in datum (glejte izraz »podpis« v glosarju).
- 2.8.9 V nujnih primerih, ko predhodno soglasje udeleženca ni mogoče, je treba zahtevati soglasje udeleženčevega zakonitega zastopnika, če je dosegljiv. Kadar predhodno soglasje udeleženca ni mogoče in udeleženčev zakoniti zastopnik ni dosegljiv, so za vključitev udeleženca potrebni ukrepi, opisani v protokolu in/ali drugje ter odobreni s strani etične komisije, da se zaščitijo pravice, varnost in dobro počutje udeleženca ter zagotovi skladnost z veljavnimi predpisi. Udeleženca ali njegovega zakonitega zastopnika je treba čim prej obvestiti o preskušanju in pridobiti ustrezno soglasje.
- 2.8.10 Če udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik ne more ali ne zna brati, mora biti med celotno razpravo o informiranem soglasju prisotna nepristranska priča (na daljavo ali osebno). Ko udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik prebere ali se mu razloži obrazec o informiranem soglasju in vse druge informacije ter ustno soglaša z vključitvijo v preskušanje in, če je to sposoben storiti, podpiše in datira obrazec o informiranem soglasju, mora podpisati in datirati obrazec o informiranem soglasju še priča. S podpisom obrazca o soglasju priča potrdi, da so bile udeležencu ali njegovemu zakonitemu zastopniku informacije o soglasju natančno pojasnjene in da jih je udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik očitno razumel ter da je udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik prostovoljno podal informirano soglasje.
- 2.8.11 V razpravi o informiranem soglasju in gradivu za informirano soglasje, ki ga prejmejo udeleženci, je treba po potrebi pojasniti naslednje:
- (a) namen preskušanja;
 - (b) da preskušanje vključuje raziskave in povzetek eksperimentalnih vidikov preskušanja;
 - (c) preskušani izdelek in po potrebi verjetnost naključne dodelitve preskušane izdelka;
 - (d) postopke preskušanja, ki jih je treba upoštevati, vključno z vsemi invazivnimi postopki;
 - (e) kaj se pričakuje od udeležencev;
 - (f) razumno predvidljiva tveganja ali neprijetnosti za udeleženca in po potrebi udeleženčevega partnerja, zarodek, plod ali doječega otroka;
 - (g) razumno pričakovane koristi – kadar klinične koristi za udeleženca niso predvidene, je treba udeleženca na to opozoriti;
 - (h) alternativne postopke ali načine zdravljenja, ki so na voljo udeležencu, ter njihove pomembne morebitne koristi in tveganja;

- (i) odškodnino in/ali zdravljenje, ki je na voljo udeležencu v primeru poškodbe, povezane s preskušanjem;
- (j) predvideno sorazmerno nadomestilo udeležencu za sodelovanje v preskušanju;
- (k) vse predvidene stroške, ki jih bo imel udeleženec zaradi sodelovanja v preskušanju;
- (l) da je sodelovanje udeleženca v preskušanju prostovoljno in da se lahko udeleženec kadar koli odloči, da preneha jemati preskušani izdelek ali se umakne iz preskušanja, ne da bi bil pri tem kaznovan ali izgubil ugodnosti, do katerih je sicer upravičen;
- (m) postopek spremljanja udeležencev, ki so prenehali jemati preskušani izdelek, so se umaknili iz preskušanja ali so bili izključeni iz preskušanja;
- (n) postopek obdelave podatkov udeleženca, tudi v primeru umika ali prekinitve sodelovanja v skladu z veljavnimi predpisi;
- (o) da udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik s soglasjem za sodelovanje v preskušanju dovoli neposreden dostop do izvirne dokumentacije (*angl. source records*) na podlagi razumevanja, da bo varovana zaupnost udeleženčeve zdravstvene dokumentacije. Ta dostop je dovoljen le za pregled dejavnosti preskušanja in/ali pregled ali preverjanje podatkov in dokumentacije s strani regulativnih organov in predstavnikov sponzorja, na primer nadzornikov ali revizorjev, ter v skladu z veljavnimi predpisi etične komisije;
- (p) da dokumentacija, ki identificirajo udeleženca, ne bo javno dostopna, da bo zaupna, in v obsegu, ki ga dovoljujejo veljavni predpisi. Če bodo rezultati preskušanja objavljeni, bo identiteta udeleženca ostala zaupna. Preskušanje se lahko registrira v javno dostopnih in priznanih podatkovnih zbirkah v skladu z veljavnimi predpisi;
- (q) da bo udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik pravočasno informiran, če bodo na voljo informacije, ki bi lahko bile pomembne za udeleženčevo pripravljenost za nadaljnje sodelovanje v preskušanju;
- (r) navesti osebo, na katero se udeleženec lahko obrne za nadaljnje informacije o preskušanju in svojih pravicah ter na katero se lahko obrne v primeru domnevne poškodbe, povezane s preskušanjem;
- (s) predvidljive okoliščine in/ali razloge, zaradi katerih se lahko udeleženčevo sodelovanje v preskušanju prekine;
- (t) pričakovano trajanje udeležbe v preskušanju;
- (u) približno število udeležencev, vključenih v preskušanje;
- (v) da bodo rezultati preskušanja in informacije o dejanskem zdravljenju udeleženca po potrebi na voljo udeležencu, če to želi, ko bodo te informacije na voljo pri sponzorju.

2.8.12 Pred sodelovanjem mora udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik prejeti kopijo (v papirni ali elektronski obliki) podpisanega in datiranega obrazca za informirano soglasje in vseh drugih gradiv za informirano soglasje v skladu z veljavnimi predpisi. Med sodelovanjem v preskušanju mora udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik prejeti kopijo posodobitve obrazca za soglasje in vseh drugih posodobljenih gradiv o informiranem soglasju.

2.8.13 Če naj bi bila v raziskavo vključena mladoletna oseba, ji je treba v okviru postopka pridobitve soglasja zagotoviti informacije o soglasju, primerne njeni starosti, in se z njo o tem pogovoriti ter od nje pridobiti ustrezno soglasje za vključitev v raziskavo. V skladu z veljavnimi predpisi je treba razmisliti o postopku za pridobitev soglasja, če mladoletna oseba med preskušanjem dopolni starost za pridobitev zakonitega soglasja.

2.8.14 Kadar je v klinično preskušanje vključen udeleženec, ki se lahko v preskušanje vključi le s soglasjem svojega zakonitega zastopnika, ga je treba obvestiti o preskušanju na način, ki mu olajša razumevanje; če je udeleženec tega sposoben, mora podpisati in datirati obrazec za informirano soglasje ali po potrebi obrazec za soglasje.

2.9 Konec sodelovanja v kliničnem preskušanju

2.9.1 Kadar se udeleženec odloči, da bo prenehal z zdravljenjem s preskušanim izdelkom ali se umaknil iz preskušanja, je izključen iz preskušanja ali se preskušanje konča, kot je bilo predvideno, mora raziskovalec ravnati v skladu s protokolom in/ali drugimi dokumenti, povezanimi s protokolom. Za udeležence, ki niso dosegli predvidenega konca preskušanja, lahko to vključuje navodila za preprečevanje izgube že zbranih podatkov v skladu z veljavnimi predpisi, da se zagotovi zanesljivost rezultatov preskušanja. Na splošno lahko izguba že zbranih podatkov povzroči pristranskost rezultatov in lahko privede na primer do nepravilnih zaključkov glede varnostnega profila preskušane izdelka.

2.9.2 Čeprav udeleženec ni dolžan navesti razloga za predčasen umik iz preskušanja, si mora raziskovalec razumno prizadevati, da ugotovi razlog, pri čemer mora v celoti spoštovati pravice udeleženca. Raziskovalec

mora razmisliti, ali je primeren pogovor z udeležencem ali njegovim zakonitim zastopnikom. Ta pogovor mora biti osredotočen na razloge za umik, da se ugotovi, ali obstajajo načini za odpravo pomislekov, tako da bi udeleženec lahko ponovno razmislil o umiku, ne da bi pri tem prišlo do neupravičenega vpliva na njegovo odločitev. Raziskovalec ali pooblaščen izvajalec raziskave mora razmisliti o tem, da udeležencu pojasni vrednost nadaljnjega sodelovanja, da čim bolj omeji umikanje udeležencev iz preskušanja. V tem postopku mora raziskovalec zagotoviti, da ne posega v odločitev udeleženca, da zavrne ali umakne sodelovanje.

- 2.9.3 Po potrebi mora raziskovalec udeleženca obvestiti o rezultatih preskušanja in zdravljenju, ko so te informacije na voljo pri sponzorju po odstranitvi zaslepitve, pri čemer je treba upoštevati udeleženčevo željo po informiranju.

2.10 Ravnanje s preskušanim izdelkom (*angl. investigational product management*)

- 2.10.1 Odgovornost za upravljanje preskušanih izdelkov, vključno z odgovornostjo, ravnanjem, izdajanjem, dajanjem in vračanjem, nosi raziskovalec/organizacija. Sponzor lahko olajša nekatere vidike upravljanja izdelka v preskušanju (npr. z zagotavljanjem obrazcev in tehničnih rešitev, kot so računalniški sistemi, ter organiziranjem razdeljevanja izdelka v preskušanju udeležencem preskušanja).
- 2.10.2 Kadar raziskovalec/organizacija dodeli nekatere ali vse svoje dejavnosti za upravljanje preskušanih izdelkov farmacevtu ali drugemu izvajalcu v skladu z lokalnimi predpisi, mora biti pooblaščen izvajalec pod nadzorom raziskovalca/organizacije.
- 2.10.3 Če je raziskovalec izvajalcu dodelil dejavnosti, povezane z upravljanjem izdelka v preskušanju, ali če je sponzor omogočil nekatere vidike teh dejavnosti, bo raven nadzora raziskovalca odvisna od številnih dejavnikov, vključno z značilnostmi izdelka v preskušanju, načinom in zapletenostjo dajanja, ravnijo obstoječega znanja o varnosti izdelka v preskušanju in njegovim tržnim statusom.
- 2.10.4 Raziskovalec/organizacija in/ali farmacevt ali druga ustrezna oseba mora voditi dokumentacijo o dostavi izdelka, popisu, uporabi vsakega udeleženca (vključno z dokumentiranjem, da so udeleženci prejeli odmerke, določene s protokolom) in vrnitvi sponzorju ter uničenju ali drugačni odstranitvi neuporabljenega izdelka. Ta dokumentacija mora vključevati datume, količine, serijske številke, datume izteka roka uporabnosti (po potrebi) in edinstvene kodne številke, dodeljene preskušane izdelku in udeležencu preskušanja. Za zdravila z dovoljenjem za promet se lahko v skladu z lokalnimi predpisi upoštevajo alternativni pristopi k zgoraj navedenemu.
- 2.10.5 Preskušani izdelek je treba hraniti, kot je določil sponzor, in v skladu z veljavnimi predpisi.
- 2.10.6 Raziskovalec mora zagotoviti, da se preskušani izdelek uporablja le v skladu z odobrenim protokolom.
- 2.10.7 Po potrebi mora raziskovalec ali oseba, ki jo določi raziskovalec/organizacija, vsakemu udeležencu razložiti pravilno uporabo preskušane izdelka in v časovnih presledkih, primernih za preskušanje, preveriti, ali udeleženec pravilno upošteva navodila.
- 2.10.8 Preskušani izdelek se lahko pošlje na lokacijo udeleženca ali pa se ga dobavi/izdaja na lokaciji, ki je bližje udeležencu (npr. v lokalni lekarni ali lokalnem zdravstvenem centru). Preskušani izdelek lahko na lokaciji udeleženca daje pooblaščen izvajalec raziskav, negovalec ali zdravstveni delavec.
- 2.10.9 Upravljanje preskušane izdelka je treba urediti in izvajati v skladu z veljavnimi predpisi, vzpostaviti pa je treba tudi zaščitne ukrepe za zagotovitev skladnosti izdelka, uporabe izdelka v skladu s protokolom in varnosti udeležencev.

2.11 Postopki randomizacije in odprava zaslepitve (*angl. randomisation procedures and unblinding*)

Raziskovalec mora upoštevati morebitne postopke randomizacije v preskušanju in v primeru preskušanja, ki ga je zaslepil (*angl. blinded*) raziskovalec, zagotoviti, da se šifra za randomizacijo zdravljenja lahko dešifrira le v skladu s protokolom. V nujnih primerih mora biti raziskovalec zaradi zaščite varnosti udeležencev od začetka preskušanja pripravljen in sposoben izvesti odpravo zaslepitve brez nepotrebnega odlašanja in ovir. Raziskovalec mora takoj dokumentirati in sponzorju pojasniti vsakršno predčasno odstranitev zaslepitve (npr. naključno odstranitev, odstranitev v sili za zaščito udeleženca preskušanja, odstranitev zaradi SAE) preskušane izdelka.

2.12 Dokumentacija (angl. records)

- 2.12.1 Raziskovalec mora pri ustvarjanju, zapisovanju in poročanju podatkov o preskušanju zagotoviti skladnost podatkov, za katere je odgovoren, ne glede na uporabljeni medij.
- 2.12.2 Raziskovalec/organizacija mora voditi ustrezno izvirno dokumentacijo, ki vključuje ustrezna opažanja o vsakem udeležencu preskušanja, za katerega je odgovoren. Izvirna dokumentacija mora biti pripisljiva oziroma sledljiva (*angl. attributable*), čitljiva, v skladu s časovnim okvirjem izvajanja (*angl. contemporaneous*), izvirna, pravilna in popolna. Spremembe v izvirni dokumentaciji morajo biti sledljive, ne smejo zakriti prvotnega vnosa in jih je treba po potrebi pojasniti (z revizijsko sledjo). Raziskovalec mora pred začetkom preskušanja opredeliti, kaj se šteje za izvirno dokumentacijo, metode zajema podatkov in njihovo lokacijo, ter te opredelitve po potrebi posodobiti. Izogibati se je treba nepotrebnim korakom prepisovanja med izvirno dokumentacijo in orodjem za pridobivanje podatkov.
- 2.12.3 Sponzor mora raziskovalcu zagotoviti pravočasen dostop do podatkov (glejte razdelek 3.16.1(k)) in biti odgovoren za pravočasen pregled podatkov, vključno z ustreznimi podatki iz zunanjih virov, ki lahko vplivajo na primer na upravičenost udeležencev, njihovo zdravljenje ali varnost (npr. centralni laboratorijski podatki, centralno odčitani slikovni podatki, dokumentacija drugih organizacij in po potrebi podatki o elektronskih izidih, o katerih poroča pacient (*angl. electronic patient-reported outcome, ePRO data*). Protokol lahko določa izjeme za dostop, na primer za zaščito zaslepitve.
- 2.12.4 Raziskovalec mora zagotoviti, da se orodja za pridobivanje podatkov in drugi sistemi, ki jih uporablja sponzor, uporabljajo po protokolu ali po navodilih, povezanih s preskušanjem.
- 2.12.5 Raziskovalec mora zagotoviti pravilnost, skladnost, čitljivost in pravočasnost podatkov, sporočenih sponzorju v orodjih za zbiranje podatkov, ki jih izpolni pooblaščen izvajalec raziskave (npr. obrazec za poročanje o primeru neželenih dogodkov), in v vseh drugih zahtevanih poročilih (npr. poročilih SAE). Raziskovalec mora pregledati in potrditi sporočene podatke ob pomembnih mejnikih, dogovorjenih s sponzorjem (npr. vmesna analiza) (glejte razdelek 3.16.1(o)).
- 2.12.6 Podatki, o katerih se poroča sponzorju, morajo biti skladni z izvirno dokumentacijo; potencialna neskladja morajo biti pojasnjena. Spremembe ali popravki sporočenih podatkov morajo biti sledljivi, pojasnjeni (po potrebi) in ne smejo zakrivati prvotnega vnosa.
- 2.12.7 Raziskovalec/organizacija mora izvajati ustrezne ukrepe za zaščito zasebnosti in zaupnosti osebnih podatkov udeležencev preskušanja v skladu z veljavnimi predpisi o varstvu osebnih podatkov.
- 2.12.8 Podatke, o katerih se poroča sponzorju, je treba identificirati z nedvoumno kodo udeleženca, ki jo lahko raziskovalec/organizacija izsledi do identitete udeleženca.
- 2.12.9 Za sisteme, ki jih uporablja raziskovalec/organizacija in v katerih se ohranjajo in hranijo podatki/informacije o preskušanju, mora raziskovalec/organizacija zagotoviti, da so njihovi podatki zaščiteni pred nepooblaščenim dostopom, razkritjem, razširjanjem ali spreminjanjem ter pred neustreznim uničenjem ali naključno izgubo.
- 2.12.10 Pri uporabi računalniških sistemov v kliničnem preskušanju raziskovalec/organizacija stori naslednje:
- (a) za sisteme, ki jih uporablja raziskovalec/organizacija, zagotovi, da imajo pooblaščen osebe varen in sledljiv dostop;
 - (b) za sisteme, ki jih je namestil sponzor, obvesti sponzorja, ko je treba pooblaščen osebi spremeniti ali preklicati dovoljenja za dostop;
 - (c) za sisteme, ki jih raziskovalec/organizacija uporablja posebej za namene kliničnih preskušanj, zagotovi, da so zahteve za računalniške sisteme iz razdelka 4 obravnavane sorazmerno s tveganji za udeležence in pomembnostjo podatkov;
 - (d) če opremo za pridobivanje podatkov udeležencem preskušanja zagotovi raziskovalec, zagotovi, da se ohrani sledljivost in da so udeleženci ustrezno usposobljeni;
 - (e) zagotovi, da se o incidentih pri uporabi in delovanju računalniških sistemov, ki bi po oceni raziskovalca/organizacije lahko pomembno in/ali trajno vplivali na podatke o preskušanju ali varnost sistema, poroča sponzorju in po potrebi etični komisiji.

- 2.12.11 Raziskovalec/organizacija mora hraniti dokumentacijo o preskušanju, kot je določeno v Dodatku C in kot to zahtevajo veljavni predpisi. Raziskovalec/organizacija mora imeti nadzor nad vso bistveno dokumentacijo, ki nastane pred in med izvajanjem preskušanja.
- 2.12.12 Raziskovalec/organizacija mora hraniti bistveno dokumentacijo v zahtevanem obdobju hranjenja v skladu z veljavnimi predpisi ali najmanj dokler sponzor ne obvesti raziskovalca/organizacije, da ta dokumentacija ni več potrebna. Raziskovalec/organizacija mora sprejeti ukrepe za zagotovitev razpoložljivosti, dostopnosti in berljivosti dokumentacije ter preprečitev nepooblaščenega dostopa in naključnega ali prezgodnjega uničenja dokumentacije (glejte dodatek C).
- 2.12.13 Raziskovalec/organizacija mora sponzorja informirati o imenu pooblaščenih oseb, ki je odgovorna za vodenje bistvene dokumentacije v obdobju hrambe; na primer, ko se raziskovalna enota zapre ali raziskovalec zapusti enoto.
- 2.12.14 Na zahtevo nadzornika, revizorja, etične komisije ali regulativnega organa mora raziskovalec/organizacija omogočiti neposreden dostop do vse zahtevane dokumentacije, povezane s preskušanjem.

2.13 Poročila (*angl. reports*)

Po zaključku preskušanja mora raziskovalec po potrebi obvestiti organizacijo. Raziskovalec/organizacija mora etični komisiji predložiti povzetek izida preskušanja in po potrebi regulativnemu organu vsa zahtevana poročila.

3 SPONZOR

Odgovornost sponzorja vključuje izvajanje pristopov, sorazmernih s tveganjem, za zagotavljanje pravic, varnosti in dobrega počutja udeležencev preskušanja ter zanesljivosti rezultatov preskušanja v celotnem poteku kliničnega preskušanja.

3.1 Zasnova preskušanja (raziskovalni načrt, angl. *trial design/ protocol*)

3.1.1 Pri načrtovanju preskušanj mora sponzor zagotoviti, da je na voljo dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti (npr. iz nekliničnih študij in/ali kliničnih preskušanj in/ali virov iz resničnega sveta), ki podpirajo izpostavljenost ljudi z izbranim načinom aplikacije, v izbranih odmerkih, za izbrano obdobje in na izbrani proučevani populaciji.

3.1.2 Sponzorji morajo kakovost vključiti v načrtovanje kliničnega preskušanja z opredelitvijo dejavnikov, ki so ključni za kakovost preskušanja, in z obvladovanjem tveganj za te dejavnike.

3.1.3 Sponzorji morajo upoštevati prispevke različnih deležnikov, na primer zdravstvenih delavcev in pacientov, da podprejo razvojni načrt in protokole kliničnega preskušanja, ter pri pripravi gradiva za informirano soglasje in vseh drugih informacij, namenjenih udeležencem.

3.1.4 Sponzor mora zagotoviti, da so vsi vidiki preskušanja operativno izvedljivi, ter se izogibati nepotrebni zapletenosti postopkov in zbiranja podatkov. Protokoli, orodja za pridobivanje podatkov in drugi operativni dokumenti morajo biti primerni za določen namen, jasni, jedrnat in dosledni. Sponzor ne sme po nepotrebem obremenjevati udeležencev in raziskovalcev.

3.2 Viri

Sponzor mora zagotoviti, da so na voljo zadostna sredstva za ustrezno izvedbo preskušanja.

3.3 Dodelitev dejavnosti (angl. *allocation of activities*)

Pred začetkom dejavnosti kliničnega preskušanja mora sponzor določiti vloge in ustrezno razporediti dejavnosti, povezane s preskušanjem.

3.4 Kvalifikacije in usposabljanje (angl. *qualification and training*)

Sponzor mora v celotnem postopku preskušanja vključiti ustrezno usposobljene posameznike za dejavnosti, za katere so zadolženi (npr. biostatistike, klinične farmakologe, zdravnike, podatkovne strokovnjake/ upravljalce podatkov, revizorje in nadzornike).

3.4.1 Medicinsko znanje

Sponzor mora imeti na voljo zdravstveno osebje, ki bo lahko svetovalo glede posebnih zdravstvenih vprašanj ali težav, povezanih s preskušanjem.

3.5 Financiranje

Finančni vidiki preskušanja morajo biti dokumentirani v sporazumu med sponzorjem in raziskovalcem/organizacijo.

3.6 Sporazumi ali dogovori (angl. *agreements*)

3.6.1 Pred začetkom dejavnosti je treba dokumentirati dogovore, ki jih sklene sponzor z raziskovalcem/organizacijo, izvajalci storitev in tretjimi osebami (npr. neodvisnim odborom za spremljanje podatkov (*angl. independent data monitoring committee IDMC*), vključenimi v klinično preskušanje).

3.6.2 Sporazume je treba po potrebi posodobiti, če pride do pomembnih sprememb v dodeljenih dejavnostih.

3.6.3 Sponzor mora pridobiti pogodbe raziskovalca/organizacije in po potrebi izvajalca storitev in zagotoviti, da:

- (a) bo izvajanje preskušanja v skladu z odobrenim protokolom ter v skladu z načeli dobre klinične prakse in veljavnimi predpisi;
- (b) bodo upoštevani postopki za beleženje/poročanje podatkov;
- (c) bo hranjenje bistvene dokumentacije za zahtevano obdobje hrambe v skladu z veljavnimi predpisi ali dokler sponzor ne obvesti raziskovalca/organizacije ali najdlje do odločitve izvajalca storitev, da ta dokumentacija ni več potrebna;

(d) bo omogočeno spremljanje in revizije sponzorjev, inšpekcijskih pregledov regulativnih organov (doma-
čih in tujih) ter, v skladu z veljavnimi predpisi, pregledi s strani etične komisije, vključno z zagotavlja-
njem neposrednega dostopa do izvirne dokumentacije in prostorov izvajalca storitev.

- 3.6.4 Vse sponzorjeve dejavnosti, povezane s preskušanjem, ki se dodelijo izvajalcu storitev in jih ta prevzame, je treba dokumentirati v sporazumu. Sponzorjeve dejavnosti, povezane s preskušanjem, ki niso izrecno dode-
ljene izvajalcu storitev in jih ta ne prevzame, obdrži sponzor.
- 3.6.5 Sponzor mora raziskovalcu zagotoviti informacije o vseh izvajalcih storitev, ki jih sponzor določi za izvoja-
nje dejavnosti, za katere je odgovoren raziskovalec. Odgovornost za te dejavnosti nosi raziskovalec (glejte
razdelek 2.3.1).
- 3.6.6 Sponzor lahko v skladu z veljavnimi predpisi izvajalcu storitev dodeli katero koli ali vse svoje dejavnosti,
povezane s preskušanjem, vendar je končna odgovornost za sponzorjeve dejavnosti, povezane s preskuša-
njem, vključno z zaščito pravic, varnosti in dobrega počutja udeležencev ter zanesljivostjo podatkov o pre-
skušanju, na sponzorju. Vsak izvajalec storitev, ki sodeluje pri izvajanju dejavnosti kliničnega preskušanja,
mora izvajati ustrezno upravljanje kakovosti in sponzorju poročati o incidentih, ki bi lahko vplivali na varnost
udeležencev preskušanja in/ali rezultate preskušanja.
- 3.6.7 Sponzor je odgovoren za oceno primernosti in izbiro izvajalca storitev, da se zagotovi, da lahko ustrezno
izvaja dejavnosti, ki so mu dodeljene. Sponzor mora izvajalcu storitev po potrebi zagotoviti protokol in vse
druge dokumente, ki jih potrebuje za izvajanje svojih dejavnosti.
- 3.6.8 Sponzor mora imeti dostop do ustreznih informacij (npr. standardnih operativnih postopkov in kazalnikov
uspešnosti) za izbiro in nadzor izvajalca storitev.
- 3.6.9 Sponzor mora zagotoviti ustrezen nadzor nad pomembnimi dejavnostmi, povezanimi s preskušanjem, ki so
dodeljene izvajalcu storitev, vključno z dejavnostmi, ki jih izvajalec storitev nadalje dodeli podizvajalcem.
- 3.6.10 Dejavnosti, povezane s preskušanjem, ki jih izvajajo izvajalci storitev, morajo le-ti izvajati v skladu z zahte-
vami dobre klinične prakse. Te zahteve so lahko izpolnjene tudi z obstoječimi postopki izvajalca storitev,
ki sicer niso bili zasnovani posebej s smernicami dobre klinične prakse, vendar so ustrezni za namen izva-
janja preskušanja.
- 3.6.11 Klinično preskušanje ima lahko enega ali več sponzorjev, če je to dovoljeno v skladu z veljavnimi predpisi.
Pri preskušanjih z več kot enim sponzorjem morajo imeti sponzorji v skladu z lokalnimi predpisi in/ali prakso
dokumentiran sporazum, ki določa njihove odgovornosti. Če dokumentirani sporazum ne določa, kateremu
sponzorju je dodeljena določena odgovornost, so zanjo odgovorni vsi sponzorji.

3.7 Izbira raziskovalca

- 3.7.1 Sponzor je odgovoren za izbiro raziskovalca /organizacije. Vsak raziskovalec mora biti usposobljen gle-
de na izobrazbo, usposabljanje in izkušnje ter mora dokazati, da ima ustrezna sredstva in opremo za
ustrezno izvedbo preskušanja. Če je treba pri preskušanjih z več sodelujočimi organizacijami (*angl. mul-
ticultural clinical trial*) uporabiti usklajevalni odbor in/ali usklajevalnega raziskovalca, je za njihovo izbiro
odgovoren sponzor, njihove vloge in odgovornosti pa je treba dokumentirati pred njihovim sodelovanjem
v preskušanju.
- 3.7.2 Sponzor mora potencialnemu raziskovalcu /organizaciji zagotoviti protokol in posodobljeno brošuro za raz-
iskovalca ter dovolj časa za pregled protokola in predloženih informacij.

3.8 Komunikacija z etično komisijo in regulativnimi organi

- 3.8.1 Obvestilo/predložitev regulativnim organom

V skladu z veljavnimi predpisi mora sponzor (ali raziskovalec) pred začetkom kliničnega preskušanja
predložiti vse zahtevane vloge ustreznemu regulativnemu organu v pregled, odobritev in/ali dovoljenje
za začetek preskušanja. Vsaka vloga mora biti datirana in mora vsebovati dovolj informacij za identifi-
kacijo protokola.

3.8.2 Potrditev pregleda s strani etične komisije

- (a) Dokumentacijo etični komisiji lahko predloži raziskovalec/organizacija ali sponzor v skladu z veljavnimi predpisi (glejte razdelek 1.1).
- (b) Sponzor mora zagotoviti, da se pridobijo naslednje informacije:
 - i. Ime in naslov ustrezne etične komisije skupaj z:
 - (aa) izjavo, da je organizirana in deluje v skladu z načeli dobre klinične prakse in veljavnimi predpisi;
 - (bb) dokumentirano začetno in poznejšo odobritvijo ter morebitno prekinitvijo preskušanja ali začasne odobritve.

3.9 Sponzorjev nadzor

- 3.9.1 Sponzor mora zagotoviti, da so zasnova (protokol) in izvedba preskušanja, izvedeni postopki ter pridobljene informacije in podatki dovolj kakovostni, da se zagotovijo zanesljivi rezultati preskušanja, varnost udeležencev preskušanja in ustrezno odločanje.
- 3.9.2 Sponzor mora zagotoviti, da se postopki preskušanja izvajajo v skladu s protokolom preskušanja in povezanimi dokumenti ter veljavnimi predpisi in etičnimi standardi.
- 3.9.3 Sponzor mora za vsako preskušanje posebej določiti potrebna merila, po katerih se lahko opredeli pomembnost odstopanja od protokola. Pomembna odstopanja od protokola so podskupina odstopanj od protokola, ki lahko pomembno vplivajo na skladnost, natančnost, pravilnost in/ali zanesljivost podatkov preskušanja ali ki lahko pomembno vplivajo na pravice, varnost ali dobro počutje udeleženca.
- 3.9.4 Odločitve, povezane s preskušanjem, je treba ustrezno oceniti glede na njihov vpliv na pravice, varnost in dobro počutje udeležencev ter zanesljivost rezultatov preskušanja. Tveganja, povezana s takšnimi odločitvami, je treba ustrezno obvladovati med načrtovanjem, izvajanjem in poročanjem o preskušanju.
- 3.9.5 Razpon in obseg nadzornih ukrepov morata ustrezati namenu ter biti prilagojena zapletenosti in tveganjem, povezanim s preskušanjem. Izбира in nadzor raziskovalcev in izvajalcev storitev sta temeljni značilnosti postopka nadzora. Sponzorjev nadzor vključuje postopke zagotavljanja in nadzora kakovosti v zvezi z dejavnostmi raziskovalcev in izvajalcev storitev, povezanih s preskušanjem.
- 3.9.6 Sponzor mora v primeru težav zagotoviti ustrezno in pravočasno obveščanje pristojnih (*angl. escalation*) in nadaljnje ukrepanje, da se omogoči pravočasno izvajanje ustreznih ukrepov v doglednem času.
- 3.9.7 Sponzor lahko razmisli o ustanovitvi neodvisnega odbora za spremljanje podatkov, ki bo v določenih časovnih presledkih ocenjeval napredek kliničnega preskušanja, vključno s podatki o varnosti in učinkovitosti mejnikov, ter sponzorju priporočil, ali naj preskušanje nadaljuje, spremeni ali ustavi.
- 3.9.8 Po potrebi lahko sponzorji v nekaterih preskušanjih ustanovijo tudi komisijo za ocenjevanje mejnikov, ki pregleda mejnike, o katerih poročajo raziskovalci, in določi, ali mejniki izpolnjujejo merila, določena v protokolu. Za zmanjšanje pristranskosti morajo biti taki odbori pri ocenjevanju običajno slepi za dodeljena zdravljenja, ne glede na to, ali se samo preskušanje izvaja na slepi način.
- 3.9.9 Odbori, ustanovljeni za namene, ki bi lahko vplivali na varnost udeležencev ali zanesljivost rezultatov preskušanja, morajo vključevati člane z ustreznim strokovnim znanjem in izkušnjami ter obvladovati navzkrižja interesov, imeti morajo pisne postopke delovanja (npr. statute) in dokumentirati svoje odločitve.

3.10 Upravljanje kakovosti (*angl. quality management*)

Sponzor mora uvesti ustrezen sistem za upravljanje kakovosti v vseh fazah postopka preskušanja. Upravljanje kakovosti vključuje oblikovanje in izvajanje učinkovitih protokolov kliničnega preskušanja, vključno z orodji in postopki za izvajanje preskušanja (vključno z zbiranjem in upravljanjem podatkov), da se zagotovi varstvo pravic, varnost in dobro počutje udeležencev ter zanesljivost rezultatov preskušanja. Sponzor mora sprejeti sorazmeren in na tveganju temelječ pristop k upravljanju kakovosti, ki obsega vključitev kakovosti v zasnovo kliničnega preskušanja (tj. vgrajena kakovost) in opredelitev dejavnikov, ki lahko

pomembno vplivajo na pravice, varnost in dobro počutje udeležencev ter zanesljivost rezultatov (tj. kritični dejavniki kakovosti, opisani v smernicah ICH E8(R1)). Sponzor mora v poročilu o kliničnem preskušanju opisati pristop k upravljanju kakovosti, ki se izvaja v preskušanju (glejte ICH E3 Struktura in vsebina poročil o kliničnih študijah).

3.10.1 Upravljanje tveganj (angl. risk management)

V nadaljevanju je opisan sorazmeren pristop k prepoznavanju in obvladovanju tveganja.

3.10.1.1 Prepoznavanje tveganj (angl. risk identification)

Sponzor mora pred začetkom preskušanja in med izvajanjem preskušanja opredeliti tveganja, ki lahko pomembno vplivajo na ključne dejavnike kakovosti. Tveganja je treba upoštevati pri vseh procesih in sistemih, vključno z računalniškimi sistemi, ki se uporabljajo v kliničnem preskušanju (npr. načrt preskušanja, izbira udeležencev, postopek informiranega soglasja, randomizacija, zaslepitev, upravljanje preskušane izdelka, ravnanje s podatki in dejavnosti izvajalcev storitev).

3.10.1.2 Ocena tveganja (angl. risk evaluation)

Sponzor mora oceniti ugotovljena tveganja in nadzor, ki je vzpostavljen za zmanjšanje tveganja, in sicer tako, da upošteva:

- (a) verjetnost nastanka škode/nevarnosti;
- (b) obseg, v katerem bi bilo takšno škodo/nevarnost mogoče zaznati;
- (c) vpliv takšne škode/nevarnosti na zaščito udeležencev preskušanja in zanesljivost rezultatov preskušanja.

3.10.1.3 Obvladovanje tveganj (angl. risk control)

Nadzor tveganja mora biti sorazmeren s pomembnostjo tveganja za pravice, varnost in dobro počutje udeležencev ter zanesljivost rezultatov preskušanja. Dejavnosti za zmanjšanje tveganja so lahko vključene na primer v zasnovo in izvajanje protokola, načrte spremljanja, sporazume med izvajalci, ki opredeljujejo vloge in odgovornosti, ter usposabljanje.

Po potrebi mora sponzor vnaprej določiti sprejemljiva območja (npr. tolerančne meje kakovosti na ravni preskušanja) za podporo obvladovanju tveganj za kritične dejavnike kakovosti. Ti vnaprej določeni razponi odražajo meje, katerih prekoračitev lahko vpliva na varnost udeležencev ali zanesljivost rezultatov preskušanja. Kadar se ugotovi odstopanje onkraj teh mej, je treba opraviti oceno, da se ugotovi, ali gre za morebitno sistemsko težavo in ali je treba ukrepati.

3.10.1.4 Informiranje o tveganjih (angl. risk communication)

Sponzor mora dokumentirati in sporočiti ugotovljena tveganja in po potrebi dejavnosti za njihovo zmanjšanje tistim, ki sodelujejo pri sprejemanju ukrepov ali na katere te dejavnosti vplivajo. Komuniciranje olajša tudi pregled tveganj in nenehno izboljševanje med izvajanjem kliničnega preskušanja.

3.10.1.5 Pregled tveganja (angl. risk review)

Sponzor mora redno pregledovati ukrepe za obvladovanje tveganja, da se prepriča, ali so izvedene dejavnosti obvladovanja kakovosti še vedno učinkovite in ustrezne, ob upoštevanju novih znanj in izkušenj. Po potrebi se lahko izvajajo dodatni ukrepi za obvladovanje tveganja.

3.10.1.6 Poročanje o tveganjih (angl. risk reporting)

Sponzor mora povzeti in poročati o pomembnih vprašanjih glede kakovosti (vključno s primeri, ko so presežena sprejemljiva območja, kot je podrobno opisano v razdelku 3.10.1.3) in sprejetih popravilnih ukrepih ter jih dokumentirati v poročilu o kliničnem preskušanju (glejte ICH E3).

3.11 Zagotavljanje in nadzor kakovosti (*angl. quality assurance and quality control*)

Sponzor je odgovoren za vzpostavitev, izvajanje in vzdrževanje ustreznih procesov zagotavljanja in nadzora kakovosti ter dokumentiranih postopkov za zagotavljanje, da se preskušanja izvajajo in da se podatki ustvarjajo, beležijo in poročajo v skladu s protokolom, načeli dobre klinične prakse in veljavnimi predpisi.

3.11.1 Zagotavljanje kakovosti

Zagotavljanje kakovosti je treba uporabljati v celotnem kliničnem preskušanju in vključuje izvajanje strategij, ki temeljijo na tveganju, da se ugotovijo morebitni ali dejanski vzroki resne neskladnosti s protokolom, načeli dobre klinične prakse in/ali veljavnimi predpisi, da se omogoči njihovo odpravljanje in preventivno ukrepanje.

3.11.2 Revizija (*angl. audit*)

Kadar se revizije izvajajo, jih je treba izvajati na način, ki je sorazmeren s tveganji, povezanimi z izvajanjem preskušanja (glejte razdelek 3.10.1.1).

Namen sponzorjeve revizije, ki je neodvisna in ločena od rutinskega spremljanja ali nadzora kakovosti, je oceniti, ali so postopki, vzpostavljeni za upravljanje in izvajanje preskušanja, ustrezni za zagotavljanje skladnosti s protokolom, splošnimi postopki ravnanja in veljavnimi predpisi.

3.11.2.1 Izbira in usposobljenost revizorjev (*angl. selection and qualification of auditors*)

- (a) Sponzor mora imenovati posameznike, ki so neodvisni od kliničnega preskušanja/procesov, ki se revidirajo.
- (b) Sponzor mora zagotoviti, da so revizorji primerno usposobljeni in izkušeni za pravilno izvajanje revizij.

3.11.2.2 Revizijski postopki (*angl. auditing procedures*)

- (a) Sponzor mora zagotoviti, da se revizija kliničnih preskušanj/procesov izvaja v skladu z dokumentiranimi postopki sponzorja o tem, kaj se revidira, kako se revidira (tj. na kraju samem in/ali na daljavo), pogostostjo revizij ter obliko in vsebino revizijskih poročil.
- (b) Sponzorjev revizijski načrt, program in postopki za revizijo preskušanja morajo biti na primer odvisni od pomembnosti preskušanja za predložitev regulativnim organom, števila udeležencev v preskušanju, vrste in zapletenosti preskušanja, stopnje tveganja za udeležence preskušanja in morebitnih ugotovljenih težav.
- (c) Opazovanja in ugotovitve revizorjev je treba dokumentirati.
- (d) Da bi ohranili neodvisnost in vrednost revizijske funkcije, regulativni organ ne bi smel rutinsko zahtevati revizijskih poročil. Regulativni organ lahko zahteva dostop do revizijskega poročila za vsak primer posebej (tj. kadar obstajajo dokazi ali sum resne neskladnosti z načeli dobre klinične prakse ali med sodnim postopkom).
- (e) Sponzor mora predložiti revizijsko potrdilo, kadar to zahtevajo veljavni predpisi.

3.11.3 Nadzor kakovosti (*angl. quality control*)

Nadzor kakovosti je treba izvajati s pristopom, ki temelji na tveganju, za vsako fazo obdelave podatkov, da se zagotovi, da so podatki zanesljivi in da so bili pravilno obdelani. V kliničnih preskušanjih so postopki spremljanja in upravljanja podatkov glavne dejavnosti nadzora kakovosti. Po potrebi se lahko dejavnosti nadzora kakovosti uporabljajo tudi sisteme zunaj raziskovalnih enot (npr. centralni sistem za branje slik).

3.11.4 Spremljanje (*angl. monitoring*)

Cilj spremljanja je zagotoviti pravice, varnost in dobro počutje udeležencev ter zanesljivost rezultatov preskušanja med potekom preskušanja. Spremljanje je ena od glavnih dejavnosti nadzora kakovosti.

Spremljanje vključuje številne dejavnosti, med drugim komunikacijo z raziskovalnimi enotami, preverjanje usposobljenosti raziskovalca ter osebja in virov raziskovalne enote, usposabljanje ter pregled dokumentov in informacij o preskušanju z uporabo različnih pristopov, vključno s pregledom izvirnih podatkov, preverjanjem izvirnih podatkov, analizo podatkov in obiski institucionalnih enot, ki izvajajo dejavnosti, povezane s preskušanjem. Nekatere od teh dejavnosti spremljanja (npr. centralizirano spremljanje) se lahko izvajajo z različnimi metodami in osebami z različnimi vlogami (npr. podatkovni strokovnjak).

Spremljanje morajo izvajati osebe, ki niso vključene v klinično izvajanje preskušanja v raziskovalni enoti, ki se spremlja. Pri pristopu k spremljanju je treba upoštevati vključene dejavnosti in storitve, vključno z decentraliziranimi okolji, in jih vključiti v načrt spremljanja. Opazovalci in drugo osebje preskušanja morajo upoštevati zahteve glede varstva in zaupnosti podatkov v skladu z veljavnimi predpisi, politiko organizacije in uveljavljenimi standardi varnosti podatkov.

Spremljanje lahko vključuje spremljanje na kraju samem (ki se izvaja na kraju samem in/ali na daljavo) in centralizirano spremljanje, odvisno od strategije spremljanja in zasnove kliničnega preskušanja.

Sponzor mora določiti ustrezen obseg in naravo spremljanja na podlagi ugotovljenih tveganj. Upoštevati je treba dejavnike, kot so cilj, namen, zasnova, zapletenost, zaslepitev, število udeležencev preskušanja, preskušani izdelek, trenutno poznavanje varnostnega profila in mejnikov preskušanja.

3.11.4.1 Spremljanje raziskovalne enote (angl. *investigator site monitoring*)

- (a) Spremljanje se lahko izvaja v zvezi z dejavnostmi kliničnega preskušanja v raziskovalni enoti (po potrebi vključno z njihovimi lekarnami in lokalnimi laboratoriji). Na podlagi ugotovljenih tveganj je treba določiti tudi pogostost dejavnosti spremljanja. Dejavnosti spremljanja in njihovo pogostost je treba ustrezno spreminjati na podlagi pridobljenega znanja.
- (b) To spremljanje se lahko izvaja na kraju samem in/ali na daljavo, odvisno od narave dejavnosti in njenih ciljev.
- (c) Spremljanje lahko vključuje oddaljen in varen, neposreden dostop samo za branje do izvirne dokumentacije, drugih orodij za pridobivanje podatkov in bistvenih sistemov za hrambo dokumentacije.

3.11.4.2 Centralizirano spremljanje (angl. *centralised monitoring*)

- (a) Centralizirano spremljanje je vrednotenje zbranih podatkov, ki ga pravočasno opravijo usposobljeni in izobraženi izvajalci, pooblaščen s strani sponzorja (npr. medicinski nadzornik, podatkovni znanstvenik/vodja podatkov, biostatistik).
- (b) Centralizirani postopki spremljanja zagotavljajo dodatne možnosti spremljanja, ki lahko dopolnjujejo in zmanjšujejo obseg in/ali pogostost spremljanja na kraju samem ali pa se uporabljajo samostojno. Uporaba centralizirane analitike podatkov lahko pomaga pri odkrivanju sistemskih težav ali težav, specifičnih za posamezno lokacijo, vključno z neskladnostjo s protokolom in potencialno nezanesljivimi podatki.
- (c) Centralizirano spremljanje lahko pomaga pri izbiri lokacij in/ali postopkov za ciljno usmerjeno spremljanje lokacij.

3.11.4.3 Načrt spremljanja (angl. *monitoring plan*)

Sponzor mora pripraviti načrt spremljanja, ki je prilagojen ugotovljenim morebitnim varnostnim tveganjem, tveganjem za kakovost podatkov in/ali drugim tveganjem za zanesljivost rezultatov preskušanja. Posebno pozornost je treba nameniti postopkom, ki so pomembni za varnost udeležencev in mejnike preskušanja. V načrtu je treba opisati strategijo spremljanja, dejavnosti spremljanja vseh vključenih strani, različne metode in orodja spremljanja, ki jih je treba uporabiti, ter utemeljitev njihove uporabe. Strategija spremljanja mora zagotoviti ustrezen nadzor nad izvajanjem preskušanja ter upoštevati zmožnosti in morebitno obremenitev v raziskovalni enoti. Načrt se mora osredotočiti na vidike, ki so ključni za kakovost. Načrt spremljanja se mora sklicevati na veljavne politike in postopke sponzorja.

Spremljanje pomembnih podatkov in postopkov (npr. tistih, ki se nanašajo na primarne mejnike in ključne sekundarne mejnike ter postopke, namenjene zagotavljanju varnosti udeležencev), ki se izvajajo zunaj kraja raziskovalca (npr. centralni sistemi za branje slik, centralni laboratoriji), je treba vključiti v načrt spremljanja.

3.11.4.4 Postopki spremljanja (angl. *monitoring procedures*)

Osebe, ki izvajajo spremljanje, morajo upoštevati sponzorjev načrt spremljanja in veljavne postopke spremljanja.

3.11.4.5 Dejavnosti spremljanja (angl. *monitoring activities*)

Spremljanje v skladu s sponzorjevimi zahtevami in načrtom spremljanja mora na splošno vključevati naslednje dejavnosti v celotnem življenjskem ciklu kliničnega preskušanja:

3.11.4.5.1 *Komunikacija s strankami, ki vodijo postopek*

- (a) Vzpostavitev in vzdrževanje komunikacije med sponzorjem in raziskovalcem ter drugimi izvajalci in posamezniki, vključenimi v izvajanje preskušanja (npr. centralno izvajane dejavnosti). Na splošno mora imeti vsaka raziskovalna enota dodeljenega nadzornika kot svojo kontaktno osebo.
- (b) Informiranje raziskovalca ali drugih izvajalcev in posameznikov, vključenih v izvajanje preskušanja, o ustreznih odstopanjih od protokola, pravil dobre prakse in veljavnih predpisov ter po potrebi sprejemanje ustreznih ukrepov za preprečevanje ponovitve ugotovljenih odstopanj. Pomembna odstopanja je treba poudariti in se po potrebi osredotočiti na prizadevanja za njihovo odpravo.
- (c) Informiranje raziskovalca ali drugih izvajalcev in posameznikov, vključenih v izvajanje preskušanja, o napakah ali opustitvah vnosa v izvirno dokumentacijo in/ali orodja za pridobivanje podatkov ter zagotavljanje, da se ustrezno popravijo, dodajo ali izbrišejo, opremijo z datumom in pojasnijo (po potrebi) ter da se odobritev spremembe ustrezno dokumentira.
- (d) Ukrepi, sprejeti v zvezi z odstopanji, napakami ali opustitvami, morajo biti sorazmerni z njihovo pomembnostjo.

3.11.4.5.2 *Izbira, začetek, upravljanje in zaključek raziskovanja*

- (a) Izbira raziskovalne enote in potrditev, da imajo raziskovalec in posamezniki ali izvajalci, ki sodelujejo pri preskušanju, ustrezne kvalifikacije, vire (glejte razdelke 2.1, 2.2 in 3.7) in zmogljivosti, vključno z laboratoriji, opremo in osebjem raziskovalne enote, za varno in pravilno izvajanje preskušanja.
- (b) Potrditev, da so raziskovalec, osebje raziskovalne enote in drugi izvajalci ter posamezniki, vključeni v izvajanje preskušanja, ob upoštevanju njihove usposobljenosti in dodeljenih aktivnosti) ustrezno informirani o preskušanju in upoštevajo veljavni odobreni protokol in druge dokumente, povezane s protokolom, kot so veljavna brošura za raziskovalca in ustrezne informacije v zvezi s preskušanim izdelkom.
- (c) Potrditev, da raziskovalec vodi bistveno dokumentacijo (glejte Dodatek C).
- (d) Potrditev, da je bilo pred sodelovanjem v preskušanju pridobljeno informirano soglasje (glejte razdelek 2.8) za udeležence preskušanja na raziskovalni enoti.
- (e) Ugotavljanje, ali se o neželenih dogodkih ustrezno poroča v časovnih rokih, ki jih zahtevajo protokol, načela dobre klinične prakse in veljavni predpisi.
- (f) Potrditev zahtev protokola za izvirno dokumentacijo in raziskovalne enote teh podatkov na raziskovalni enoti.
- (g) Preverjanje, ali se ohranja zaslepitev (po potrebi).
- (h) Pregledovanje in poročanje o stopnjah vključevanja in ohranjanja udeležencev.
- (i) Potrditev, da raziskovalec predloži zahtevana poročila, obvestila ali druge informacije v skladu s protokolom in postopki preskušanja.
- (j) Potrditev dogovora o hrambi bistvene dokumentacije in končni odgovornosti za preskušani izdelek (npr. vrnitev in uničenje ali po potrebi drugačna odstranitev) med dejavnostjo zapiranja raziskovalne enote.

3.11.4.5.3 *Spremljanje upravljanja preskušane izdelka*

- (a) Potrditev za preskušani izdelek:
 - i. ali so pogoji shranjevanja sprejemljivi in v skladu z zahtevami za shranjevanje, določenimi v protokolu ali drugih ustreznih dokumentih;
 - ii. da so zaloge zadostne ves čas preskušanja in da se porabijo v roku trajanja;
 - iii. da se ustrezni preskušani izdelki dobavijo le udeležencem, ki so upravičeni do prejemanja teh izdelkov v protokolu določenem odmerku in po potrebi v skladu s postopki naključnega izbora;
 - iv. da se udeležencem, raziskovalcu, osebju raziskave enote ter drugim ustreznim izvajalcem in posameznikom, ki sodelujejo pri preskušanju, zagotovi potrebna navodila o pravilnem shranjevanju, uporabi, ravnanju, vračanju in uničenju ali alternativnem ravnanju s preskušanim izdelkom;
 - v. da so prejem, shranjevanje, uporaba, ravnanje, vračanje in uničenje ali drugačno ravnanje s preskušanim izdelkom nadzorovani in ustrezno dokumentirani;
 - vi. da je ravnanje z neuporabljenim preskušanim izdelkom v skladu z veljavnimi predpisi in v skladu z zahtevami sponzorja.
 - vii. Če se izdelek, ki je na voljo na trgu, izdaja in uporablja v skladu z veljavnimi predpisi, nekatera od prej opisanih smernic morda ne bodo relevantna.

3.11.4.5.4 Spremljanje podatkov o kliničnem priskušanju

- (a) Preverjanje, ali raziskovalec v raziskavo vključuje le primerne udeležence.
- (b) Preverjanje točnosti, skladnosti in skladnosti sporočenih podatkov o preskušanju z izvirno dokumentacijo in drugo dokumentacijo, povezano s preskušanjem, ter preverjanje, ali so bili ti podatki sporočeni pravočasno. To je mogoče opraviti na podlagi uporabe vzorcev in ob podpori analitike podatkov. Velikost vzorca in vrsto podatkov ali dokumentacije bo morda treba prilagoditi na podlagi rezultatov prejšnjega spremljanja ali drugih znakov nezadostne kakovosti podatkov. S spremljanjem je treba:
 - i. preveriti, ali so podatki, ki jih zahteva protokol in so v načrtu spremljanja opredeljeni kot podatki z večjo kritičnostjo, skladni z virom;
 - ii. prepoznavati manjkajoče ali nedosledne podatke, odstopanje v podatkih, nepričakovano pomanjkanje variabilnosti in odstopanje od protokola;
 - iii. preučiti trende podatkov, kot so razpon, skladnost in spremenljivost podatkov na posameznih lokacijah in med njimi;
- (c) Ugotavljanje pomembnih napak pri zbiranju podatkov in poročanju o njih na raziskovalni enoti ali med enotami, morebitne manipulacije s podatki in težave s skladnostjo podatkov.

3.11.4.5.5 Poročilo o spremljanju

- (a) Poročila o dejavnostih spremljanja morajo vključevati povzetek pregledanega, opis pomembnih ugotovitev, zaključke in ukrepe, potrebne za njihovo odpravo, ter nadaljnje ukrepe za njihovo odpravo, vključno s tistimi, ki niso bili odpravljeni v prejšnjih poročilih. Zahteve za poročila o spremljanju (vključno z njihovo vsebino in pogostostjo) je treba opisati v postopkih sponzorja.
- (b) Poročila o spremljanju raziskovalne enote in/ali centraliziranem spremljanju je treba pravočasno posredovati ustreznemu osebju sponzorja, kot je opisano v postopkih sponzorja, za pregled in nadaljnje ukrepanje.
- (c) Po potrebi je treba v poročilu opisati ugotovitve, ki zahtevajo eskalacijo za ukrepanje in reševanje. Sponzor se mora odločiti o ustreznih ukrepih, ki jih je treba sprejeti, te odločitve in morebitne rešitve zadevnih ukrepov pa mora zabeležiti.

3.12 Neskladnost (*angl. noncompliance*)

3.12.1 Neupoštevanje protokola, standardnih operativnih postopkov (*angl. standard operating procedures, SOP*), načel dobre klinične prakse in/ali veljavnih predpisov s strani raziskovalca/organizacije ali članov osebja sponzorja mora voditi do ustreznega in sorazmernega ukrepanja sponzorja, da se zagotovi skladnost.

3.12.2 Če se odkrije neskladnost, ki pomembno vpliva ali bi lahko pomembno vplivala na pravice, varnost ali dobro počutje udeležencev preskušanja ali na zanesljivost rezultatov preskušanja, mora sponzor opraviti analizo osnovnega vzroka, izvesti ustrezne korektivne in preventivne ukrepe ter potrditi njihovo ustreznost, razen če ni utemeljeno drugače. Kadar sponzor odkrije težave, ki bi lahko pomembno vplivale na pravice, varnost ali dobro počutje udeležencev preskušanja ali zanesljivost rezultatov preskušanja (resna neskladnost), mora o tem v skladu z veljavnimi predpisi po potrebi obvestiti regulativni organ in/ali etično komisijo in/ali raziskovalca.

3.12.3 Če se pri raziskovalcu/organizaciji ali izvajalcu storitev ugotovi resna neskladnost, ki se kljub prizadevanjem za odpravo pomanjkljivosti nadaljuje, mora sponzor razmisliti o prekinitvi sodelovanja raziskovalca/organizacije ali izvajalca storitev v preskušanju. V teh okoliščinah mora sponzor o resni neskladnosti nemudoma obvestiti regulativni organ in po potrebi etično komisijo ter sprejeti ukrepe za zmanjšanje vpliva na udeležence preskušanja in zanesljivost rezultatov.

3.13 Ocena varnosti in poročanje na spletni strani

Sponzor je odgovoren za stalno ocenjevanje varnosti preskušane izdelka.

Raziskovalčeva brošura ali po potrebi tekoče znanstvene informacije, kot je brošura z osnovnimi informacijami o izdelku, so podlaga za oceno varnosti in poročanje o kliničnem preskušanju. Za dodatne informacije glejte Dodatek A.

3.13.1 Sponzorski pregled varnostnih informacij

Sponzor mora združevati in pravočasno pregledati ustrezne varnostne informacije. To vključuje pregled vseh sporočenih neugodnih zdravstvenih dogodkov, ki so se zgodili pri udeležencih pred dajanjem preskušane izdelka (npr. med presejanjem). Posledica tega je lahko posodobitev protokola, brošure za raziskovalca, gradiva za informirano soglasje in sorodnih dokumentov.

Sponzor mora pregledati razpoložljive nove informacije o varnosti, da oceni, ali bi novi podatki lahko vplivali na pripravljenost udeleženca za nadaljevanje preskušanja in na potek preskušanja ali spremenili odobritev etične komisije in/ali regulativnih organov. Vse tovrstne informacije je treba pravočasno sporočiti udeležencem, raziskovalcu, etični komisiji in regulativnim organom.

3.13.2 Varnostno poročanje

- (a) Sponzor mora regulativnim organom predložiti posodobitve varnosti in redna poročila, vključno s spremembami brošure za raziskovalca, kot to zahtevajo veljavni predpisi.
- (b) Sponzor mora v skladu z veljavnimi predpisi in smernicami 'Upravljanje podatkov o klinični varnosti: Opredelitve in standardi za pospešeno poročanje ICH E2A' pospešiti poročanje regulativnim organom o vseh domnevnih, nepričakovanih in resnih neželenih učinkih.
- (c) Poročanje o varnosti regulativnim organom je treba opraviti z oceno pričakovane reakcije glede na veljavne informacije o zdravilu (npr. referenčne varnostne informacije v brošuri za raziskovalca ali drugih dokumentih) v skladu z veljavnimi predpisi. Za več informacij o referenčnih varnostnih informacijah glejte 'Posodobljeno poročilo o varnosti pri razvoju ICH E2F'.
- (d) Poročanje o domnevnih, nepričakovanih in resnih neželenih učinkih raziskovalcem/organizacijam in etični komisiji je treba izvajati na način, ki odraža nujnost potrebnega ukrepanja in ob upoštevanju razvoja znanja o varnostnem profilu izdelka ter v skladu z veljavnimi predpisi. V nekaterih državah je lahko primerno redno poročanje v obliki preglednic s splošno varnostno oceno.
- (e) O nujnih varnostnih vprašanjih, ki zahtevajo takojšnjo pozornost ali ukrepanje, je treba brez nepotrebnega odlašanja in v skladu z veljavnimi predpisi poročati etični komisiji in/ali regulativnim organom ter raziskovalcem.
- (f) O alternativnih ureditvah za poročanje o varnosti regulativnim organom, etični komisiji in raziskovalcem ter o poročanju raziskovalcev sponzorju se je treba predhodno dogovoriti z organi in po potrebi z etično komisijo ter jih opisati v protokolu kliničnega preskušanja (npr. resni neželeni dogodki, ki veljajo za mejnike učinkovitosti ali varnosti, za katere ne bi veljala odprava slepote in pospešeno poročanje; glejte ICH E2A). Glejte smernice 'Selektivni pristop k zbiranju podatkov o varnosti v določenih poznih fazah pred odobritvijo ali po odobritvi kliničnega preskušanja ICH E19'.

3.13.3 Obvladovanje neposredne nevarnosti (*angl. managing an immediate hazard*)

Sponzor mora takoj ukrepati, da odpravi neposredne nevarnosti za udeležence, ugotoviti vzroke nevarnosti in na podlagi tega sprejeti ustrezne sanacijske ukrepe.

Sponzor mora razmisliti, ali je zaradi neposredne nevarnosti treba spremeniti protokol. Po potrebi mora informacije o neposredni nevarnosti in vse naknadne spremembe protokola raziskovalec/organizacija ali sponzor (v skladu z veljavnimi predpisi) predložiti etični komisiji in/ali regulativnim organom.

3.14 Zavarovanje/odškodnina/nadomestilo udeležencem in raziskovalcem

3.14.1 Če to zahtevajo veljavni predpisi, mora sponzor zagotoviti zavarovanje ali odškodnino (pravno in finančno kritje) raziskovalcu/organizaciji za zahteve, ki izhajajo iz preskušanja, razen za zahteve, ki izhajajo iz malomarnosti.

3.14.2 Sponzorjeve politike in postopki morajo obravnavati stroške zdravljenja udeležencev preskušanja v primeru poškodb, povezanih s preskušanjem, v skladu z veljavnimi predpisi.

3.14.3 Pristop k nadomestilom za udeležence preskušanja mora biti v skladu z veljavnimi predpisi.

3.15 Preskušani izdelek (*angl. investigational product(s)*)

3.15.1 Informacije o preskušanem izdelku

Sponzor mora zagotoviti, da se brošura za raziskovalca pripravi in posodobi, ko so na voljo pomembne nove informacije o preskušnem izdelku. Druga možnost je, da za odobrene medicinske izdelke sponzor opredeli osnovne informacije o izdelku, ki bodo uporabljene v preskušanju (glejte Dodatek A, razdelek A.1.1).

3.15.2 Proizvodnja, pakiranje, označevanje in kodiranje izdelkov v preskušanju

- (a) Sponzor mora zagotoviti, da so preskušani izdelki (po potrebi vključno z aktivnimi kontrolami in placebo) opredeljeni glede na stopnjo razvoja izdelka, proizvedeni v skladu z veljavno dobro proizvodno prakso ter kodirani in označeni na način, ki po potrebi ščiti zaslepitev. Poleg tega mora biti označevanje v skladu z veljavnimi predpisi.
- (b) Sponzor mora določiti sprejemljive temperature shranjevanja, pogoje shranjevanja (npr. zaščita pred svetlobo) in rok trajanja za preskušani izdelek, ustrezne tekočine in postopke rekonstitucije ter morebitne pripomočke za dajanje izdelka. Sponzor mora o teh določitvah obvestiti vse vpletene (npr. nadzornike, raziskovalce, farmacevte, vodje skladiščenja).
- (c) Preskušani izdelek mora biti pakiran tako, da se prepreči kontaminacija in nesprejemljivo poslabšanje kakovosti med prevozom in skladiščenjem.
- (d) Pri slepih preskušanjih mora sponzor izvajati:
 - i. postopek za zaslepitev posameznikov, po potrebi vključno s sponzorjevim osebjem, udeležencem preskušanja, raziskovalcem in/ali osebjem raziskovalne enote, glede identitete in dodelitve izdelka v preskušanju, ter postopek za preprečevanje in odkrivanje neustrezne odprave zaslepitve;
 - ii. postopek in mehanizem, ki raziskovalcu omogoča hitro identifikacijo izdelka v primeru nujnega zdravstvenega stanja, ko je potrebna odprava zaslepitve, pri čemer se zaščiti identiteta dodelitve zdravljenja drugih udeležencev preskušanja;
 - iii. mehanizem, ki ščiti zaslepitev preskušanja, kadar se udeleženceva dodelitev zdravljenja ne zaslepi zaradi poročanja o varnosti regulativnim organom in/ali etični komisiji (po potrebi).
- (e) Če se med kliničnim razvojem preskušane izdelka (po potrebi vključno z aktivno kontrolo in placebo) bistveno spremeni formulacija, morajo biti pred uporabo nove formulacije v kliničnih preskušanjih na voljo rezultati vseh dodatnih študij formuliranega izdelka (npr. stabilnost, hitrost raztapljanja, biološka uporabnost), ki so potrebni za oceno, ali bi te spremembe bistveno spremenile farmakokinetični profil izdelka.

3.15.3 Dobava in ravnanje s preskušanim izdelkom

- (a) Sponzor je odgovoren za oskrbo raziskovalca/organizacije s preskušanim izdelkom. Po potrebi lahko sponzor dobavlja preskušani izdelek udeležencem preskušanja v skladu z veljavnimi predpisi. Preskušani izdelek je treba dobaviti po pridobitvi zahtevane odobritve s strani etične komisije in regulativnega organa za preskušanje. Za pošiljanje in izdajanje se lahko uporabijo različni pristopi, na primer z upoštevanjem značilnosti izdelka v preskušanju, načina in zapletenosti dajanja ter ravni obstoječega znanja o varnostnem profilu izdelka v preskušanju. Upravljanje preskušane izdelka mora biti pripravljeno in izvedeno v skladu z veljavnimi predpisi, vzpostavljeni pa morajo biti zaščitni ukrepi za zagotovitev skladnosti izdelka, uporabe izdelka v skladu s protokolom in varnosti udeležencev.
- (b) Sponzor mora zagotoviti, da so raziskovalcu/organizaciji ali udeležencem preskušanja na voljo navodila o ravnanju in shranjevanju preskušane izdelka. Postopki morajo upoštevati ustrezen in varen sprejem, ravnanje, shranjevanje, izdajanje, pridobivanje neuporabljenega preskušane izdelka od udeležencev in vračanje neuporabljenega preskušane izdelka sponzorju (ali drugo razpolaganje, če ga sponzor odobri in je v skladu z veljavnimi predpisi).
- (c) Sponzor mora:
 - i. pravočasno zagotavljati preskušani izdelek raziskovalcu ali po potrebi udeležencem preskušanja v skladu z veljavnimi predpisi, da se prepreči prekinitev preskušanja in nadaljuje zdravljenje udeležencev;
 - ii. voditi dokumentacijo, ki dokumentira identiteto, pošiljanje, prejem, vračilo in uničenje ali drugo razpolaganje s preskušanim izdelkom (glejte Dodatek C);
 - iii. vzdrževati postopek za odvzem preskušanih izdelkov in dokumentiranje tega odvzema (npr. za odpoklic pomanjkljivega izdelka, vrnitev in uničenje ali drugo razpolaganje po zaključku preskušanja ali odvzem izdelka s pretečenim rokom uporabe);

- iv. vzdrževati postopek za odstranitev neuporabljenega preskušane izdelka in za dokumentiranje te odstranitve;
- v. sprejeti ukrepe, s katerimi zagotovi, da bodo preskušani izdelki v času uporabe stabilni in uporabljeni le v okviru trenutnega roka uporabnosti;
- vi. hraniti zadostno količino preskušane izdelka, uporabljenega v preskušanjih, za ponovno potrditev specifikacij, če bi bilo to potrebno, in hraniti dokumentacijo o analizah vzorcev serij in značilnostih. Vzorce je treba hraniti do zaključka analiz podatkov o preskušanju ali kot zahtevajo veljavni predpisi, odvisno od tega, katero obdobje hrambe je daljše. Sponzorju morda ne bo treba hraniti vzorcev pri preskušanjih, pri katerih se odobreni medicinski izdelek uporablja kot preskušani izdelek, nespremenjen od odobrenega stanja v skladu z lokalnimi predpisi. V tem primeru vzorce običajno hrani proizvajalec.

3.16 Podatki in dokumentacija

3.16.1 Obdelava podatkov

- (a) Sponzor mora zagotoviti skladnost in zaupnost ustvarjenih in upravljanjanih podatkov.
- (b) Sponzor mora v ustreznih fazah obdelave podatkov izvajati nadzor kakovosti, da zagotovi zadostno kakovost podatkov za pridobitev zanesljivih rezultatov. Sponzor mora svoje dejavnosti zagotavljanja in nadzora kakovosti, vključno s pregledom podatkov, osredotočiti na podatke večje kritičnosti in ustrezne metapodatke.
- (c) Sponzor mora v protokolu vnaprej opredeliti podatke, ki jih je treba zbrati, in način njihovega zbiranja (glejte Dodatek B). Po potrebi je treba dodatne podrobnosti, vključno z diagramom pretoka podatkov, vključiti v dokument, povezan s protokolom (npr. načrt upravljanja podatkov).
- (d) Sponzor mora zagotoviti, da so orodja za pridobivanje podatkov primerna za določen namen in zasnovana tako, da omogočajo zajemanje informacij, ki jih zahteva protokol. Pred zahtevano uporabo v preskušanju morajo biti validirana in pripravljena za uporabo.
- (e) Sponzor mora zagotoviti, da se izvajajo dokumentirani postopki za zagotavljanje skladnosti podatkov v celotnem življenjskem ciklu podatkov (glejte razdelek 4.2).
- (f) Sponzor mora izvesti ukrepe za zagotovitev zaščite morebitne zaslepitve (npr. ohraniti zaslepitev med vnosom in obdelavo podatkov).
- (g) Sponzor mora po potrebi uvesti postopke za opis odstranitve zaslepitve; ti opisi morajo vključevati:
 - i. komu, v katerem časovnem obdobju in s kakšnim namenom je bilo omogočena odstranitev zaslepitve;
 - ii. kdo naj ostane zaslepljen;
 - iii. zaščitni ukrepi, ki so bili vzpostavljeni za ohranitev zaslepitve.
- (h) Sponzor mora raziskovalcem/organizacijam, izvajalcem storitev in udeležencem preskušanja po potrebi zagotoviti smernice o pričakovanjih glede zajemanja podatkov, sprememb podatkov, hrambe podatkov in odstranjevanja podatkov.
- (i) Sponzor ne sme spreminjati podatkov, ki jih je vnesel raziskovalec ali udeleženci preskušanja, razen če je to upravičeno, če se raziskovalec o tem predhodno dogovori z njim in če je to dokumentirano.
- (j) Sponzor mora omogočiti popraviljanje napak v podatkih, vključno s podatki, ki so jih vnesli udeleženci, če to zahtevajo raziskovalci/udeleženci. Takšni popravki podatkov morajo biti utemeljeni in podprti z izvirno dokumentacijo v času prvotnega vnosa.
- (k) Sponzor mora zagotoviti, da ima raziskovalec pravočasen dostop do podatkov, zbranih v skladu s protokolom med preskušanjem, vključno z ustreznimi podatki iz zunanjih virov (npr. centralni laboratorijski podatki, centralno odčitani slikovni podatki in po potrebi podatki o izidih, o katerih poroča pacient). To raziskovalcem omogoča sprejemanje odločitev (npr. o upravičenosti, zdravljenju, nadaljnjem sodelovanju v preskušanju in skrbi za varnost posameznih udeležencev preskušanja) (glejte razdelek 2.12.3).
- (l) Sponzor ne sme deliti podatkov, ki bi lahko razkrinkali raziskovalca, in mora v protokol vključiti ustrezne določbe.
- (m) Sponzor ne sme imeti izključnega nadzora nad podatki, zajetimi v orodjih za pridobivanje podatkov, da bi preprečil nezaznavne spremembe.
- (n) Sponzor mora zagotoviti, da ima raziskovalec dostop do zahtevanih podatkov za namene hrambe.
- (o) Sponzor mora zagotoviti, da raziskovalec prejme navodila za navigacijo po sistemih, podatkih in ustreznih metapodatkih za udeležence preskušanja, za katere je odgovoren.

- (p) Sponzor mora zaprositi raziskovalca za potrditev svojih sporočenih podatkov ob vnaprej določenih pomembnih mejnikih.
- (q) Sponzor mora določiti ukrepe za upravljanje podatkov, ki jih je treba izvesti pred analizo, da se zagotovi ustrezna kakovost podatkov. Ti koraki se lahko razlikujejo glede na namen analize, ki jo je treba izvesti (npr. podatki za neodvisni odbor za spremljanje podatkov, za vmesno analizo ali končno analizo) (glejte razdelek 4.2.6). Izvedbo teh korakov je treba dokumentirati.
- (r) Pri načrtovani vmesni analizi je treba možnost dostopa do podatkov in njihovega spreminjanja upravljaliti glede na korake za pridobitev podatkov zadostne kakovosti za analizo.
- (s) Pred zagotovitvijo podatkov za končno analizo in po potrebi pred odstranitvijo zaslepitve preskušanja je treba omejiti dostop urednikov do orodij za pridobivanje podatkov.
- (t) Sponzor mora uporabljati nedvoumno identifikacijsko kodo udeleženca v preskušanju, ki omogoča identifikacijo vseh podatkov, sporočenih za vsakega udeleženca.
- (u) Sponzor mora izvajati ustrezne ukrepe za zaščito zasebnosti in zaupnosti osebnih podatkov udeležencev preskušanja v skladu z veljavnimi predpisi o varstvu osebnih podatkov.
- (v) Sponzor mora v skladu z veljavnimi predpisi in v skladu s protokolom opisati postopek ravnanja s podatki udeleženca, ko udeleženec odstopi ali preneha sodelovati v preskušanju.
- (w) Sponzor mora zagotoviti, da so podatki o preskušanju zaščiteni pred nepooblaščenim dostopom, razkritjem, razširjanjem ali spreminjanjem ter pred neustreznim uničenjem ali naključno izgubo.
- (x) Sponzor mora imeti vzpostavljene procese in postopke za poročanje ustreznim strankam, vključno z regulativnimi organi, o incidentih (vključno s kršitvami varnosti), ki imajo pomemben vpliv na podatke o preskušanju.
- (y) Pri uporabi računalniških sistemov v kliničnem preskušanju mora sponzor

za sisteme, ki jih je uvedel sponzor:

- i. imeti dokumentacijo o pomembnih računalniških sistemih, ki se uporabljajo v kliničnem preskušanju. Dokumentacija mora vključevati uporabo, funkcionalnost, vmesnike in status validacije vsakega računalniškega sistema ter opisati, kdo je odgovoren za njegovo upravljanje. Dokumentacija mora vključevati tudi opis izvedenih kontrol dostopa ter notranjih in zunanjih varnostnih ukrepov;
- ii. zagotoviti, da se obravnavajo in izvajajo zahteve za računalniške sisteme (npr. zahteve za potrjevanje, revizijske sledi, upravljanje uporabnikov, varnostno kopiranje, obnovitev po nesreči in varnost IT) ter da so na voljo dokumentirani postopki in ustrezno usposabljanje za zagotavljanje pravilnega razvoja, vzdrževanja in uporabe računalniških sistemov v kliničnih preskušanjih (glejte razdelek 4). Te zahteve morajo biti sorazmerne s pomembnostjo računalniško podprtega sistema in podatkov ali dejavnosti, ki naj bi jih obdelovali;
- iii. voditi dokumentacijo posameznih uporabnikov, ki so pooblaščen za dostop do sistema, njihovih vlog in dovoljenj za dostop;
- iv. zagotoviti, da so dovoljenja za dostop, dodeljena osebjem raziskovalne enote, v skladu s pooblastili, ki jih je dodelil raziskovalec, in da so vidna raziskovalcu;
- v. zagotoviti, da izvajalci storitev in raziskovalci vzpostavijo postopek za informiranje sponzorja o ugotovljenih sistemskih napakah;

za sisteme, ki jih uporablja ali uvaja raziskovalec/organizacija:

- i. oceniti, ali so takšni sistemi, če je bilo ugotovljeno, da vsebujejo izvirno dokumentacijo v preskušanju (npr. elektronsko zdravstveno dokumentacijo, druge sisteme vodenja dokumentacije za zbiranje izvirnih podatkov in datoteke raziskovalcev na raziskovalni enoti), primerni za uporabo oziroma ali je mogoče ustrezno zmanjšati tveganja zaradi znane težave. To oceno je treba opraviti med postopkom izbire lokacij kliničnega preskušanja in jo dokumentirati;
- ii. v primerih, ko se računalniški sistemi za klinično prakso obravnavajo za uporabo v kliničnih preskušanjih (npr. elektronska zdravstvena dokumentacija ali sistemi za slikanje, ki jih uporablja ali uvaja raziskovalec/organizacija), je treba oceniti, ali so ti sistemi primerni za uporabo v okviru preskušanja;
- iii. oceno je treba opraviti pred uporabo v preskušanju in mora biti sorazmerna s pomembnostjo podatkov, ki se upravlja v sistemu. Po potrebi je treba upoštevati dejavnike, kot so varnost podatkov (vključno z ukrepi za varnostno kopiranje), upravljanje uporabnikov in revizijske sledi, ki pomagajo zagotoviti zaščito zaupnosti in skladnosti podatkov o preskušanju;

za vse sisteme:

- i. zagotoviti, da je vzpostavljen postopek, s katerim izvajalci storitev in raziskovalci/organizacije obvestijo sponzorja o incidentih, ki bi lahko pomenili resno neskladnost s protokolom kliničnega preskušanja, postopki preskušanja, veljavnimi predpisi ali načeli dobre klinične prakse v skladu z razdelkom 3.12.

3.16.2 Statistično programiranje in analiza podatkov

Ta razdelek o dokumentiranju operativnih vidikov statističnih dejavnosti kliničnega preskušanja je treba brati v povezavi s smernicami 'Statistična načela za klinična preskušanja ICH E9' in 'Dodatkom o ocenah in analizi občutljivosti v kliničnem preskušanju k smernicam o statističnih načelih za klinična preskušanja ICH E9(R1)', ki vsebuje podrobna navodila o statističnih načelih za klinični razvoj, načrtovanje, izvajanje, analizo in poročanje.

- (a) Sponzor mora pripraviti načrt statistične analize, ki je skladen s protokolom preskušanja in podrobno opisuje pristop k analizi podatkov, razen če je pristop k analizi podatkov dovolj opisan v protokolu.
- (b) Sponzor mora zagotoviti, da se izvaja ustrezen in dokumentiran nadzor kakovosti statističnega programiranja in analize podatkov (npr. za izračune velikosti vzorca, rezultate analize za pregled s strani neodvisnega odbora za spremljanje podatkov, rezultate za poročilo o kliničnem preskušanju, statistično ali centralizirano spremljanje).
- (c) Sponzor mora zagotoviti sledljivost pretvorb in izpeljav podatkov med obdelavo in analizo podatkov.
- (d) Sponzor mora zagotoviti, da so merila za vključitev ali izključitev udeležencev preskušanja iz katerega koli sklopa analize vnaprej določena (npr. v protokolu ali načrtu statistične analize). Razloge za izključitev katerega koli udeleženca (ali določene podatkovne točke) je treba jasno opisati in dokumentirati.
- (e) Odstopanja od načrtovane statistične analize ali spremembe podatkov po tem, ko je bila s preskušanja odstranjena zaslepitev (po potrebi), morajo biti jasno dokumentirana in utemeljena ter se lahko pojavijo le v izjemnih okoliščinah (npr. neskladja podatkov, ki jih je treba rešiti za zanesljivost rezultatov preskušanja). Takšne spremembe podatkov mora odobriti raziskovalec in se odražajo v revizijski sledi. O spremembah podatkov po odstranitvi zaslepitve in o odstopanjih od načrtovanih statističnih analiz je treba poročati v poročilu o kliničnem preskušanju.
- (f) Sponzor mora hraniti dokumentacijo o statističnem programiranju, ki se nanaša na rezultate, vsebovane ali uporabljene v poročilih o rezultatih preskušanja, vključno z izvedenimi dejavnostmi nadzora kakovosti/validacije. Izhodnim podatkom je treba slediti do statističnih programov, jih datirati in časovno žigosati, zaščititi pred kakršnimi koli spremembami ter izvajati nadzor dostopa, da se prepreči neustrezno pregledovanje informacij, ki bi lahko vneslo pristranskost.

3.16.3 Vodenje in hramba dokumentacije

- (a) Sponzor (ali poznejši lastniki podatkov) mora hraniti za sponzorja bistveno dokumentacijo, ki se nanaša na preskušanje, v skladu z veljavnimi predpisi (glejte Dodatek C).
- (b) Sponzor mora raziskovalca/organizacijo in izvajalce storitev po potrebi pisno obvestiti o zahtevah za hrambo bistvene dokumentacije ter raziskovalca/organizacijo in izvajalce storitev pisno obvestiti, ko dokumentacija, povezana s preskušanjem, ni več potrebna v skladu z veljavnimi predpisi.
- (c) Sponzor mora ustreznemu organu poročati o vsakem prenosu lastništva bistvene dokumentacije, kot to zahtevajo veljavni predpisi. Sponzor mora raziskovalca obvestiti tudi, če se spremeni sponzorstvo preskušanja.

3.16.4 Dostop do dokumentacije

- (a) Sponzor mora zagotoviti, da je v protokolu ali drugem dokumentiranem sporazumu določeno, da raziskovalec/organizacija zagotovi neposreden dostop do izvirne dokumentacije za spremljanje, revizije, regulativni inšpekcijski pregled in v skladu z veljavnimi predpisi pregled etične komisije, povezan s preskušanjem.
- (b) Sponzor mora zagotoviti, da so udeleženci preskušanja soglašali z neposrednim dostopom do izvirne dokumentacije za namene iz razdelka 3.16.4(a) (glejte razdelek 2.8.10(n)).

3.17 Poročila

3.17.1 Predčasna prekinitve ali začasna ustavitve preskušanja

Če je preskušanje predčasno prekinjeno ali začasno ustavljeno, mora sponzor nemudoma obvestiti raziskovalce/organizacije in regulativne organe o predčasni prekinitvi ali začasni ustavitvi ter o razlogih za predčasno prekinitve ali začasno ustavitve. Sponzor ali raziskovalec/organizacija mora v skladu z veljavnimi predpisi nemudoma obvestiti tudi etično komisijo in ji posredovati razlog za predčasno prekinitve ali začasno ustavitve. Po potrebi mora sponzor raziskovalcu zagotoviti informacije o morebitnem nadaljnjem zdravljenju in nadaljnjem spremljanju udeležencev.

3.17.2 Poročila o kliničnem preskušanju/študiji

- (a) Ne glede na to, ali se preskušanje zaključi ali predčasno prekine ali se izvede vmesna analiza za regulativno predložitev, mora sponzor zagotoviti, da so poročila o kliničnem preskušanju, vključno z vmesnimi poročili, pripravljena in predložena regulativnemu organu, kot zahtevajo veljavni predpisi. Sponzor mora tudi zagotoviti, da poročila o kliničnem preskušanju v vlogah za trženje izpolnjujejo smernice ICH E3 in so v skladu z veljavnimi predpisi. (Opomba: ICH E3 določa, da so v nekaterih primerih lahko sprejemljiva skrajšana poročila o preskušanju.)
- (b) Če je v preskušanje vključen raziskovalec koordinator, je treba razmisliti o tem, da bi bil podpisnik poročila o kliničnem preskušanju (glejte ICH E3).
- (c) Ko je preskušanje razkrito in so ustrezne analize/zaključki dokončani, mora sponzor na splošno v skladu z veljavnimi predpisi:
 - i. javno objaviti rezultate preskušanja;
 - ii. raziskovalcu zagotoviti informacije o zdravljenju, ki so ga prejeli udeleženci pri slepih preskušanjih;
 - iii. raziskovalcem zagotoviti rezultate preskušanja. Če se udeležencem zagotovi povzetek rezultatov preskušanja, mora biti v jeziku, ki ni tehničen, ampak razumljiv laikom, in ni promocijski.

4 UPRAVLJANJE PODATKOV – RAZISKOVALEC IN SPONZOR

Ta razdelek vsebuje smernice za odgovorne deležnike (tj. raziskovalce in sponzorje) o ustreznem upravljanju skladnosti, sledljivosti in varnosti podatkov, kar omogoča natančno poročanje, preverjanje in razlago informacij, povezanih s kliničnim preskušanjem. Ta razdelek je treba brati v povezavi z ustreznimi odgovornostmi raziskovalca in sponzorja, kot so opredeljene v razdelkih 2 in 3, skupaj z ICH E8(R1), ICH E9 in ICH E9(R1).

Kakovost in količina informacij, pridobljenih v kliničnem preskušanju, morata zadostovati za doseganje ciljev preskušanja, zagotavljanje zaupanja v rezultate preskušanja in podporo dobremu odločanju.

Sisteme in postopke, ki pomagajo zagotavljati to kakovost, je treba oblikovati in izvajati na način, ki je sorazmeren s tveganji za udeležence in z zanesljivostjo rezultatov preskušanja.

Naslednji ključni procesi morajo obravnavati celoten življenjski cikel podatkov s poudarkom na kritičnosti podatkov; treba jih je izvajati sorazmerno in ustrezno dokumentirati:

- (a) postopki za zagotavljanje varovanja zaupnosti podatkov udeležencev preskušanja;
- (b) postopki za upravljanje računalniških sistemov, da se zagotovi njihova ustreznost in ustrezna uporaba;
- (c) postopki za zaščito bistvenih elementov kliničnega preskušanja, kot so randomizacija, prilagajanje odmerka in zaslepitev;
- (d) postopki za podporo sprejemanju ključnih odločitev, kot so dokončanje podatkov pred analizo, odstranitev zaslepitve, dodelitev podatkov za analizo, spremembe zasnove kliničnega preskušanja in po potrebi dejavnosti, na primer neodvisni odbor za spremljanje podatkov.

4.1 Zaščitna zaslepitev pri upravljanju podatkov

4.1.1 Ohranjanje skladnosti zaslepitve je pomembno zlasti pri načrtovanju sistemov, upravljanju uporabniških računov, prenosu odgovornosti v zvezi z ravnanjem s podatki in zagotavljanjem dostopa do podatkov na raziskovalnih enotah, prenosu podatkov, pregledu podatkovne zbirke pred načrtovano odstranitvijo zaslepitve in statistično analizo v vseh fazah preskušanja.

4.1.2 Vloge, odgovornosti in postopke za dostop do nezaslepljenih informacij morajo v skladu s protokolom opredeliti in dokumentirati vsi deležniki; te informacije so lahko vključene tudi v načrte upravljanja podatkov in načrte statistične analize ali druge načrte/navodila za posamezno preskušanje ter dokumentacijo o pooblastilih osebja raziskovalne enote. Na primer, pri zaslepljenih preskušanjih osebje sponzorja ali izvajalci storitev, ki so vključeni v izvajanje preskušanja in neposredno ali posredno sodelujejo z osebjem raziskovalne enote, ne bi smeli imeti dostopa do nezaslepljenih informacij, razen če je to upravičeno z zasnovo preskušanja (npr. uporaba nezaslepljenih opazovalcev).

4.1.3 V takih primerih je treba izvesti ustrezne strategije za zmanjšanje tveganja nenamerne odprave zaslepitve osebja raziskovalne enote, kjer je raziskovalec zaslepljen.

4.1.4 Možnost odprave zaslepitve mora biti del ocene tveganja pri zaslepljenem preskušanju. Vsaka načrtovana ali ne-načrtovana odstranitev zaslepitve, vključno z nenamerno ali nujno odstranitvijo, je treba dokumentirati. Vsako nenačrtovano odstranitev je treba oceniti glede njenega vpliva na rezultate preskušanja in po potrebi ukrepati.

4.2 Elementi življenjskega cikla podatkov (*angl. data life cycle elements*)

Vzpostavljeni morajo biti postopki, ki zajemajo celoten življenjski cikel podatkov.

4.2.1 Zajem podatkov

- (a) Kadar se podatki, zajeti na papirju ali v elektronski zdravstveni dokumentaciji, ročno prepišejo v računalniški sistem (npr. orodje za pridobivanje podatkov), je treba pri potrebi po preverjanju podatkov in njegovem obsegu upoštevati kritičnost podatkov.
- (b) Pridobljene podatke iz katerega koli vira, vključno s podatki, neposredno zajetimi v računalniškem sistemu (npr. orodje za pridobivanje podatkov), je treba opremiti z ustreznimi metapodatki.
- (c) Na točki zajemanja podatkov je treba na podlagi tveganja upoštevati, da so samodejni pregledi potrjevanja podatkov za sprožitev poizvedb o podatkih potrebni, njihovo izvajanje pa mora biti nadzorovano in dokumentirano.

4.2.2 Ustrezni metapodatki, vključno z revizijskimi sledmi

Pristop, ki ga odgovorna stranka uporablja za izvajanje, ocenjevanje, dostop, upravljanje in pregledovanje ustreznih metapodatkov, povezanih s podatki višje stopnje kritičnosti, mora vključevati:

- (a) ocenjevanje sistema glede vrst in vsebine razpoložljivih metapodatkov, da se zagotovi, da:
 - i. računalniški sistemi vodijo dnevnike o ustvarjanju uporabniških računov, spremembah uporabniških vlog in dovoljenj ter o dostopu uporabnikov;
 - ii. so sistemi zasnovani tako, da omogočajo spreminjanje podatkov na način, da so začetni vnos podatkov in vse naknadne spremembe ali izbrisi dokumentirani, po potrebi vključno z razlogom za spremembo;
 - iii. sistemi poleg neposrednega vnosa/spremembe podatkov v sistem beležijo in vzdržujejo ukrepe delovnega toka;
- (b) zagotavljanje, da revizijske sledi, poročila in dnevniki niso onemogočeni. Revizijskih sledi se ne sme spreminjati, razen v redkih okoliščinah (npr. ko so osebni podatki udeleženca nenamerno vključeni v podatke) in le, če se o tem vodi dnevnik in utemeljitev;
- (c) zagotavljanje, da so revizijske sledi in dnevniki razumljivi in da jih je mogoče pregledati;
- (d) zagotavljanje nedvoumnega samodejnega zajema datuma in časa vnosa ali prenosa podatkov (npr. koordinirani univerzalni čas (UTC));
- (e) določitev, katere od opredeljenih metapodatkov je treba pregledati in hraniti.

4.2.3 Pregled podatkov in metapodatkov

Vzpostaviti je treba postopke za pregled podatkov o preskušanju, revizijskih sledi in drugih ustreznih metapodatkov. To mora biti načrtovana dejavnost, obseg in narava pa morata temeljiti na tveganju, biti prilagojena posameznemu preskušanju in prilagojena glede na izkušnje med preskušanjem.

4.2.4 Popravki podatkov

Obstajati morajo postopki za odpravo napak v podatkih, ki bi lahko vplivale na zanesljivost rezultatov preskušanja. Popravke je treba pripisati osebi ali računalniškemu sistemu, ki je popravek izvedel, jih utemeljiti in podpreti z izvirno dokumentacijo v času prvotnega vnosa ter ga izvesti pravočasno.

4.2.5 Prenos, izmenjava in migracija podatkov

Vzpostaviti je treba potrjene postopke in/ali druge ustrezne postopke, kot je usklajevanje, da se zagotovi, da elektronski podatki, vključno z ustreznimi metapodatki, ki se prenašajo med računalniškimi sistemi, ohranijo svojo skladnost in zaupnost. Postopek izmenjave/prenosa podatkov ali nadgradnjo/zamenjavo sistema je treba dokumentirati, da se zagotovi sledljivost, po potrebi pa je treba izvesti usklajevanje podatkov, da se prepreči izguba podatkov in nenamerne spremembe.

4.2.6 Dokončanje podatkovnih nizov pred analizo

- (a) Opredeliti je treba podatke zadostne kakovosti za vmesno in končno analizo, kar se doseže z izvajanjem pravočasnih in zanesljivih postopkov za zajemanje, preverjanje, potrjevanje, pregledovanje in odpravljanje napak ter, kjer je mogoče, opustitev, ki pomembno vplivajo na varnost udeleženca preskušanja in/ali zanesljivost rezultatov preskušanja.
- (b) Dejavnosti, ki se izvajajo za dokončanje naborov podatkov pred analizo, je treba potrditi in dokumentirati v skladu z vnaprej določenimi postopki. Te dejavnosti lahko vključujejo usklajevanje vnesenih podatkov in podatkovnih nizov ali usklajevanje ustreznih podatkovnih zbirk, odpravljanje napak v podatkih in, kjer je mogoče, opustitev, medicinsko kodiranje ter zbiranje in obravnavanje vpliva vprašanj neskladnosti, vključno z odstopanji od protokola.
- (c) Pridobivanje podatkov in določanje naborov za analizo podatkov morata potekati v skladu z načrtovano statistično analizo in morata biti dokumentirana.

4.2.7 Hramba in dostop

Podatke o preskušanju in ustrezne metapodatke je treba arhivirati na način, ki omogoča njihovo iskanje in branje, ter jih je treba v celotnem obdobju hrambe zaščititi pred nepooblaščenim dostopom in spremembami.

4.2.8 Uničenje

Podatki o preskušanju in metapodatki se lahko trajno uničijo, ko niso več potrebni, kot določajo veljavni predpisi.

4.3 Računalniški sistemi

Kot je opisano v razdelkih 2 in 3, morajo biti odgovornosti sponzorja, raziskovalca in dejavnosti drugih strank v zvezi z računalniškim sistemom, ki se uporablja v kliničnih preskušanjih, jasne in dokumentirane.

Odgovorna oseba mora zagotoviti, da so tisti, ki v njenem imenu razvijajo računalniške sisteme za klinična preskušanja, seznanjeni s predvidenim namenom in predpisi, ki veljajo zanje.

Priporočljivo je, da se pri načrtovanju sistema po potrebi vključijo predstavniki predvidenih skupin udeležencev in zdravstvenih delavcev, da se zagotovi, da so računalniški sistemi primerni za uporabo predvidene skupine uporabnikov.

4.3.1 Postopki za uporabo računalniških sistemov

Vzpostaviti je treba dokumentirane postopke za zagotovitev ustrezne uporabe računalniških sistemov v kliničnih preskušanjih za bistvene dejavnosti, povezane z zbiranjem, obdelavo in upravljanjem podatkov.

4.3.2 Usposabljanje

Odgovorna oseba mora zagotoviti, da so osebe, ki uporabljajo računalniške sisteme, ustrezno usposobljene za njihovo uporabo.

4.3.3 Varnost

- (a) Varnost podatkov in dokumentacije o preskušanju je treba upravljati v celotnem življenjskem ciklu podatkov.
- (b) Odgovorna oseba mora zagotoviti, da se za računalniške sisteme izvajajo in vzdržujejo varnostni nadzori. Ti nadzori morajo vključevati upravljanje uporabnikov in stalne ukrepe za preprečevanje, odkrivanje in/ali ublažitev kršitev varnosti. Upoštevati je treba vidike, kot so zahteve za avtentikacijo uporabnikov in upravljanje gesel, nastavitve požarnega zidu, protivirusna programska oprema, varnostni popravki, spremljanje sistema in preskus vdora.
- (c) Odgovorna oseba mora vzdrževati ustrezno varnostno kopijo podatkov.
- (d) Postopki morajo zajemati naslednje: varnostne ukrepe sistema, varnostno kopiranje podatkov in obnovitev po nesreči, da se prepreči nepooblaščen dostop in izguba podatkov. Takšne ukrepe je treba redno preskušati.

4.3.4 Validacija

- (a) Odgovorna oseba je odgovorna za stanje validacije sistema v njegovem življenjskem ciklu. Pristop k validaciji računalniških sistemov mora temeljiti na oceni tveganja, ki upošteva predvideno uporabo sistema, namen in pomen podatkov, ki se zbirajo, vzdržujejo in hranijo v sistemu, ter možnost, da sistem vpliva na dobro počutje, pravice in varnost udeležencev preskušanja ter zanesljivost rezultatov preskušanja.
- (b) Validacija mora pokazati, da je sistem skladen z določenimi zahtevami glede skladnosti, točnosti in zanesljivosti ter da je njegovo delovanje v skladu z njegovim predvidenim namenom.
- (c) Sisteme je treba pred uporabo ustrezno validirati. Poznejše spremembe sistema je treba potrditi na podlagi tveganja, pri čemer je treba upoštevati predhodno zbrane in nove podatke v skladu s postopki za nadzor sprememb.

- (d) Za zagotovitev, da računalniški sistemi ostanejo v validiranem stanju ves čas življenjskega cikla sistema, je lahko primerno občasno pregledovanje.
- (e) Potrditi je treba tako standardne funkcionalnosti sistema kot tudi konfiguracije in prilagoditve za posamezne protokole, vključno s samodejnimi pregledi vnosa podatkov in izračuni. Opredeliti in validirati je treba tudi vmesnike med sistemi. Pri sistemih po meri, sistemih, ki so namenjeni konfiguraciji, ali sistemih, pri katerih spremembe niso potrebne, so lahko potrebne različne stopnje validacije.
- (f) Po potrebi morajo postopki validiranja (do razgradnje) zajemati naslednje: načrtovanje sistema, sistemске zahteve, preskušanje funkcionalnosti, konfiguracijo, izdajo, nastavitev, namestitev in nadzor sprememb.
- (g) Odgovorna oseba mora zagotoviti, da so računalniški sistemi validirani kot primerni za uporabo v preskušanju, vključno s tistimi, ki so jih razvile druge osebe. Zagotoviti mora, da se dokumentacija o validaciji vodi in hrani.
- (h) Validacija mora na splošno vključevati opredelitev zahtev in specifikacij za sistem ter njihovo preskušanje skupaj s pripadajočo dokumentacijo, da se zagotovi ustreznost sistema za uporabo v preskušanju, zlasti za kritične funkcije, kot so randomizacija, odmerjanje, titriranje in zmanjševanje odmerkov ter zbiranje podatkov o mejnikih.
- (i) Morebitna nerešena vprašanja je treba utemeljiti in po potrebi tveganja, ugotovljena zaradi takih vprašanj, obravnavati s strategijami za ublažitev pred in/ali med nadaljnjo uporabo sistema.

4.3.5 Izdaja sistema

Sistemi za posamezno preskušanje (vključno s posodobitvami, ki izhajajo iz sprememb protokola) se lahko za posamezne raziskovalne enote uvedejo, izdajo ali aktivirajo šele po prejemu vseh potrebnih odobritev za klinično preskušanje, ki se nanašajo na to raziskovalno enoto.

4.3.6 Okvara sistema

Vzpostaviti je treba postopke za nepredvidljive razmere, da se prepreči izguba ali pomanjkanje dostopa do podatkov, ki so bistveni za varnost udeležencev, odločitve o preskušanju ali rezultate preskušanja.

4.3.7 Tehnična podpora

- (a) Po potrebi morajo biti vzpostavljeni mehanizmi (npr. podpora službe za pomoč uporabnikom) za dokumentiranje, ocenjevanje in upravljanje težav z računalniškimi sistemi (npr. take, ki jih sprožijo uporabniki), prav tako pa je treba redno pregledovati te nakopičene težave, da se ugotovi tiste, ki se ponavljajo in/ali so sistemске.
- (b) Pomanjkljivosti in težave je treba reševati glede na njihovo kritičnost. Vprašanja z visoko kritičnostjo je treba rešiti pravočasno.

4.3.8 Upravljanje uporabnikov

- (a) Nadzor dostopa je sestavni del računalniških sistemov, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih, da se dostop do sistema omeji na pooblaščne uporabnike in zagotovi pripisljivost posamezniku. Varnostne ukrepe je treba izbrati tako, da se z njimi doseže predvidena varnost.
- (b) Vzpostavljeni morajo biti postopki, ki zagotavljajo, da so dovoljenja za uporabniški dostop ustrezno dodeljena na podlagi uporabnikovih dolžnosti in funkcij, ureditve zaslepitve in organizacije, ki ji uporabniki pripadajo. Dovoljenja za dostop je treba preklicati, ko niso več potrebna. Vzpostavljen mora biti postopek, ki zagotavlja, da se dostop uporabnikov ter dodeljene vloge in dovoljenja po potrebi redno pregledujejo.
- (c) Pooblaščeni uporabniki in dovoljenja za dostop morajo biti jasno dokumentirani, vzdrževani in shranjeni. Ta dokumentacija mora vključevati vse posodobitve vlog uporabnika, dovoljenja za dostop in čas dodelitve dovoljenja za dostop (npr. časovni žig).

III. DODATKI

A DODATEK A: BROŠURA ZA RAZISKOVALCA

A.1 Uvod

Brošura za raziskovalca je zbirka kliničnih in nekliničnih podatkov o preskušanem izdelku,³ ki so pomembni za študijo zdravila na človeških udeležencih. Njen namen je raziskovalcem in drugim udeležencem v preskušanju zagotoviti informacije za lažje razumevanje razlogov za številne ključne značilnosti protokola, kot so odmerki, pogostost/interval odmerjanja, metode dajanja in postopki spremljanja varnosti, ter za njihovo skladnost z njimi.

A.1.1 Razvoj brošure za raziskovalca

Na splošno je sponzor odgovoren za zagotovitev, da se razvije posodobljena brošura za raziskovalca. V primeru preskušanja, ki ga je začel raziskovalec, mora sponzor-raziskovalec ugotoviti, ali je brošura na voljo pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Če preskušani izdelek zagotovi sponzor-raziskovalec, mora potrebne informacije zagotoviti osebu raziskovalne enote. Če regulativni organi to dovolijo, so lahko trenutne znanstvene informacije, kot je osnovna brošura z informacijami o izdelku (npr. navodilo za uporabo s povzetkom glavnih značilnosti izdelka ali etiketa), ustrezna alternativa, če vključuje trenutne, celovite in podrobne informacije o vseh vidikih preskušane izdelka, ki so lahko pomembni za raziskovalca. Če se odobreni medicinski izdelek preučuje za novo uporabo (novo indikacijo), je treba za to novo uporabo pripraviti poseben informativni memorandum, razen če obstaja utemeljitev za samo en informativni memorandum. Brošuro za raziskovalca je treba pregledati vsaj enkrat letno in jo po potrebi spremeniti v skladu z dokumentiranimi postopki sponzorja. Glede na stopnjo razvoja in pridobivanje ustreznih novih informacij je lahko primerno pogostejše revidiranje. Ustrezne nove informacije so lahko tako pomembne, da jih je treba sporočiti raziskovalcem in po možnosti institucionalnim nadzornim svetom/neodvisni etični komisiji in/ali regulativnim organom, preden se vključijo v revidirano brošuro za raziskovalca.

A.1.2 Referenčne varnostne informacije ter ocena tveganja in koristi

Referenčne varnostne informacije, ki jih vsebuje brošura za raziskovalca, so pomembna referenčna točka za hitro poročanje o domnevnih nepričakovanih resnih neželenih učinkih v kliničnem preskušanju. Te referenčne varnostne informacije morajo vključevati seznam neželenih učinkov, vključno z informacijami o njihovi pogostosti in naravi. Ta seznam je treba uporabiti za določitev pričakovanosti domnevnega resnega neželenega učinka in posledično, ali je treba poročanje pospešiti v skladu z veljavnimi predpisi (glejte razdelek 3.13.2(c)).

Brošura za raziskovalca zagotavlja tudi vpogled v klinično upravljanje udeležencev med kliničnim preskušanjem. Informacije morajo biti predstavljene v jedrnatih, preprosti, objektivni, uravnoteženi in nepromocijski obliki, ki zdravniku ali potencialnemu raziskovalcu omogoča, da jih razume in sam nepristransko oceni ustreznost predlaganega preskušanja z vidika razmerja med tveganjem in koristjo. Zato mora biti pri oblikovanju brošure za raziskovalca vključena medicinsko usposobljena oseba, vsebino brošure za raziskovalca pa mora odobriti stroka, ki je pripravila opisane podatke.

A.2 Splošni dejavniki

Ti dejavniki določajo minimalne informacije, ki jih je treba vključiti v brošuro za raziskovalca. Pričakovano je, da se bosta vrsta in obseg razpoložljivih informacij razlikovala glede na stopnjo razvoja preskušane izdelka.

Brošura za raziskovalca mora vsebovati naslednje:

A.2.1 Naslovna stran

V njej je treba navesti ime sponzorja, identiteto vsakega preskušane izdelka (tj. številko raziskave, kemijsko ali odobreno generično ime in komercialno ime, kadar je to zakonsko dovoljeno in sponzor to želi) ter datum izdaje. Predlagano je tudi, da se navede številka izdaje ter sklic na številko in datum izdaje, ki

³ V tej smernici je treba izraz preskušani izdelki obravnavati kot sopomenko za zdravila, medicinske izdelke, cepiva in biološke izdelke.

jo nadomešča, skupaj s presečnim datumom za vključitev podatkov v različico. Po potrebi se lahko vključi stran s podpisom.

A.2.2 Izjava o zaupnosti

Sponzor lahko vključi izjavo, ki raziskovalcu in drugim prejemnikom naroča, naj z brošuro za raziskovalca ravnajo kot z zaupnim dokumentom, ki je namenjen izključno informiranju in uporabi raziskovalca/organizacije, osebja raziskovalne enote, regulativnih organov in etične komisije.

A.3 Vsebina brošure za raziskovalca

Brošura za raziskovalca mora vsebovati naslednje razdelke, pri čemer morajo biti na koncu vsakega razdelka po potrebi navedeni viri (publikacije ali poročila):

A.3.1 Kazalo vsebine

A.3.2 Povzetek

Navesti je treba kratek povzetek (po možnosti na največ dveh straneh), v katerem so poudarjene pomembne fizikalne, kemijske, farmacevtske, farmakološke, toksikološke, farmakokinetične, presnovne in klinične informacije, ki so na voljo in so pomembne za fazo kliničnega razvoja preskušane izdelka.

A.3.3 Uvod

Predložiti je treba kratko uvodno izjavo, ki vsebuje kemijsko ime (ter generično in komercialno ime izdelka v preskušanju, ko je odobreno); vse aktivne sestavine; farmakološki razred izdelka v preskušanju in njegov pričakovani položaj v tem razredu (npr. prednosti); utemeljitev za izvajanje raziskav z izdelkom v preskušanju; ter predvidene profilaktične, terapijske ali diagnostične indikacije. Na koncu je treba v uvodni izjavi navesti splošni pristop, ki ga je treba upoštevati pri ocenjevanju preskušane izdelka.

A.3.4 Fizikalne, kemijske in farmacevtske lastnosti ter formulacija

Navesti je treba opis preskušane snovi (vključno s kemijsko in/ali strukturno formulo) in kratek povzetek ustreznih fizikalnih, kemijskih in farmacevtskih lastnosti.

Da bi lahko med preskušanjem sprejeli ustrezne varnostne ukrepe, je treba navesti opis formulacij, ki se bodo uporabljale, vključno s pomožnimi snovmi, in jih utemeljiti, če so klinično pomembne. Navesti je treba tudi navodila za shranjevanje in ravnanje z obliko izdelka.

Navesti je treba vse strukturne podobnosti z drugimi znanimi spojinami.

A.3.5 Neklinične študije

Uvod

Rezultate vseh ustreznih nekliničnih farmakoloških, toksikoloških, farmakokinetičnih in presnovnih študij preskušane izdelka je treba navesti v obliki povzetka. Ta povzetek mora obravnavati uporabljeno metodologijo, rezultate in razpravo o pomembnosti ugotovitev za preskušani izdelek ter morebitne neugodne in nenamerne učinke pri ljudeh.

Zagotovljene informacije lahko po potrebi vključujejo naslednje, če so znane ali na voljo:

- preskušene vrste;
- število in spol živali v vsaki skupini;
- enotni odmerek (npr. miligram/kilogram (mg/kg));
- interval med odmerki;
- način dajanja;
- trajanje odmerjanja;

- informacije o sistemski distribuciji;
- trajanje spremljanja po izpostavljenosti;
- rezultati, vključno z naslednjimi vidiki:
 - narava in pogostost farmakoloških ali toksičnih učinkov,
 - resnost ali intenzivnost farmakoloških ali toksičnih učinkov,
 - čas do nastopa učinkov,
 - povratnost učinkov,
 - trajanje učinkov,
 - odziv na odmere.

Kadarkoli je to mogoče, je treba za večjo jasnost predstavitve uporabiti tabelarno obliko/sezname.

V naslednjih razdelkih je treba obravnavati najpomembnejše ugotovitve študij, vključno z odzivnostjo opazovanih učinkov na odmere, pomembnostjo za ljudi in vsemi vidiki, ki jih je treba preučiti na ljudeh. Po potrebi je treba primerjati ugotovitve o učinkovitem in nestrupenem odmerku pri isti vrsti živali (tj. obravnavati je treba terapevtski indeks). Obravnavati je treba pomen teh informacij za predlagano odmerjanje pri ljudeh. Če je mogoče, je treba primerjave opraviti v smislu ravni v krvi/tkivu ali ekvivalentnega odmerka pri človeku in ne na podlagi mg/kg.

(a) Neklinična farmakologija

Vključiti je treba povzetek farmakoloških vidikov preskušane izdelka in po potrebi njegovih pomembnih metabolitov, ki so jih preučevali na živalih. Takšen povzetek mora vključevati študije, ki ocenjujejo potencialno terapevtsko aktivnost (npr. modele učinkovitosti, vezavo na receptorje in specifičnost), ter študije, ki ocenjujejo varnost (npr. posebne študije za oceno farmakoloških učinkov, ki niso predvideni terapevtski učinki).

(b) Farmakokinetika in presnova izdelkov pri živalih

Navesti je treba povzetek farmakokinetike ter biološke preobrazbe in razporeditve preskušane izdelka pri vseh preučevanih vrstah. Razprava o ugotovitvah mora obravnavati absorpcijo ter lokalno in sistemsko biološko uporabnost preskušane izdelka in njegovih metabolitov ter njihovo povezavo s farmakološkimi in toksikološkimi ugotovitvami pri živalskih vrstah.

(c) Toksikologija

Povzetek toksikoloških učinkov, ugotovljenih v ustreznih študijah, opravljenih na različnih živalskih vrstah, je treba po potrebi opisati pod naslednjimi naslovi:

- enotna toksičnost,
- toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih,
- genotoksičnost,
- rakotvornost,
- toksičnost za razmnoževanje in razvoj,
- lokalna toleranca,
- druge študije toksičnosti.

A.3.6 Učinki pri ljudeh

Uvod

Zagotoviti je treba temeljito razpravo o znanih učinkih preskušane izdelka pri ljudeh, vključno z informacijami o farmakokinetiki, presnovi, farmakodinamiki, odzivu na odmere, varnosti, učinkovitosti in drugih farmakoloških dejavnostih. Če je mogoče, je treba navesti povzetek vsakega zaključenega kliničnega preskušanja in preskušanj v teku, pri katerih so na voljo vmesni rezultati, ki so lahko podlaga za oceno varnosti. Navesti je treba tudi informacije o rezultatih kakršne koli uporabe preskušane izdelka, ki niso iz kliničnih preskušanj, na primer iz izkušenj med trženjem.

(a) Farmakokinetika in presnova izdelkov pri ljudeh

Predstaviti je treba povzetek informacij o farmakokinetiki preskušane izdelka, vključno z naslednjimi, če so na voljo:

- farmakokinetika (po potrebi vključno s presnovo in absorpcijo, vezavo na beljakovine v plazmi, porazdelitvijo in izločanjem);
- biološka uporabnost preskušane izdelka (absolutna, če je mogoče, in/ali relativna) z uporabo referenčne farmacevtske oblike;
- podskupine prebivalstva (npr. spol, starost in oslabiljeno delovanje organov);
- interakcije (npr. interakcije med izdelki in učinki živil);
- drugi farmakokinetični podatki (npr. rezultati populacijskih študij, izvedenih v okviru kliničnih preskušanj).

(b) Varnost in učinkovitost

Navesti je treba povzetek informacij o varnosti preskušane izdelka (po potrebi vključno z metaboliti), farmakodinamiki, učinkovitosti in odzivnosti na odmere, ki so bili pridobljeni v predhodnih preskušanjih na ljudeh (zdravih prostovoljcih in/ali obolelih). Obravnavati je treba posledice teh informacij. V primerih, ko je bilo zaključenih več kliničnih preskušanj, lahko uporaba povzetkov varnosti in učinkovitosti v več preskušanjih po indikacijah v podskupinah zagotovi jasno predstavitev podatkov. Koristni so tabelarični povzetki neželenih učinkov zdravil, vključno z informacijami o njihovi pogostosti in naravi za vsa klinična preskušanja (vključno s tistimi za vse preučevane indikacije). Obravnavati je treba pomembne razlike v vzorcih/pojavnosti neželenih učinkov zdravil med indikacijami ali podskupinami.

V informativnem poročilu je treba opisati možna tveganja in neželene učinke zdravil, ki jih je mogoče pričakovati na podlagi predhodnih izkušenj s preskušanim izdelkom in sorodnimi izdelki. Navesti je treba tudi opis previdnostnih ukrepov ali posebnega spremljanja, ki ga je treba izvajati v okviru preskušane uporabe izdelka.

(c) Izkušnje na področju trženja

V brošuri za raziskovalca je treba navesti države, v katerih je bil preskušani izdelek tržen ali odobren. Povzeti je treba vse pomembne informacije, ki izhajajo iz uporabe na trgu (npr. formulacije, odmerki, načini dajanja, neželeni učinki zdravil). V poročilu o raziskavi je treba navesti tudi vse države, v katerih preskušani izdelek ni bil odobren/registriran za promet ali je bil umaknjen iz prometa/registracije.

A.3.7 Povzetek podatkov in smernic

Ta razdelek mora vsebovati splošno razpravo o nekliničnih in kliničnih podatkih ter povzemati informacije iz različnih virov o različnih vidikih preskušane izdelka, kadar je to mogoče. Na ta način se lahko raziskovalcu zagotovi najbolj informativna razlaga razpoložljivih podatkov in ocena posledic informacij za prihodnja klinična preskušanja.

Po potrebi je treba obravnavati objavljena poročila o sorodnih izdelkih. To lahko raziskovalcu pomaga predvideti neželene učinke zdravil ali druge težave v kliničnih preskušanjih.

Splošni cilj tega razdelka je raziskovalcu zagotoviti jasno razumevanje možnih tveganj in neželenih učinkov ter posebnih preskusov, opazovanj in previdnostnih ukrepov, ki so morda potrebni za klinično preskušanje. To razumevanje mora temeljiti na razpoložljivih fizikalnih, kemijskih, farmacevtskih, farmakoloških, toksikoloških in kliničnih informacijah o preskušnem izdelku. Kliničnemu raziskovalcu je treba zagotoviti tudi navodila za prepoznavanje in zdravljenje morebitnega prevelikega odmerjanja in neželenih učinkov zdravil, ki temeljijo na predhodnih kliničnih in nekliničnih izkušnjah ter na farmakologiji preskušane izdelka.

B DODATEK B: PROTOKOL KLINIČNEGA PRESKUŠANJA IN SPREMEMBE PROTOKOLA

Klinična preskušanja je treba opisati v jasnem, jedrnatem in operativno izvedljivem protokolu. Protokol mora biti zasnovan tako, da se čim bolj zmanjša nepotrebna zapletenost in zmanjša ali odpravi pomembna tveganja za pravice, varnost in dobro počutje udeležencev preskušanja ter zanesljivost podatkov.

Postopki priprave protokola morajo po potrebi vključevati prispevke ustreznih zainteresiranih strani. Zaradi vključitve prilagodljivosti v protokol, na primer zaradi vključitve sprejemljivih razponov za določene določbe protokola, se lahko zmanjša število odstopanj ali v nekaterih primerih zahteva spremembo protokola. Taka prilagodljivost ne sme negativno vplivati na varnost udeležencev ali znanstveno veljavnost preskušanja. Za dodatne informacije glejte 'Splošni vidiki kliničnih študij ICH E8(R1)', 'Statistična načela za klinična preskušanja ICH E9' in 'Dodatek o ocenah in analizi občutljivosti v kliničnih preskušanjih k smernici o statističnih načelih za klinična preskušanja ICH E9(R1)'.

Vsebina protokola preskušanja mora na splošno vključevati naslednje teme, ki se lahko razlikujejo glede na zasnovo preskušanja. Informacije, specifične za raziskovalno enoto, so lahko navedene na ločenih straneh protokola ali obravnavane v ločenem sporazumu, nekatere od spodaj navedenih informacij pa so lahko vsebovane v drugih dokumentih, na katere se sklicuje protokol, kot je na primer brošura za raziskovalca.

B.1 Splošne informacije

B.1.1 Naslov protokola, enotna identifikacijska številka protokola in datum. Na vseh spremembah je treba navesti tudi številko in datum spremembe.

B.1.2 Ime in naslov sponzorja.

B.1.3 Ime in naziv osebe, pooblaščen za podpis protokola in spremembe protokola na strani sponzorja.

B.2 Osnovne informacije

B.2.1 Ime in opis preskušane izdelka.

B.2.2 Povzetek ugotovitev iz nekliničnih študij, ki bi lahko bile klinično pomembne, in iz kliničnih preskušanj, ki so pomembna za preskušanje.

B.2.3 Povzetek znanih in morebitnih tveganj ter koristi za udeležence, če obstajajo.

B.2.4 Opis in utemeljitev načina dajanja, odmerjanja, režima odmerjanja in obdobja zdravljenja.

B.2.5 Izjava, da bo preskušanje potekalo v skladu s protokolom, dobro klinično prakso in veljavnimi predpisi.

B.2.6 Opis preučevane populacije.

B.2.7 Sklicevanje na literaturo in podatke, ki so pomembni za preskušanje in zagotavljajo osnovne informacije za preskušanje.

B.3 Cilji preskušanja in namen

Jasen opis znanstvenih ciljev in namena preskušanja. Informacije o predvidenih izidih, če so opredeljeni (glejte ICH E9(R1)).

B.4 Zasnova preskušanja

B.4.1 Znanstvena skladnost preskušanja in zanesljivost rezultatov preskušanja sta v veliki meri odvisni od zasnove preskušanja. Opis načrta preskušanja mora vključevati naslednje:

B.4.2 Posebna navedba primarnih mejnikov in morebitnih sekundarnih mejnikov, ki bodo merjeni med preskušanjem.

B.4.3 Opis vrste in zasnove preskušanja, ki ga je treba izvesti (npr. z dvojno zaslepitvijo, placebom, vzporedno zasnovo, prilagodljivo zasnovo, zasnovo platforme/dežnika/košarice, preskušanja z decentraliziranimi elementi), ter shematski prikaz zasnove preskušanja, postopkov in faz.

B.4.4 Opis ukrepov za zmanjšanje/izogibanje pristranskosti, vključno z:

(a) randomizacijo (angl. randomisation),

(b) zaslepitvijo (angl. blinded).

- B.4.5 Opis preskušane izdelka ter odmerjanje in režim odmerjanja preskušane izdelka, vključno z opisom oblike odmerka, pakiranja in označevanja.
- B.4.6 Navodila za pripravo (npr. rekonstitucijo) in po potrebi dajanje, razen če so opisana drugje.
- B.4.7 Opis urnika dogodkov (npr. obiski v preskušanju, intervencije in ocenjevanje).
- B.4.8 Pričakovano trajanje udeležbe udeleženca v preskušanju ter opis zaporedja in trajanja vseh obdobj preskušanja, vključno z morebitnim nadaljnjim spremljanjem.
- B.4.9 Opis »pravil za ustavitev« ali »meril za prekinitev« in »prilagoditev odmerka« ali »prekinitev odmerka« za posamezne udeležence, dele preskušanja ali celotno preskušanje.
- B.4.10 Postopki odgovornosti za preskušani izdelek, vključno s placebom in morebitnim drugim primerjalnim zdravilom.
- B.4.11 Vzpostavitev kodiranja za randomizacijo zdravljenja in postopki za dekodiranje.

B.5 Izbira udeležencev

- B.5.1 Merila za vključitev udeležencev.
- B.5.2 Merila za izključitev udeležencev.
- B.5.3 Mehanizem za predhodni pregled (po potrebi) in presejanje udeležencev (*angl. screening*).

B.6 Prekinitev intervencije v preskušanju in umik udeleženca iz preskušanja (*angl. Discontinuation of trial intervention and participant withdrawal from trial*)

Raziskovalec se lahko odloči, da udeleženca izključi iz preskušanja. Tudi udeleženec se lahko odloči, da se umakne iz preskušanja ali preneha z zdravljenjem s preskušanim izdelkom (glejte razdelke 2.8.10(l), 2.8.10(m) in 2.9.1). V protokolu je treba navesti:

- (a) kdaj in kako izključiti udeležence iz preskušanja/zdravljenja s preskušanim izdelkom;
- (b) vrsta in časovni razpored zbiranja podatkov za umaknjene/izključene udeležence, vključno s postopkom obdelave podatkov v skladu z veljavnimi predpisi;
- (c) ali in kako je treba nadomestiti udeležence;
- (d) nadaljnje spremljanje (*angl. follow-up*) udeležencev, ki so prenehali uporabljati preskušani izdelek.

B.7 Zdravljenje in intervencije za udeležence

- B.7.1 Zdravljenje, ki se bo dajalo, vključno z imenom vseh izdelkov, odmerkom, načrtom odmerjanja, merili za prilagoditev odmerka, načinom dajanja in obdobjem zdravljenja, vključno z obdobjem spremljanja za udeležence za vsako zdravljenje s preskušanim izdelkom oziroma skupino preskušane zdravljenja oziroma raven preskušanja.
- B.7.2 Dovoljena zdravila in zdravila (vključno s sočasnimi in reševalnimi zdravili), ki niso dovoljena pred in/ali med preskušanjem.
- B.7.3 Strategije za spremljanje udeleženčeve zavezanosti zdravljenju.

B.8 Ocena učinkovitosti (*angl. assessment of efficacy*)

- B.8.1 Specifikacija parametrov učinkovitosti (po potrebi).
- B.8.2 Metode in časovni razpored za ocenjevanje, beleženje in analizo parametrov učinkovitosti. Če se za ocenjevanje podatkov o učinkovitosti uporabljajo odbori, povezani s preskušanjem (npr. neodvisni odbor za spremljanje podatkov / odbor za presojo), je treba postopke, časovni razpored in dejavnosti teh odborov opisati v protokolu ali ločenem dokumentu.

B.9 Ocena varnosti (*angl. assessment of safety*)

- B.9.1 Specifikacija varnostnih parametrov.

- B.9.2 Metode, obseg in časovni razpored beleženja in ocenjevanja varnostnih parametrov. Če se za ocenjevanje varnostnih podatkov uporabljajo odbori, povezani s preskušanjem (npr. neodvisni odbor za spremljanje podatkov), je treba postopke, časovni razpored in dejavnosti opisati v protokolu ali ločenem dokumentu.
- B.9.3 Postopki za pridobivanje poročil o neželenih dogodkih ter za beleženje in poročanje o njih.
- B.9.4 Vrsta in trajanje spremljanja udeležencev po neželenih dogodkih in drugih dogodkih, kot je nosečnost.
- B.10 Statistični vidiki**
- B.10.1 Opis statističnih metod, ki se bodo uporabljale, vključno s časom in namenom morebitnih načrtovanih vmesnih analiz ter statističnimi merili za prekinitev preskušanja.
- B.10.2 Načrtovano število udeležencev in razlog za izbiro velikosti vzorca, vključno z razmislekom o moči preskušanja ali izračunom moči preskušanja in klinično utemeljitvijo.
- B.10.3 Raven pomembnosti, ki se uporabi, ali prag za uspeh pri posteriorni verjetnosti pri Bayesijskem sklepanju.
- B.10.4 Izbor udeležencev, ki bodo vključeni v načrtovane analize, opis statističnih metod, ki bodo uporabljene, in postopki za obravnavo vmesnih dogodkov ter upoštevanje manjkajočih, neuporabljenih in lažnih podatkov. Ti morajo biti usklajeni s ciljnimi ocenami, če so opredeljene (glejte ICH E9(R1)).
- B.10.5 Izjava, da bodo vsa odstopanja od načrta statistične analize opisana in utemeljena v poročilu o kliničnem preskušanju.
- B.11 Neposreden dostop do izvirne dokumentacije** (*angl. source records*)
Sponzor mora zagotoviti, da je v protokolu ali drugem dokumentiranem sporazumu določeno, da bodo raziskovalec/organizacija/izvajalci storitev v povezavi s preskušanjem dovolili spremljanje, revizije, regulativne inšpekcijske preglede in v skladu z veljavnimi predpisi pregled s strani institucionalnega odbora za pregled oziroma neodvisne etične komisije ter omogočili neposreden dostop do izvirne dokumentacije.
- B.12 Nadzor kakovosti in zagotavljanje kakovosti** (*angl. quality control and quality assurance*)
- B.12.1 Opis ugotovljenih kritičnih dejavnikov kakovosti, povezanih tveganj in strategij za zmanjšanje tveganja v preskušanju, razen če so dokumentirani drugje.
- B.12.2 Povzetek pristopov spremljanja, ki so del postopka nadzora kakovosti kliničnega preskušanja.
- B.12.3 Opis postopka za ravnanje v primeru neskladnosti s protokolom ali načeli dobre klinične prakse.
- B.13 Etika**
Opis etičnih vidikov v zvezi s preskušanjem.
- B.14 Ravnanje s podatki in vodenje dokumentacije**
- B.14.1 Opredelitev podatkov, ki jih je treba zbrati, in metode njihovega zbiranja. Po potrebi je treba dodatne podrobnosti vključiti v dokument, povezan s kliničnim preskušanjem.
- B.14.2 Opredelitev podatkov, ki se zapišejo neposredno v orodja za zajem podatkov (tj. brez predhodnega pisnega ali elektronskega zapisa podatkov) in se štejejo za izvirno dokumentacijo.
- B.14.3 Izjava, da je treba dokumentacijo hraniti v skladu z veljavnimi predpisi.
- B.15 Financiranje in zavarovanje**
Financiranje in zavarovanje, če nista obravnavana v ločenem sporazumu.
- B.16 Politika objavljanja**
Politika objavljanja, če ni obravnavana v ločenem sporazumu.

- C DODATEK. BISTVENA DOKUMENTACIJA (ANGL. ESSENTIAL RECORDS) ZA IZVAJANJE KLINIČNEGA PRESKUŠANJA**
- C.1 Uvod**
- C.1.1 Pred izvajanjem kliničnega preskušanja in med njim se ustvari obsežna dokumentacija. Narava in obseg te dokumentacije, ki se ustvarja in hrani, sta odvisna od zasnove preskušanja, njegovega izvajanja, uporabe pristopov, sorazmernih s tveganjem, ter od pomembnosti in ustreznosti te dokumentacije za preskušanje.
- C.1.2 Določitev, katera dokumentacija je bistvena, bo temeljila na upoštevanju navodil iz tega dodatka.
- C.1.3 Bistvena dokumentacija omogoča in prispeva k oceni izvedbe preskušanja glede na to, kako raziskovalec in sponzor upoštevata načela dobre klinične prakse in veljavne predpise, ter glede na zanesljivost pridobljenih rezultatov. Bistvena dokumentacija se uporablja kot del nadzora raziskovalca in sponzorja (vključno s spremljanjem) preskušanja. To dokumentacijo se uporablja med neodvisnim revizijskim nadzorom s strani sponzorjevega pooblaščenca in med inšpekcijskimi pregledi regulativnih organov za oceno izvajanja preskušanja in zanesljivosti rezultatov preskušanja. Določeno bistveno dokumentacijo lahko pregleda tudi etična komisija v skladu z veljavnimi predpisi. Raziskovalec/organizacija mora imeti dostop do bistvene dokumentacije, ki jo je ustvaril pred izvajanjem preskušanja in med njim, in možnost, da jo hrani v skladu z veljavnimi predpisi.
- C.2 Upravljanje bistvene dokumentacije**
- C.2.1 Dokumentacija mora biti prepoznavna in nadzorovana po različicah (po potrebi) ter mora vključevati avtorje, recenzente in odobritelje, po potrebi skupaj z datumom in podpisom (elektronskim ali fizičnim).
- C.2.2 Za dejavnosti, ki jih sponzor oziroma raziskovalec/organizacija dodeli izvajalcem storitev, je treba poskrbeti za dostop do bistvene dokumentacije in njeno upravljanje med preskušanjem ter za njeno hrambo po zaključku preskušanja.
- C.2.3 To bistveno dokumentacijo je treba hraniti v zbirkah (arhivih) ali do nje dostopati prek zbirk (arhivov), ki jih sponzor in raziskovalec/organizacija uporabljata za hranjenje svoje dokumentacije. Te zbirke se lahko imenujejo glavna datoteka preskušanja (*angl. trail master file, TMF*). Zbirka dokumentacije, ki jo uporablja raziskovalec/organizacija, se lahko imenuje tudi datoteka raziskovalne enote (*angl. investigator site folder, ISF*).
- C.2.4 Sponzor in raziskovalec/organizacija morata voditi dokumentacijo o tem, kje se nahaja bistvena dokumentacija, vključno z izvirno dokumentacijo. Sistem shranjevanja, ki se uporablja med preskušanjem in za arhiviranje (ne glede na vrsto uporabljenega medija), mora zagotavljati ustrezno identifikacijo, zgodovino različic, iskanje in dostop do dokumentacije o preskušanju.
- C.2.5 Sponzor in raziskovalec/organizacija morata zagotoviti pravočasno zbiranje in arhiviranje bistvene dokumentacije, kar lahko močno pripomore k uspešnemu vodenju preskušanja. Določena bistvena dokumentacija mora biti na splošno pripravljena pred začetkom preskušanja in se lahko med preskušanjem naknadno posodablja.
- C.2.6 Sponzor in raziskovalec/organizacija morata hraniti bistveno dokumentacijo na način, ki zagotavlja, da ostane popolna, berljiva in lahko dostopna ter da je na zahtevo regulativnih organov, nadzornikov in revizorjev neposredno na voljo. Spremembe bistvene dokumentacije morajo biti sledljive.
- C.2.7 Sponzor in raziskovalec/organizacija morata zagotoviti hrambo bistvene dokumentacije, ki je potrebna za izpolnjevanje njune odgovornosti. Izvirno dokumentacijo mora na splošno hraniti odgovorna oseba, ki jo je ustvarila.
- C.2.8 Sponzor in raziskovalec/organizacija lahko za izpolnjevanje svojih odgovornosti pri izvajanju preskušanja potrebujejo dostop do ustrezne bistvene dokumentacije drug drugega ali njene kopije pred izvajanjem preskušanja in med njim. Ob koncu preskušanja mora vsaka stranka hraniti svojo bistveno dokumentacijo (glejte razdelka 2.12.11 in 3.16.3(a)). Lokacija dokumentacije se lahko med preskušanjem spreminja glede na naravo dokumentacije. Raziskovalec lahko na primer prek portala, ki ga zagotovi sponzor, dostopa do ustrezne bistvene dokumentacije sponzorja (npr. poročil o domnevnih nepričakovanih resnih neželenih učinkih), to bistveno dokumentacijo pa mora ob koncu preskušanja hraniti raziskovalec/organizacija).

- C.2.9 Kadar se kopija uporablja za trajno nadomestitev izvirnika bistvene dokumentacije, mora izpolnjevati zahteve za overjene kopije.
- C.2.10 Določeno dokumentacijo običajno vodi in hrani samo sponzor (npr. tisto, ki je povezana izključno z dejavnostmi sponzorja, kot je analiza podatkov) ali samo raziskovalec/organizacija (npr. tisto, ki vsebuje zaupne podatke o udeležencih). Določeno dokumentacijo lahko hrani sponzor in/ali raziskovalec/organizacija.
- C.2.11 Skrbno je treba razmisliti o izmenjavi dokumentacije, kadar gre za zaslepitev in kadar za dokumentacijo velja veljavna zakonodaja o varstvu podatkov. Za izmenjavo bistvene dokumentacije z izvajalci storitev glejte razdelek C.2.2.
- C.2.12 Določena bistvena dokumentacija morda ni specifična za preskušanje, ampak je lahko povezana z preskušanim izdelkom, napravami ali postopki in sistemi, vključno z računalniškimi sistemi, ki so vključeni v izvajanje več preskušanj in se hranijo zunaj arhivov za posamezno preskušanje (npr. brošura za raziskovalca, glavni sporazumi o storitvah, standardni operativni postopki, dokumentacija o validaciji).

C.3 Bistvenost dokumentacije o preskušanju

C.3.1 Pri presoji, ali je dokumentacija bistvenega pomena in jo je treba hraniti, je treba upoštevati spodnja merila. Čeprav je takšna ocena pomembna, je ni treba dokumentirati. Za morebitno opredelitev bistvene dokumentacije se lahko uporabi strukturiran vsebinski seznam za hrambo. Bistvena dokumentacija:

- (a) je dokument, ki je predložen regulativnemu organu ali etični komisiji ali ga ta izda, vključno s pripadajočo korespondenco in dokumenti, ki dokumentirajo regulativne odločitve ali odobritve;
- (b) je postopek ali načrt, specifičen za preskušanje;
- (c) je ustrezna korespondenca ali dokumentacija sestankov, povezanih s pomembnimi razpravami in/ali odločitvami v zvezi s preskušanjem, ki so bile sprejete v zvezi z izvajanjem preskušanja in uporabljenimi postopki;
- (d) dokumentira izvajanja ustreznih postopkov preskušanja (npr. kontrolni seznam za zaklepanje podatkovne zbirke, pripravljen z upoštevanjem standardnih operativnih postopkov za upravljanje podatkov (standardnih operativnih postopkov));
- (e) dokumentira dogovore med strankami in dogovore o zavarovanju/odškodnini;
- (f) dokumentira skladnost z zahtevami in morebitnimi pogoji odobritve regulativnega organa ali pozitivnega mnenja etične komisije;
- (g) dokumentira sestave in po potrebi funkcije, korespondence in odločitve vseh odborov, ki sodelujejo pri odobritvi preskušanja ali njegovem izvajanju;
- (h) dokazuje, da je računalniški sistem, namenjen preskušanju, validiran in da je bilo ocenjeno, ali so sistemi, ki niso namenjeni preskušanju (npr. računalniški sistemi za klinično prakso), primerni za predvideno uporabo v preskušanju;
- (i) je dokument, ki ga je pooblastil/podpisal sponzor in/ali raziskovalec kot potrditev pregleda ali odobritve;
- (j) je po potrebi dokumentacija, ki dokazuje podpise/začetnice osebja, ki izvaja pomembne dejavnosti, povezane s preskušanjem; na primer izpolnjevanje orodij za pridobivanje podatkov;
- (k) dokumentira, katere informacije so bile zagotovljene potencialnim udeležencem preskušanja ter da je bilo ustrezno pridobljeno in hranjeno informirano soglasje udeležencev;
- (l) potrjuje, da so sponzorjevo osebje, vključeno v izvajanje preskušanja, in posamezniki, ki v njegovem imenu opravljajo pomembne dejavnosti, povezane s preskušanjem, po izobrazbi, usposabljanju in izkušnjah primerni za opravljanje svojih dejavnosti;
- (m) potrjuje, da so raziskovalec in posamezniki, ki jih je raziskovalec pooblastil za pomembne dejavnosti, povezane s preskušanjem, po izobrazbi, usposabljanju in izkušnjah primerni za izvajanje svojih dejavnosti, zlasti če te dejavnosti niso del njihove običajne vloge;
- (n) vsebuje podatke in ustrezne metapodatke, ki so potrebni za ustrezno oceno izvedbe preskušanja;
- (o) je dokument, povezan z nadzorom sponzorja ali raziskovalca nad varnostjo udeležencev preskušanja med preskušanjem, vključno z izpolnjevanjem zahtev glede poročanja o varnosti med sponzorji in raziskovalci, regulativnimi organi in etično komisijo ter informiranjem udeležencev preskušanja o varnostnih informacijah, če je potrebno;
- (p) potrjuje, da so izvajalci storitev ustrezno usposobljeni za izvajanje dodeljenih dejavnosti;
- (q) potrjuje, da so laboratorijske dejavnosti in drugi preskusi, uporabljeni v preskušanju, primerni za določen namen;

- (r) dokumentira sponzorjev nadzor nad izbiro raziskovalne enote ter spremljanje in revizijo preskušanja (po potrebi) ter zagotavlja informacije o nastalih vprašanjih/neskladnostih in odkritih odstopanjih ter izvajanju korektivnih in preventivnih ukrepov;
 - (s) dokumentira skladnost s protokolom in/ali postopki za upravljanje in statistično analizo podatkov ter pripravo vmesnega in končnega poročila;
 - (t) dokumentira zbiranje, verigo hrambe, obdelavo, analizo in hrambo ali uničenje bioloških vzorcev;
 - (u) zagotavlja ustrezne informacije o preskušnem izdelku in njegovem označevanju;
 - (v) zagotavlja informacije o pošiljanju, shranjevanju, pakiranju, izdajanju, randomizaciji in zaslepitvi preskušane izdelka;
 - (w) po potrebi zagotavlja informacije o sledljivosti in odgovornosti za preskušani izdelek od proizvodnje do izdaje dovoljenja, dajanja udeležencem preskušanja, vrnitve in uničenja ali alternativne odstranitve;
 - (x) zagotavlja informacije o identiteti in kakovosti preskušane izdelka v preskušanju;
 - (y) dokumentira postopke in dejavnosti, povezane z odstranjevanjem zaslepitve;
 - (z) dokumentira postopek pridobivanja, predhodnega preverjanja in soglašanja udeležencev preskušanja ter po potrebi njihovo identiteto in datum vključitve v preskušanje;
- (aa) dokumentira obstoj udeležencev preskušanja in utemeljuje skladnost zbranih podatkov preskušanja. Vključuje izvirno dokumentacijo, povezano s preskušanjem ter zdravljenjem in zgodovino udeležencev preskušanja;
 - (bb) opredeljuje postopke/prakso, ki se uporabljajo v primeru kršitve varnosti, da se zaščitijo pravice, varnost in dobro počutje udeležencev ter skladnost podatkov.

C.3.2 Ob uporabi meril iz razdelka C.3.1 je dokumentacija o preskušanju, ki se šteje za bistveno, navedena v preglednici bistvene dokumentacije, ki jo je treba hraniti, ko je ustvarjena. Ta preglednica ni zaprt seznam, zato lahko sponzor ali raziskovalec za bistveno šteje tudi drugo dokumentacijo o preskušanju.

C.3.3 Pri določeni dokumentaciji o preskušanju iz preglednice bistvene dokumentacije je njena prisotnost in narava odvisna od zasnove preskušanja, izvajanja preskušanja in sorazmernega obvladovanja tveganja preskušanja, zato morda ne bo ustvarjena.

Preglednica bistvenih dokumentov

Če so nastali spodaj naštetih dokumenti o preskušanju, veljajo za bistvene in jih je treba hraniti (glejte razdelka C.3.1 in C.3.2).

Opomba: Z zvezdico () so označeni tisti bistveni dokumenti, ki morajo biti na splošno vzpostavljeni pred začetkom preskušanja (glejte razdelek C.2.5).*

- Brošura za raziskovalca ali brošura z osnovnimi informacijami o zdravilu (npr. povzetek značilnosti zdravila, navodilo za uporabo ali oznaka)*
- Podpisani protokol* in poznejše spremembe med preskušanjem
- Datirana, dokumentirana odobritev s strani etične komisije na podlagi informacij, ki so ji bile predložene*
- Sestava etične komisije*
- Dovoljenje, odobritev in/ali obvestilo regulativnega organa o protokolu* in naknadnih spremembah med preskušanjem (po potrebi)
- Izpolnjeni, podpisani in datirani obrazci informiranega soglasja
- Izpolnjen seznam identifikacijskih kod udeležencev in dnevnik vključitve
- Informiranje sponzorja o resnih neželenih dogodkih in s tem povezanih poročil s strani raziskovalca (po potrebi)
 - Sponzor in/ali raziskovalec po potrebi obvesti regulativne organe in etično komisijo o domnevnih nepričakovanih resnih neželenih učinkih in drugih varnostnih informacijah.
 - Informiranje raziskovalcev o varnostnih informacijah s strani sponzorja (po potrebi)
- Vmesna ali letna poročila za etično komisijo in regulativne organe (po potrebi)
- Izvirna dokumentacija
- Podatki in ustrezni metapodatki (vključno z dokumentacijo o popravkih podatkov) v orodjih za pridobivanje podatkov
- Končno poročilo za etično komisijo in regulativne organe (po potrebi)
- Vmesna (po potrebi) in končna poročila o kliničnem preskušanju
- Vzorec orodij za zbiranje podatkov (npr. obrazci za poročanje o primeru, dnevniki, ocene kliničnih izidov, vključno z izidi, o katerih poroča pacient), ki so na voljo raziskovalcu in/ali etični komisiji*
- Vzorec informacij, ki jih prejmejo udeleženci preskušanja*
 - Gradivo za informirano soglasje (vključno z vsemi ustreznimi prevodi)
 - Vse druge dokumentirane informacije (npr. navodila za uporabo preskušane izdelka ali pripomočka)
- Dogovor med strankami o finančnih vidikih preskušanja*
- Izjava o zavarovanju*

Preglednica bistvenih dokumentov

Če so nastali spodaj naštet dokumenti o preskušanju, veljajo za bistvene in jih je treba hraniti (glejte razdelka C.3.1 in C.3.2).

Opomba: Z zvezdico () so označeni tisti bistveni dokumenti, ki morajo biti na splošno vzpostavljeni pred začetkom preskušanja (glejte razdelek C.2.5).*

- Podpisan sporazum med vpletenimi strankami*, na primer:
 - Raziskovalec/organizacija in sponzor
 - Raziskovalec/organizacija in izvajalci storitev
 - Sponzor in izvajalci storitev
 - Sponzor in neodvisni odbor za spremljanje podatkov in/ali člani odbora za presojo
- Dokumentacija o izbiri, oceni* in nadzoru izvajalcev storitev, ki izvajajo pomembne dejavnosti, povezane s preskušanjem
- Ustrezni dokumenti, ki dokazujejo usposobljenost raziskovalca in podraziskovalca (npr. življenjepisi), ki sodelujejo pri izvajanju preskušanja*
- Dokumentacija o usposabljanju za posamezno preskušanje*
- Dokumentacija o dodelitvi dejavnosti, povezanih s preskušanjem, s strani raziskovalca*
- Podpisni list z dokumentiranimi podpisi in začetnicami, razen če se uporabljajo samo elektronski podpisi (raziskovalca in oseb, ki jih je raziskovalec pooblastil)* (lahko se kombinira z zgoraj navedeno dokumentacijo o pooblastitvi)
- Normalna (referenčne) vrednosti/razponi za medicinsko/laboratorijsko/tehnično analizo in/ali preskus, vključen v protokol*
- Potrdilo ali akreditacija ali druga dokumentacija, vključno z validacijo (kadar je potrebna), ki potrjuje ustreznost medicinskih/laboratorijskih/tehničnih postopkov/preskusov, uporabljenih med izvajanjem preskušanja*
- Dokumentacija o zbiranju, obdelavi in pošiljanju vzorcev telesnih tekočin/tkiv
- Dokumentacija o pogojih shranjevanja vzorcev telesnih tekočin/tkiv
- Dokumentacija zadržanih vzorcev telesnih tekočin/tkiv ob koncu preskušanja
- Vzorec etikete, ki je pritrjena na embalažo preskušane izdelka
- Navodila za ravnanje s preskušanim izdelkom in gradivom, povezanim s preskušanjem (če niso vključena v protokol ali brošuro za raziskovalca), na primer lekarniški priročnik*
- Dokumentacija o pošiljanju preskušane izdelka in materiala, povezanega s preskušanjem*
- Potrdilo o analizi poslanega preskušane izdelka*
- Odgovornost za preskušane izdelke v raziskovalni enoti
- Dokumentacija o pogojih shranjevanja preskušane izdelka, tudi med pošiljanjem
- Dokumentacija o ponovnem označevanju preskušane izdelka v raziskovalni enoti
- Dokumentacija o uničenju preskušane izdelka ali alternativni odstranitvi

Preglednica bistvenih dokumentov

Če so nastali spodaj naštet dokumenti o preskušanju, veljajo za bistvene in jih je treba hraniti (glejte razdelka C.3.1 in C.3.2).

Opomba: Z zvezdico () so označeni tisti bistveni dokumenti, ki morajo biti na splošno vzpostavljeni pred začetkom preskušanja (glejte razdelek C.2.5).*

- Postopki dekodiranja v nujnih primerih za slepa preskušanja*
- Osnovni seznam randomizacije*
- Navodila za uporabo pomembnih sistemov, specifičnih za preskušanje (npr. priročnik za uporabo interaktivnih odzivnih tehnologij, priročnik za elektronski obrazec za poročanje o primeru)*
- Dokumentacija, ki dokazuje ustreznost namenu (npr. vzdrževanje in umerjanje) za opremo, ki se uporablja za pomembne dejavnosti preskušanja*
- Dokumentacija o dodelitvi in dekodiranju zdravljenja
- Izpolnjen dnevnik pregleda udeležencev
- Poročila o spremljanju raziskovalne enote (vključno z izbiro enote*, začetkom*, rutinskim spremljanjem in zaključkom)
- Centralizirana poročila o spremljanju
- Dokumentacija in poročila o neskladnosti, vključno z odstopanji od protokola ter korektivnimi in preventivnimi ukrepi
- Dokumentiranje pomembne komunikacije in sestankov
- Revizijsko potrdilo
- Dokumentacija v zvezi z dokončnim oblikovanjem podatkov za analizo (npr. rešitve poizvedb, ukrepanje ob resnih neželenih dogodkih, poročila o nadzoru kakovosti, dokončanje kodiranja, zbirke izhodnih podatkov)
- Dokumentiranje validacije računalniškega sistema za posamezno preskušanje (npr. specifikacije, preskušanje, poročilo o validaciji, nadzor sprememb)*
- Dokumentacija o oceni primernosti za namen računalniških sistemov, ki niso specifični za preskušanje in se uporabljajo v preskušanju (npr. računalniški sistemi za klinično prakso)*
- Dokumentacija v zvezi s statističnimi premisleki in analizo (npr. izračuni velikosti vzorca*, odločitve o analitičnih nizih, podatkovni nizi za analizo, programi za analizo, dokumentacija in rezultati nadzora kakovosti)
- Načrti in postopki za posamezno preskušanje (npr. obvladovanje tveganja*, spremljanje*, varnost*, upravljanje podatkov*, potrjevanje podatkov* in statistična analiza)
- Postopki*, zapisniki sestankov in predložitve neodvisnemu odboru za spremljanje podatkov / odboru za presojo

SLOVAR

Neželeni dogodki in opredelitve, povezane z neželenimi učinki (*angl. Adverse events (AE) and adverse reaction-related*)

Neželen dogodek: vsak neugoden zdravstveni dogodek pri udeležencu raziskave, ki je prejemal preskušani izdelek. Ni nujno, da je neželen dogodek vzročno povezan z zdravljenjem.

Neželeni učinek zdravila (*angl. adverse drug reaction, ADR*)

- V kliničnih izkušnjah pred odobritvijo novega preskušane izdelka ali njegove nove uporabe (zlasti ker terapevtski odmerek morda še ni določen): neugodni in nenamerni odzivi, kot so znaki (npr. laboratorijski rezultati), simptom ali bolezen, povezani s katerim koli odmerkom zdravila, kadar je vzročna povezava med zdravilom in neželenim dogodkom upravičeno možna. Stopnja gotovosti o povezanosti neželenega učinka zdravila s preskušanim izdelkom je različna. Če obstaja velika stopnja gotovosti, da je neželeni učinek povezan z zdravilom, ga je treba vključiti v referenčne varnostne informacije in/ali brošuro za raziskovalca.
- Za zdravila, ki so v prometu: odziv na zdravilo, ki je škodljiv in nenamern ter se pojavi pri odmerkih, ki se pri ljudeh običajno uporabljajo za profilakso, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ali za spreminjanje fizioloških funkcij (glejte 'Upravljanje podatkov o klinični varnosti: opredelitve in standardi za pospešeno poročanje ICH E2A').

Resen neželeni dogodek (*angl. serious adverse event, SAE*)

Neugoden zdravstveni dogodek, ki se šteje za resnega v katerem koli odmerku, je vsak, ki:

- je njegova posledica smrt,
- je življenjsko nevaren,
- zahteva bolnišnično zdravljenje ali podaljšanje obstoječe hospitalizacije,
- povzroča trajno ali znatno invalidnost/nezmožnost ali
- je njegova posledica prirojena anomalija/porodna okvara (glejte ICH E2A).

Pomemben zdravstveni dogodek, ki morda ne ogroža neposredno življenja ali ne povzroči smrti ali hospitalizacije, ki lahko ogrozi udeleženca ali zahteva posredovanje za preprečitev resnih posledic (glejte ICH E2A in E19), je treba na splošno obravnavati kot resen.

Domnevni nepričakovani resni neželeni učinek (*angl. suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR*)

Neželeni učinek, ki izpolnjuje tri merila: je domneven, nepričakovan in resen.

- Domneven (*angl. suspected*): obstaja utemeljena možnost, da je zdravilo povzročilo neželen učinek zdravila.
- Nepričakovan (*angl. unexpected*): neželeni učinek, katerega narava ali resnost ni v skladu z veljavnimi informacijami o zdravilu (npr. brošura za raziskovalca ali drugi dokumenti v skladu z veljavnimi predpisi; glejte referenčne varnostne informacije).
- Resen (*angl. serious*): glejte zgoraj za resen neželen dogodek.

Sporazum (*angl. agreement*)

Dokument ali sklop dokumentov, ki opisuje podrobnosti vseh dogovorov o dodelitvi in/ali delitvi dejavnosti ter po potrebi o finančnih zadevah med dvema ali več strankami. Sporazum je lahko v obliki pogodbe. Protokol je lahko podlaga za sporazum.

Veljavni predpisi

Vsi zakoni in predpisi, ki urejajo izvajanje kliničnih preskušanj preskušanih izdelkov.

Soglasje (*angl. informed consent form, ICF ali informed consent, IC*)

Soglasje mladoletne osebe, da sodeluje v kliničnem preskušanju. Če udeleženec ne izrazi soglasja ali ne-strinjanja, se to ne sme razlagati kot soglasje.

Revizija (*angl. audit*)

Sistematičen in neodvisen pregled dejavnosti in dokumentacije, povezane s preskušanjem, ki jo ustvari sponzor, izvajalec storitev (vključno s pogodbeno raziskovalno organizacijo) ali organizacija, da se ugotovi,

ali so bile ovrednotene dejavnosti, povezane s preskušanjem, izvedene ter podatki zabeleženi, analizirani in natančno sporočeni v skladu s protokolom, veljavnimi standardnimi operativnimi postopki, načeli dobre klinične prakse in veljavnimi predpisi.

Revizijsko potrdilo (*angl. audit certificate*)

Izjava o potrditvi revizorja, da je bila revizija izvedena.

Revizijsko poročilo (*angl. audit report*)

Dokumentacija, ki opisuje potek in izid revizije.

Revizijska sled (*angl. audit trail*)

Metapodatkovna dokumentacija, ki omogoča ustrezno vrednotenje poteka dogodkov z zajemanjem podrobnosti o opravljenih dejanjih (ročnih ali avtomatiziranih) v zvezi z zbiranjem informacij in podatkov ter po potrebi z dejavnostmi v računalniških sistemih. Revizijska sled mora prikazovati dejavnosti, začetni vnos in spremembe podatkovnih polj ali dokumentacije, kdo, kdaj in po potrebi zakaj jih je izvedel. V računalniških sistemih mora biti revizijska sled varna, računalniško ustvarjena in časovno označena.

Zaslepitev (*angl. blinding/masking*)

Postopek, pri katerem ena ali več strank v preskušanju ne ve za dodelitev zdravljenja. Enojna zaslepitev običajno pomeni, da udeleženec ne ve za dodelitev zdravljenja, dvojna zaslepitev pa običajno pomeni, da udeleženec in raziskovalec ter po potrebi drugo osebo raziskovalne enote ali sponzorja ne ve za dodelitev zdravljenja.

Obrazec za zbiranje podatkov o primeru (*angl. case report form, CRF*)

Orodje za zbiranje podatkov, namenjeno beleženju informacij, zahtevanih v protokolu, ki jih raziskovalec poroča sponzorju o vsakem udeležencu preskušanja (glejte Orodje za zbiranje podatkov).

Overjena kopija (*angl. certified copy*)

Kopija (ne glede na vrsto uporabljenega medija) izvirne dokumentacije, za katero je bilo preverjeno (tj. s podpisom z datumom ali z generiranjem v potrjenem postopku), da ima enake informacije kot izvirnik, po potrebi vključno z ustreznimi metapodatki.

Klinično preskušanje (*angl. clinical trial*)

Vsaka intervencijska raziskava na ljudeh, namenjena odkrivanju ali preverjanju kliničnih, farmakoloških in/ali drugih farmakodinamičnih učinkov preskušane izdelka in/ali ugotavljanju neželenih učinkov preskušane izdelka in/ali preučevanju absorpcije, distribucije, presnove in izločanja preskušane izdelka z namenom ugotavljanja njegove varnosti in/ali učinkovitosti.

Poročilo o kliničnem preskušanju (*angl. clinical trial/study report, CSR*)

Dokumentiran opis preskušanja katerega koli preskušane izdelka, izvedenega na ljudeh, v katerem so klinični in statistični opisi, predstavitve in analize v celoti vključeni v eno samo poročilo (glejte 'Struktura in vsebina poročil o kliničnih študijah ICH E3').

Primerjalnik (*angl. comparator*)

Preskušano ali odobreno zdravilo (tj. aktivna kontrola), placebo ali primerjalno zdravljenje, ki se uporablja kot referenca v kliničnem preskušanju. Npr. preiskovano (odobreno) zdravilo se primerja s primerjalnim zdravilom (aktivni komparator). Kontrolna skupina prejema primerjalno zdravilo.

Skladnost (v zvezi s preskušanjem) (*angl. compliance (in relation to trials)*)

Upoštevanje zahtev, povezanih s preskušanjem, načel dobre klinične prakse in veljavnih predpisov.

Zaupnost (*angl. confidentiality*)

Preprečevanje razkritja lastniških informacij sponzorja ali identitete udeleženca ali njegovih zaupnih informacij pooblaščenim osebam.

Koordinacijski raziskovalec (*angl. coordinating investigator*)

Raziskovalec, ki mu je dodeljena odgovornost za usklajevanje raziskovalcev v različnih raziskovalnih enotah, ki sodelujejo v preskušanju z več enotami.

Validacija računalniških sistemov (angl. computerised systems validation)

Postopek ugotavljanja in dokumentiranja, da je mogoče določene zahteve računalniškega sistema dosledno izpolnjevati od načrtovanja do razgradnje sistema ali prehoda na nov sistem. Pristop k validaciji mora temeljiti na oceni tveganja, ki upošteva predvideno uporabo sistema in možnost, da sistem vpliva na zaščito udeležencev preskušanja in zanesljivost rezultatov preskušanja.

Pogodbena raziskovalna organizacija (angl. Contract research organisation, CRO)

Glejte Izvajalec storitev.

Orodje za zajem podatkov (angl. data acquisition tool, DAT)

Papirno ali elektronsko orodje, namenjeno zbiranju podatkov in z njimi povezanih metapodatkov od izvira podatkov v kliničnem preskušanju do poročanja o podatkih sponzorju v skladu s protokolom.

Vir podatkov je lahko človek (npr. udeleženec ali osebje v preskušanju), stroj (npr. izdelki in senzorji) ali računalniški sistem, iz katerega je bil opravljen elektronski prenos podatkov iz enega sistema v drugega (npr. pridobivanje podatkov iz elektronskega zdravstvene dokumentacije ali laboratorijskega sistema).

Primeri orodja za zajem podatkov med drugim vključujejo obrazec za poročanje o primeru, interaktivne tehnologije odzivanja, ocene kliničnih izidov, vključno z izidi, o katerih poroča pacient, in nosljive naprave, ne glede na uporabljeni medij.

Skladnost podatkov (angl. data integrity)

Skladnost podatkov vključuje stopnjo, do katere podatki izpolnjujejo ključna merila za pripisljivost oziroma sledljivost, čitljivost, sočasnost, izvirnost, pravilnost, skladnost, varnost in zanesljivost, tako da so primerni za določen namen.

Neposreden dostop (angl. direct access)

Dovoljenje za pregled, analizo in preverjanje dokumentacije, ki je pomembna za oceno kliničnega preskušanja in se lahko opravi na kraju samem ali na daljavo. Vsaka stranka (npr. domači in tuji regulativni organi, sponzorjevi nadzorniki in revizorji) z neposrednim dostopom mora v okviru omejitev veljavnih predpisov sprejeti razumne previdnostne ukrepe za ohranitev zaupnosti identitete udeležencev in njihovih podatkov ter sponzorjevih lastniških informacij.

Bistvena dokumentacija (angl. essential records)

Bistvena dokumentacija so dokumenti in podatki (ter ustrezni metapodatki) v kateri koli obliki, povezani s kliničnim preskušanjem, ki olajšajo tekoče upravljanje preskušanja in skupaj omogočajo oceno uporabljenih metod, dejavnikov, ki vplivajo na preskušanje, in ukrepov, sprejetih med izvajanjem preskušanja, da se določi zanesljivost pridobljenih rezultatov preskušanja ter preveri, ali je bilo preskušanje izvedeno v skladu z načeli dobre klinične prakse in veljavnimi predpisi (glejte Dodatek C).

Dobra klinična praksa (angl. good clinical practice, GCP)

Standard za načrtovanje, začetek, izvajanje, beleženje, nadzor, vrednotenje, analizo in poročanje o kliničnih preskušanjih, ki zagotavlja, da so podatki in sporočeni rezultati zanesljivi ter da so zaščitene pravice, varnost in dobro počutje udeležencev preskušanja.

Nepristranska priča (angl. impartial witness)

Oseba, ki je neodvisna od preskušanja, na katero ljudje, vključeni v preskušanje, ne morejo nepošteno vplivati, ki sodeluje pri postopku informiranega soglasja, če udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik ne zna brati, in ki udeležencu in/ali njegovemu zakonitemu zastopniku prebere obrazec informiranega soglasja in vse druge dokumentirane informacije, ki so mu bile posredovane ali prebrane.

Neodvisni odbor za spremljanje podatkov (angl. independent Data Monitoring Committee, IDMC)

Neodvisni odbor za spremljanje podatkov (npr. odbor za spremljanje varnosti podatkov), ki ga lahko ustanovi sponzor, da v določenih časovnih presledkih oceni potek kliničnega preskušanja, varnost in ustrezne podatke o učinkovitosti ter priporoči sponzorju, ali naj nadaljuje, spremeni ali ustavi preskušanje.

Informirano soglasje (angl. informed consent)

Postopek, v katerem udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik prostovoljno potrdi svojo pripravljenost za sodelovanje v preskušanju, potem ko je bil informiran in je imel možnost vprašati o vseh vidikih preskušanja, ki so pomembni za njegovo odločitev o sodelovanju. Pri zagotavljanju informacij in razpravi o preskušanju se lahko uporabljajo različni pristopi. To lahko na primer vključuje zagotavljanje besedila v različnih oblikah, slike in videoposnetke ter uporabo telefonskih pogovorov ali videokonferenc z osebjem raziskovalne enote. Informirano soglasje se dokumentira s pisnim (papirnim ali elektronskim), podpisanim in datiranim obrazcem informiranega soglasja. Po potrebi se lahko preuči možnost pridobivanja soglasja na daljavo.

Inšpekcijski pregled (angl. inspection)

Uradni pregled dokumentov, prostorov, dokumentacije in vseh drugih virov, za katere regulativni organ meni, da so povezani s kliničnim preskušanjem, in do katerih je mogoče dostopati v raziskovalni enoti, v prostorih sponzorja in/ali izvajalca storitev (vključno s pogodbenimi raziskovalnimi organizacijami) ali v drugih organizacijah, za katere regulativni organ meni, da so povezane s preskušanjem. Nekateri vidiki inšpekcijskega pregleda se lahko izvajajo na daljavo.

Organizacija (angl. institution)

Vsaka javna ali zasebna pravna oseba ali agencija ali zdravstvena ali zobozdravstvena organizacija, v okviru katere se izvajajo klinična preskušanja.

Notranja ali zunanja etična komisija (angl. Institutional Review Board, IRB /Independent Ethics Committee, IEC ali Ethics Committee, EC)

Neodvisni organ (nadzorni odbor ali odbor, institucionalni/notranji, regionalni, nacionalni ali mednarodni), ki ga sestavljajo zdravstveni strokovni delavci in člani, ki niso zdravstveni strokovni delavci, katerih odgovornost je zagotavljanje varstva pravic, varnosti in dobrega počutja človeških udeležencev, vključenih v preskušanje, ter zagotavljanje javnega jamstva za to varstvo, med drugim z nadzorom in odobritvijo protokola preskušanja, primernosti raziskovalca, naprav ter metod in gradiva, ki se bodo uporabljali pri pridobivanju in dokumentiranju informiranega soglasja udeležencev preskušanja. Pravni status, sestava, funkcija, delovanje in veljavni predpisi, ki se nanašajo na etično komisijo, se lahko med državami razlikujejo, vendar morajo omogočati, da etična komisija deluje v skladu z načeli dobre klinične prakse, kot je opisano v teh smernicah.

Vmesno poročilo o kliničnem preskušanju (angl. interim clinical trial/study report)

Poročilo o vmesnih rezultatih in njihovi oceni na podlagi analiz, opravljenih med preskušanjem.

Preskušani izdelek (angl. investigational product)

Farmacevtska oblika zdravilne učinkovine ali placeba, ki se preskuša ali uporablja kot aktivna kontrola v kliničnem preskušanju, vključno z izdelkom z dovoljenjem za promet, kadar se uporablja ali sestavlja (formulira ali pakira) na način, ki se razlikuje od odobrene oblike, ali kadar se uporablja za neodobreno indikacijo ali kadar se uporablja za pridobitev dodatnih informacij o odobreni uporabi. Preskušane izdelke je treba obravnavati kot sopomenko za zdravila, medicinske izdelke, cepiva in biološke izdelke.

Raziskovalec (angl. investigator)

Oseba, odgovorna za izvajanje kliničnega preskušanja, vključno z udeleženci preskušanja, za katere je ta oseba odgovorna med izvajanjem preskušanja. Če preskušanje izvaja skupina posameznikov, je raziskovalec odgovorni vodja skupine in se lahko imenuje glavni raziskovalec.

Kadar je v teh smernicah naveden raziskovalec/organizacija, so opisana pričakovanja, ki lahko v nekaterih državah veljajo za raziskovalca in/ali organizacijo. Kjer to zahtevajo veljavni predpisi, je treba »raziskovalca« razumeti kot »raziskovalca in/ali organizacijo«.

Brošura za raziskovalca (angl. Investigator's Brochure, IB)

Zbirka kliničnih in nekliničnih podatkov o preskušanem izdelku, ki so pomembni za študijo preskušane izdelka pri ljudeh (glejte Dodatek A).

Raziskovalna enota (angl. investigator site)

Enota, kjer se izvajajo in/ali usklajujejo dejavnosti, povezane s preskušanjem, pod nadzorom raziskovalca/organizacije.

Zakoniti zastopnik (angl. *legally acceptable representative*)

Fizična ali pravna oseba ali drug organ, ki je v skladu z veljavno zakonodajo pooblaščen, da v imenu potencialnega udeleženca soglaša z njegovim sodelovanjem v kliničnem preskušanju. Kadar zakoniti zastopnik poda soglasje v imenu potencialnega udeleženca, se dejavnosti, povezane s postopkom soglasja (in po potrebi ponovnega soglasja), ter po potrebi dejavnosti, povezane s preklicem soglasja, opisane v teh smernicah, uporabljajo za udeleženčevega zakonitega zastopnika.

Metapodatki (angl. *metadata*)

Kontekstualne informacije, potrebne za razumevanje določenega podatkovnega elementa. Metapodatki so strukturirane informacije, ki opisujejo, pojasnjujejo ali kako drugače olajšajo pridobivanje, uporabo ali upravljanje podatkov. V teh smernicah so ustrezni metapodatki tisti, ki so potrebni za ustrezno vrednotenje izvedbe preskušanja.

Spremljanje (angl. *monitoring*)

Nadzor nad potekom kliničnega preskušanja ter zagotavljanje, da se klinično preskušanje izvaja, beleži in o njem poroča v skladu s protokolom, standardnimi operativnimi postopki, načeli dobre klinične prakse in veljavnimi predpisi.

Načrt spremljanja (angl. *monitoring plan*)

Dokument, ki opisuje strategijo, metode, odgovornosti in zahteve za spremljanje preskušanja.

Poročilo o spremljanju (angl. *monitoring report*)

Dokumentirano poročilo po dejavnostih spremljanja na kraju samem in/ali centraliziranega spremljanja.

Preskušanje v več enotah (angl. *multicentre trial*)

Klinično preskušanje, ki poteka v skladu z enim samim protokolom, vendar na več kot eni raziskovalni enoti.

Neklinična študija (angl. *nonclinical study*)

Biomedicinske študije, ki se ne izvajajo na človeških udeležencih.

Protokol (angl. *protocol*)

Dokument, ki opisuje cilj(e), zasnovo preskušanja, metodologijo, statistične vidike in organizacijo preskušanja. V protokolu sta običajno navedena tudi ozadje in utemeljitev preskušanja, vendar sta lahko navedena tudi v drugih dokumentih, na katere se sklicuje protokol. V celotnih smernicah dobre klinične prakse se izraz »protokol« nanaša na protokol in spremembe protokola.

Sprememba protokola (angl. *protocol amendment*)

Dokumentiran opis sprememb protokola.

Zagotavljanje kakovosti (angl. *quality assurance, QA*)

Vsi tisti načrtovani in sistematični ukrepi, ki so vzpostavljeni za zagotovitev, da se preskušanje izvaja in da se podatki pridobivajo, dokumentirajo in poročajo v skladu z načeli dobre klinične prakse in veljavnimi predpisi.

Nadzor kakovosti (angl. *quality control, QC*)

Operativne tehnike in dejavnosti, ki se izvajajo za preverjanje izpolnjevanja zahtev glede kakovosti dejavnosti, povezanih s preskušanjem.

Randomizacija (angl. *randomisation*)

Postopek namernega vključevanja elementa naključja pri razporejanju udeležencev v skupine, ki so deležne različnega zdravljenja, da se zmanjša pristranskost.

Referenčne varnostne informacije (angl. *reference safety information, RSI*)

Vsebujejo zbirni seznam neželenih učinkov zdravila, pričakovanih za preskušani izdelek, ki ga prejemajo udeleženci v kliničnem preskušanju. Referenčne varnostne informacije so vključene v brošuro za raziskovalca ali druge dokumente v skladu z veljavnimi predpisi. Za več informacij o referenčnih varnostnih informacijah glejte 'Posodobljeno poročilo o varnosti pri razvoju ICH E2F'.

Regulativni organi (angl. regulatory authorities, RA)

Organi, pristojni za urejanje, vključno s tistimi, ki pregledujejo predložene protokole in klinične podatke, ter tistimi, ki izvajajo inšpekcijske preglede. Ti organi se včasih imenujejo pristojni organi.

Izvajalec storitev (angl. service provider)

Oseba ali organizacija (komercialna, akademska ali druga), ki zagotavlja storitve, ki jih sponzor ali raziskovalec uporablja za izvajanje dejavnosti, povezanih s preskušanjem.

Podpis (angl. signature)

Edinstven znak, simbol ali zapis, ki ga je izvedel, sprejel ali pooblastil posameznik v skladu z veljavnimi predpisi in/ali prakso, da bi pokazal izraz volje in omogočil avtentikacijo podpisnika (tj. ugotovil visoko stopnjo gotovosti, da je zapis podpisal deklarirani podpisnik). Podpis je lahko fizični ali elektronski.

Izvirna dokumentacija (angl. source records)

Izvirni dokumenti ali podatki (vključno z ustreznimi metapodatki) ali overjene kopije izvirnih dokumentov ali podatkov, ne glede na uporabljeni medij. To lahko vključuje medicinske/zdravstvene kartoteke/dokumente/sheme udeležencev preskušanja; podatke, ki jih zagotovijo/vnesejo udeleženci preskušanja (npr. elektronski rezultati, o katerih poročajo pacienti); dokumente zdravstvenih delavcev iz lekarn, laboratorijev in drugih organizacij, vključenih v klinično preskušanje, ter podatke iz avtomatiziranih instrumentov, kot so nosljive naprave in senzorji.

Sponzor (angl. sponsor)

Posameznik, podjetje, ustanova ali organizacija, ki prevzame odgovornost za začetek, upravljanje in ureditev financiranja kliničnega preskušanja. Klinično preskušanje ima lahko enega ali več sponzorjev, če to dovoljujejo zakonske zahteve. Vsi sponzorji imajo odgovornosti sponzorja, določene v teh smernicah. V skladu z veljavnimi predpisi lahko sponzorji v dokumentiranem sporazumu določijo svoje odgovornosti. Kar dar dokumentirani sporazum ne določa, kateremu sponzorju je dodeljena določena odgovornost, imajo to odgovornost vsi sponzorji.

Sponzor-raziskovalec (angl. sponsor-investigator)

Posameznik, ki sam ali skupaj z drugimi začne in vodi klinično preskušanje ter pod njegovim neposrednim vodstvom udeleženec prejme ali uporabi preskušani izdelek. Izraz ne vključuje nobene osebe, ki ni fizična oseba (npr. ne vključuje korporacije ali agencije). Obveznosti sponzorja-raziskovalca vključujejo obveznosti sponzorja in obveznosti raziskovalca.

Standardni operativni postopki (angl. standard operating procedures, SOP)

Podrobna, dokumentirana navodila za doseganje enotnosti izvajanja določene dejavnosti.

Podraziskovalec (angl. sub-investigator, Sub-I or SI)

Vsak posamezni član skupine za klinično preskušanje, ki je pod nadzorom raziskovalca imenovan za izvajanje pomembnih postopkov, povezanih s preskušanjem, in/ali za sprejemanje pomembnih odločitev, povezanih s preskušanjem (npr. sodelavci, rezidenti, raziskovalni štipendisti).

Udeleženec preskušanja (angl. trial participant)

Posameznik, ki sodeluje v kliničnem preskušanju in za katerega se pričakuje, da bo ali prejel preskušani izdelek ali sodeloval v kontrolni skupini. V teh smernicah se izraza udeleženec preskušanja in udeleženec uporabljata enakovredno.

Identifikacijska koda udeleženca preskušanja (angl. trial participant identification code)

Enolični identifikator, ki je dodeljen vsakemu udeležencu preskušanja za zaščito njegove identitete in je uporabljen namesto imena udeleženca, ko raziskovalec poroča o neželenih dogodkih in/ali drugih podatkih, povezanih s preskušanjem.

Ranljivi udeleženci (angl. vulnerable participants)

Posamezniki, na katerih pripravljenost za prostovoljno sodelovanje v kliničnem preskušanju lahko neupravičeno vpliva pričakovanje upravičenih ali neupravičenih koristi, povezanih s sodelovanjem, ali povračilnih ukrepov višjih članov hierarhije v primeru zavrnitve sodelovanja. Primeri so člani skupine s

hierarhično strukturo, kot so študenti medicine, farmacije, zobozdravstva in zdravstvene nege; podrejeno bolnišnično in laboratorijsko osebje; zaposleni v farmacevtski industriji; pripadniki oboroženih sil in osebe v priporu. Drugi ranljivi udeleženci so lahko osebe v domovih za ostarele, brezposelne ali revne osebe, pacienti v nujnih primerih, etnične manjšine, brezdomci, nomadi, begunci, mladoletniki in osebe, ki niso sposobne dati soglasja



