

Suvestinė redakcija nuo 2004-05-01 iki 2006-11-21

Įsakymas paskelbtas: Žin. 1998, Nr. [57-1608](#), i. k. 0982250ISAK00000320

LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

**Į S A K Y M A S
DĖL GEROS KLINIKINĖS PRAKTIKOS TAISYKLIŲ**

1998 m. birželio 12 d. Nr. 320
Vilnius

Vadovaudamasis Lietuvos Respublikos vaistų įstatymo 11 straipsniu (Žin., 1996, Nr. [116-2701](#)),

Į S A K A U :

1. Patvirtinti Geros klinikinės praktikos taisykles (pridedama).
2. Įsakymo kontrolę pavedu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos viršininkui Vytautui Budnikui.

SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

MINDAUGAS STANKEVIČIUS

PATVIRTINTA
Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos
ministerijos 1998 m. birželio 12 d. įsakymu
Nr. 320

GEROS KLINIKINĖS PRAKTIKOS TAISYKLĖS

ĮVADAS

Gera klinikinė praktika (GKP) – tai medicininių bandymų, kuriuose, kaip tiriamieji, dalyvauja žmonės, planavimo, vykdymo, aprašymo ir skelbimo tarptautinis etinės ir mokslinės kokybės standartas. Šio standarto laikymasis užtikrina, kad bandymuose dalyvaujančių asmenų teisės, saugumas bei gerovė bus ginamos pagal Helsinkio Deklaracijos principus ir klinikinių bandymų duomenys bus pakankamai patikimi.

Šių THK GKP taisyklių tikslas – pateikti unifikuotą standartą Europos Sąjungos, Japonijos ir Jungtinių Amerikos Valstijų valstybinėms tarnyboms, siekiant, kad klinikinius duomenis šių tarnybų reguliuojamoje srityje būtų lengviau tarpusavyje derinti ir patvirtinti.

Taisyklės buvo ruošiamos remiantis šiuolaikiniais Europos Sąjungos, Japonijos, Jungtinių Amerikos Valstijų, taip pat ir Australijos, Kanados, Šiaurės šalių bei Pasaulinės sveikatos organizacijos geros klinikinės praktikos modeliais.

Šių taisyklių turėtų būti laikomasi ruošiant klinikinių bandymų duomenis, kurie bus pateikiami valstybinėms tarnyboms.

Nurodytus šiose taisyklėse principus, kurie galėtų turėti įtakos žmogaus saugumui ir sveikatai, taip pat galima taikyti ir kitiems klinikiniams tyrimams.

1. ŽODYNĖLIS

1.1. Nepageidaujama reakcija į vaistą

Kliniškai tiriant naują vaistinę preparatą arba jo vartojimą naujoje srityje, ypač jeigu nenustatytos terapinės dozės, bet kurią nepalankią ir nenumatytą reakciją į bet kokią vaistinio preparato dozę iki to preparato registravimo derėtų vertinti kaip nepageidaujamą organizmo reakciją į vaistą. Terminas reakcija į vaistinę preparatą reiškia, kad galimas nors ir menkiausias priežastinis ryšys tarp vaistinio preparato ir nepageidaujamo reiškinių.

Kalbant apie parduodamus (registruotus) vaistinius preparatus, šis terminas reiškia nepageidautiną ir nenumatytą reakciją į vaistą, kuri atsiranda nuo žmogui įprastų dozių, vartojamų ligų profilaktikai, taip pat – joms diagnozuoti, gydyti arba fiziologinėms funkcijoms paveikti (žr. The ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting – THK gairės klinikinių saugumo duomenų vadybai: skubios informacijos apibrėžimai ir standartai).

1.2. Nepageidaujamas reiškiny

Tai bet koks nepalankus gydymo reiškiny, kurį patiria gaunantis vaistinę preparatą pacientas arba klinikiniame tyrime dalyvaujantis asmuo ir kuris atsiranda nebūtinai dėl šio gydymo. Taigi nepalankus reiškiny gali būti bet kuris nepageidautinas ar nenumatytas požymis (taip pat ir nenormalūs laboratorinių rodiklių pokyčiai), simptomas arba liga, pagal laiką siejamas su vaistinio (tiriamojo) preparato vartojimu, neatsižvelgiant į tai, ar jie iš esmės susiję su vaistiniu (tiriamuoju) preparatu (žr. THK gairės klinikinių saugumo duomenų vadybai: skubių pranešimų apibrėžimai ir standartai).*

1.3. Pataisa (protokolo)

* Šios gairės skelbiamos atskiriame leidinyje

Žr. Protokolo pataisa

1.4. Atitinkami norminiai reikalavimai

Visi tiriamųjų preparatų klinikinių bandymų vykdymą reguliuojantys įstatymai ir norminiai aktai.

1.5. Patvirtinimas IPK/NREK

IPK/NREK teigiamas sprendimas, pranešantis, kad, peržiūrėjus klinikinio bandymo paraišką, leidžiama vykdyti bandymą toje institucijoje pagal institucijos priežiūros komisijos, nepriklausomos regioninės etikos komisijos, geros klinikinės praktikos taisyklių bei atitinkamų norminių reikalavimų nuostatas.

1.6. Auditas

Sisteminas ir nepriklausomas su bandymu susijusios veiklos ir dokumentų patikrinimas, kurio metu nustatoma, ar įvertinto bandymo protokolas buvo vykdomas, o duomenys užrašomi, analizuojami bei skelbiami teisingai pagal protokolą, sponsorius standartinę veiklos tvarką, gerą klinikinę praktiką bei atitinkamus norminius reikalavimus.

1.7. Audito sertifikatas

Auditoriaus pareiškimas, patvirtinantis, kad buvo atliktas auditas.

1.8. Audito ataskaita

Audito rezultatų vertinimas, kurį pateikia sponsorius auditorius.

1.9. Audito medžiaga

Dokumentai, pagal kuriuos galima atkurti audito eigą.

1.10. Kodavimas

Taikant šį metodą, viena ar kelios bandyme dalyvaujančios pusės nežino paskirto tiriamojo gydymo. Dėl viengubo užkodavimo šio gydymo nežino tik tiriamasis, dėl dvigubo – tiriamasis(-ieji), tyrinėtojas(-ai), monitorius, kartais ir duomenų analizuotojai.

1.11. Tiriamojo duomenų anketos forma – (DAF)

Spausdintas, optinis arba elektroninis dokumentas, pateikiamas užsakovui, kuriame pagal protokolo reikalavimus užrašoma visa informacija apie kiekvieną tiriamąjį.

1.12. Klinikinis bandymas/Tyrinėjimas

Visi tyrinėjimai su žmonėmis skiriami atrasti ar patikrinti tiriamo preparato klinikinį, farmakologinį ir/arba kitokį farmakodinaminį poveikį ir/arba nustatyti nepageidaujamą reakciją į tiriamą preparatą(-us), ir/arba ištirti tiriamo preparato absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir šalinimą, siekiant nustatyti jo saugumą ir/arba veiksmingumą. Terminai klinikinis bandymas, klinikinis tyrinėjimas (klinikinė studija) yra tos pačios reikšmės.

1.13. Klinikinio bandymo/tyrinėjimo ataskaita

Bet kurios terapinės, profilaktinės ar diagnostinės medžiagos bandymo/tyrimo su žmonėmis rašytinis aprašas, kuriame klinikiniai bei statistiniai tyrimo metodai ir duomenų analizė sujungiami į vieningą ataskaitą (žr. The ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports – THK Klinikinio tyrinėjimo ataskaitų struktūros ir turinio gairės).*

1.14. Palyginamasis preparatas

* Šios gairės skelbiamos atskiriame leidinyje

Tiriamas arba mažmeninėje prekyboje gaunamas preparatas (t. y. farmakologiškai aktyvi kontrolė) arba placebo klinikiniam bandyme, naudojamas kaip atitikmuo (standartas) palyginimui.

1.15. Reikalavimų laikymasis (ryšium su bandymais)

Griežtas visų su bandymu susijusių geros klinikinės praktikos ir atitinkamų norminių reikalavimų laikymasis.

1.16. Konfidencialumas

Privati užsakovo informacija arba tiriamojo asmenybė atskleidžiama tik kompetentingiems asmenims. Tokio atskleidimo kitiems asmenims prevencija vadinama konfidencialumu.

1.17. Sutartis

Dviejų arba keleto šalių surašytas, datuotas bei pasirašytas susitarimas, nustatantis užduočių ir pareigų paskirstymą ir, jeigu reikia, suderintą finansinių reikalų tvarką. Sutarties pagrindu gali būti tyrimų protokolas.

1.18. Koordinacinis komitetas

Užsakovo suorganizuotas komitetas, derinantis daugiacentrio bandymo veiksmus.

1.19. Tyrinėtojas koordinatorius

Tyrinėtojas, kuriam pavesta derinti įvairių centrų tyrinėtojų, dalyvaujančių daugiacentriame bandyme, darbą.

1.20. Sutartinių mokslinių tyrimų organizacija (SMTO)

Asmuo arba organizacija (komercinė, akademinė ar kita), su kuria sponsorius sudaro sutartį dėl vieno ar kelių sponsoriaus įsipareigojimų ir veiksmų, susijusių su bandymu, vykdymo.

1.21. Tiesioginis priėjimas

Leidimas tyrinėti, analizuoti, tikrinti ir atkurti bet kurį įrašą ar dokumentą, svarbų klinikiniam bandymui.

Visi asmenys (pvz., vietinės arba užsienio valstybinės tarnybos darbuotojai, užsakovo monitoriai ir auditoriai), galintys tiesiog prieiti prie dokumentų, turi pagal norminius reikalavimus laikytis visų pagrįstų saugumo priemonių, kad būtų išsaugotas tiriamųjų asmenybės ir sponsoriaus patentuotos (privačios) informacijos konfidencialumas.

1.22. Dokumentai

Visi bet kokios formos įrašai (tarp jų ir rašytinė, elektroninė, magnetinė ir optinė medžiaga bei skanavimas, rentgeno nuotraukos ir elektrokardiogramos), kurie nurodo arba aprašo bandymo metodus, jų eigą ir/arba duomenis, bandymui įtakos turėjusius veiksnius ir vykdomas priemones.

1.23. Pagrindiniai dokumentai

Dokumentai, kurių kiekvienas arba visi iškart leidžia įvertinti atlikto tyrinėjimo ir gautų duomenų kokybę (žr. 8. Pagrindiniai klinikinio bandymo vykdymo dokumentai).

1.24. Gera klinikinė praktika (GKP)

Klinikinių bandymų ruošimo, vykdymo, atlikimo, monitoringo, audito, užrašymo, analizės ir skelbimo standartas, užtikrinantis, kad duomenys ir paskelbti rezultatai yra tikslūs ir patikimi, o bandyme dalyvaujančių teisės, neliečiamybė ir konfidencialumas – apsaugoti.

1.25. Nepriklausomas duomenų monitoringo komitetas (Duomenų ir saugumo taryba, Kontrolės komitetas, Duomenų kontrolės komitetas)

Nepriklausomas duomenų kontrolės komitetas (jį gali įsteigti užsakovas), kuris nuolat vertintų klinikinio bandymo vykdymą, saugumo duomenis ir esminius efektyvumo rodiklius ir siūlytų užsakovui – tęsti bandymą, keisti jo metodus ar jį išvis nutraukti.

1.26. Bešališkas liudininkas

Nepriklausantis nuo bandymo asmuo (svarbu, kad susiję su bandymu asmenys negalėtų jo bet koku būdu paveikti), kuris, jeigu tiriamasis arba jo teisėtas įgaliotas atstovas nemoka skaityti, dalyvauja informuoto sutikimo metu ir perskaito informuoto sutikimo formą bei visą pateikiamą rašytinę informaciją apie bandymo sąlygas asmeniui, kuris dalyvaus bandyme.

1.27. Nepriklausomas etikos komitetas (NEK)

Nepriklausoma grupė (priežiūros komitetas arba taryba, veikianti med. įstaigos, regiono, šalių arba valstybių bendrijos lygiu), iš medikų ir mokslininkų, taip pat ir kitų specialybių darbuotojų, kurie privalo užtikrinti dalyvaujančių bandyme žmonių teisių, saugumo bei sveikatos apsaugą ir ją iki bandymo pradžios viešai patvirtinti. Tuo tikslu ji peržiūri ir tvirtina/teigiamai vertina bandymo protokolą, tyrinėtojo (-ų) kvalifikaciją, įrangos ir bandymų centro patalpų tinkamumą, vertina metodus ir priemones, kuriais remiantis gaunamas ir dokumentuojamas informuoto tiriamojo sutikimas.

Įvairių šalių nepriklausomų etikos komitetų teisinis statusas, sudėtis, darbo tvarka, veikla ir norminiai reikalavimai gali skirtis, tačiau turi būti tokie, kad leistų komitetui veikti pagal GKP, kaip nurodyta šiose taisyklėse.

1.28. Informuoto asmens sutikimas

Tai būdas, kuriuo asmuo, susipažinęs su visais tam tikro bandymo aspektais, galinčiais paveikti jo, kaip subjekto, apsisprendimą, savanoriškai patvirtina savo norą dalyvauti šiame bandyme. Informuoto asmens sutikimas dokumentuojamas raštu užpildant sutikimo formą, ją pasirašant ir pažymint datą.

1.29. Inspekcija

Valstybinių tarnybų veiksmai, kai oficialiai peržiūrimi dokumentai, įranga, įrašai ir bet kurie kiti šaltiniai (valdžios atstovų laikomi susiję su klinikiniu bandymu), kuriuos reikėtų saugoti bandymo vietoje, užsakovo ir/ar sutartinių mokslinių tyrimų organizacijos ar kitoje įstaigoje, kurią reguliavimo tarnyba(-os) laikytų susijusia su bandymu.

1.30. Institucija (medicinos)

Bet kuri viešoji ar privačioji įstaiga, tarnyba, medicinos arba odontologijos centras, kur atliekami klinikiniai bandymai.

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-79](#), 2004-02-20, Žin., 2004, Nr. 32-1030 (2004-02-28), i. k. 1042250ISAK0000V-79

1.31. Institucijos priežiūros komisija (IPK)

Nepriklausoma grupė iš medikų, mokslininkų ir kitų specialybių darbuotojų, kurios pareiga – užtikrinti dalyvaujančių bandyme žmonių teisių, saugumo bei gerovės apsaugą; dėl to ji turi nuolat peržiūrėti, tikrinti ir atnaujinti bandymo protokolus, jų pataisas, metodus ir priemones, naudotinas informuoto asmens sutikimui gauti ir dokumentuoti.

1.32. Tarpinė klinikinio bandymo/tyrinėjimo ataskaita

Ataskaita apie tarpinius rezultatus ir jų vertinimas, pagrįstas analizėmis, kurios buvo atliktos per bandymą.

1.33. Tiriamasis preparatas

Farmacinė aktyvios sudedamosios medžiagos arba placebo forma, kuri bus tirama arba vartojama klinikiniam bandyme kaip vaisto arba kontrolės atitinkmuo, įskaitant ir registruotą preparatą, vartojamą arba gaminamą (vaisto forma arba fasuotą), kitaip negu jis registruotas, arba kai jis tiriamas nepatvirtintai indikacijai arba norint gauti išsamesnių duomenų apie pripažinto vaisto vartojimą.

1.34. Tyrinėtojas

Asmuo, atsakingas už klinikinį bandymą, atliekamą bandymo vietoje. Jeigu bandymą atlieka asmenų grupė bandymo vietoje, tyrinėtojas yra atsakingas grupės vadovas ir gali būti vadinamas pagrindiniu tyrinėtoju. Pagrindinis tyrinėtojas privalo turėti mokslinio bendradarbiavimo ir finansavimo sutartį su SMTO arba sponsoriumi. Žr. taip pat – jaunesnysis tyrinėtojas.

1.35. Tyrinėtojas/Institucija

Terminas, reiškiantis „Tyrinėtojas ir/arba institucija“, jeigu taip apibrėžia norminiai reikalavimai.

1.36. Tyrinėtojo brošiūra (TB)

Tai surinkti klinikiniai ir neklinikiniai tiriamųjų preparatų moksliniai duomenys, kurie yra svarbūs preparato bandymui su žmonėmis (žr. 7. Tyrinėtojo brošiūra).

1.37. Teisiškai įgaliotas atstovas

Juridinis arba kitoks asmuo, kuris pagal taikomą įstatymą įgaliotas būsimo tiriamojo vardu leisti tiriamajam dalyvauti klinikiniam bandyme.

1.38. Monitoringas

Klinikinio bandymo eigos priežiūra ir veiksmai, kurie užtikrina, kad bandymas bus atliekamas, duomenys registruojami ir pateikiami pagal protokolą, standartinių veiklos procedūrų tvarką, gerą klinikinę praktiką ir atitinkamus norminius reikalavimus klinikiams tyrimams.

1.39. Monitoriaus ataskaita

Monitoriaus rašytinis pranešimas užsakovui po kiekvieno apsilankymo bandymo vietoje ir/arba kitoks, su bandymu susijęs bendravimas pagal užsakovo standartinių veiklos procedūrų tvarką.

1.40. Daugiacentris bandymas

Pagal vieną protokolą, bet keliuose centruose atliekami klinikiniai bandymai, taip pat bandymas, kurį vykdo keli pagrindiniai tyrinėtojai.

1.41. Neklinikinis bandymas

Biomedicinos tyrinėjimai, atliekami ne su žmonėmis.

1.42. Nepriklausomo etikos komiteto nuomonė

Nepriklausomo etikos komiteto nuomonė ir/arba patarimas dėl etinių bandymo aspektų.

1.43. Medicininio įrašo originalas

Žr. Dokumentų šaltinis

1.44. Protokolas

Dokumentas, kuriame nurodoma bandymo tikslas(-ai), planas, metodai, statistiniai kriterijai ir organizavimas. Protokole taip pat nusakoma bandymo paruošimas bei pagrindimas, nors tai gali atsispindėti ir kituose protokole nurodytuose dokumentuose. THK GKP taisyklėse vartojamas protokolo terminas reiškia protokolą, jo pataisas ir priedus.

1.45. Protokolo pataisa

Rašytinis pakeitimų apibrėžimas arba oficialus protokolo išaiškinimas.

1.46. Kokybės užtikrinimas

Visi tie planuojami ir sistemingi veiksmai, kurių įgyvendinimas užtikrina, kad bandymas bus vykdomas, duomenys gaunami, užrašomi ir skelbiami, vadovaujantis geros klinikinės praktikos taisyklėmis, atitinkamais norminiais reikalavimais.

1.47. Kokybės kontrolė

Pagal kokybės užtikrinimo sistemą naudojamos priemonės ir metodai, kuriais remiantis patikrinama, ar visa su bandymu susijusi veikla atitinka kokybės reikalavimus.

1.48. Randomizacija

Tiriamiesiems paskirti į gydymo arba kontrolės grupes naudojamas atsitiktinumo metodas, siekiant, kad jie būtų sugrupuoti bešališkai.

1.49. Valstybinės tarnybos

Organizacijos, kurios turi reguliavimo ir kontroliavimo galią. THK GKP taisyklėse pasakymas valstybinės tarnybos – tai tarnybos, kurios peržiūri pateiktus klinikinius duomenis, ir tarnybos, kurios atlieka inspekciją (žr. 1.29). Į šias organizacijas kai kada kreipiamasi kaip į kompetentingą valdžią.

1.50. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai (SNR) arba sunkus nepageidaujamas vaisto poveikis (SNVP)

Bet koks nepalankus medicinos reiškinys, kylantis bet kurios dozės fone ar nutraukus gydymą, kuris:

- baigiasi mirtimi,
- sukelia pavojų gyvybei,
- verčia pradėti gydyti ligoninėje arba tokį gydymą tęsti, sukelia nuolatinę arba išreikštą negalią/invalidumą,
- sukelia apsigimimą/įgimtą ydą.

(Žr. THK gairės klinikinio saugumo duomenų tvarkymui: skubios informacijos standartai ir apibrėžimai)

1.51. Šaltinių duomenys

Bandymo eigai atkurti ir vertinti reikalinga informacija apie klinikinio tyrimo duomenis, stebėjimus bei kitus klinikinių bandymų veiksmus, kuri sukaupta šaltinių originaluose arba patvirtintose jų kopijose. Šaltinių duomenys laikomi šaltinių dokumentuose (originalūs įrašai arba patvirtintos kopijos).

1.52. Šaltinių dokumentai

Originalūs, susiję su klinikiu bandymu, dokumentai, duomenys ir įrašai (pvz., ligos istorijos, klinikų ir medicinos įstaigų kortelės, laboratorijų užrašai, tarnybiniai įrašai, tiriamųjų dienoraščiai arba vertinimo anketos, vaistų išdavimo vaistinėse lapai, užrašyti automatinio įrenginių duomenys, patvirtintos po patikrinimo kopijos ir išrašai, mikrofišos, fotografijų negatyvai, mikrofilmai arba magnetiniai įrašai, rentgeno nuotraukos, tiriamųjų bylos ir įrašai, saugomi vaistinėse, laboratorijose bei medicininės technikos priežiūros skyriuose).

1.53. Sponsorius

Asmuo, bendrovė, institucija arba organizacija, kuri prisiima galutinę atsakomybę už klinikinio bandymo inicijavimą, vadybą ir/arba finansavimą.

1.54. Sponsorius-tyrinėtojas

Asmuo, kuris vienas arba su kitais inicijuoja ir atlieka klinikinį bandymą ir kuriam tiesiogiai vadovaujant tiriamas preparatas skiriamas, saugomas ir išduodamas tiriamajam. Šis terminas reiškia tik asmenį (pvz., tai negali būti korporacija arba tarnyba). Sponsorius-tyrinėtojo pareigos apima ir sponsorius, ir tyrinėtojo pareigas.

1.55. Standartinė veiklos tvarka

Detali rašytinė instrukcija, skirta specifinio veiksmo atlikimui suvienodinti.

1.56. Jaunesnysis tyrinėtojas

Bet kuris tyrinėtojo skiriamas klinikinių tyrimų grupės narys (pvz., jaunesnysis narys, rezidentas, mokslinis bendradarbis), kuris tyrinėtojo prižiūrimas atlieka bandymo vietoje svarbias su bandymu susijusias procedūras ir/arba priima svarbius bandymo eigai sprendimus. Žr. taip pat Tyrinėtojas.

1.57. Tiriamasis /Bandomasis asmuo

Asmuo, dalyvaujantis klinikiniame bandyme kaip tiriamojo preparato vartotojas arba kaip kontrolinis ligonis šiame bandyme.

1.58. Tiriamojo tapatybės kodas

Specialus identifikatorius, tyrinėtojo skiriamas kiekvienam tiriamajam, kad neišaiškėtų jo tapatybė, kuris naudojamas vietoj tiriamojo pavardės tyrinėtojo pranešimuose apie nepageidaujamus reiškinius ir/ar kitus bandymo duomenis.

1.59. Bandymų vieta, tyrimų bazė, centras

Vieta, kur realiai atliekamas bandymas (klinikinis tyrimas).

1.60. Netikėta nepageidaujama reakcija į vaistą

Nepageidaujama reakcija, kurios pobūdis arba sunkumas kitoks negu pateikiamas informacijoje apie šį preparatą (pvz., tyrinėtojo brošiūroje apie neregistruotą tiriamąjį preparatą arba pakuotės lapelyje/produkto charakteristikų santraukoje apie registruotą preparatą) (žr. ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

1.61. Aplinkybių suvaržyti tiriamieji

Asmenys, kurių sutikimui savanoriškai dalyvauti klinikiniame bandyme gali turėti pernelyg didelės įtakos kokios nors naudos lūkesčiai arba aukštesniųjų pareigūnų keršto baimė, atsisakius dalyvauti bandyme. Taip pažeidžiamiems tiriamiesiems iš dalies priklauso hierarchinės grupės nariai medicinos, farmacijos, odontologijos ir slaugos studentai, pavaldus ligoninės bei laboratorijos personalas, farmacijos pramonės darbuotojai, karinių pajėgų nariai ir asmenys, laikomi įkalinimo įstaigose. Kiti pažeidžiami asmenys – tai pacientai, sergantys nepagydomomis ligomis, arba tokie, kurių būklė kritiška, asmenys, gyvenantys slaugos įstaigose, bedarbiai arba vargšai, etninių mažumų grupės, benamiai, klajokliai, pabėgėliai, nepilnamečiai, taip pat ir asmenys, kurie patys nepajėgūs duoti sutikimą.

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-79](#), 2004-02-20, Žin., 2004, Nr. 32-1030 (2004-02-28), i. k. 1042250ISAK0000V-79

1.62. Tiriamų asmenų gerovė

Asmenų, dalyvaujančių klinikiniame bandyme, fizinė ir psichinė nepriklausomybė.

2. THK GKP PRINCIPAI

2.1. Klinikinis bandymas turi būti atliekamas sutinkamai su etiniais principais, kurie išdėstyti Helsinkio Deklaracijoje ir įrašyti į geros klinikinės praktikos bei atitinkamus norminių aktų reikalavimus.

2.2. Prieš pradėdant bandymą, reikėtų apsvarstyti, ar numatomas pavojus ir nepatogumai nebus didesni už laukiamą naudą pačiam tiriamajam ir visuomenei. Bandymą derėtų pradėti ir tęsti tik tada, kai laukiama nauda pateisina riziką.

2.3. Tiriamojo teisės, saugumas ir sveikata – svarbiau už mokslo ir visuomenės interesus.

2.4. Sukaupta neklinikinė ir klinikinė informacija apie tiriamąjį produktą turi būti pakankamai išsami, kad siūlomą klinikinį bandymą būtų galima pagrįsti.

2.5. Klinikiniai bandymai turėtų būti mokslškai pagrįsti, aprašyti aiškiai ir smulkiai protokole.

2.6. Bandymas turi būti atliekamas pagal protokolą, kurį patvirtino/palankiai įvertino institucijos priežiūros komisija/nepriklausomas etikos komitetas.

2.7. Už tiriamojo sveikatos priežiūrą ir priimamus jo atžvilgiu medicininius sprendimus atsako kvalifikuotas gydytojas arba, kai reikia, kvalifikuotas odontologas.

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-79](#), 2004-02-20, *Žin.*, 2004, Nr. 32-1030 (2004-02-28), i. k. 1042250ISAK0000V-79

2.8. Kiekvienas dalyvaujantis bandyme asmuo privalo turėti atitinkamą išsilavinimą, įgūdžių ir patirties, kad galėtų atlikti skiriamą užduotį.

2.9. Prieš klinikinį bandymą iš kiekvieno išsamiai informuoto tiriamojo turi būti gautas sutikimas, duotas laisva valia.

2.10. Visa klinikinė informacija turi būti užrašoma, tvarkoma ir laikoma taip, kad būtų galima ją tiksliai skelbti, aiškinti ir patikrinti jos tikslumą.

2.11. Įrašų, galinčių atskleisti tiriamojo tapatybę, slaptumas turi būti išsaugotas, atsižvelgiant į konfidencialumo taisyklių atitinkamuose norminiuose aktuose reikalavimus.

2.12. Tiriamieji preparatai turi būti gaminami, tvarkomi ir laikomi pagal geros gamybos praktikos taisykles. Jie vartojami tik pagal patvirtintą protokolą.

2.13. Turi būti įdiegtos tokios sistemos ir procedūros, kurios užtikrintų visapusišką kiekvieno bandymo kokybę.

3. INSTITUCIJOS PRIEŽIŪROS KOMISIJA/NEPRIKLAUSOMAS ETIKOS KOMITETAS (IPK/NEK)

3.1. Pareigos ir atsakomybė

3.1.1. IPK/NEK turi užtikrinti, kad dalyvaujančių bandyme asmenų teisės, saugumas ir gerovė bus tinkamai apsaugoti. Ypatingą dėmesį derėtų skirti bandymams, kuriuose gali dalyvauti teisiškai pažeidžiami tiriamieji.

3.1.2. IPK/NEK pateikiami šie dokumentai:

bandymo protokolas(-ai) ir jo papildymai, rašytinė informuoto asmens sutikimo forma(-os) ir tyrinėtojo siūlomi jos papildymai, tiriamųjų parinkimo tvarka (pvz., skelbimai) ir tam skirta rašytinė informacija. Tyrinėtojo brošiūra (TB), turima saugumo informacija, informacija apie užmokestį ir kompensaciją dalyvaujantiems bandyme, tyrinėtojo CV (curriculum vitae) ir/arba kiti dokumentai apie jo kvalifikaciją ir visi kiti dokumentai, kurių gali prireikti IPK/NEK, kad ji galėtų atlikti savo pareigas.

IPK/NEK per prideramą laiką turi peržiūrėti siūlomo klinikinio bandymo medžiagą ir pateikti savo išvadų rašytinius dokumentus, kuriuose aiškiai būtų apibūdintas bandymas, peržiūrėti dokumentai, nurodyta data ir vienas iš galimų sprendimų:

- patvirtinimo/palankios nuomonės;
- pakeitimų, reikalingų iki patvirtinimo/palankios nuomonės pateikimo;
- nepatvirtinimo/nepalankios nuomonės; ir
- ankstesnio patvirtinimo/palankios nuomonės nutraukimo/sustabdymo.

3.1.3. IPK/NEK turi apsvarstyti siūlomo bandymui tyrinėtojo kvalifikaciją pagal pateiktą dabartinį tyrinėtojo CV ir/arba kitus atitinkamus reikiamus dokumentus.

3.1.4. IPK/NEK turi atlikti nuolatinę kiekvieno vykdomo bandymo priežiūrą. Tai daroma tam tikrais laiko tarpais, atsižvelgiant į gresiantį žmonių sveikatai pavojų, bet ne rečiau kaip kartą per metus.

3.1.5. IPK/NEK gali pareikalauti, kad tiriamajam būtų pateikta dar išsamesnė informacija, šalia informacijos, pagal 4.8.10 paragrafą, jeigu ši papildoma informacija, IPK/NEK manymu, reikšminga, padėtų užtikrinti tiriamųjų teises, saugumą ir/arba sveikatos priežiūrą.

3.1.6. Jeigu neterapinis bandymas bus vykdomas, gavus tiriamojo teisėto atstovo sutikimą (žr. 4.8.12, 4.8.14), IPK/NEK turi nustatyti, ar siūlomas protokolas ir/arba kitas(-i) dokumentas(-ai) atitinka etinius principus ir taikomus tokiems bandymams norminius reikalavimus.

3.1.7. Kai protokole nurodoma, kad tiriamojo arba teisėto jo atstovo sutikimo (žr. 4.8.15) neįmanoma gauti prieš pradedant bandymą (pvz., kai reikia skubiai gydyti), IPK/NEK turi nustatyti, ar pateiktas protokolas ir/arba kiti dokumentai tinkamai atspindi etinius principus ir atitinka taikomus tokiems bandymams norminius reikalavimus.

3.1.8. IPK/NEK turi peržiūrėti mokėjimo tiriamiesiems sumas ir tvarką, kad nekiltų problemų dėl prievartos ar neteisėtos įtakos tiriamiesiems. Užmokesčio suma turi būti tiesiog proporcinga dalyvavimo bandyme laikui ir neturi priklausyti nuo to, ar tiriamasis išbuvo bandyme visą protokolo nustatytą laiką.

3.1.9. IPK/NEK turi užtikrinti, kad informacija apie mokėjimą tiriamiesiems (mokėjimo metodai, sumos ir grafikas) būtų išdėstyta rašytinėje informuoto sutikimo formoje ir kitoje informacijoje, kuri bus pateikta tiriamiems asmenims. Turi būti konkrečiai nurodyta, kokiais bandymo tarpsniais ir kiek bus mokama.

3.2. Sudėtis, darbo tvarka ir veikla

3.2.1. IPK/NEK sudaro tam tikras skaičius narių, kurių visuminė kvalifikacija ir patirtis leidžia jiems peržiūrėti ir įvertinti mokslinius, medicininius bei etinius siūlomo bandymo aspektus. Rekomenduojama, kad IPK/NEK turi sudaryti:

- (a) bent penki nariai;
- (b) bent vienas narys, kurio interesų sfera yra nemokslinė;
- (c) bent vienas narys, nepriklausomas nuo medicinos įstaigos/tyrimų centro. Tik bešališki IPK/NEK nariai, t. y. nepriklausomi nuo bandymo tyrinėtojo ir užsakovo įtakos, gali balsuoti/pateikti nuomonę apie su bandymu susijusius dalykus.

Turi būti sudaromas IPK/NEK narių ir jų kvalifikacijų sąrašas.

3.2.2. IPK/NEK turi veikti pagal rašytinį reglamentą, rašyti savo veiklos ataskaitas, susirinkimų protokolus ir naudotis geros klinikinės praktikos ir atitinkamų norminių aktų reikalavimais.

3.2.3. IPK/NEK priima sprendimus skelbiamuose posėdžiuose, kuriuose turi dalyvauti būtinas jos narių skaičius (kvorumas), numatytas rašytiniame reglamente.

3.2.4. Tikslai nariai, kurie dalyvauja IPK/NEK peržiūroje ir aptarimuose, balsuoja/teikia savo nuomonę ir/arba pataria.

3.2.5. Tyrinėtojas gali pateikti informaciją apie bet kurį bandymo aspektą, bet tai neturi atleisti IPK/NEK nuo svarstymo, o pats tyrinėtojas negali IPK/NEK balsuoti/reikšti nuomonės bandymo vykdymo klausimais.

3.2.6. IPK/NEK gali pasikviesti į pagalbą nepriklausomus specialių sričių ekspertus, kurie nėra IPK/NEK nariai.

3.3. Veiksmų tvarka

Priežiūros komisija/etikos komitetas nustato, dokumentuoja ir vykdo šias užduotis:

3.3.1. Pristato komisijos/komiteto sudėtį (narių pavardės ir kvalifikacija) ir jį paskyrusią instituciją.

3.3.2. Nustato darbotvarkę, praneša ją nariams, organizuoja susirinkimus.

3.3.3. Atlieka pradinę ir nuolatinę bandymų peržiūrą.

3.3.4. Nustato, jeigu reikalinga, tęsiamos peržiūros periodiškumą.

3.3.5. Pagal taikomus norminius reikalavimus skelbia skubią peržiūrą ir pateikia patvirtinimą/pritarimą dėl nedidelio protokolo pakeitimo(-ų) bandymo metu.

3.3.6. Prižiūri, kad nė vienas tiriamasis nedalyvautų bandyme, kol institucijos priežiūros tarnyba/Etikos komitetas neįformins rašytinio bandymo patvirtinimo arba pritarimo.

3.3.7. Nurodo, kad be rašytinio IPK/NEK patvirtinimo/pritarimo negalima nukrypti nuo protokolo arba jį keisti, išskyrus tuos atvejus, kai reikia šalinti tiriamajam gresiantį pavojų arba kai daromi techninio arba administracinio pobūdžio pakeitimai (pvz. keičiama(-os) monitoriaus(-ių) pavardės, telefonų numeriai).

3.3.8. Nurodo, kad tyrinėtojas turi neatidėliodamas pranešti IPK/NEK:

(a) apie nukrypimus nuo protokolo arba protokolo pakeitimus, siekiant pašalinti tiriamiesiems gresiantį tiesioginį pavojų;

(b) apie pakeitimus, kurie didina pavojų tiriamiesiems ir/arba gerokai veikia bandymo vykdymą;

(c) apie visas nepageidaujamas reakcijas į vaistą, kurios esti ir sunkios, ir kartu netikėtos;

(d) apie naują informaciją, kuri gali nepalankiai veikti tiriamųjų saugumą arba bandymo vykdymą.

3.3.9. Užtikrina, kad IPK/NEK nedelsiant raštu praneš tyrinėtojai/institucijai:

(a) savo sprendimus/nuomones dėl bandymo vykdymo;

(b) motyvus, dėl kurių buvo priimtas toks nutarimas;

(c) apie procedūrą, kaip tokį sprendimą apskųsti.

3.4. Dokumentai

Baigus bandymą IPK/NEK turi saugoti visus dokumentus (pvz., procedūrų standartus, narių, jų profesijų/užsiėmimų sąrašus, pateiktus peržiūrėti dokumentus bei korespondenciją) ne trumpiau kaip 3 metus ir pareikalavus pateikti juos valstybinėms tarnyboms.

Tyrinėtojai, užsakovai arba valstybinės tarnybos gali reikalauti, kad IPK/NEK pateiktų savo procedūrų tvarką ir narių sąrašus.

4. TYRINĖTOJAS

4.1. Tyrinėtojo kvalifikacija ir įsipareigojimai

4.1.1. Prisiimdamas atsakomybę už teisingą bandymo atlikimą, tyrinėtojas turi turėti aukštąjį išsilavinimą, profesinį pasirengimą bei patirties, atitikti norminių reikalavimų nustatytą kvalifikaciją. Jis privalo patvirtinti šią kvalifikaciją savo curriculum vitae ir/arba kituose atitinkamuose dokumentuose, kurių pareikalaus užsakovas, IPK/NEK ir/arba valstybinė tarnyba(-os).

4.1.2. Tyrinėtojas turi gerai išmanyti apie tinkamą tiriamo preparato vartojimą, kaip to reikalaujama protokole, tyrinėtojo brošiūroje, preparato informacijoje ir kituose informacijos šaltiniuose, kuriuos pateikia sponsorius.

4.1.3. Tyrinėtojas turi būti susipažinęs su geros klinikinės praktikos taisyklėmis, norminiais reikalavimais ir pagal juos dirbti.

4.1.4. Tyrinėtojas privalo leisti sponsoriui atlikti monitoringą ir atitinkamoms valstybinėms tarnyboms inspektuoti bandymų vykdymą.

4.1.5. Tyrinėtojas privalo turėti atitinkamos kvalifikacijos asmenų, kuriems skyrė svarbias pareigas vykdomame bandyme, sąrašą.

4.2. Išteklių tinkamumas

4.2.1. Tyrinėtojas turi sugebėti parodyti (pvz., pagal praeities duomenis), kad jis gali per skirtą atrankos laiką surasti tiek, kiek reikia tinkamų tiriamųjų.

4.2.2. Tyrinėtojas turi turėti pakankamai laiko, kad galėtų teisingai atlikti ir baigti bandymą per skiriamą terminą.

4.2.3. Tyrinėtojas privalo turėti savo žinioje per visą numatomą bandymo trukmę atitinkamai kvalifikuotų darbuotojų ir priemonių, kad būtų galima teisingai ir saugiai atlikti bandymą.

4.2.4. Tyrinėtojas privalo užtikrinti, kad visi bandyme dirbantys asmenys išsamiai informuoti apie protokolą, tiriamus preparatą(-us), savo pareigas bei veiksmus vykdant bandymą.

4.3. Tiriamųjų asmenų medicininė priežiūra

4.3.1. Kvalifikuotas gydytojas (arba, jeigu reikalinga, – odontologas), kuris būdamas tyrinėtoju arba jaunesniuoju bendradarbiu, atsako už visus su bandymu susijusius medicininius (arba odontologinius) sprendimus.

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-79](#), 2004-02-20, Žin., 2004, Nr. 32-1030 (2004-02-28), i. k. 1042250ISAK0000V-79

4.3.2. Tiriamojo dalyvavimo bandyme metu tyrinėtojas/institucija turi užtikrinti, kad atsiradus nepageidaujamų reiškinių, ypač kliniškai reikšmingų laboratorijos rodiklių, tiriamajam bus suteikta atitinkama medicinos pagalba. Tyrinėtojas/institucija privalo informuoti tiriamąjį ir, jeigu reikia, gydyti bandymo metu išryškėjusias ligas.

4.3.3. Rekomenduojama, kad tyrinėtojas informuotų tiriamojo gydytoją apie jo paciento dalyvavimą bandyme tuomet, jeigu tiriamasis turi savo gydytoją ir sutinka, kad jis būtų informuotas.

4.3.4. Nors tiriamasis neprivalo pateikti savo priežasties(-čių), dėl kurios jis pirma laiko pasitraukia iš bandymo, tyrinėtojas, nepažeisdamas tiriamojo teisių, turėtų išsiaiškinti tas priežastis.

4.4. Ryšiai su institucijos priežiūros komisija/etikos komitetu

4.4.1. Prieš pradėdant bandymą tyrinėtojas/institucija turi gauti rašytinį ir pažymėtą data IPK/NEK patvirtinimą/pritarimą dėl bandymo protokolo, rašytinės informuoto sutikimo formos, naujų šios formos redakcijų, tiriamųjų pasirinkimo procedūros (pvz., skelbimų) bei kitokios informacinės rašytinės medžiagos, kuri bus pateikta tiriamiesiems, naudojimo.

4.4.2. Dalį tyrinėtojo/institucijos rašytinės paraiškos, pateiktos IPK/NEK, sudaro tyrinėtojo brošiūra. Jeigu ši brošiūra buvo redaguojama bandymo metu, pateikiamas ir redaguotas brošiūros variantas.

4.4.3. Bandymo metu tyrinėtojas/institucija turi aprūpinti IPK/NEK visais peržiūrai reikalingais dokumentais.

4.5. Protokolo laikymasis

4.5.1. Tyrinėtojas turi atlikti bandymą pagal protokolą, suderintą su užsakovu ir, jei reikia, su valstybine(-ėmis) tarnyba(-omis), kurį patvirtino/kuriam pritarė IPK/NEK. Tyrinėtojas/institucija ir užsakovas turi pasirašyti protokolą arba kitokią sutartį, kuri patvirtina jų susitarimą dėl bandymo.

4.5.2. Tyrinėtojas negali savavališkai nukrypti nuo protokolo arba jį keisti be užsakovo sutikimo ir kol tokios pataisos neperžiūrės ir nepatvirtins/nepritars jai IPK/NEK, išskyrus tuos atvejus, kai reikalinga šalinti netikėtą pavojų tiriamųjų sveikatai arba kai pakeitimai tėra tik mechaninio arba administracinio pobūdžio (pvz., keičiamas monitorius(-iai), telefono numeris(-iai)).

4.5.3. Tyrinėtojas arba jo paskirtas asmuo turi dokumentuoti ir paaiškinti bet kurį nukrypimą nuo patvirtinto protokolo.

4.5.4. Siekdamas išvengti gresiančio pavojaus tiriamųjų sveikatai, tyrinėtojas gali nukrypti nuo protokolo arba jį pakeisti ir negavęs IPK/NEK patvirtinimo/pritarimo. Nukrypimas arba pakeitimas, jo priežastys ir, jeigu reikalinga, siūlomi protokolo pataisymai turi būti pateikti:

- (a) priežiūros komisijai/etikos komitetui, kad peržiūrėtų ir patvirtintų/pritartų;
- (b) užsakovui, kad jis sutiktų ir, jeigu reikalinga;
- (c) valstybinei tarnybai(-oms).

4.6. Tiriamieji preparatai

4.6.1. Tyrinėtojas/institucija yra atsakinga už tiriamojo preparato(-ų) kiekio tyrimo vietoje apskaitą.

4.6.2. Jeigu leidžiama/reikalaujama, tyrinėtojas/institucija gali/turi perduoti savo atsakomybę (už tiriamo preparato apskaitą tyrimo vietoje) farmacininkui arba kitam asmeniui, kuris yra tyrinėtojo priežiūroje.

4.6.3. Tyrinėtojas/institucija ir/arba farmacininkas arba kitas tyrinėtojo/institucijos paskirtas asmuo, turi saugoti dokumentus apie preparato pristatymą į tyrimo centrą, jo apskaitą tyrimo vietoje, išdavimą kiekvienam tiriamajam ir nepanaudotų preparato likučių grąžinimą užsakovui arba kitoki jų panaudojimą. Šiuose dokumentuose turi būti pažymėta datos, kiekiai, siuntos/serijos numeriai, galiojimo terminai (jeigu nurodyta) ir specialieji tiriamųjų preparatų ir dalyvaujančių bandyme asmenų kodo numeriai. Tyrinėtojų tvarkomuose dokumentuose užrašoma, kad tiriamieji gavo nurodytas protokole dozes, kurių suma visiškai atitinka visų tiriamųjų preparatų kiekį, gautą iš užsakovo.

4.6.4. Tiriamą(-us) preparatą(-us) privalu saugoti pagal užsakovo nurodymus (žr. 5.13.2 ir 5.14.3) ir norminius reikalavimus.

4.6.5. Tyrinėtojas turi užtikrinti, kad tiriamas(-i) preparatas(-ai) bus vartojamas(-i) tik pagal patvirtintą protokolą.

4.6.6. Tyrinėtojas arba jo paskirtas asmuo turi kiekvienam tiriamajam išaiškinti, kaip taisyklingai vartoti kiekvieną tiriamą preparatą ir periodiškai tikrinti, ar kiekvienas tiriamasis vartoja vaistus tiksliai pagal instrukciją.

4.7. Randomizacijos tvarka ir kodo atskleidimas

Tyrinėtojas turi atlikti bandymą pagal randomizacijos procedūrą ir užtikrinti, kad kodas būtų atskleidžiamas tik protokolo nustatyta tvarka. Jeigu bandymas yra koduotas, tyrinėtojas turi nedelsdamas pranešti užsakovui apie bet kuri priešlaikinį tiriamo preparato kodo atskleidimą (pvz., jei tai įvyko atsitiktinai arba dėl pavojingo šalutinio vaistų poveikio).

4.8. Informuotų tiriamųjų asmenų sutikimas dalyvauti bandyme

4.8.1. Tyrinėtojas, gavęs asmenų, dalyvaujančių bandyme, sutikimą ir jį dokumentuodamas, turi laikytis norminių reikalavimų, geros klinikinės praktikos nuostatų ir etinių principų, kuriuos skelbia Helsinkio Deklaracija. Prieš pradėdamas bandymą, tyrinėtojas turi gauti IPK/NEK patvirtinimą/sutikimą, leidžiantį naudoti rašytinę informuoto sutikimo formą ir kitokią rašytinę informaciją, kuri bus pateikiama tiriamiesiems asmenims.

4.8.2. Teikiamą dalyvaujantiems bandyme asmenims rašytinę informuoto asmens sutikimo formą bei kitą rašytinę informaciją reikia peržiūrėti, kai tik atsiranda naujų svarbių žinių, kurios gali turėti įtakos tiriamojo sutikimui. Prieš pradėdant naudoti bet kurią pataisytą rašytinę sutikimo formą bei rašytinę informaciją, ją turi patvirtinti/jai pritarti IPK/NEK. Jeigu atsiranda naujų žinių, kurios gali turėti įtakos tiriamojo norui toliau dalyvauti bandyme, apie tai laiku dera pranešti tiriamajam arba jo teisėtam atstovui. Tokią perduodamą informaciją privalu dokumentuoti.

4.8.3. Nei tyrinėtojas, nei bandymą atliekantys darbuotojai neturi teisės versti arba daryti įtakos tiriamajam dalyvauti arba tęsti dalyvavimą bandyme.

4.8.4. Su bandymu susijusioje žodinėje ar rašytinėje informacijoje (ir rašytinėje informuoto sutikimo formoje) neturi būti jokių išsireiškimų, kurie galėtų sąlygoti ar įgalinti tiriamąjį arba jo teisėtą atstovą atsisakyti savo teisių arba atleisti ar įgalinti atleisti tyrinėtoją, instituciją, užsakovą arba jų atstovus nuo atsakomybės už aplaidžius veiksmus.

4.8.5. Tyrinėtojas arba jo paskirtas asmuo turi visapusiškai informuoti tiriamąjį arba, jeigu tiriamasis pats nesugeba pasirašyti informuotą sutikimą, jo teisėtą atstovą apie visus bandymo aspektus kartu su IPK/NEK patvirtinta rašytine informacija.

4.8.6. Žodinės ir rašytinės informacijos apie bandymą ir rašytinio informuoto sutikimo kalba turi būti ne specifinė, bet paprasta ir suprantama tiriamajam arba jo teisėtam atstovui, arba bešališkam liudininkui, jeigu toks yra.

4.8.7. Prieš gaunant informuotą sutikimą, tyrinėtojas arba jo paskirtas asmuo turi suteikti tiriamajam arba jo teisėtam atstovui pakankamai laiko ir galimybių pasiteirauti apie bandymo detales ir apsispręsti – dalyvauti bandyme ar ne. Į visus klausimus apie bandymą reikėtų atsakyti taip, kad tiriamasis arba jo teisėtas atstovas būtų patenkinti.

4.8.8. Prieš pradėdamas dalyvauti bandyme, būsimas tiriamasis arba jo teisėtas atstovas ir asmuo, kuris vedė derybas dėl sutikimo, turi asmeniškai pasirašyti ir pažymėti datą rašytinėje informuoto sutikimo formoje.

4.8.9. Jeigu tiriamasis arba jo teisėtas atstovas nemoka skaityti, viso informuoto sutikimo aptarimo metu turi dalyvauti bešališkas liudininkas. Perskaičius ir išaiškinus tiriamajam arba jo teisėtam atstovui informuoto sutikimo formą bei tiriamiesiems skirtą rašytinę informaciją, tiriamajam arba jo teisėtam atstovui žodžiu sutikus, kad tiriamasis dalyvautų bandyme, jie, jeigu sugeba, pasirašo ir asmeniškai pažymi datą; sutikimo formą turi taip pat pasirašyti liudininkas ir asmeniškai pažymėti joje datą. Pasirašydamas sutikimo formą, liudininkas patvirtina, kad sutikimo formoje pateiktoji ir kitokia informacija buvo tiksliai išaiškinta tiriamajam arba jo teisėtam atstovui, kurie teisingai ją suprato, ir jų sutikimas, susipažinus su ta informacija, buvo duotas laisva valia.

4.8.10. Informuoto sutikimo aptarime ir rašytinėje informuoto sutikimo formoje bei kitoje rašytinėje informacijoje, kuri bus teikiama tiriamiesiems, turi būti išaiškinti šie klausimai:

- a) Mokslinis tiriamasis bandymo pobūdis.
- b) Bandymo tikslas.
- c) Gydymas vaistu(-ais) bandyme ir atsitiktinumo galimybė patekti į kurią nors gydomąją grupę.
- d) Nustatytos bandymo procedūros, tarp jų ir visos invazinės
- e) Tiriamojo įsipareigojimai.
- f) Bandymo aspektai, kurie turės eksperimentinį pobūdį.
- g) Objektyviai numatomas pavojus arba tam tikri apribojimai tiriamajam ir, jeigu gali pasitaikyti, – rizika gemalui, vaisiui arba kūdikiui.
- h) Nauda, kurios objektyviai tikimasi; jeigu tiriamajam nenumatoma klinikinė nauda, ji derėtų dėl to perspėti.
- i) Alternatyvios procedūros arba gydymo kursas, kurį būtų galima taikyti tiriamajam, jo svarbesnieji galimi privalumai bei rizikos faktoriai.
- j) Kompensacija ir/arba gydymas, skiriamas tiriamajam tuo metu, jeigu, jam dalyvaujant bandyme, bus pakenkta jo sveikatai.
- k) Numatomas ar ne proporcingas mokėjimas tiriamajam už dalyvavimą bandyme.
- l) Numatomos tiriamojo išlaidos dėl dalyvavimo bandyme.
- m) Tiriamasis savanoriškai dalyvauja bandyme ir gali atsisakyti dalyvauti jame arba bet kuriuo metu iš jo pasitraukti. Tokiu atveju tiriamajam nenumatoma bausmė, jis nepraranda teisės į jam priklausančią gydymą.
- n) Monitorius(-iai), auditorius(-iai), IPK/NEK ir valstybinės tarnybos galės tiesiogiai prieiti prie tiriamojo gydymo įrašų originalų, tikrindamos klinikinio bandymo procedūrų duomenis bei/arba, nepažeisdami tiriamojo asmens konfidencialumo, kiek tai leidžia taikomi įstatymai ir nutarimai. Tiriamasis arba jo teisėtas atstovas, pasirašydamas informuoto sutikimo formą, tai sankcionuoja.
- o) Dokumentai, liečiantys tiriamojo asmens tapatybę, bus laikomi konfidencialiais ir viešai neskelbiami, kiek tai leis taikomi įstatymai bei/arba nurodymai. Jeigu bandymo duomenys bus išspausdinti, tiriamojo tapatybė nebus atskleista.
- p) Atsiradus informacijai, kuri gali veikti tiriamojo norą toliau dalyvauti bandyme, tiriamasis arba jo teisėtas atstovas laiku apie tai informuojami.
- q) Asmuo(-enys), į kuriuos galima kreiptis dėl tolesnės informacijos apie bandymą, tiriamųjų teisės ir bandymo metu padarytos žalos sveikatai.
- r) Numatytos aplinkybės ir/arba priežastys, kurioms atsiradus gali būti nutrauktas tiriamųjų dalyvavimas bandyme.
- s) Numatoma tiriamojo dalyvavimo bandyme trukmė.

t) Apytikris dalyvaujančių bandyme asmenų skaičius.

4.8.11. Prieš pradėdant bandymą, tiriamasis arba jo teisėtas atstovas turi gauti pasirašyto ir su pažymėta data rašytinio sutikimo kopiją ir kitokią rašytinę informaciją, pateikiamą tiriamiesiems. Bandymo metu tiriamasis arba jo teisėtas atstovas turi gauti pasirašyto ir pažymėto data sutikimo formos atnaujinto varianto kopiją bei visų tiriamiesiems skirtos informacijos pataisų kopijas.

4.8.12. Kai į klinikinį bandymą (gydomąjį arba ne) įtraukiami asmenys, kuriuos galima priimti į bandymą tik gavus tiriamojo teisėto atstovo sutikimą (pvz., nepilnamečiai, sergantieji sunkia psichikos liga), tiriamasis jo suvokimo laipsniui suprantama forma turi būti informuojamas apie bandymą ir, jeigu įmanoma, tiriamasis asmeniškai pasirašo informuoto sutikimo formą ir pažymi datą.

4.8.13. Išskyrus tai, kas nurodyta 4.8.14 punkte, negydomasis bandymas (t. y. bandymas, kuriame tiriamajam asmeniui nenumatoma tiesioginė terapinė nauda) turi būti atliekamas su asmenimis, kurie asmeniškai sutiko ir pasirašė rašytinę informuoto sutikimo formą bei pažymėjo datą.

4.8.14. Negydomieji bandymai gali būti atliekami su tiriamaisiais, gavus jų teisėto atstovo sutikimą, jeigu įvykdytos šios sąlygos:

(a) Bandymo užduočių neįmanoma įvykdyti bandyme, kuriame dalyvauja tiriamieji, susipažinę su bandymo sąlygomis, galintys asmeniškai duoti sutikimą.

(b) Numatomas pavojus tiriamųjų sveikatai esti nedidelis.

(c) Neigiama įtaka tiriamųjų sveikatai yra menka ir kiek galima sumažinta.

(d) Bandymas neuždraustas įstatymu.

(e) Tokius tiriamuosius įtraukiant į bandymą, specialiai siekiama IPK/NEK patvirtinimo/pritarimo ir šis patvirtinimas/pritarimas apima minėtas sąlygas.

Jeigu nėra pakankamai pagrįstų išimčių, šie bandymai turi būti atliekami su pacientais, sergančiais tokia liga ar esant tokiai jų būklei, dėl kurių ir skiriamas tiriamasis preparatas. Dalyvaujantys šiuose bandymuose tiriamieji turi būti ypatingai kruopščiai tikrinami ir nušalinti iš bandymo, jeigu jie atrodo liguistai.

4.8.15. Jei susidaro neatidėliotinos aplinkybės, kad neįmanoma gauti priešlaikinį tiriamojo sutikimą, turi būti gautas jo teisėto atstovo (jeigu toks yra) sutikimas. Jeigu tiriamojo sutikimas neįmanomas, o jo teisėto atstovo nėra, tuomet tiriamąjį galima priimti į bandymą tik gavus išankstinį dokumentuotą protokole IPK/NEK patvirtinimą/pritarimą, kad būtų apsaugotos tiriamojo teisės, saugumas ir sveikata ir užtikrintas taikomų norminių reikalavimų laikymasis. Pradėjus tyrimą, tiriamasis arba jo teisėtas atstovas kaip galima greičiau informuojami apie bandymą ir, kaip nustatyta (žr. 4.8.10), prašoma jų bei kitų institucijų sutikimo.

4.9. Įrašai ir ataskaitos

4.9.1. Tyrinėtojas turi užtikrinti, kad perduodami užsakovui tiriamojo duomenų anketos formą (DAF) ir visų reikalaujamų ataskaitų duomenys būtų tikslūs, pilnos sudėties, įskaitomi ir patekti laiku.

4.9.2. Tiriamojo anketos duomenys, paimti iš pirminių dokumentų, turi juos atitikti, o esančius neatitikimus reikėtų paaiškinti.

4.9.3. Visi DAF pakeitimai arba taisymai, tiek rašytiniai, tiek elektroniniai (žr. 5.18.4 (n)), turi būti pažymėti data, inicialais, jeigu reikalinga, paaiškinti ir neturi paslėpti tikrojo įrašo šaltinio (kad būtų galima atkurti audito metu). Užsakovas turi parūpinti tyrinėtojams arba jų paskirtiems asmenims tokių pataisymų darymo nuorodas. Užsakovai privalo turėti rašytinę procedūrą, užtikrinančią, kad užsakovo paskirtų atstovų padaryti pakeitimai ir taisymai būtų būtini, dokumentuoti ir suderinti su tyrinėtoju. Tyrinėtojas turi išsaugoti pakeitimų ir taisymų įrašus.

4.9.4. Tyrinėtojas/institucija tvarko bandymo dokumentus pagal Pagrindinių klinikinio bandymo vykdymo dokumentų taisyklės (žr. 8) ir norminius reikalavimus. Tyrinėtojas/institucija turi imtis priemonių, kad šie dokumentai nebūtų atsitiktinai arba prieš laiką sunaikinti.

4.9.5. Pagrindiniai dokumentai turi būti saugomi ne trumpiau kaip 2 metus po paskutinio prekybos paraiškos THK regione įregistravimo, jeigu tuo laikotarpiu THK regione nepasitaikė

paraiškų, kurios lauktų sprendimo arba būtų svarstomos, arba bent 2 metus po to, kai formaliai nutraukiamas tiriamojo preparato klinikinis bandymas. Tačiau jeigu to reikalauja taikomi norminiai reikalavimai arba jeigu susitarta su užsakovu, šie dokumentai turi būti saugomi ilgesnį laiką. Pranešti, kad tyrimo dokumentų toliau saugoti nebereikia, privalo sponsorius.

4.9.6. Finansiniai bandymo aspektai turi atspindėti užsakovo ir tyrinėtojo/institucijos sutarties dokumentuose.

4.9.7. Monitoriui, auditoriui, IPK/NEK arba valstybinei tarnybai pareikalavus, tyrinėtojas privalo užtikrinti, kad jie galėtų tiesiogiai prieiti prie visų reikiamų su bandymu susijusių dokumentų.

4.10. Bandymo eigos ataskaita

4.10.1. Tyrinėtojas privalo kasmet arba, jeigu to reikalauja IPK/NEK, ir dažniau pateikti priežiūros komisijai/etikos komitetui rašytines bandymo eigos ataskaitas.

4.10.2. Tyrinėtojas privalo nedelsdamas pranešti raštu užsakovui, IPK/NEK (žr. 3.3.8) ir, jeigu reikia, tyrimų basei apie visus pakeitimus, kurie galėtų labai paveikti bandymo vykdymą ir/arba kelti pavojų tiriamiesiems.

4.11. Saugumo ataskaitos

4.11.1. Apie visus pavojingus nepageidaujamus reiškinius turi būti tuoj pat pranešama užsakovui, išskyrus tuos, kurie protokole arba kitame dokumente (pvz., tyrinėtojo brošiūroje) nurodomi kaip nereikalaujantys skubaus pranešimo. Skubiai pranešus, reikia nedelsiant pateikti išsamią rašytinę ataskaitą. Skubiam pranešime ir po jo sekusioje ataskaitoje tiriamieji žymimi specialiais jiems skiriamais kodo numeriais, o ne pavardėmis, asmens kodais ir/arba adresais. Be to, tyrinėtojas turi laikytis taikomų norminių reikalavimų dėl pranešimų apie netikėtas pavojingas nepageidaujamas reakcijas valstybinei tarnybai ir IPK/NEK.

4.11.2. Apie nepageidaujamus reiškinius ir/arba nenormalius laboratorijos rodiklius, kurie protokole nusakyti kaip itin pavojingi saugumo požiūriu, turi būti pranešta užsakovui, remiantis reikalavimais dėl pranešimo ir per protokole užsakovo nurodytą laiką.

4.11.3. Pranešant apie mirties atvejus, tyrinėtojas turi pateikti užsakovui ir IPK/NEK reikiamą papildomą informaciją (pvz., skrodimo pažymą ir pomirtinę medicinos pažymą, terminalinės būklės aprašymą).

4.12. Priešlaikinis bandymo nutraukimas arba sustabdymas

Jeigu bandymas dėl kokių nors priežasčių sustabdomas arba nutraukiamas, tyrinėtojas/institucija turi nedelsdami apie tai pranešti bandyme dalyvaujantiems tiriamiesiems, užtikrinti atitinkamą jų gydymą ir priežiūrą, ir, jeigu to reikalauja taikomi norminiai reikalavimai, – informuoti papildomai valstybinę tarnybą(-as). Be to:

4.12.1. Jeigu tyrinėtojas, nesusitaręs su užsakovu, sustabdo arba nutraukia bandymą, jis turi informuoti instituciją, kuriai priklauso; tuomet tyrinėtojas/institucija turi nedelsdami pranešti užsakovui, IPK/NEK ir pateikti jiems išsamų rašytinį paaiškinimą, kodėl bandymas buvo sustabdytas arba nutrauktas.

4.12.2. Jeigu užsakovas nutraukia arba sustabdo bandymą (žr. 5.21), tyrinėtojas turi nedelsdamas informuoti savo instituciją; tuomet tyrinėtojas/institucija nedelsdami praneša priežiūros komisijai/etikos komitetui ir pateikia jiems išsamų rašytinį bandymo nutraukimo arba sustabdymo paaiškinimą.

4.12.3. Jeigu ekspertų taryba/etikos komitetas nutraukia arba sustabdo savo patvirtinimą/pritarimą dėl bandymo (žr. 3.1.2 ir 3.3.9), tyrinėtojas turi informuoti instituciją, kuriai priklauso; tuomet tyrinėtojas/institucija nedelsdami praneša užsakovui ir pateikia jam išsamų rašytinį bandymo nutraukimo arba sustabdymo paaiškinimą.

4.13. Tyrinėtojas apie tyrimo užbaigimą, jei reikia, informuoja instituciją; tyrinėtojas/institucija privalo pateikti IPK/NEK ir, jei reikia, valstybinei tarnybai tyrimo išvadų santrauką.

5. SPONSORIUS

5.1. Kokybės užtikrinimas ir kokybės kontrolė

5.1.1. Užsakovas atsako už kokybės užtikrinimo ir kokybės kontrolės sistemų, turinčių standartines veiklos procedūras, sukūrimą ir tvarkymą ir tuo užtikrina, kad bandymas bus vykdomas, o duomenys gaunami, dokumentuojami ir skelbiami, nenukrypstant nuo protokolo, GKP ir kitų atitinkamų norminių reikalavimų.

5.1.2. Užsakovas atsako už tai, kad visos bandyme dalyvaujančios šalys sutinka, kad užsakovas monitoringo ir audito tikslu ir vietos bei užsienio valstybinių tarnybų inspekcijos galės tiesiogiai susipažinti (žr. 1.21) su visomis su bandymu susijusiomis patalpomis, šaltinių duomenimis/dokumentais ir ataskaitomis.

5.1.3. Siekiant užtikrinti, kad visi duomenys būtų patikimi ir teisingai tvarkomi, kiekviename duomenų tvarkymo etape turi būti atliekama kokybės kontrolė.

5.1.4. Užsakovo susitarimai su tyrinėtoju/institucija ir kitomis su klinikiniu bandymu susijusiomis šalimis turi būti įforminti raštu, kaip protokolo dalis arba atskira sutartis.

5.2. Sutartinių mokslinių tyrimų organizacija (SMTO)

5.2.1. Sponsorius gali perduoti dalį arba visus su bandymu susijusius užsakovo įsipareigojimus ir funkcijas SMTO, bet pagrindinė atsakomybė už bandymo duomenų kokybę ir pilnumą visada išlieka sponsoriui. SMTO turi įgyvendinti kokybės užtikrinimą ir kokybės kontrolę.

5.2.2. Bet kuris su bandymu susijusių įsipareigojimų bei veiksmų perdavimas SMTO ir jų perėmimas turi būti pateiktas raštiškai.

5.2.3. Užsakovui išlieka atsakomybė už visus su bandymu susijusius įsipareigojimus ir veiklos sritis, kurie konkrečiai neperduoti SMTO ir kurių ji neperima.

5.2.4. Visi nurodymai užsakovui, išdėstyti šiose taisyklėse, tinka SMTO, jeigu ji perima užsakovo su bandymu susijusius įsipareigojimus ir veiklos sritis.

5.3. Medicinos ekspertizė

Užsakovas turi paskirti atitinkamai kvalifikuotus medikus, kurie būtų pasiruošę išspręsti su bandymu susijusius medicinos klausimus arba problemas. Jeigu reikia, šiam tikslui pasitelkiami konsultantai iš šalies.

5.4. Bandymo projektas (planas)

5.4.1. Užsakovas turi sutelkti kvalifikuotus darbuotojus (pvz., biostatistikos specialistus, klinikinius farmakologus ir gydytojus) dirbti visuose bandymo etapuose: nuo protokolo surašymo ir tiriamojo anketos bei analizės planavimo iki jos atlikimo ir tarpinių bei galutinių klinikinių bandymų ataskaitų parengimo ir skelbimo.

5.4.2. Dėl išsamesnių nurodymų: Klinikinio bandymo protokolas ir jo pataisos (žr. 6), ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports– THK klinikinių tyrimų ataskaitos struktūra ir turinys bei kitos THK gairės dėl bandymo plano, protokolo ir jo vykdymo.

5.5. Bandymo vadyba, duomenų tvarkymas ir įrašų saugojimas

5.5.1. Užsakovas turi sutelkti atitinkamos kvalifikacijos darbuotojus, kurie vadovaus visam bandymo vykdymui, užrašinės jo duomenis, tikrins juos, statistiškai analizuos ir paruoš bandymo ataskaitą.

5.5.2. Užsakovas gali nutarti steigti Nepriklausomą duomenų kontrolės komitetą (NDKK), kurio užduotis būtų nuolat vertinti klinikinio bandymo pažangą, tiriamojo preparato saugumo duomenis, kritinius efektyvumo rodiklius tyrimo atkarpose ir teikti užsakovui rekomendacijas –

tęsti bandymą, jį keisti ar sustabdyti. NDKK turi rašytines veiklos procedūras ir saugo visų savo posėdžių protokolus.

5.5.3. Jeigu užsakovas naudojami elektroniniu bandymo duomenų užrašymu ir/arba elektroninėmis bandymo duomenų sistemomis, jis privalo:

a) Užtikrinti ir dokumentuoti, kad elektroninė duomenų tvarkymo sistema(-os) atitinka užsakovo nustatytus reikalavimus dėl ataskaitų sudėties duomenų pilnumo, tikslumo, tikrumo ir nepertraukiamo kūrimo (pvz., testavimas), išsaugo kokybę (tinka verifikacijai).

b) Naudojant tokias sistemas išsaugoti standartinę veiksmų tvarką.

c) Užtikrinti tokias sistemas, kad būtų galima įvesti duomenų pataisas tuo pat metu greta išsaugant ir anksčiau įvestus duomenis (pvz., būtų įmanoma audito, duomenų, duomenų išvedimo taisyčių įrašų patikrinimas).

d) Įvesti apsaugos sistemą, kuri neleistų pašaliniam asmeniui prieiti prie duomenų.

e) Sudaryti sąrašą asmenų, kurie turi teisę keisti duomenis (žr. 4.1.5 ir 4.9.3).

f) Atlikti tinkamą atsarginį duomenų kopijavimą.

g) Apsaugoti kodavimą, jeigu toks yra (pvz., išlaikyti kodavimą įvedant duomenis ir juos tvarkant).

5.5.4. Jeigu tvarkomi duomenys keičiami, visada turi būti galimybė palyginti pradinis duomenis su jau sutvarkytaisiais.

5.5.5. Užsakovas turi naudoti nepainų tiriamųjų identifikavimo kodą (žr. 1.58), leidžiantį visų ir kiekvieno tiriamojo duomenų identifikavimą.

5.5.6. Užsakovas arba kiti duomenų savininkai turi išsaugoti visus užsakovui būtinus pagrindinius dokumentus, susijusius su bandymu (žr. 8. Pagrindiniai klinikinio bandymo vykdymo dokumentai).

5.5.7. Užsakovas turi saugoti visus jam priklausančius pagrindinius dokumentus pagal veikiančius norminius reikalavimus tos šalies, kurioje vaistas registruotas ar kurioje jis ketina pateikti vaistą įregistruoti.

5.5.8. Jeigu užsakovas nutaria nebetęsti klinikinio tiriamo preparato tyrinėjimo (t. y. dėl kurios nors ar visų indikacijų, vartojimo būdo arba dozavimo formos), jis turi laikyti visus užsakovui priklausančius pagrindinius dokumentus bent 2 metus po formalaus tyrinėjimo nutraukimo arba pagal atitinkamus norminius reikalavimus.

5.5.9. Jeigu užsakovas nutraukia klinikinį tiriamo preparato tyrinėjimą, jis turi pranešti apie tai visiems bandymo tyrinėtojams/institucijoms ir atitinkamoms valstybinėms tarnyboms.

5.5.10. Apie bet kokių duomenų perdavimą kitam savininkui turi būti pranešta atitinkamoms tarnyboms, kaip to reikalauja norminiai reikalavimai.

5.5.11. Pagrindiniai užsakovo dokumentai turi būti saugomi mažiausiai 2 metus po paskutinio prekybos paraiškos įregistravimo THK regione, jeigu jame nėra buvę nepatvirtintos arba svarstomos paraiškos arba jeigu yra praėję bent 2 metai nuo formalaus klinikinio preparato tyrinėjimo nutraukimo. Tačiau šiuos dokumentus dera saugoti ilgesnį laiką, jeigu to reikalauja norminiai aktai arba jeigu šie dokumentai reikalingi užsakovui.

5.5.12. Užsakovas turi raštu pranešti tyrinėtoju(-ams)/institucijai(-oms), kad dokumentus reikia išsaugoti arba kad su bandymu susiję dokumentai jau nebereikalingi.

5.6. Tyrinėtojo parinkimas

5.6.1. Užsakovas pasirenka tyrinėtoją(-us)/instituciją(-as) savo atsakomybe. Kiekvienas tyrinėtojas privalo būti išsilavinęs, patyręs ir turėti tinkamas sąlygas (žr. 4.1, 4.2) tinkamai atlikti numatomą bandymą. Jeigu bandymas vyks keliuose centruose, už koordinacinio komiteto suorganizavimą ir koordinuojančio tyrinėtojo(-ų) parinkimą atsako užsakovas.

5.6.2. Prieš sudarydamas su tyrinėtoju(-ais)/institucija(-omis) sutartį dėl bandymo vykdymo, užsakovas turi pateikti jiems protokolą, naujausią tyrinėtojo brošiūrą ir skirti pakankamai laiko susipažinti su protokolu bei pateikiama informacija.

5.6.3. Užsakovas turi gauti tyrinėtojo/institucijos sutikimą:

- a) atlikti bandymą, remiantis geros klinikinės praktikos taisyklėmis, atitinkamais norminiais reikalavimais (žr. 4.1.3), užsakovo ir IPK/NEK patvirtintu protokolu (žr. 4.5.1);
- b) laikytis nustatytos duomenų užrašymo/skelbimo tvarkos;
- c) leisti atlikti monitoringą, auditą ir inspekciją (žr. 4.1.4);
- d) saugoti pagrindinius bandymo dokumentus, kol užsakovas nepraneš tyrinėtojai/institucijai, kad dokumentai nebereikalingi (žr. 4.9.4 ir 5.5.12).

Užsakovas ir tyrinėtojas/institucija tvirtina susitarimą pasirašydami protokolą arba kitą dokumentą.

5.7. Įsipareigojimų ir veiklos sričių paskirstymas

Prieš pradėdant bandymą, užsakovas apibrėžia, nustato ir paskirsto pareigas ir veiklos sritis.

5.8. Kompensacijos tiriamiesiems ir tyrinėtojams

5.8.1. Jeigu to reikalauja norminiai reikalavimai, užsakovas turi apdrausti tyrinėtoją/instituciją arba apsaugoti ją (teisiškai ir finansiškai) nuo pretenzijų, kurios gali kilti dėl bandymo, išskyrus pretenzijas dėl blogo gydymo ir/arba aplaidumo.

5.8.2. Užsakovas privalo savo programoje ir veiklos taisyklėse pagal norminius reikalavimus numatyti išlaidas tiriamiesiems gydyti, jeigu jie nukentėtų bandymo metu.

5.8.3. Kompensacijos tiriamiesiems, mokėjimo metodai ir tvarka turi atitikti norminius reikalavimus.

5.9. Finansavimas

Užsakovo ir tyrinėtojo/institucijos sutartyje turi būti dokumentaliai nustatyti finansiniai bandymo aspektai.

5.10. Leidimas/Paraiška valstybinei tarnybai(-oms)

Prieš pradėdant klinikinį bandymą, užsakovas (arba užsakovas ir tyrinėtojas, jeigu to reikalauja norminiai reikalavimai) pateikia paraišką(-as) atitinkamai tarnybai(-oms), kuri peržiūri, priima ir/arba išduoda leidimą (pagal taikomus norminius reikalavimus) pradėti bandymą (-us). Bet kuris pranešimas/paraiška turi būti pažymėtas data ir turėti pakankamai informacinės medžiagos, apibūdinančios protokolą.

5.11. IPK/NEK atliktos peržiūros patvirtinimas

5.11.1. Tyrinėtojas/institucija pateikia užsakovui šiuos duomenis:

a) Tyrinėtojo/institucijos priežiūros komisijos/regioninio etikos komiteto pavadinimas ir adresas.

b) IPK/NEK išduota pažyma, kad ji įkurta ir veikia pagal GKP atitinkančius įstatymus bei norminius reikalavimus.

c) IPK/NEK dokumentuotas patvirtinimas/pritarimas ir, jeigu to reikalauja užsakovas, atskirai patvirtintas naujausias protokolo variantas, rašytinė informuoto sutikimo forma(-os) ir kitokia rašytinė tiriamiesiems pateikiama informacija, tiriamųjų atrankos tvarka ar dokumentai, susiję su užmokesčiu ir kompensacijomis tiriamiesiems, taip pat kiti dokumentai, kurių gali pareikalauti IPK/NEK.

5.11.2. Jeigu IPK/NEK savo patvirtinime/pritarime reikalauja ką nors pakeisti bandymo protokole, informuoto asmens rašytinio sutikimo formoje ar kitoje tiriamiesiems teikiamoje informacijoje ir/bei kitose procedūrose, užsakovas turi gauti iš tyrinėtojo/institucijos šių pakeitimų kopijas ir žinoti to patvirtinimo/pritarimo datą.

5.11.3. Tyrinėtojas/institucija turi užsakovui pateikti visų IPK/NEK peržiūrėjimų/pakartotinių vertinimų dokumentus su datuotu patvirtinimu, taip pat visų patvirtinimų/pritarimų atšaukimo ar sustabdymo dokumentus.

5.12. Informacija apie tiriamą(-us) preparatą(-us)

5.12.1. Planuodamas bandymą, užsakovas turi bandymo dalyviams pateikti pakankamai neklinikinių ir/arba klinikinių tyrimų duomenų apie preparato saugumą ir efektyvumą, kurie patvirtintų, kad toks preparato vartojimo būdas, gydymo trukmė ir dozavimas tinka tiriamajai ligonių grupei (populiacijai).

5.12.2. Gavęs naujausią svarbią informaciją, užsakovas turi papildyti tyrinėtojo brošiūrą (žr. 7. Tyrinėtojo brošiūra).

5.13. Tiriamo(-ų) preparato(-ų) gamyba, pakuotė, ženklavimas ir kodavimas

5.13.1. Užsakovas turi užtikrinti, kad tiriamas(-i) produktas(-ai) (įskaitant palyginamuosius aktyvius preparatus ir placebo, jeigu tokių yra), apibūdinamas kaip tinkantis šiam preparato tyrimo etapui, pagamintas pagal atitinkamas geros gamybos praktikos taisykles ir, jeigu reikalinga, taip koduotas bei ženklintas, kad apsaugo nuo atskleidimo. Be to, ženklavimas turi atitikti taikomus norminius reikalavimus.

5.13.2. Užsakovas turi nurodyti tinkamą tiriamų preparatų laikymo temperatūrą, sąlygas (pvz., laikyti tamsioje vietoje), laiką, tirpiklius ir skiedimo procedūras, preparato infuzijos priemonės. Apie šiuos nurodymus užsakovas privalo informuoti visas dalyvaujančias šalis (pvz., monitorius, tyrinėtojus, farmacininkus, sandėlių vedėjus).

5.13.3. Tiriami preparatai turi būti tinkamai supakuoti, kad juos pervežant ar laikant nebūtų užteršti ar sugadinti.

5.13.4. Koduotuose bandymuose tiriamų preparatų kodavimo sistemoje turėtų būti mechanizmas, kuris neatidėliotinos būklės atveju įgalintų greitai identifikuoti preparatus, bet neleistų surasti įslaptinto kodavimo būdo.

5.13.5. Jeigu klinikinio tyrimo metu paliečiama tiriamojo ar lyginamojo preparato sudėtis, prieš pradėdant vartoti klinikiniame bandyme naujos sudėties preparatą, pateikiami tyrimų duomenys (pvz., stabilumo, skiedimo laipsnio, įsisavinimo); šie duomenys yra būtini ir leidžia įvertinti, ar tokie pakeitimai smarkiai paveiktų farmakokinetines preparato savybes.

5.14. Tiriamojo preparato(-ų) tiekimas ir išdavimas

5.14.1. Užsakovas yra atsakingas už tyrinėtojo/institucijos aprūpinimą tiriamais preparatais.

5.14.2. Užsakovas neturi tiekti tyrinėtojai/institucijai tiriamų preparatų, kol negaus visų privalomų dokumentų (pvz., IPK/NEK ir valstybinių tarnybų patvirtinimo/pritarimo).

5.14.3. Užsakovas turi užtikrinti, kad procedūrų aprašymuose būtų instrukcijos, pagal kurias tyrinėtojas/institucija vartotų, saugotų bandymui skirtus tiriamus produktus ir tvarkytų dokumentus. Procedūra nurodo, kaip tinkamai ir saugiai priimti preparatus, juos vartoti, saugoti, nustato išdavimo, nesuvartotų preparatų paėmimo iš tiriamųjų ir tokių preparatų grąžinimo užsakovui tvarką (arba kitokį atliekų sutvarkymą pagal esantį užsakovo įgaliojimą ar norminius reikalavimus).

5.14.4. Užsakovas privalo:

a) Laiku pristatyti tiriamus preparatus tyrinėtojai.

b) Sutvarkyti tiriamų preparatų gabenimo, priėmimo, perdavimo, grąžinimo ir sunaikinimo dokumentus (žr. 8. Pagrindiniai klinikinio bandymo vykdymo dokumentai).

c) Nustatyti tiriamų preparatų atgavimo ir tokio atgavimo dokumentavimo sistemą (pvz., sugadintų preparatų atsiėmimas, reikalavimas grąžinti preparatus pasibaigus bandymui, preparatų, kurių galiojimo laikas baigėsi, atsiėmimas).

d) Nustatyti nesuvartotų tiriamų preparatų perdavimo tvarką ir jos dokumentavimo sistemą.

5.14.5. Užsakovas privalo:

a) Imtis priemonių, kad tiriami preparatai išliktų tinkami visą vartojimo laiką.

b) Turėti pakankamai bandyme vartojamų tiriamų preparatų, jeigu reikėtų dar kartą patvirtinti specifikacijas, taip pat turėti serijos pavyzdžių analizės ir charakteristikų dokumentus. Pavyzdžiai turėtų būti saugomi, kiek leidžia preparato stabilumas, arba iki tol, kol bus išsami bandymo duomenų analizė, arba pagal taikomus norminius reikalavimus (pasirenkamas ilgesnysis saugojimo laikotarpis).

5.15. Priėjimas prie dokumentų

5.15.1. Užsakovas turi užtikrinti, kad protokole arba kitame rašytiniame susitarime būtų nurodyta, jog tyrinėtojas(-ai)/institucija(-os) suteiks galimybę tiesiogiai susipažinti su pagrindiniais duomenimis/dokumentais bandymo monitoringui atlikti, auditui, priežiūros komisijos/etikos komiteto peržiūrai ir valstybinei inspekcijai.

5.15.2. Užsakovas turi patikrinti, ar yra kiekvieno tiriamojo rašytinis sutikimas leisti bandymo kontrolei, auditui, IPK/NEK ir valstybinei inspekcijai tiesiogiai susipažinti su jo/jos medicininių dokumentų originalais.

5.16. Informacija apie saugumą

5.16.1. Užsakovas atsako už nuolatinį tiriamojo preparato saugumo vertinimą.

5.16.2. Užsakovas turi nedelsdamas pranešti visiems suinteresuotiems tyrinėtojams/institucijoms ir valstybinėms tarnyboms apie visus faktus, kurie galėtų nepalankiai veikti tiriamųjų saugumą, turėti įtakos bandymo eigai arba dėl kurių būtų pakeistas IPK/NEK patvirtinimas/sprendimas tęsti bandymą.

5.17. Pranešimas apie nepageidaujamą reakciją į vaistą

5.17.1. Užsakovas turi skubiai išsiųsti pranešimus apie sunkias ir netikėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą visiems suinteresuotiems tyrinėtojams/institucijoms, ekspertų taryboms/etikos komitetams ir valstybinėms tarnyboms.

5.17.2. Tokie skubūs pranešimai turi atitikti atitinkamus norminius reikalavimus ir THK klinikinių saugumo duomenų tvarkymo gaires: skubių pranešimų apibrėžimai ir standartai.

5.17.3. Užsakovas turi pateikti valstybinėms tarnyboms visus naujus duomenis apie tiriamojo preparato saugumą ir periodiškai – pranešimus, kaip to reikalauja atitinkami norminiai reikalavimai.

5.18. Monitoringas

5.18.1. Tikslas

Bandymo monitoringo tikslas – patikrinti, kad:

- a) žmonių teisės ir gerovė yra saugomos;
- b) skelbiami bandymo duomenys yra tikslūs, išsamūs ir patikrinami pagal dokumentų šaltinius;
- c) bandymas atliekamas pagal einamąjį naujausią protokolą/pataisas, GKP ir atitinkamus norminius reikalavimus.

5.18.2. Monitorių atranka ir kvalifikacija

- a) Monitorius skiria užsakovas.
- b) Monitorius turi turėti tam tikrą patyrimą, mokslinių ir/arba klinikinių žinių, kurios reikalingos tinkamai kontroliuoti bandymą. Monitorius turi pateikti kvalifikaciją patvirtinančius dokumentus.
- c) Monitorius turi būti visiškai susipažinęs su tiriamais preparatais, protokolu, rašytine informuoto sutikimo forma ir visa kita rašytine tiriamiesiems pateikiama informacija, užsakovo standartine veiklos tvarka, GKP ir atitinkamais norminiais reikalavimais.

5.18.3. Monitoringo mastas ir būdai

Užsakovas turi užtikrinti, kad būtų tinkamai atliekamas bandymo monitoringas. Užsakovas turi nustatyti tinkamą kontroliavimo mastą ir būdus. Tai nustatoma remiantis bandymo tikslu, uždaviniais, planu, sudėtingumu, kodavimu, tiriamųjų skaičiumi ir galutiniais siekiamais rezultatais. Monitoringas paprastai atliekamas tyrimo vietoje prieš bandymą, jo metu ir po bandymo. Tačiau išimtiniais atvejais užsakovas gali nuspręsti, kad siekiant tinkamai vykdyti bandymą pagal GKP reikalavimus reikalingas centrinis monitoringas, skiriamas tyrinėtojų mokymo, informavimo, išsamių rašytinių taisyklių pateikimo ir panašioms procedūroms. Tikrintinų duomenų atrankai galima pasirinkti statistiškai kontroliuojamų pavyzdžių grupėse palyginimo metodą.

5.18.4. Monitoriaus pareigos

Monitorius privalo užtikrinti, kad bandymas būtų tiksliai vykdomas bei dokumentuojamas ir pagal sponsoriaus reikalavimus turi atlikti šias užduotis, kurios svarbios ir būtinos bandymo kokybei:

- a) Būti pagrindiniu tarpininku tarp užsakovo ir tyrinėtojo.
- b) Įvertinti, ar tyrinėtojas turi tinkamą kvalifikaciją, galimybių (žr. 4.1, 4.2. 5,6), ar jų pakaks per visą bandymo laiką, ar įrangą, įskaitant laboratorijas, įrenginius, taip pat darbuotojų kvalifikaciją, įgalina saugiai ir prideramai atlikti bandymą ir ar ji išliks tolygi, pakankama viso bandymo metu.
- c) Tikrindamas tiriamus preparatus monitorius turi prižiūrėti, kad:
 - (i) būtų tinkamos laikymo sąlygos, terminai, pakankamas tiekimas;
 - (ii) tiriami preparatai būtų išduodami tik tiems asmenims, kuriems jie skiriami, ir tik nustatytais protokole dozėmis;
 - (iii) tiriamieji būtų aprūpinti reikalingomis instrukcijomis, kaip teisingai vartoti, laikyti ir grąžinti tiriamus preparatus;
 - (iv) tiriamų preparatų priėmimas, vartojimas ir grąžinimas tyrimų centre būtų kaip reikiant tikrinamas ir dokumentuojamas;
 - (v) nesuvaldyti tiriami preparatai būtų tvarkomi tyrimų centre pagal taikomus norminius reikalavimus ir suderinus su užsakovu.
- d) Tikrinti, ar tyrinėtojas laikosi patvirtinto protokolo ir visų patvirtintų pataisų, jeigu jų yra.
- e) Patikrinti, ar prieš pradedant bandymą buvo gautas kiekvieno tiriamojo rašytinis informuoto asmens sutikimas dalyvauti bandyme.
- f) Užtikrinti, kad tyrinėtojas gautų naujausią tyrinėtojo brošiūrą, visus dokumentus ir visa tai, kas reikalinga gerai atlikti bandymą pagal atitinkamus norminius reikalavimus.
- g) Užtikrinti, kad tyrinėtojas ir jo bendradarbiai būtų prideramai informuoti apie bandymą.
- h) Tikrinti, ar tyrinėtojas ir jo bendradarbiai atlieka konkrečius bandymo veiksmus pagal protokolą ir visus rašytinius užsakovo ir tyrinėtojo/institucijos susitarimus, ar neperdavė šių funkcijų neįgaliotiems asmenims.
- i) Tikrinti, ar tyrinėtojas pasirinko tikrai tinkamus asmenis.
- j) Pranešti apie tiriamųjų įtraukimo į bandymą eigą.
- k) Tikrinti, ar dokumentų šaltiniai ir kiti bandymo dokumentai yra tikslūs, išsamūs, papildomi nauja informacija ir tinkamai saugomi.
- l) Tikrinti, ar tyrinėtojas pateikia visas reikiamas ataskaitas, pranešimus, paraiškas ir prašymus, ar šie dokumentai esti tikslūs, išsamūs, laiku pateikti, įskaitomi, pažymėti data ir turi požymius, nurodančius jų priklausomybę konkrečiam bandymui.
- m) Tikrinti tiriamojo anketos įrašų, dokumentų šaltinių ir kitų bandymo dokumentų išsamumą ir tikslumą, juos lyginant su dokumentų šaltiniais ir tarpusavyje. Monitorius turi konkrečiai patikrinti, ar:
 - I) pagal protokolą reikiami duomenys teisingai užrašomi tiriamojo duomenų anketos formoje (DAF) ir atitinka dokumentų šaltinius;
 - II) kiekvieno tiriamojo visi dozavimo ir/arba gydymo pakeitimai gerai dokumentuojami;
 - III) apie nepageidaujamus reiškinius, papildomą gydymą ir atsiradusias gydymo metu ligas įrašoma į DAF pagal protokolo reikalavimus;
 - IV) tiriamojo neatvykimo, neatliktų tyrimų bei neįvykusių apžiūrų atvejai aiškiai įrašomi kaip tokie į tiriamųjų DAF;
 - V) visi bandyme dalyvaujančių asmenų pasitraukimai arba pašalinimai iš bandymo įrašomi į anketą ir paaiškinami.
- n) Informuoti tyrinėtoją apie visas pastebėtas įrašų anketoje klaidas, praleidimus arba neįskaitomus įrašus. Monitorius turi užtikrinti, kad būtų padaryti būtini pataisymai, papildymai arba išbraukimai, nurodoma jų data, o, jeigu reikalinga, jie paaiškinami ir pažymimi tyrinėtojo arba kito tam tikslui įgalioto darbuotojo inicialais. Toks įgaliojimas turi būti dokumentuotas.

o) Nustatyti, ar apie visus nepageidaujamus reiškinius prideramai pranešama tokiu periodiškumu, kaip to reikalauja GKP, protokolai, IPK/NEK, užsakovas ir taikomi norminiai reikalavimai.

p) Nustatyti, ar tyrinėtojas tinkamai saugo būtinus dokumentus (žr. 8. Būtinieji klinikinio bandymo vykdymo dokumentai).

q) Pranešti tyrinėtojai apie nukrypimus nuo protokolo, standartinės veiksmų tvarkos, GKP bei atitinkamų norminių reikalavimų ir imtis atitinkamų priemonių, kad pastebėti nukrypimai nepasikartotų.

5.18.5. Monitoringo tvarka

Monitorius laikosi užsakovo nurodytos standartinės veiksmų tvarkos, taip pat tos tvarkos, kurią užsakovas nustatė konkrečiam bandymui monitoruoti.

5.18.6. Monitoringo ataskaita

a) Monitorius pateikia užsakovui rašytinę ataskaitą po kiekvieno apsilankymo tyrimo centre arba po kiekvienos su bandymu susijusios gautos žinios.

b) Ataskaitoje pažymima data, tyrimo vieta, monitoriaus ir tyrinėtojo bei kitų asmens(-ų), su kuriais monitoringo metu bendradarbiauta, pavardės.

c) Ataskaitoje pateikiama monitoriaus peržiūros santrauka ir pareiškimai apie svarbius pastebėjimus/faktus, nukrypimus, trūkumus, išvadas bei veiksmus, kurių imtasi arba kurių reikia imtis, ir/arba veiksmus, kurių patariama imtis, kad geriau būtų laikomasi nurodymų.

(d) Užsakovo paskirtas atstovas užsakovo vardu dokumentuoja monitoringo ataskaitos ir jos tolimesnių pasekmių apžvalgą.

5.19. Auditas

Jeigu (arba kai) užsakovas atliks auditą, siekdamas užtikrinti bandymų kokybę, jis turi apsvarstyti šiuos klausimus:

5.19.1. Tikslas

Užsakovo audito tikslas – nepriklausomai ir atskirai nuo monitoringo ar kokybės kontrolės veiklos įvertinti bandymo vykdymą, patikrinti bandymo vykdymą, ar laikomasi protokolo, standartinės veiksmų tvarkos, geros klinikinės praktikos ir atitinkamų norminių reikalavimų.

5.19.2. Auditorių atranka ir kvalifikacija

(a) Auditui atlikti užsakovas turi skirti asmenis, kurie nepriklauso nuo klinikinių bandymų ir su pastaraisiais susijusių sistemų.

(b) Užsakovas turi užtikrinti, kad auditoriai būtų pakankamai pasirengę ir patyrę tinkamai atlikti auditą. Auditorius turi turėti kvalifikaciją patvirtinantį dokumentą.

5.19.3. Audito tvarka

a) Užsakovas turi užtikrinti, kad klinikinių bandymų/sistemų auditas bus atliekamas pagal užsakovo rašytines procedūras, nurodančias, ką tikrinti, kaip tikrinti, auditų dažnumą, ataskaitų formą ir turinį.

b) Audito planą bei darbo tvarką užsakovas nustato atsižvelgiant į bandymo svarbą ar reikalavimus, pateikiant valstybinėms tarnyboms, į tiriamųjų skaičių bandyme, bandymo rūšį bei sudėtingumą, pavojaus tiriamiesiems laipsnį ir kitokias bandymo metu kilusias problemas.

c) Auditorių pastebėjimai ir atrasti faktai turi būti dokumentuojami.

d) Siekiant išsaugoti audito veiklos nepriklausomybę ir vertę, valstybinės tarnybos neturėtų dažnai reikalausti audito ataskaitų. Valstybinės tarnybos gali retkarčiais pageidauti audito ataskaitos, kai esti akivaizdžių geros klinikinės praktikos arba teisinių procedūros pažeidimų.

(e) Užsakovas turi pateikti audito pažymą, jeigu to reikalauja įstatymas arba kiti norminiai aktai.

5.20. Nurodymų nesilaikymas

5.20.1. Jeigu tyrinėtojas/institucija arba užsakovo personalas nesilaiko protokolo, standartinės veiksmų tvarkos, GKP ir/arba norminių reikalavimų, užsakovas turėtų imtis skubių priemonių, kad nustatytos tvarkos būtų laikomasi.

5.20.2. Jeigu monitoringas arba auditas nustato, kad tyrinėtojas/institucija akivaizdžiai ir/arba nuolat nesilaiko tvarkos, užsakovas turi sustabdyti tyrinėtojo/institucijos dalyvavimą bandyme. Kai tyrinėtojo/institucijos dalyvavimas sustabdomas dėl nurodymų nesilaikymo, užsakovas nedelsdamas praneša apie tai valstybinėms tarnyboms.

5.21. Priešlaikinis bandymo sustabdymas arba nutraukimas

Jeigu bandymas prieš laiką sustabdomas arba nutraukiamas, užsakovas privalo apie tai nedelsdamas pranešti tyrinėtojams/institucijoms, reguliavimo tarnyboms ir paaiškinti nutraukimo arba sustabdymo priežastis. Taip pat turi būti nedelsiant informuota IPK/NEK, o tyrinėtojas/institucija arba užsakovas, kaip to reikalauja norminiai reikalavimai, turi nurodyti priežastis, kodėl tai buvo padaryta.

5.22. Klinikinio bandymo/tyrinėjimo ataskaita

Nesvarbu, ar bandymas buvo baigtas, ar prieš laiką nutrauktas, užsakovas turi užtikrinti, kad klinikinio bandymo ataskaita būtų parengta ir pateikta reguliavimo tarnybai(-oms), kaip to reikalauja norminiai reikalavimai. Užsakovas taip pat turi užtikrinti, kad klinikinio bandymo ataskaitos paraiškose vaisto registravimui atitiktų THK taisyklių standartus (pastaba: The ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports nurodo, kad kai kuriais atvejais pakanka sutrumpintų tyrinėjimo ataskaitų).

5.23. Daugiacentrių bandymų atveju užsakovas turi užtikrinti, kad:

5.23.1. Visi tyrinėtojai atliktų bandymą griežtai laikydamiesi protokolo, kurį nustato užsakovas ir, jeigu reikalinga, valstybinė tarnyba, taip pat IPK/NEK.

5.23.2. Tiriamojo anketos forma (TAF) skirta sukaupti reikiamus duomenis iš visų bandymo centrų. Tyrinėtojai, renkantys papildomus duomenis, taip pat aprūpinami specialiomis anketos formomis, kurios skirtos šiai informacijai kaupti.

5.23.3. Koordinuojančio tyrinėtojo ir kitų dalyvaujančių tyrinėtojų pareigos patvirtinamos dokumentais prieš pradedant bandymą.

5.23.4. Visi tyrinėtojai supažindinami su instrukcijomis, nurodančiomis, kaip laikytis protokolo, vieningos klinikinių ir laboratorijos duomenų vertinimo standartų sistemos bei tiriamųjų anketos pildymo reikalavimų.

5.23.5. Tyrinėtojų keitimosi informacija ryšiai turi būti patogūs ir greiti.

6. KLINIKINIO BANDYMO PROTOKOLAS IR JO PATAISOS

Bandymo protokolo turinys paprastai apima žemiau nurodytus punktus, tačiau sutarties šalių ypatinga informacija gali būti pateikta ant atskirų protokolo lapų arba išdėstyta atskiru susitarimu. Dalį žemiau nurodytos informacijos galima įtraukti į kitus protokole įvardytus dokumentus, tokius kaip tyrinėtojo brošiūra.

6.1. Bendroji informacija

6.1.1. Protokolo pavadinimas, protokolo identifikavimo numeris ir data. Visos protokolo pataisos pažymimos savo numeriu ir data.

6.1.2. Užsakovo ir monitoriaus (jeigu tai kitas asmuo) pavardė ir adresas.

6.1.3. Asmens, kuris įgaliojamas vietoj užsakovo pasirašyti protokolą ir protokolo pataisas, pavardė ir pareigos.

6.1.4. Užsakovo skiriamo bandymui medicinos eksperto (arba, jeigu reikalinga, odontologo) pavardė, pareigos, adresas ir telefono numeris(-iai).

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-79](#), 2004-02-20, *Žin.*, 2004, Nr. 32-1030 (2004-02-28), i. k. 1042250ISAK0000V-79

6.1.5. Atsakingo už bandymo vykdymą tyrinėtojo pavardė, pareigos, tyrimų centro(-ų) adresas ir telefono numeris (-iai).

6.1.6. Kvalifikuoto gydytojo (arba odontologo), kuris bus atsakingas už visus medicininius (odontologinius) bandymo sprendimus, pavardė, pareigos, adresas ir telefono numeris(-iai) (jeigu tai ne tyrinėtojo sprendimai).

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-79](#), 2004-02-20, Žin., 2004, Nr. 32-1030 (2004-02-28), i. k. 1042250ISAK0000V-79

6.1.7. Klinikinių laboratorijų ir kitų medicinos ir/arba techninių skyrių ir/arba institucijų, veikiančių bandyme, pavadinimai ir adresai.

6.2. Pagrindinė informacija

6.2.1. Tiriamojo preparato pavadinimas ir aprašymas.

6.2.2. Neklinikinių tyrinėjimų aprašo ir kitų, sietinų su būsimu bandymu klinikinių tyrinėjimų rezultatų, kurie potencialiai gali turėti klinikinės reikšmės, santrauka.

6.2.3. Žinomų bei įmanomų pavojų ir galimos naudos tiriamojo sveikatai santrauka.

6.2.4. Vartojimo būdo, dozavimo, jo schemos ir gydymo laikotarpio aprašymas ir pagrindimas.

6.2.5. Pareiškimas, kad bandymas bus vykdomas pagal protokolą, GKP ir atitinkamus norminius reikalavimus.

6.2.6. Populiacijos, kuri bus tiriama, aprašymas.

6.2.7. Nuoroda į literatūrą ir svarbius tyrimui duomenis, kuriais buvo pagrįstas bandymas.

6.3. Bandymo uždaviniai ir tikslas

Išsamus bandymo tikslo ir uždavinių aprašymas.

6.4. Bandymo projektas

Mokslinis bandymo pagrindumas ir bandyme gautų duomenų patikimumas labai priklauso nuo bandymo plano. Bandymo plano aprašyme turi būti:

6.4.1. Tikslus pirminės svarbos ir antrinės svarbos galutinių rodiklių, kurie bus matuojami bandymo metu, išdėstymas.

6.4.2. Bandymo rūšies/metodo, kuris bus taikomas (pvz., dvigubas kodavimas, kontroliuojamas placebo, paralelinių grupių metodas), aprašymas ir bandymo plano, procedūros ir etapų scheminė diagrama.

6.4.3. Priemonių, kurių bus imamasi siekiant kiek tik įmanoma sumažinti/išvengti subjektyvaus faktoriaus įtakos, aprašymas, kaip antai:

a) Randomizacija.

b) Kodavimas.

6.4.4. Gydymo tiriamais preparatais bandymo metu, tiriamų preparatų dozavimo ir jo režimo aprašymas. Taip pat pateikiamas tiriamojo vaisto dozuotės formos, pakuotės ir ženklinimo (etiketės) aprašymas.

6.4.5. Planuojama tiriamųjų dalyvavimo bandyme trukmė ir visų bandymo periodų seka ir trukmė, įskaitant atokiųjų rezultatų vertinimą (jeigu numatyta).

6.4.6. Atskirų tiriamųjų dalyvavimo bandyme, bandymo dalių ir viso bandymo sustabdymo taisyklių arba nebetęsimo kriterijų aprašymas.

6.4.7. Atskaitomybės už tiriamus preparatus tvarka, įskaitant placebo ir palyginamuosius preparatus (jeigu tokių yra).

6.4.8. Gydymo randomizacijos kodų apsaugojimas ir jų atskleidimo tvarka.

6.4.9. Duomenų, kurie bus įrašyti tiesiai į tiriamojo anketą (t. y. kurių dar nėra nei rašytiniuose, nei elektroniniuose duomenų dokumentuose) ir kurie bus traktuojami kaip pirminiai duomenų šaltiniai, identifikavimas.

6.5. Tiriamųjų atranka ir nušalinimas

6.5.1. Tiriamųjų įtraukimo kriterijai.

6.5.2. Tiriamųjų atšaukimo kriterijai.

6.5.3. Tiriamųjų nušalinimo kriterijai (t. y. gydymo tiriamuoju preparatu/tiriamąjo gydymo nutraukimas) ir procedūra, numatanti:

- (a) kada ir kaip nušalinti tiriamuosius nuo bandymo/gydymo tiriamu preparatu;
- (b) duomenų, kurie bus renkami nušalinamiems tiriamiesiems, sąrašas ir gavimo terminai;
- (c) ar nušalintų tiriamųjų skaičių reikėtų išlyginti ir kaip tai padaryti;
- (d) nušalintų nuo gydymo tiriamu preparatu tiriamųjų gydymo atokių bandymo rezultatų stebėjimo planas.

6.6. Tiriamųjų gydymas

6.6.1. Gydymas, kuris bus skiriamas tiriamajam, įskaitant visų preparatų pavadinimus, dozes, dozavimo schemą, vartojimo būdą/formą ir gydymo laikotarpius, taip pat atokių rezultatų vertinimo periodiškumą kiekvienam gydymui tiriamu preparatu bei kiekvienai bandymo grupei.

6.6.2. Preparatai/gydymo būdai (įskaitant neatidėliotinos pagalbos vaistus), kuriuos leidžiama ir kurių neleista vartoti prieš ir/arba per bandymą.

6.6.3. Procedūra kontroliuoti, ar tiriamasis laikosi nurodymų.

6.7. Efektyvumo vertinimas

6.7.1. Efektyvumo parametrų išvardijimas (apibrėžimas).

6.7.2. Efektyvumo parametrų vertinimo, dokumentavimo ir analizavimo metodai ir terminai.

6.8. Saugumo vertinimas

6.8.1. Saugumo parametrų išvardijimas (apibrėžimas).

6.8.2. Saugumo parametrų vertinimo, dokumentavimo bei analizavimo metodai ir terminai.

6.8.3. Atskaitomybės dėl nepageidaujamų reiškinių ir pasitaikiusių ligų bei pranešimų apie jas dokumentavimo tvarka.

6.8.4. Nepageidaujamų reiškinių, kilusių dėl preparato vartojimo, atokių pasekmių stebėjimo planas.

6.9. Statistika

6.9.1. Statistinių metodų, kurie bus naudojami, aprašymas, įskaitant planuojamų tarpinių analizių terminus.

6.9.2. Planuojamas tiriamųjų, kurie dalyvaus bandyme, skaičius. Daugiacentrio bandymo atveju nurodomas tiriamųjų skaičius, planuojamas kiekvienam tyrimo centrui. Pavyzdžių kiekio pasirinkimo motyvai, įskaitant rodiklių statistinio patikimumo apžvalgą, apskaičiavimą ir klinikinį jo pagrindimą.

6.9.3. Statistinių skirtumų pasirinktas reikšmingumo laipsnis.

6.9.4. Bandymo baigimo kriterijai.

6.9.5. Stokojamų, nepanaudotų ir netikrų duomenų apskaita.

6.9.6. Pranešimų apie bet kurį nukrypimą nuo pirminio statistinio plano procedūra. Bet kuris nukrypimas nuo pirminio statistinio plano turi būti aprašytas bei pagrįstas protokole ir/arba galutinėje ataskaitoje.

6.9.7. Tiriamųjų, kurių duomenys bus analizuojami, parinkimas (pvz., visi randomizuojami tiriamieji; visi tiriamieji, kuriems buvo dozuojami preparatai; visi nušalinti iš tyrimo asmenys; vertintini asmenys).

6.10. Tiesioginis priėjimas prie dokumentų/duomenų šaltinių

Užsakovas turi užtikrinti, kad protokole arba kitame rašytiniame susitarime būtų nurodyta, kad tyrinėtojas/institucija leidžia kontroliuoti bandymą, atlikti auditą, IPK/NEK priežiūrą ir valstybinę inspekciją, suteikdamas galimybę tiesiogiai prieiti prie duomenų/dokumentų šaltinių.

6.11. Kokybės kontrolė ir kokybės vertinimas

6.12. Etiniai aspektai

Etiniai bandymo projekto ypatumai.

6.13. Duomenų tvarkymas ir dokumentų laikymas**6.14. Finansavimas ir draudimas**

Finansavimas ir draudimas, jeigu neaptarta atskira sutartimi.

6.15. Skelbimo tvarka

Rezultatų skelbimo tvarka, jeigu ji neaptarta atskiru susitarimu.

6.16. Priedai

(Pastaba. Kadangi protokolas ir klinikinis bandymas/tyrinėjimas glaudžiai susiję, tolesnę informaciją galima rasti THK Klinikinio tyrimo ataskaitos struktūros ir turinio gairėse -ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports)

7. TYRINĖTOJO BROŠIŪRA (TB)**7.1. Įvadas**

Tyrinėtojo brošiūra – tai tiriamųjų preparatų klinikinių ir neklinikinių mokslinių duomenų rinkinys, kuris yra svarbus tiriant tų preparatų poveikį žmogui. Jo tikslas – aprūpinti informacija tyrinėtoją ir kitus bandymą atliekančius darbuotojus, siekiant išaiškinti jiems pagrindinių protokolo reikalavimų, – tokių kaip dozė, dozių dažnumas/intervalai, vartojimo būdas ir tiriamųjų saugumo monitoringo procedūra, – loginį tyrimo pagrindą ir būtinumą laikytis procedūrų tvarkos.

Be to, bandymo metu tyrinėtojo brošiūra padeda spręsti sudėtingesnius klinikinio tiriamųjų gydymo atvejus. Informaciją derėtų pateikti glaustai, paprastai, bešališkai, pagrįstai, neprimygtina forma; tai padėtų būsimaam tyrinėtojui ją suprasti ir pačiam bešališkai apsispręsti, ar siūlomas bandymas, įvertinus jo pavojų ir naudą, yra tikslingas. Todėl ruošiant ir redaguojant tyrinėtojo brošiūrą turėtų dalyvauti medicinos ekspertas, o jos turinį reikia suderinti su tų mokslo šakų, kurių duomenys naudojami brošiūroje, specialistais.

Šios taisyklės nustato patį mažiausią informacijos kiekį, kuris turėtų būti tyrinėtojo brošiūroje, ir siūlo jos dėstymo seką. Informacijos pobūdis ir apimtis priklauso nuo tiriamojo preparato ištyrimo fazės. Jeigu tiriamu preparatu jau prekiaujama, jo farmakologinės savybės nuodugnai ištirtos, apie jį žino gydytojai, išsami tyrinėtojo brošiūra nebūtina. Tuomet, valstybinėms tarnyboms leidžiant, vietoj tyrinėtojo brošiūros galėtų būti standartinis preparato informacinis lapelis, įdedamas pakuotės lapelis, jeigu juose pateikiama naujausia, tiksli ir išsami informacija apie vaistą, apimanti visus tyrinėtojui rūpimus svarbius aspektus. Kai registruotas preparatas tiriamas naujai vartojimo sričiai (t. y. naujai indikacijai), derėtų paruošti specifinę TB. TB reikia bent kasmet peržiūrėti ir pataisyti, kaip reikalaujama pagal rašytinę užsakovo procedūrą. Dažniau peržiūrėti derėtų, atsižvelgiant į preparato ištyrimo etapą ir jeigu atsiranda naujos svarbios informacijos. Tačiau pagal gerą klinikinę praktiką nauja informacija gali būti tokia svarbi, kad dar prieš įtraukiant į pataisytą TB ją reikėtų nusiųsti tyrinėtojams ir institucijos priežiūros komisijai/nepriklausomam etikos komitetui bei/arba valstybinėms tarnyboms.

Įprasta, kad už tyrinėtojo aprūpinimą atnaujinta TB atsako užsakovas, o tyrinėtojai yra atsakingi už atnaujintos TB pateikimą IPK/NEK. Jeigu tyrinėtojas yra bandymo sponsorius, tuo metu užsakovas-tyrinėtojas turi išsiaiškinti, ar iš komercinio gamintojo galima gauti mokslinę informaciją apie preparatą. Jeigu tiriamąjį preparatą pateikia pats sponsorius-tyrinėtojas, tuomet jis turi bandymo personalui pateikti reikiamą informaciją. Tuo atveju, jeigu netikslinga ruošti įprastą TB, sponsorius-tyrinėtojas vietoj jos turėtų bandymo protokole pateikti išplėstinės tyrimo pagrindimo informacijos skyrių, kuriame būtų pagal šias taisykles reikalaujama svarbiausia nauja informacija.

7.2. Bendrosios nuostatos

Tyrinėtojo brošiūroje turi būti:

7.2.1. Antraštinis lapas

Jame turi būti užsakovo pavardė, kiekvieno tiriamojo preparato atpažįstamieji ženklai, t. y. tyrinėjimo numeris, cheminis arba patvirtintas tarptautinis pavadinimas ir firminis pavadinimas(-ai) (jeigu jis teisiškai leidžiamas ir to nori užsakovas), jo išleidimo data. Taip pat siūloma pateikti TB išleidimo numerį ir nuorodą į prieš tai buvusios redakcijos numerį ir datą. Pavyzdys nurodytas I Priede.

7.2.2. Nurodymas dėl konfidencialumo

Pagal užsakovo norą gali būti įtrauktas nurodymas tyrinėtojai/recipientams traktuoti TB kaip konfidencialų dokumentą, skiriamą naudoti tik tyrinėtojo grupei ir IPK/NEK.

7.3. Tyrinėtojo brošiūros turinys

TB apima šiuos skyrius (jeigu reikalinga, ir bibliografija):

7.3.1. Turinys

Turinio pavyzdys pateikiamas II Priede.

7.3.2. Santrauka

Pateikiamas trumpas aprašymas (pageidautina ne daugiau dviejų puslapių), kuriame išdėstoma svarbi fizinė, cheminė, farmacinė, farmakologinė, toksikologinė, farmakokinetinė, metabolinė ir klinikinė informacija, svarbi tiriamojo preparato klinikinio tyrimo fazei.

7.3.3. Įvadas

Turi būti pateiktas trumpas įvadinis pareiškimas, kuriame būtų tiriamojo preparato cheminis pavadinimas (ir generinis bei firminis pavadinimas(-ai), jeigu patvirtintas, visos aktyvios sudedamosios dalys, tiriamo preparato(-ų) farmakologinė klasė ir nustatyta jo vieta toje klasėje (pvz., privalumai), loginis bandymo su tiriamais preparatais pagrindimas ir numatomos profilaktikos, gydymo arba diagnostikos indikacijos. Įvadinės pastabos turėtų apibrėžti bendrąją nuostatą, kurios reikia laikytis vertinant tiriamąjį preparatą.

7.3.4. Fizinės, cheminės ir farmacinės savybės, vaisto forma

Pateikiamas tiriamojo preparato medžiagos(-ų) aprašymas (įskaitant cheminę ir/arba struktūrinę formulę) ir tiksli atitinkamų fizinių, cheminių ir farmacinių savybių santrauka.

Siekiant užtikrinti tinkamas bandymo metu saugumo priemones, reikia pateikti vaistinės formos (įskaitant ir pagalbines medžiagas) aprašymą ir pagrindimą, jei to reikia klinikiniam tyrinėjimui. Taip pat turi būti dozavimo formos(-ų) saugojimo ir tvarkymo instrukcijos.

Turi būti nurodyti struktūriniai panašumai į kitus žinomus junginius.

7.3.5. Neklinikiniai tyrinėjimai

Įvadas

Visų atitinkamų neklinikinių farmakologinių, toksikologinių, farmakokinetinių ir tiriamų preparatų metabolizmo tyrinėjimų rezultatai turi būti išdėstyti santraukos forma. Šioje santraukoje pateikiami naudoti metodai, tyrimų rezultatai ir aptariamos atrastų duomenų sąsajos su tiriamu gydomuoju ir galimu nepalankiu ar nenumatytu poveikiu žmogui.

Informacijoje, jeigu žinomi/ prieinami, turi būti šie duomenys:

- Bandomųjų gyvūnų rūšis
- Kiekvienos grupės bandomųjų gyvūnų lytis ir skaičius
- Dozuotė (pvz., miligramas/kilogramas (mg/kg))
- Intervalas tarp dozių
- Vartojimo būdas
- Vartojimo kurso trukmė
- Informacija apie sisteminį vaisto pasiskirstymą
- Betarpių ir atokių duomenų stebėjimo trukmė
- Rezultatai, tarp jų ir šie aspektai:
 - farmakologinio arba toksinio efekto pobūdis ir dažnumas,
 - farmakologinio arba toksinio efekto rimtumas ir intensyvumas,
 - efekto pradžia,

- efekto grįžtamumas,
- efekto trukmė,
- organizmo reakcija į dozės dydį.

Siekiant aiškiau pateikti duomenis, kur galima, dera naudoti lenteles/sąrašus.

Kituose skyriuose turi būti aptariami svarbiausieji tyrinėjimų rezultatai, tarp jų ir stebimų efektų priklausomybė nuo dozės, tinkamumas žmogui, ir visi aspektai, kurie bus tiriami bandymuose su žmogumi. Jeigu įmanoma, palyginami veiksmingų dozių ir netoksiškų dozių duomenys, gauti tiriant tos pačios rūšies gyvūnus (t. y. aptariamas terapinis indeksas). Turėtų būti nustatoma tokios informacijos svarba planuojant siūlomas dozes žmogui. Jeigu įmanoma, lyginant verčiau reikėtų naudoti kraujo/audinių koncentracijų lygius negu mg/kg kūno masės pagrindu.

a) Neklinikinė farmakologija

Pateikiama tiriamo preparato farmakologinių ir, jeigu įmanoma, jo metabolitų, išsirtų su gyvūnais, savybių santrauka. Šioje santraukoje turėtų būti tyrinėjimai, kurie įvertintų galimą gydymą poveikį (pvz., veiksmingumo modelius, jungimąsi su receptoriais ir specifiškumą), taip pat tyrinėjimai, įvertinantys saugumą (pvz., specialūs tyrinėjimai vertinant kitokį farmakologinį poveikį nei pageidaujamas gydymasis efektas).

b) Farmakokinetika ir preparatų metabolizmas tiriant gyvūnus

Pateikiama farmakokinetikos ir biologinės transformacijos bei tiriamojo preparato pasiskirstymo visų tyrinėtų rūšių organizmuose santrauka. Reikėtų aptarti tiriamojo preparato ir jo metabolitų absorbciją, preparato vietinį bei sisteminį įsisavinimą bei tų rodiklių santykį su farmakologiniais bei toksikologiniais rezultatais, gautais tiriant gyvūnus.

c) Toksikologija

Trumpai aprašomi toksiniai efektai, pastebėti atliekant atitinkamus tyrinėjimus su skirtingų rūšių gyvūnais ir sugrupuoti taip:

- vienos atskiros dozės efektai,
- pakartotų dozių efektai,
- kancerogeniškumas,
- specialieji tyrimai (pvz., audinius dirginantis ir alergiją sukeliantis poveikis),
- toksinis poveikis reprodukcijai,
- genotoksiškumas (mutageniškumas).

7.3.6. Poveikis žmogui

Įvadas

Išsamiai aptariamos visų žinomų tiriamojo preparato poveikio žmogui formos, įskaitant ir informacinę medžiagą apie farmakokinetiką, metabolizmą, farmakodinamiką, poveikio priklausomybę nuo dozės, saugumą, efektyvumą ir kitas farmakologines savybes. Jeigu įmanoma, pateikiama kiekvieno baigto klinikinio bandymo informacijos santrauka. Taip pat pateikiama informacija apie kitus tiriamojo preparato vartojimo rezultatus, gautus ne tik klinikinio bandymo metu, bet, pvz., apibendrinus esančio mažmeninėje prekyboje preparato vartojimo duomenis.

a) Farmakokinetika ir preparato metabolizmas žmogaus organizme

Pateikiama tiriamojo preparato farmakokinetikos santrauka, kuri apima:

- Farmakokinetiką (įskaitant metabolizmą ir absorbciją, junglumą su plazmos baltymais, pasiskirstymą organizme ir šalinimą).
- Tiriamo preparato įsisavinimą (absoliutų ir, kur įmanoma, ir/arba santykinį) vartojant atitinkamą dozuotės formą.
- Tiriamųjų pogrupius (pvz., pagal lytį, amžių ir esant organų funkcijos nepakankamumui).
- Tarpusavio sąveikavimą (pvz., preparato-preparato sąveiką ir maisto poveikį).
- Kitus farmakokinetinius duomenis (pvz., populiacijos tyrinėjimų, atliekamų klinikinio bandymo rėmuose, rezultatus).

b) Saugumas ir veiksmingumas

Pateikiama informacijos santrauka apie tiriamojo preparato/preparatų (jeigu reikalinga, ir jo metabolitų) saugumą, farmakodinamiką, veiksmingumą ir reakciją į dozę, kurie buvo gauti ankstesnių bandymų su žmonėmis (sveikais savanoriais ir/arba ligoniais) metu. Derėtų aptarti šios

informacijos reikšmę. Tuo atveju, kai dalis klinikinių bandymų jau baigti, informacijos apie saugumą ir veiksmingumą daugiacentriuose bandymuose pagal pogrupių indikacijas santraukos panaudojimas padės tiksliai išdėstyti duomenis. Siūloma paruošti visų klinikinių bandymų (įskaitant ir tuos, kurie atliekami visoms tiriamoms indikacijoms) nepageidaujamo vaistų poveikio reiškinų santraukų lenteles. Aptariami visi svarbūs šalutinio vaistų poveikio pobūdžio/dažnumo skirtumai pagal indikacijas arba pogrupius.

TB turi pateikti galimo pavojaus ir numatomo nepageidaujamų reakcijų į vaistą aprašymą, žinomą iš ankstesnių tyrimų su tiriamuoju preparatu ir artimais preparatais. Reikėtų aprašyti atsargumo arba specialaus monitoringo priemonės, kurios bus taikomos vartojant preparatą tyrimo tikslu.

c) Klinikiniai stebėjimai, kai preparatas esti mažmeninėje prekyboje

TB turi įvardyti šalis, kuriose tiriamasis preparatas buvo patvirtintas ir kur juo prekiaujama. Turi būti susumuota visa svarbi informacija, surinkta pagal klinikinius stebėjimus (pvz., vaisto forma, dozavimas, vartojimo būdai ir nepalankūs šalutiniai reiškiniai). TB turi identifikuoti visas tas šalis, kur tiriamas preparatas negavo leidimo/registracijos prekybai arba kurioje šalyje buvo išimtas iš prekybos/neperregistruotas.

7.3.7. Duomenų santrauka ir gairės tyrinėtojiui

Šiame skyriuje bendrai aptariami neklinikiniai ir klinikiniai duomenys ir, jeigu įmanoma, apibendrinama iš įvairių šaltinių surinkta informacija apie skirtingus tiriamojo preparato aspektus.

Tokiu būdu tyrinėtojas aprūpinamas svarbiausia turimos informacijos interpretacija ir gali šios informacijos išvadas panaudoti būsimiems klinikiniams bandymams vertinti.

Kur reikalinga, aptariami jau išspausdinti pranešimai apie panašius preparatus. Tai padeda tyrinėtojiui numatyti nepageidaujamą reakciją į vaistus ir kitas problemas, kurios gali iškilti klinikinių bandymų metu.

Šio skyriaus tikslas – padėti tyrinėtojiui aiškiai suprasti galimą pavojų ir nepageidautinas reakcijas, specifinius tyrimus, stebėjimus ir atsargumo priemones, kurių gali prireikti atliekant klinikinį bandymą. Pateikiamos žinios turėtų būti pagrįstos prieinama fizikos, chemijos, farmacijos, farmakologijos, toksikologijos ir klinicine informacine medžiaga apie tiriamąjį preparatą(-us). Gairės turi padėti klinikiniam tyrinėtojiui, remiantis ankstesne bandymų su žmonėmis patirtimi ir tiriamojo preparato farmakologinėmis savybėmis, atpažinti ir pradėti gydymą, jeigu įtariama, kad vaisto perdozuota, ar atsiranda nepageidaujamas jo poveikis.

7.4. I Priedas

Antraštinis lapas (*Pavyzdys*)

SPONSORIAUS PAVARDĖ

Preparatas:

Bandymo projekto numeris:

Pavadinimas(-ai): cheminis, tarptautinis (jeigu patvirtintas)

Firminis pavadinimas(-ai) (jeigu įstatymas leidžia ir to pageidauja užsakovas)

TYRINĖTOJO BROŠIŪRA

Leidinio versijos numeris:

Išleidimo data:

Ankstesnio leidinio versijos numerio pakeitimas:

Data:

7.5. II Priedas

Tyrinėtojo brošiūros turinys (*pavyzdys*).

– Pareiškimas apie konfidencialumą (pasirinktinai)

– Parašų puslapis (pasirinktinai)

1. Turinys

2. Santrauka

3. Įvadas

4. Fizinės, cheminės ir farmacinės savybės bei vaisto dozuotės forma.
 5. Neklinikiniai tyrinėjimai
 - 5.1. Neklinikinė farmakologija
 - 5.2. Farmakokinetika ir preparato metabolizmas gyvūnų organizme
 - 5.3. Toksikologija
 6. Poveikis žmogui
 - 6.1. Farmakokinetika ir preparato metabolizmas žmogaus organizme
 - 6.2. Preparato saugumas ir veiksmingumas
 - 6.3. Rinkodaros patirtis
 7. Duomenų santrauka ir gairės tyrinėtojiui
- NB: Nuoroda į 1. Publikacijas
2. Ataskaitas
- Šios nuorodos turi būti kiekvieno skyriaus gale.
Priedai (jeigu yra).

8. PAGRINDINIAI KLINIKINIO BANDYMO VYKDYMO DOKUMENTAI

8.1. Įžanga

Pagrindiniai dokumentai – tai tokie dokumentai, pagal kuriuos, atskirai arba bendrai paėmus, galima vertinti bandymo vykdymą ir pateiktų duomenų kokybę. Šie dokumentai reikalingi tam, kad būtų galima įrodyti, jog tyrinėtojas, sponsorius ir monitorius dirba laikydamiesi geros klinikinės praktikos standartų ir atitinkamų norminių reikalavimų.

Pagrindiniai dokumentai taip pat skirti ir kitoms svarbioms užduotims spręsti. Savalaikis šių dokumentų, esančių tyrinėtojo/institucijos ir užsakovo centruose, pildymas gali ypač padėti tyrinėtojiui, sponsoriumi ir monitoriumi sėkmingai valdyti bandymą. Paprastai būtent šie dokumentai, kaip bandymo ir duomenų galiojimo vertinimo proceso dalis, tikrinami sponsoriaus nepriklausomo audito ir valstybinės tarnybos inspekcijos metu.

Čia pateikiamas mažiausias paruoštų pagrindinių dokumentų sąrašas. Skirtingi dokumentai skirstomi į tris grupes pagal bandymo etapus, per kuriuos jie bus kuriami: 1) prieš pradedant klinikinio bandymo fazę, 2) klinikinio bandymo metu, 3) baigus arba nutraukus bandymą. Apibrėžiamas kiekvieno dokumento tikslas ir nurodoma, kur jis turi būti saugomas – tyrinėtojo/institucijos, sponsoriaus archyve ar abiejuose archyvuose. Galima sujungti kai kuriuos dokumentus, jeigu atskirus jų elementus bus nesunku identifikuoti.

Klinikinių tyrimų pradžioje turi būti sudaryti dokumentų rinkiniai tiek tyrinėtojo/institucijos centre, tiek užsakovo įstaigoje. Bandymas galutinai baigiasi tik tada, kai kontrolierius peržiūri ir tyrinėtojo/institucijos, ir užsakovo rinkinius ir patvirtina, kad juose yra visi reikalingi dokumentai.

Sponsoriaus auditorius gali pareikalauti auditui, o valstybinė tarnyba(-os) – inspekcijai bet kurio arba visų dokumentų, kurie aprašyti šiose taisyklėse.

Dokumento pavadinimas	Tikslas	Turi būti rinkinyje	
		Tyrinėtojo/ institucijos	Užsakovo

8.2. Prieš pradedant klinikinę bandymo fazę

Prieš formalią bandymo pradžią planavimo etape turi būti paruošti ir jau būti rinkinyje šie dokumentai:

8.2.1.	TYRINĖTOJO BROŠIŪRA	Dokumentuoti, kad visa svarbi ir naujausia mokslinė informacija apie tiriamąjį preparatą pateikta tyrinėtojiui.	X	X
8.2.2.	PASIRAŠYTAS PROTOKOLAS IR PATAISOS (JEIGU YRA) IR TIRIAMŲJŲ DUOMENŲ ANKETOS FORMOS PAVYZDYS (DAF)	Dokumentuoti tyrinėtojo ir užsakovo sutarimą dėl protokolo/pataisų(-ų) ir DAF.	X	X

8.2.3.	TIRIAMAJAM pateikiama informacija			
	– SUTIKIMO FORMA (su visais reikalingais vertimais)	Dokumentuoti informuoto asmens sutikimą.	X	X
	– KITA RAŠYTINĖ INFORMACIJA	Dokumentuoti, kad tiriamiesiems bus pateikta atitinkama rašytinė informacija (išsami ir aiški), kuri pagelbės jiems apsispręsti dėl sutikimo dalyvauti bandyme.	X	X
8.2.4.	– SKELBIMAI APIE TIRIAMŲJŲ (jeigu naudojama) KVIETIMĄ DALYVAUTI TYRIMUOSE	Dokumentuoti, kad kvietimo priemonės yra tinkamos ir neprievarstinės.	X	
	FINANSINĖ BANDYMO PUSĖ	Dokumentuoti finansinį tyrinėtojo/ institucijos sutarimą su užsakovu dėl bandymo finansavimo.	X	X
8.2.5.	DRAUDIMO PATVIRTINIMAS (jeigu reikalinga)	Dokumentuoti, kad, jeigu tiriamieji bandymo metu patirs žalą sveikatai, galės naudotis kompensacija.	X	X
8.2.6.	PASIRAŠYTA SUTARTIS TARP ŠALIŲ , pvz.,	Dokumentuoti susitarimus.		
	– tyrinėtojas/ institucija ir užsakovas		X	X
	– tyrinėtojas/ institucija ir SMTO		X	X (jeigu reikalinga)
	– sponsorius ir SMTO		X	X
8.2.7.	– tyrinėtojas/ institucija ir valstybinė tarnyba (-os) (jeigu reikalinga)			
	– tyrinėtojas-institucija		X	
8.2.8.	PAŽYMĖTAS DATA, DOKUMENTUOTAS INSTITUCINĖS PRIEŽIŪROS KOMISIJOS IPK/ NEPRIKLAUSOMO ETIKOS KOMITETO (NEK) PATVIRTINIMAS/ PRITARIMAS DĖL:	Dokumentuoti, kad bandymą peržiūrėjo IPK/ NEK ir jį patvirtino/ jam pritarė. Nurodyti redakcijos numerį ir dokumento(-ų) datą.	X	X
	– protokolo ir jo pataisų,			
	– tiriamojo anketos (jeigu reikalinga),			
	– informuoto asmens sutikimo formos,			
	– bet kurios kitos rašytinės informacijos, teiktinos tiriamiesiems,			
	– skelbimų apie tiriamųjų pakvietimą tyrimams (jeigu naudojama),			
	– kompensacijų tiriamiesiems (jeigu yra),			
	– bet kurių kitų dokumentų, kurie patvirtinti/kuriems pritarta.			
	INSTITUCINĖS	Dokumentuoti, kad	X	X (kai

	PRIEŽIŪROS KOMISIJOS / NEPRIKLAUSOMO ETIKOS KOMITETO SUDĖTIS	IPK/NEK buvo sudaryta pagal GKP reikalavimus.		reikalinga)
8.2.9.	VALSTYBINIŲ TARNYBŲ LEIDIMAS/ SPRENDIMAS DĖL BANDYMO PROTOKOLO (jeigu reikalinga)	Dokumentuoti valstybinių tarnybų leidimą/ sprendimą prieš pradedant bandymą pagal atitinkamus norminius reikalavimus.	X (kai reikalinga)	X (kai reikalinga)
8.2.10.	CURRICULUM VITAE IR/ARBA KITI ATITINKAMI DOKUMENTAI, LIUDIJANTYS APIE TYRINĖTOJO(-Ų) IR JAUNESNIOJO(-ŲJŲ) TYRINĖTOJO(-Ų) KVALIFIKACIJĄ	Dokumentuoti, kad tyrinėtojas pakankamai kvalifikuotas ir išsilavinęs atlikti bandymą ir/arba teikti tiriamiesiems medicinos priežiūrą.	X	X
8.2.11.	NUMATYTŲ PROTOKOLE MEDICININIŲ/ LABORATORINIŲ/ TECHNINIŲ PROCEDŪRŲ IR/ ARBA TESTŲ NORMOS REIKŠMĖS/ RIBOS	Dokumentuoti testų normos reikšmės ir/arba ribas.	X	X
8.2.12.	MEDICININĖS/ LABORATORINĖS/ TECHNINĖS PROCEDŪROS/ TESTAI: – sertifikavimas, arba – akreditavimas, arba – nustatoma kokybės kontrolė ir/arba nežinybinis (nepriklausomas) kokybės įvertinimas – kiti verifikavimo metodai (jeigu reikalinga)	Dokumentuoti skyriaus kompetenciją, kad reikalingi testai bus prideramai atliekami, o jų rezultatai – patikimi.	X (kai reikalinga)	X
8.2.13.	PRIE TIRIAMOJO PREPARATO KONTEINERIO(-IŲ) PRIKLIJUOTOS ETIKETĖS(-ČIŲ) PAVYZDYS	Dokumentuoti, kad etiketė atitinka taikomus ženklinimo reikalavimus, ir preparato instrukcija suprantama tiriamiesiems.		X
8.2.14.	INSTRUKCIJOS TIRIAMIESIEMS PREPARATAMS IR BANDYMO REIKALINGOMS MEDŽIAGOMS TVARKYTI (jeigu jos neįtrauktos į protokolą arba tyrinėtojo brošiūrą)	Dokumentuoti instrukcijas, užtikrinančias teisingą tiriamųjų preparatų ir reikalingų medžiagų saugojimą, pakavimą, išdavimą ir sunaikinimą.	X	X
8.2.15.	TIRIAMŲJŲ PREPARATŲ IR BANDYMO REIKALINGŲ MEDŽIAGŲ TRANSPORTAVIMO VAŽTARAŠČIAI	Dokumentuoti tiriamųjų preparatų ir medžiagų pristatymo datas, serijų numerius ir gabenimo būdus. Padeda atsekti preparato serijas, pavyzdžių kelią,	X	X

		įvertinti gabenimo sąlygas ir vesti jų apskaitą.		
8.2.16.	IŠSIŪSTŲ (GAUTŲ) TIRIAMŲJŲ PREPARATŲ ANALIZĖS PAŽYMO	Dokumentuoti bandyme tiriamųjų preparatų tapatumą, grynumą ir stiprumą.		X
8.2.17.	KODO ATSKLEIDIMO TVARKA KODUOTUOSE BANDYMUOSE	Dokumentuoti kritiškus atvejus, kai reikia atskleisti koduoto tiriamo preparato tapatybę, nepažeidžiant likusių tiriamųjų gydymo kodavimo	X	X (jeigu reikalinga trečioji šalis)
8.2.18.	PAGRINDINIS RANDOMIZACIJOS SĄRAŠAS	Dokumentuoti tiriamųjų randomizacijos metodą.		X (jeigu reikalinga trečioji šalis)
8.2.19.	PRIEŠBANDYMINIO MONITORINGO ATASKAITA	Dokumentuoti, kad centras yra tinkamas atlikti bandymą (galima sujungti su 8.2.20).		X
8.2.20.	PASIRUOŠIMO BANDYMO MONITORINGO ATASKAITA	Dokumentuoti, kad bandymo tvarka buvo peržiūrėta kartu su tyrinėtoju ir bandymo personalu (g. b. suderinta 8.2. 19).	X	X
8.3. Klinikinės bandymo fazės metu				
Bandymo klinikinės fazės metu šalia aukščiau išvardytų dokumentų turi būti pildomi dar šie dokumentai, liudijantys, kad visa nauja informacija yra dokumentaliai užrašoma pagal jos atsiradimo laiką.				
8.3.1.	TYRINĖTOJO BROŠIŪROS PAPILDYMAI	Dokumentuoti, kad tyrinėtojas gauna atsiradusią svarbią informaciją laiku.	X	X
8.3.2.	NAUJA REDAKCIJA: – protokolo/ pataisos(-ų) ir DAF, – informuoto asmens sutikimo forma, – kitos rašytinės informacijos, kuri bus teikiama tiriamiesiems, – skelbimų, kviečiančių į tiriamųjų atranką (jeigu naudojama).	Dokumentuoti šių dokumentų naujas redakcijas, patvirtinant jų įsigaliojimą.	X	X
8.3.3.	PAŽYMĖTAS DATA, DOKUMENTUOTAS INSTITUCINĖS PRIEŽIŪROS KOMISIJOS (IPK)/ NEPRIKLAUSOMO ETIKOS KOMITETO (NEK) PATVIRTINIMAS/ PRITARIMAS: – protokolo pataisai(-oms) – naujai redakcijai(-oms): – informuoto asmens sutikimo formos, – kitos rašytinės informacijos, kuri bus teikiama tiriamiesiems, – skelbimų, kviečiančių į tiriamųjų atranką (jeigu naudojama); – visiems dokumentams, kurie	Dokumentuoti, kad pataisas ir/arba redakciją(-as) peržiūrėjo IPK/ NEK ir jiems pritarė. Pateikti versijos numerį ir dokumento(-ų) datą.	X	X

	yra gavę patvirtinimą/ pritarimą, – periodiškai bandymo peržiūrai (jeigu reikalinga).			
8.3.4.	VALSTYBINĖS TARNYBOS(-Ų) LEIDIMAS/ PATVIRTINIMAS/ PRANEŠIMAS, JEIGU REIKALINGAS: – protokolo pataisoms ir kitiems dokumentams	Dokumentuoti, kad yra laikomasi atitinkamų norminių reikalavimų.	X (jeigu reikalinga)	X
8.3.5.	NAUJO TYRINĖTOJO (-Ų) IR/ARBA JAUNESNIOJO TYRINĖTOJO(-Ų) CURRICULUM VITAE	(žr. 8.2.10)	X	X
8.3.6.	PROTOKOLE NUMATYTŲ MEDICININIŲ/ LABORATORINIŲ/ TECHNINIŲ PROCEDŪRŲ/ TESTŲ NORMOS REIKŠMIŲ/ RIBŲ PAKEITIMAI	Dokumentuoti normų reikšmes ir ribas, jeigu jos peržiūrimos bandymo metu.	X	X
8.3.7.	MEDICININIŲ/ LABORATORINIŲ/ TECHNINIŲ PROCEDŪRŲ/TESTŲ PAKEITIMAI: – sertifikavimas, arba – akreditavimas, arba – nustatoma kokybės kontrolė ir/arba nežinybinis (nepriklausomas) kokybės įvertinimas – kiti verifikavimo metodai (jeigu reikalinga)	Dokumentuoti, kad viso bandymo metu testai bus patikimi (žr. 8.2.12).	X	X
8.3.8.	TIRIAMŲ PREPARATŲ IR BANDYMO REIKALINGŲ MEDŽIAGŲ GABENIMO VAŽTARAŠČIAI	(žr. 8.2.15)	X	X
8.3.9.	NAUJŲ TIRIAMOJO PREPARATO SERIJŲ ANALIZĖS PAŽYMA	(žr. 8.2.16)		X
8.3.10.	MONITORINGO ATASKAITOS	Dokumentuoti monitoriaus vizitacijas į centrą ir jo pastabas.		X
8.3.11.	SU BANDYMU SUSIJĘS BENDRADARBIAVIMAS (NE VIZITAVIMAS) – laiškai, – posėdžių protokolai, – telefoninių pokalbių užrašai.	Dokumentuoti visus susitarimus ar svarbius aptarimus dėl bandymo administravimo, protokolo pažeidimų, bandymo vykdymo bei pranešimo apie nepageidaujamus reiškinius.	X	X
8.3.12.	PASIRAŠYTOS INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMOS	Dokumentuoti, kad sutikimas buvo gautas pagal GKP ir protokolą ir pažymėtas data, prieš pradedant kiekvienam tiriamajam asmeniui dalyvauti bandyme. Taip pat	X	

		dokumentuojamas leidimas tiesiogiai prieiti prie dokumentų (žr. 8.2.3).		
8.3.13.	DOKUMENTŲ ŠALTINIAI	Dokumentuoti tiriamųjų buvimo faktą ir pagrįsti surinktų bandymo duomenų išsamumą. Įtraukti dokumentus, susijusius su bandymu, gydymu ir tiriamųjų ligos istorija.	X	
8.3.14.	PASIRAŠYTOS, PAŽYMĖTOS DATA IR UŽPILDYTOS TIRIAMŲJŲ DUOMENŲ ANKETOS FORMOS (DAF)	Dokumentuoti, kad tyrinėtojas arba jo grupės įgaliotas darbuotojas patvirtina užrašytus stebėjimus.	X (kopija)	X (orig.)
8.3.15.	TAISYMŲ ANKETOSE DOKUMENTAVIMAS	Dokumentuoti visus anketų pakeitimus/ pildymus arba taisymus, padarytus po to, kai buvo įrašyti pradiniai duomenys.	X (kopija)	X (orig.)
8.3.16.	TYRINĖTOJO PRANEŠIMAS SPONSORIUI APIE PAVOJINGUS NEPAGEIDAUJAMUS REIŠKINIUS IR ATITINKAMOS ATASKAITOS	Tyrinėtojo pranešimas užsakovui apie pavojingus nepageidaujamus reiškinius ir su tuo susijusios ataskaitos pagal 4.11	X	X
8.3.17.	UŽSAKOVO IR/ARBA TYRINĖTOJO PRANEŠIMAS VALSTYBINEI TARNYBAI(-OMS) IR IPK/NEK APIE NENUMATYTĄ PAVOJINGĄ ŠALUTINĮ VAISTŲ POVEIKĮ IR KITA INFORMACIJA APIE TIRIAMŲJŲ APSAUGĄ	Užsakovo ir/arba tyrinėtojo pranešimas valstybinei tarnybai(-oms) ir IPK/NEK apie nenumatytą sunkią reakciją į vaistą pagal 4.11.1 ir kita informacija apie tiriamųjų apsaugą pagal 5.16.2	X (jeigu reikia)	X
8.3.18.	UŽSAKOVO PRANEŠIMAS TYRINĖTOJUI APIE NAUJĄ APSAUGOS INFORMACIJĄ	Užsakovo pranešimas tyrinėtojui apie vaistų saugumo naujoves pagal 5.16.2	X	X
8.3.19.	TARPINĖS ARBA METINĖS ATASKAITOS IPK/ NEK IR VALSTYBINEI TARNYBAI	Pagal 4.10 metinės arba tarpinės ataskaitos, teikiamos IPK/ NEK, o pagal 5. 17.3 valstybinei tarnybai(-oms).	X	X
8.3.20.	TIRIAMŲJŲ ATRANKOS ŽURNALAS	Dokumentuoti tiriamųjų, praėjusių prieš bandymą atranką, sąrašą.	X (jeigu reikalinga)	X
8.3.21.	TIRIAMŲJŲ IDENTIFIKAVIMO KODUOTAS SĄRAŠAS	Dokumentuoti, kad tyrinėtojas/ institucija turi konfidencialų visų tiriamųjų pavardžių sąrašą su savo bandymo kodais. Padeda tyrinėtojui/	X	

		institucijai atskleisti bet kurio tiriamojo tapatybę.		
8.3.22.	ĮTRAUKIAMŲ Į BANDYMĄ TIRIAMŲJŲ ŽURNALAS	Chronologiškai dokumentuoti tiriamųjų įrašymą pagal jų bandymo kodą.	X	
8.3.23.	TIRIAMŲJŲ PREPARATŲ APSKAITA BANDYMŲ CENTRE	Dokumentuoti, kad tiriamieji preparatai buvo vartojami pagal protokolą.	X	X
8.3.24.	PARAŠŲ LAPAS	Dokumentuoti visų asmenų, įgaliotų daryti anketose (TAF) įrašus ir taisymus, parašus ir inicialus.	X	X
8.3.25.	SAUGOMŲ BIOLOGINIŲ SKYSČIŲ/AUDINIŲ PAVYZDŽIŲ (JEIGU TOKIE YRA) APSKAITOS ŽURNALAS	Dokumentuoti saugomų pavyzdžių laikymo vietą ir identifikavimą, jeigu reikės pakartotinio įvertinimo.	X	X
8.4. Užbaigus arba nutraukus bandymą,				
visi dokumentai, aprašyti 8.2 ir 8.3 sekcijose, turi būti kartu sudėti archyve su šiais dokumentais:				
8.4.1.	TIRIAMOJO PREPARATO(-Ų) APSKAITA BANDYMŲ CENTRE	Dokumentuoti, kad tiriamasis preparatas buvo vartojamas pagal protokolą. Galutinai apskaičiuoti ir dokumentuoti tiriamuosius preparatus, kurie buvo atgabenti į centrą, išduoti tiriamiesiems, jų atiduoti atgal ir grąžinti užsakovui.	X	X
8.4.2.	TIRIAMOJO PREPARATO SUNAIKINIMO DOKUMENTAI	Dokumentuoti, kas vykdo nesuvartotų tiriamųjų preparatų sunaikinimą: sponsorius ar bandymų centras.	X (jeigu centras)	X
8.4.3.	BENDRASIS TIRIAMŲJŲ IDENTIFIKAVIMO KODŲ SĄRAŠAS	Leisti identifikuoti visus bandyme dalyvaujančius asmenis, jeigu reikės atokių rezultatų stebėjimų. Sąrašas laikomas konfidencialiu ir saugomas tam tikrą nustatytą laiką.	X	
8.4.4.	AUDITO PAŽYMA (jeigu tokia yra)	Dokumentuoti, kad atliktas auditas.		X
8.4.5.	UŽBAIGTO BANDYMO KONTROLĖS ATASKAITA	Dokumentuoti, kad atliktos visos reikalingos bandymo baigimo procedūros ir kad visi pagrindiniai dokumentai saugomi archyvuose.		X
8.4.6.	GYDYMO PASKYRIMAS IR TIRIAMŲJŲ KODO	Grąžinti sponsoriui, kad dokumentuotų	X	

8.4.7.	ATSKLEIDIMO DOKUMENTAI GALUTINĖ TYRINĖTOJO ATASKAITA IPK/NEK (JEIGU REIKALINGA) IR VALSTYBINEI TARNYBAI (JEIGU TOKIA YRA)	įvykusius kodo atskleidimo atvejus. Dokumentuoti bandymo baigimą.	X	
8.4.8.	KLINIKINĖ TYRINĖJIMO ATASKAITA	Dokumentuoti bandymo rezultatus ir jų išaiškinimą.	X (jeigu yra)	X

Pakeitimai:

1.

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija, Įsakymas

Nr. [V-79](#), 2004-02-20, Žin., 2004, Nr. 32-1030 (2004-02-28), i. k. 1042250ISAK0000V-79

Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymų pakeitimo