



MŰSZAKI HARMONIZÁCIÓS NEMZETKÖZI TANÁCS
AZ EMBERI FELHASZNÁLÁSRA SZÁNT GYÓGYSZEREKRE VONATKOZÓ
KÖVETELMÉNYEK

ICH HARMONIZÁLT IRÁNYMUTATÁS
IRÁNYMUTATÁS A HELYES KLINIKAI
GYAKORLATHOZ

E6(R3)

Végleges változat

Elfogadás időpontja: 2025. január 6.

Ezt az irányelvet az ICH megfelelő szakértői munkacsoportja dolgozta ki, és a szabályozó felek az ICH-folyamattal összhangban konzultációt folytattak róla. A folyamat 4. lépésében a végleges tervezet elfogadását javasolják az ICH-régiók szabályozó szerveinek.

E6(R3)
Dokumentum előzményei

Kód	Történelem	Dátum
E6	Az irányítóbizottság általi jóváhagyás a 2. lépés szerint és nyilvános konzultációra bocsátás.	1995. április 27.
E6	Az irányítóbizottság általi jóváhagyás a 4. lépés szerint, és elfogadásra javasolva a három ICH szabályozó testületnek.	1996. május 1.
E6(R1)	A 4. lépés utáni szerkesztési javítások irányítóbizottság általi jóváhagyása.	1996. június 10.
E6(R2)	Az ICH közgyűlés szabályozó tagjai általi elfogadás a 4. lépésben. Integrált kiegészítés az ICH E6(R1) dokumentumhoz. A változások közvetlenül beépülnek a fő dokumentum következő szakaszaiba: Bevezetés, 1.63., 1.64., 1.65., 2.10., 2.13., 4.2.5., 4.2.6., 4.9.0., 5.0., 5.0.1., 5.0.2., 5.0.3., 5.0.4., 5.0.5., 5.0.6., 5.0.7., 5.2.2., 5.5.3. a), 5.5.3. b), 5.5.3. h), 5.18.3., 5.18.6. e), 5.18.7., 5.20.1., 8.1.	2016. november 9.
E6(R3)	Az ICH közgyűlésének tagjai általi jóváhagyás a 2. lépésben és nyilvános konzultációra bocsátás.	2023. május 19.
E6(R3)	Az ICH közgyűlés szabályozó tagjainak jóváhagyása a 4. lépés szerint.	2025. január 6.

Jogi nyilatkozat: Ez a dokumentum szerzői jogi védelem alatt áll, és az ICH-logó kivételével felhasználható, reprodukálható, más dokumentumokba beépíthető, adaptálható, módosítható, lefordítható vagy nyilvános licenc alapján terjeszthető, feltéve, hogy az ICH-nak a dokumentumra vonatkozó szerzői jogát mindenkor elismerik. A dokumentum bármilyen kiigazítása, módosítása vagy fordítása esetén észszerű lépéseket kell tenni annak érdekében, hogy egyértelműen megjelöljék, körülhatárolják vagy más módon azonosítsák, hogy az eredeti dokumentumon vagy annak alapján változtatásokat hajtottak végre. Kerülni kell minden olyan látszatot, mintha az eredeti dokumentum adaptálását, módosítását vagy fordítását az ICH jóváhagyta vagy támogatta volna. A dokumentum „úgy, ahogy van”, áll rendelkezésre, mindenféle garancia nélkül. Az ICH vagy az eredeti dokumentum szerzői semmilyen esetben sem felelősek a dokumentum használatából eredő követelésekért, károkért vagy egyéb felelősségért. A fent említett engedélyek nem vonatkoznak a harmadik felek által szolgáltatott tartalomra. Ezért az olyan dokumentumok esetében, amelyek szerzői joga harmadik felet illet meg, a sokszorosításra vonatkozó engedélyt a szerzői jog jogosultjától kell beszerezni.

ICH HARMONIZÁLT IRÁNYMUTATÁS

A HELYES KLINIKAI GYAKORLATRA VONATKOZÓ IRÁNYMUTATÁS

E6(R3)

Az ICH konszenzusra vonatkozó iránymutatása

TARTALOMJEGYZÉK

I.	BEVEZETÉS	1
	Irányelv hatálya	1
	Irányelv szerkezete	1
II.	ICH GCP ALAPELVEI	2
1.	1.SZÁMÚ MELLÉKLET 7INTÉZMÉNYI FELÜLVIZSGÁLÓ TESTÜLET / FÜGGETLEN ETIKAI BIZOTTSÁG (IFT/FEB)	
1.1	Benyújtás és Kommunikáció	8
1.2	Felelősségek	8
1.3	Összetétel, Feladatok és Működés	9
1.4	Eljárások	10
1.5	Feljegyzések	11
2.	VIZSGÁLÓ	11
2.1	Képzettség és képzés	11
2.2	Erőforrások	12
2.3	Felelősségek	12
2.4	Kommunikáció az IFT/FEB-el	12
2.5	Vizsgálati terv betartása	13
2.6	Vizsgálat idő előtti befejezése vagy felfüggesztése	14
2.7	Résztvevők orvosi ellátása és a biztonsági jelentések	14
2.7.1	<i>Vizsgálat résztvevőinek orvosi ellátása</i>	14
2.7.2	<i>Biztonsági jelentések</i>	14
2.8	Vizsgálatban résztvevők tájékoztatott beleegyezése	15
2.9	Klinikai vizsgálatban való részvétel befejezése	19
2.10	Vizsgálati készítmény kezelése	20
2.11	Randomizációs eljárások és a vakság feloldása	21
2.12	Feljegyzések	21
2.13	Jelentések	23
3.	MEGBÍZÓ	23

3.1	Vizsgálat tervezése	23
3.2	Erőforrások	24
3.3	Tevékenységek elosztása	24
3.4	Képzettség és képzés	24
3.4.1	<i>Orvosi szakértelem</i>	24
3.5	Finanszírozás.....	24
3.6	Megállapodások	24
3.7	Vizsgálók kiválasztása	26
3.8	Kommunikáció az IFT/FEB-el és a szabályozó hatóságokkal	26
3.8.1	<i>Értesítés/benyújtás a szabályozó hatóságokhoz</i>	26
3.8.2	<i>IFT/FEB felülvizsgálatának megerősítése</i>	26
3.9	Megbízói felügyelet	26
3.10	Minőségirányítás	27
3.10.1	<i>Kockázatkezelés</i>	28
3.11	Minőségbiztosítás és minőség ellenőrzés	29
3.11.1	<i>Minőségbiztosítás</i>	29
3.11.2	<i>Audit</i>	29
3.11.3	<i>Minőségellenőrzés</i>	30
3.11.4	<i>Monitorozás</i>	30
3.12	Nem megfelelésség	35
3.13	Biztonsági értékelés és jelentés.....	35
3.13.1	<i>Biztonsági információk megbízó általi felülvizsgálata</i>	35
3.13.2	<i>Biztonsági jelentés</i>	36
3.13.3	<i>Közvetlen veszély kezelése</i>	36
3.14	Biztosítás/kártalanítás/kártérítés a résztvevők és a vizsgálók számára.....	37
3.15	Vizsgálati készítmény(ek)	37
3.15.1	<i>Információ a vizsgálati készítmény(ek)ről</i>	37
3.15.2	<i>Vizsgálati készítmény(ek) gyártása, csomagolása, címkézése és kódolása</i>	37
3.15.3	<i>Vizsgálati készítmény(ek) szállítása és kezelése</i>	38
3.16	Adatok és feljegyzések	39
3.16.1	<i>Adatkezelés</i>	39
3.16.2	<i>Statisztikai programozás és adatelemzés</i>	43
3.16.3	<i>Feljegyzések megőrzése és tárolása</i>	43

3.16.4	<i>Hozzáférés a feljegyzésekhez</i>	44
3.17	Jelentések	44
3.17.1	<i>vizsgálat idő előtti befejezése vagy felfüggesztése</i>	44
3.17.2	<i>Klinikai vizsgálati/tanulmányi jelentések</i>	44
4.	ADATIRÁNYÍTÁS – VIZSGÁLÓ ÉS SZPONZOR	45
4.1	Vakság megőrzése az adatirányításban	45
4.2	Az adat életciklusának elemei	46
4.2.1	<i>Adatrögzítése</i>	46
4.2.2	<i>Releváns metaadatok, beleértve az auditnaplót</i>	46
4.2.3	<i>Adatok és a metaadatok felülvizsgálata</i>	47
4.2.4	<i>Adatjavítások</i>	47
4.2.5	<i>Adatátvitel, -csere, és -migráció</i>	47
4.2.6	<i>Adatkészletek véglegesítése az elemzés előtt</i>	47
4.2.7	<i>Megőrzés és hozzáférés</i>	48
4.2.8	<i>Megsemmisítés</i>	48
4.3	Számítógépes rendszerek	48
4.3.1	<i>Számítógépes rendszerek használatának eljárásai</i>	48
4.3.2	<i>Képzés</i>	48
4.3.3	<i>Biztonság</i>	49
4.3.4	<i>Validálás</i>	49
4.3.5	<i>Rendszerkiadás</i>	50
4.3.6	<i>Rendszerhiba</i>	50
4.3.7	<i>Technikai támogatás</i>	50
4.3.8	<i>Felhasználókezelést</i>	50
	FÜGGELÉK	52
	MELLÉKLET A . VIZSGÁLÓI KÉZIKÖNYV	52
A.1	Bevezetés	52
A.2	Általános szempontok	53
A.2.1	<i>Címoldal</i>	53
A.2.2	<i>Titoktartási nyilatkozat</i>	53
A.3	Vizsgálói tájékoztató tartalomjegyzéke	53
A.3.1	<i>Tartalomjegyzék</i>	53
A.3.2	<i>Összefoglaló</i>	53

A.3.3	<i>Bevezetés</i>	53
A.3.4	<i>Fizikai, kémiai, gyógyszerészeti tulajdonságok és az összetétel</i>	54
A.3.5	<i>Nem klinikai vizsgálatok</i>	54
A.3.6	<i>Hatások emberekben</i>	55
A.3.7	<i>Adatok és útmutatások összefoglalása</i>	56
MELLÉKLET B. KLINIKAI VIZSGÁLATI TERV ÉS TERV MÓDOSÍTÁSA(I)		58
8.1	Általános információk	58
8.2	Háttérinformációk	58
8.3	Vizsgálat célkitűzései és célja	59
8.4	Vizsgálat tervezése	59
8.5	Résztvevők kiválasztása	60
8.6	Vizsgálati kezelés befejezése és a vizsgálati alany kivonása a vizsgálatból	60
8.7	Kezelés és beavatkozások a résztvevők számára	60
8.8	Hatásosság értékelése	60
8.9	Biztonságosság értékelése	61
8.10	Statisztikai szempontok	61
8.11	Közvetlen hozzáférés a forrás feljegyzésekhez	61
8.12	Minőségellenőrzés és minőségbiztosítás	62
8.13	Etika	62
8.14	Adatkezelés és feljegyzés megőrzés	62
8.15	Finanszírozás és biztosítás	62
8.16	Közzétételi eljárás mód	62
MELLÉKLET C. ALAPVETŐ FELJEGYZÉSEK A KLINIKAI VIZSGÁLAT LEFOLYTATÁSÁHOZ		63
C.1	Bevezetés	63
C.2	Alapvető feljegyzések kezelése	63
C.3	Vizsgálati feljegyzések lényegessége	64
GLOSSZÁRIUM		70

I. BEVEZETÉS

A helyes klinikai gyakorlat (GCP) egy nemzetközi, etikai, tudományos és minőségi követelményrendszer az emberi résztvevők bevonásával végzett vizsgálatok lefolytatására. Ezen követelmények betartása biztosítja, hogy a vizsgálatban résztvevők jogai, biztonsága és jólléte védve legyenek; továbbá a vizsgálat lefolytatása összhangban legyen a Helsinkai Nyilatkozatban megfogalmazott elvekkel; valamint, hogy a klinikai vizsgálatok eredményei megbízhatók legyenek. A "vizsgálat lefolytatása" kifejezés ebben a dokumentumban a tervezéstől a jelentéskészítésig terjedő folyamatokat foglalja magában, beleértve a tervezési, kezdeményezési, végrehajtási, rögzítési, felügyeleti, értékelési, elemzési és jelentéskészítési tevékenységeket.

Az ICH GCP-irányelv célja, hogy olyan egységes követelményrendszert hozzon létre az ICH-tagországokban és -régiókban, amely a felügyeleti hatóságok számára megkönnyíti a klinikai vizsgálatokkal nyert adatok illetékességi körükben történő kölcsönös elfogadását.

Ez az irányelv az ICH E8(R1) „Általános szempontok a klinikai vizsgálatokhoz” című kiadványban felvázolt kulcsfogalmakra épül. Ez magában foglalja a minőségi kultúra előmozdítását, a minőség proaktív megtervezését a klinikai vizsgálatokban és a gyógyszerfejlesztés tervezésében, a vizsgálat minősége szempontjából kritikus tényezők azonosítását, adott esetben az érdekelt felek bevonását, valamint az arányos kockázatalapú megközelítés alkalmazását.

A klinikai vizsgálatok mértéke, összetettsége és költsége igen eltérő. Az egyes vizsgálatokban jelen levő kritikus minőségi tényezők és az ezekhez a tényezőkhez kapcsolódó kockázatok gondos értékelése elősegíti a hatékonyság biztosítását azáltal, hogy a vizsgálati célok elérése szempontjából kritikus tevékenységekre összpontosít.

Az irányelv hatálya

A jelen irányelv olyan vizsgálati készítményekkel végzett, beavatkozással járó klinikai vizsgálatokra vonatkozik, melyeket be kívánnak nyújtani a felügyeleti hatóságokhoz. A helyes klinikai gyakorlatnak ebben az iránymutatásban foglalt elvei olyan vizsgálati készítményekkel végzett egyéb, beavatkozással járó klinikai vizsgálatokra is alkalmazhatók, amelyek célja nem a forgalombahozatali engedély iránti kérelmeknek a helyi követelményekkel összhangban történő támogatása.

A mellékletek képezik az alapelvek megfelelő értelmezésének és alkalmazásának alapját, ezért azokat megfelelően figyelembe kell venni; a mellékletek rendelkezéseivel kapcsolatban azonban különböző megközelítéseket is fontolóra lehet venni, feltéve, hogy azok indokoltak és elérik az elvek alkalmazásának szándékolt célját.

Jelen irányelv a klinikai vizsgálat lefolytatásának kockázatalapú és arányos megközelítését ösztönzi.

Az irányelv felépítése

Ez az ICH GCP-irányelv alapelvekből és olyan mellékletekből áll, amelyek kibővítik az alapelveket a klinikai vizsgálatok különböző típusaira vonatkozó konkrét részletekkel. Az alapelveknek a klinikai vizsgálatok valamennyi típusára és helyszínére vonatkozniuk kell, és a technológiai és módszertani fejlődés során továbbra is relevánsnak kell maradniuk. Az ebben az irányelvben felvázolt alapelvek különböző megközelítésekkel is teljesíthetők, és azokat a klinikai vizsgálat tervezett céljának megfelelően kell alkalmazni.

Az 1. melléklet és annak függelékei tájékoztatást nyújtanak arról, hogy az alapelvek hogyan alkalmazhatók megfelelően a klinikai vizsgálatokra. Az érdekelt felek igényeinek kielégítésére, valamint a vizsgálatok tervezésében és lefolytatásában felmerülő újdonságok kezelésére további mellékleteket lehet kidolgozni. Ezt az irányelvet a klinikai vizsgálatok tervezésére és lefolytatására vonatkozó egyéb ICH-iránymutatásokkal együtt kell értelmezni, beleértve a több régióra kiterjedő vizsgálatokat is.

II. AZ ICH GCP ALAPELVEI

A klinikai vizsgálatok a klinikai kutatás alapvető részét képezik, amelyek támogatják az új gyógyszerek vagy a meglévő gyógyszerek új felhasználási területeinek kifejlesztését. A jól megtervezett és lefolytatott klinikai vizsgálatok segítenek megválaszolni az egészségügy és a gyógyszerfejlesztés kulcsfontosságú kérdéseit. Eredményeik elengedhetetlenek a bizonyítékokon alapuló egészségügyi döntésekhez. A nem megfelelő tervezésű és/vagy rosszul lefolytatott vizsgálatok veszélyeztethetik a résztvevők biztonságát, nem megfelelő vagy megbízhatatlan eredményeket szolgáltathatnak, és etikátlanak. Elpazarolják az erőforrásokat, valamint a vizsgálatot végzők és a résztvevők erőfeszítéseit és idejét.

A GCP alapelveit úgy alakították ki, hogy rugalmasak és a klinikai vizsgálatok széles körére alkalmazhatók legyenek. Ez az irányelv az ICH E8(R1) irányelvvel együtt átgondolt mérlegelésre és tervezésre ösztönöz az egyes klinikai vizsgálatok egyedi és potenciálisan egyedi szempontjainak figyelembevételével. Ez magában foglalja a vizsgálat jellemzőinek értékelését, például a tervezési elemeket, az értékelt vizsgálati készítményt, a kezelt egészségi állapotot, a résztvevők jellemzőit, a klinikai vizsgálat elvégzésének körülményeit és az összegyűjtött adatok típusát. Minden klinikai vizsgálat esetében gondosan mérlegelni kell a vizsgálat minőségének biztosítása szempontjából releváns tényezőket.

Az alapelvek célja, hogy támogassák a vizsgálatok tervezésének és lefolytatásának hatékony megközelítését. Például a digitális egészségügyi technológiák, mint például a viselhető eszközök és érzékelők, kibővíthetik a vizsgálatok lefolytatásának lehetséges megközelítéseit. Az ilyen technológiák beépíthetők a meglévő egészségügyi infrastruktúrákba, és lehetővé teszik számos releváns adatforrás felhasználását a klinikai vizsgálatok során. Ez hozzá fog járulni ahhoz, hogy a klinikai vizsgálatok lefolytatása összhangban legyen a tudomány és a technológia fejlődésével. A klinikai vizsgálatok lefolytatása során a technológia alkalmazását a résztvevők jellemzőihez és az adott vizsgálati tervhez kell igazítani. Ennek az irányelvnek médiasemlegesnek kell lennie, hogy lehetővé tegye a különböző technológiák használatát.

A klinikai vizsgálat megtervezését és lefolytatását támogathatja az érdekelt felek, például a betegek és közösségeik, a betegek érdekvédelmi csoportjai és az egészségügyi szakemberek

szempontjainak megismerése. Hozzájárulásuk segíthet a szükségtelen bonyolultság csökkentésében, a megvalósíthatóság javításában és az érdemi vizsgálati eredmények valószínűségének növelésében. Az innovatív vizsgálati tervek és technológiák alkalmazása lehetővé teszi a résztvevők szélesebb és változatosabb körének bevonását, és ezáltal bővítheti a vizsgálati eredmények alkalmazhatóságát.

A klinikai vizsgálatokat úgy kell megtervezni, hogy védjék a résztvevők jogait, biztonságát és jóllétét, valamint biztosítsák az eredmények megbízhatóságát. Minőségbiztosítást kell beépíteni azon tényezők (azaz adatok és folyamatok) azonosítása érdekében, amelyek kritikusak a vizsgálat minőségének biztosítása szempontjából, valamint azon kockázatok azonosítása érdekében, amelyek veszélyeztetik e tényezők integritását és végső soron a vizsgálati eredmények megbízhatóságát. A klinikai vizsgálati eljárásoknak és a vizsgálat lefolytatásának támogatása érdekében alkalmazott kockázatsökkentési stratégiáknak arányosnak kell lenniük az összegyűjtött adatok fontosságával, valamint a vizsgálatban résztvevők biztonságát és a vizsgálati eredmények megbízhatóságát érintő kockázatokkal. A vizsgálati terveknek működőképesnek kell lenniük, és el kell kerülniük a szükségtelen bonyolultságot.

Az átfogó alapelvek rugalmas keretet biztosítanak a klinikai vizsgálatok lefolytatásához. Ezeket úgy alakították ki, hogy iránymutatást nyújtsanak a klinikai vizsgálat teljes életciklusa során. Az alapelvek kölcsönösen függenek egymástól, és a vizsgálat etikus lefolytatásának és megbízható eredményeinek biztosítása érdekében teljes egészében figyelembe kell venni őket.

1. A klinikai vizsgálatokat a Helsinki Nyilatkozatban megfogalmazott etikai alapelvekkel, a Helyes Klinikai Gyakorlattal (GCP) és a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban kell végezni. A klinikai vizsgálatokat úgy kell megtervezni és végrehajtani, hogy biztosítsák a résztvevők jogait, biztonságát és jóllétét.

- 1.1 A résztvevők jogai, biztonsága és jólléte a legfontosabb szempontok, amelyeknek elsőbbséget kell élvezniük a tudomány és a társadalom érdekeivel szemben.
- 1.2 A résztvevők biztonságát kellő időben felül kell vizsgálni, amint olyan új biztonsági információk válnak elérhetővé, amelyek hatással lehetnek a résztvevők biztonságára, a vizsgálatban való további részvételre való hajlandóságukra vagy a vizsgálat lefolytatására.
- 1.3 Az előre látható kockázatokat és kellemetlenségeket össze kell vetni az egyes résztvevők és a társadalom számára várható előnyökkel. A vizsgálatot csak akkor szabad megkezdeni és folytatni, ha a várható előnyök igazolják az ismert és várható kockázatokat.
- 1.4 A klinikai vizsgálat megtervezésekor gondosan mérlegelni kell a tudományos célt annak érdekében, hogy bizonyos populációk részvételét ne zárják ki szükségtelenül. A résztvevők kiválasztási folyamatának reprezentatívnak kell lennie azokra a népességsz csoportokra nézve, amelyek számára a vizsgálati termék az engedélyezést követően előnyös lesz, hogy lehetővé tegye az eredmények általánosítását a szélesebb népesség körében. Bizonyos vizsgálatok (pl. korai fázisú, koncepcióigazolási vizsgálatok, bioekvivalencia vizsgálatok) nem feltétlenül igényelnek ilyen heterogén populációt.

- 1.5 A vizsgálatban résztvevőknek nyújtott, a vizsgálatához kapcsolódó orvosi ellátásért és a résztvevők vonatkozásában hozott orvosi döntésekért egy szakképzett orvosnak vagy adott esetben egy szakképzett fogorvosnak (vagy a helyi szabályozási követelményeknek megfelelően más szakképzett egészségügyi szakembernek) kell viselnie a teljesfelelősséget; azonban a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően a gyakorlati kapcsolattartást, az orvosi ellátást és a döntéshozatalt megfelelően képzett egészségügyi szakemberek is végezhetik.
- 1.6 A résztvevők azonosítására alkalmas információk bizalmas jellegét a vonatkozó adatvédelmi és adatbiztonsági követelményeknek megfelelően védeni kell.

2. A tájékozott beleegyezés a vizsgálat etikus lefolytatásának szerves része. A klinikai vizsgálatban való részvételnek önkéntesnek kell lennie, és olyan hozzájárulási eljárásen kell alapulnia, amely biztosítja a résztvevők (vagy adott esetben a törvényes képviselőik) megfelelő tájékoztatását.

- 2.1 A klinikai vizsgálatban való részvételt megelőzően minden résztvevőtől szabad akaratából és megfelelő tájékoztatást követően adott beleegyező nyilatkozatot kell beszerezni és dokumentálni. A tájékoztatáson alapuló beleegyezés megadására képtelen potenciális résztvevők esetében a klinikai vizsgálatban való részvételt megelőzően a résztvevők érdekében eljáró, törvényes képviselőiknek kell a beleegyezést megadniuk. Ezeket a potenciális résztvevőket olyan módon kell tájékoztatni a vizsgálatról, ami megkönnyíti a megértésüket. Abban az esetben, ha a résztvevő kiskorú, szükség szerint és a helyi hatósági előírásokkal összhangban (lásd ICH E11(R1) Gyógyszerek klinikai vizsgálata a gyermekpopulációban) be kell szerezni a kiskorú hozzájárulását is.
- 2.2 A folyamatot és a rendelkezésre bocsátott információkat úgy kell megtervezni, hogy azok elérjék azt az elsődleges célkitűzést, hogy a vizsgálat potenciális résztvevői képesek legyenek felmérni a vizsgálatban való részvétel előnyeit, kockázatait és terheit, és megalapozott döntést hozhassanak arról, hogy részt kívánnak-e venni a vizsgálatban. A tájékozott **beleegyezési** eljárás során nyújtott tájékoztatásnak egyértelműnek és tömörnek kell lennie, hogy a potenciális résztvevők vagy a törvényes képviselők számára érthető legyen.
- 2.3 A tájékozott beleegyezési folyamatnak figyelembe kell vennie a vizsgálat releváns szempontjait, például a résztvevők tulajdonságait, a vizsgálati tervet, az orvosi beavatkozás(ok) várható előnyeit és kockázatait, a vizsgálat lefolytatásának körülményeit (pl. vészhelyzetekben végzett vizsgálatok), valamint a technológia lehetséges alkalmazását a résztvevők (vagy törvényes képviselőik) tájékoztatása és a tájékozott beleegyezés megszerzése érdekében.
- 2.4 Vészhelyzetekben, amikor a hozzájárulás nem szerezhető be a vizsgálatban való részvétel előtt, a hozzájárulást a lehető leghamarabb meg kell szerezni a résztvevőtől vagy a törvényes képviselőjétől a vonatkozó hatósági előírásokkal és az Intézményi Felülvizsgáló Testület / Független Etikai Bizottság (IFT/FEB) által jóváhagyott eljárásokkal összhangban.

3. A klinikai vizsgálatokat független IFT/FEB felülvizsgálatnak kell alávetni.

3.1 A vizsgálatot az előzetes IFT/FEB által előzetesen jóváhagyott/kedvező véleményt kapott vizsgálati tervnek megfelelően kell elvégezni.

3.2 A vizsgálat IFT/FEB általi időszakos felülvizsgálatát szintén a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban kell elvégezni.

4. A klinikai vizsgálatoknak tudományosan megalapozottnak kell lenniük a tervezett céljuknak megfelelően, és megfelelő naprakész tudományos ismereteken és megközelítéseken kell alapulniuk.

4.1 A vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozó rendelkezésre álló nem-klinikai és klinikai információknak megfelelőnek kell lenniük a javasolt klinikai vizsgálat alátámasztásához.

4.2 A klinikai vizsgálatoknak tudományosan megalapozottnak kell lenniük, és tükrözniük kell a vizsgálati készítmény(ek)kel kapcsolatos ismereteket és tapasztalatokat, beleértve adott esetben a kezelendő, diagnosztizálandó vagy megelőzendő állapotot; az alapul szolgáló biológiai mechanizmus jelenlegi ismereteit (mind az állapot, mind a vizsgálati készítmény tekintetében); valamint azt a populációt, amelynek a vizsgálati készítményt szánják.

4.3 Rendszeresen felül kell vizsgálni a jelenlegi tudományos ismereteket és megközelítéseket annak meghatározása érdekében, hogy szükség van-e a vizsgálat módosítására, mivel a vizsgálat megkezdése után új vagy előre nem várt információk merülhetnek fel.

5. A klinikai vizsgálatokat képzett személyeknek kell megtervezniük és lefolytatniuk.

A klinikai vizsgálat valamennyi szakaszában szükség lehet különböző szakértelemmel és képzettséggel rendelkező személyekre, például orvosokra, ápolókra, gyógyszerészekre, tudósokra, etikusokra, technológiai szakértőkre, vizsgálati koordinátorokra, monitorokra, auditorokra és biostatistikusokra. A vizsgálatban részt vevő személyeknek végzettségük, képzettségük és tapasztalataik alapján alkalmasnak kell lenniük a feladataik elvégzésére.

6. A minőségbiztosítást be kell építeni a klinikai vizsgálatok tudományos és operatív tervezésébe és lefolytatásába.

6.1 A klinikai vizsgálat minőségét ebben az irányelvben a célnak valómegfelelésként értelmezzük.

6.2 A vizsgálat minősége szempontjából kritikus tényezőket előzetesen azonosítani kell. Ezek a tényezők a vizsgálat olyan jellemzői, amelyek alapvető fontosságúak a résztvevők védelme, a vizsgálati eredmények megbízhatósága és értelmezhetősége, valamint a vizsgálati eredmények alapján hozott döntések szempontjából. A beépített minőségbiztosítás a vizsgálat minőségi szempontból kritikus tényezőire való összpontosítást jelenti annak érdekében, hogy

maximalizálja annak valószínűségét, hogy a vizsgálat eléri célkitűzéseit.

- 6.3 Stratégiákat kell bevezetni a helyes klinikai gyakorlatnak, a vizsgálati tervnek és a vonatkozó hatósági előírásoknak való súlyos meg nem felelés elkerülése, felderítése, kezelése és megismétlődésének megelőzése érdekében.

7. A klinikai vizsgálati folyamatokat, intézkedéseket és megközelítéseket úgy kell elvégezni, hogy azok arányban álljanak a résztvevőket érintő kockázatokkal és a gyűjtött adatok fontosságával, továbbá elkerüljék a résztvevők és a vizsgálatot végzők szükségtelen megterhelését.

- 7.1 A vizsgálati folyamatoknak arányosnak kell lenniük a vizsgálattal járó kockázatokkal és az összegyűjtött információk fontosságával. Ebben az összefüggésben a kockázatok magukban foglalják a vizsgálatban résztvevők jogait, biztonságát és jóllétét, valamint a vizsgálati eredmények megbízhatóságát érintő kockázatokat.
- 7.2 A hangsúlyt a vizsgálatban való részvétellel kapcsolatos kockázatokra kell helyezni. A betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok esetében a szokásos orvosi ellátáshoz kapcsolódó kockázatokon túlmutató kockázatokra kell összpontosítani. A forgalombahozatali engedéllyel rendelkező vizsgálati készítményekkel kapcsolatos kockázatok a klinikai vizsgálat keretében történő alkalmazásuk során eltérhetnek a betegek szokásos ellátásától, és ezeket figyelembe kell venni.
- 7.3 A minőségi szempontból kritikus tényezőket érintő kockázatokat proaktívan kell kezelni, és módosítani kell, ha a vizsgálat megkezdése után új vagy előre nem várt problémák merülnek fel.
- 7.4 A vizsgálati folyamatoknak működőképesnek kell lenniük, és el kell kerülniük a szükségtelen bonyolultságot, eljárásokat és adatgyűjtést. A vizsgálati folyamatoknak támogatniuk kell a vizsgálat fő célkitűzéseit. A megbízó nem róhat szükségtelen terhet a résztvevőkre és a vizsgálatot végzőkre.

8. A klinikai vizsgálatokat egyértelmű, tömör, tudományosan megalapozott, és operatív szempontból megvalósítható vizsgálati tervben kell leírni.

- 8.1 A jól megtervezett vizsgálati terv alapvető fontosságú a résztvevők védelme és a megbízható eredmények előállítása szempontjából.
- 8.2 Minden vizsgálat tudományos célkitűzéseit világosan és egyértelműen meg kell határozni a vizsgálati tervben.
- 8.3 A klinikai vizsgálati tervnek, valamint a vizsgálati terv végrehajtására vonatkozó terveknek vagy dokumentumoknak (pl. statisztikai elemzési terv, adatkezelési terv, monitorozási terv) egyértelműnek, tömörnek és operatív szempontból megvalósíthatónak kell lenniük.

9. A klinikai vizsgálatoknak megbízható eredményeket kell produkálniuk.

- 9.1 A klinikai vizsgálat során nyert információk minőségének és mennyiségének

meg kell felelnie a célnak, és elegendőnek kell lennie ahhoz, hogy biztosítsa a vizsgálat eredményeibe vetett bizalmat, és támogassa a helyes döntéshozatalt.

- 9.2 Az adatrögzítést, -kezelést és -elemzést segítő, valamint a vizsgálatból származó információk minőségét biztosító rendszereknek és folyamatoknak meg kell felelniük a célnak, rögzíteniük kell a vizsgálati terv által előírt adatokat, és azokat a résztvevőket érintő kockázatokkal és a megszerzett adatok fontosságával arányos módon kell megvalósítani.
- 9.3 A klinikai vizsgálatok során használt számítógépes rendszereknek meg kell felelniük a célnak (például kockázat alapú validálással, ha az megfelelő és a releváns vizsgálati adatok integritásának biztosítás érdekében a minőségi szempontból kritikus tényezőket figyelembe kell venni a tervezéskor vagy a klinikai vizsgálati célokra történő adaptáláskor.
- 9.4 A klinikai vizsgálatoknak hatékony és megbízható folyamatokat kell magukban foglalniuk a rekordok (beleértve az adatokat is) kezelésére a rekordok integritásának és nyomon követhetőségének előmozdítása, valamint a személyes adatok védelme érdekében, lehetővé téve ezáltal a releváns klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos információk pontos jelentését, értelmezését és ellenőrzését.
- 9.5 Az alapvető fontosságú feljegyzéseket a megbízóknak és a vizsgálatot végzőknek a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban az előírt ideig biztonságosan meg kell őrizniük. Ezeket az alapvető fontosságú feljegyzéseket kérésre a szabályozó hatóságok, a monitorok, az auditorok és (adott esetben) az IFT-k/FEB-ek rendelkezésére kell bocsátani annak érdekében, hogy lehetővé tegyék a vizsgálat lefolytatásának megfelelő értékelését a vizsgálati eredmények megbízhatóságának biztosítása érdekében.
- 9.6 A klinikai vizsgálatok átláthatósága magában foglalja a nyilvánosan hozzáférhető és elismert adatbázisokban való, időben történő regisztrációt, valamint a klinikai vizsgálati eredmények nyilvános közzétételét. Mérlegelni kell a vizsgálati eredményeknek a résztvevőkkel való közlését. Az ilyen kommunikációnak objektívnek és nem promóciós jellegűnek kell lennie.

10. A klinikai vizsgálatokban betöltött szerepeknek és felelősségi köröknek egyértelműnek és megfelelően dokumentálnak kell lenniük.

- 10.1 A megbízó, illetve a vizsgálatvezető átruházhatja feladatait, kötelezettségeit vagy szerepét (a továbbiakban: tevékenységek), de továbbra is teljes felelősséget visel a tevékenységekért.
- 10.2 A megállapodásoknak egyértelműen meg kell határozniuk a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos szerepeket, tevékenységeket és felelősségi köröket, és azokat megfelelően dokumentálni kell. Amennyiben a tevékenységeket átadták, vagy szolgáltatókra ruházták át, a vizsgálat elvégzéséért – beleértve a vizsgálati adatok minőségét és sértetlenségét is – továbbra is a megbízó, illetve a vizsgálatvezető viseli a felelősséget.
- 10.3 A megbízónak vagy a vizsgálatvezetőnek megfelelő felügyeletet kell

gyakorolnia a fent említett tevékenységek felett.

11. A klinikai vizsgálatokban használt vizsgálati készítményeket az alkalmazandó helyes gyártási gyakorlat (GMP) követelményeinek megfelelően kell gyártani, továbbá a készítmény specifikációs követelményeinek és a vizsgálati tervnek megfelelően kell kezelni.

- 11.1 A klinikai vizsgálatban használt vizsgálati készítményeket a vonatkozó GMP-követelményeknek megfelelően kell gyártani.
- 11.2 Intézkedéseket kell bevezetni annak biztosítására, hogy a vizsgálat résztvevőinek biztosított vizsgálati készítmény megőrizze minőségét.
- 11.3 A vizsgálati készítményeket a vizsgálati tervvel és a vonatkozó vizsgálati dokumentumokkal összhangban kell használni.
- 11.4 A vizsgálati készítmények gyártását, kezelését és címkézését a kezelési hozzárendeléssel összhangban kell végezni oly módon, hogy ahol szükséges, fenntartsa a vak jelleget.
- 11.5 A vizsgálati termékek címkézésének meg kell felelnie a vonatkozó hatósági előírásoknak.
- 11.6 Megfelelő folyamatokat kell alkalmazni a vizsgálati készítmény kezelésére, szállítására, tárolására, kiadására, visszaküldésére és megsemmisítésére, vagy alternatív módon történő ártalmatlanítására.

III. 1. MELLÉKLET

AZ INTÉZMÉNYI FELÜLVIZSGÁLATI TESTÜLET / FÜGGETLEN ETIKAI BIZOTTSÁG (IFT/FEB)

Az IFT/FEB felelős a vizsgálat etikai felülvizsgálatáért. Az IFT-re/FEB-re vonatkozó, ebben az irányelvben szereplő követelményeket a helyi hatósági előírásokkal együtt kell értelmezni.

1.1 Beadványok benyújtása és kommunikáció

Az IFT-hez/FEB-hez történő benyújtás vagy a velük folytatott kommunikáció tekintetében a legtöbb olyan régióban, ahol az illetékes szabályozó hatósághoz történő benyújtás is kötelező, ezeket egyetlen beadványban lehet összevonni a vonatkozó szabályozási követelményeknek megfelelően. Az IFT/FEB és a szabályozó hatóságokhoz történő benyújtást és a velük folytatott kommunikációt egyes régiókban a vizsgálatvezető/intézmény, más régiókban pedig a megbízó végzi a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően.

1.2 Felelősségi körök

1.2.1 Az IFT/FEB feladata a vizsgálatban részt vevők jogainak, biztonságának és jóllétének védelme. Megfelelő figyelmet kell fordítani azokra a vizsgálatokra, amelyekhez sérülékeny résztvevőket kívánnak toborozni.

1.2.2 Az IFT-nek/FEB-nek – ahol szükséges - felül kell vizsgálnia a következő

információkat:

- (a) vizsgálati terv és módosítások;
 - (b) tájékozott beleegyezési nyilatkozat(ok), adott esetben hozzájáruláson alapuló anyag(ok), valamint azok frissítései, beleértve a tájékozott beleegyezés és hozzájárulás megszerzésének folyamatának leírását;
 - (c) vizsgálók kézikönyve vagy aktuális tudományos információk, például alapvető termékinformációs brosúra/kísérőiratok (pl. alkalmazási előírás, beteg tájékoztató vagy címkeszöveg), adott esetben azok frissítéseivel együtt;
 - (d) Egyéb, a vizsgálattal kapcsolatos információk, amelyeket a vizsgálatban résztvevő(k) adnak, beleértve a média leírását is, amelyen keresztül ezeket az információkat szolgáltatják;
 - (e) hirdetés a résztvevők toborzásához (ha van ilyen) és információk a toborzási folyamatról;
 - (f) a résztvevők kompenzálására vonatkozó tervek (ha vannak);
 - (g) a biztonsági információk folyamatos frissítése;
 - (h) a vizsgálatvezető naprakész önéletrajza és/vagy a képzettségét igazoló egyéb dokumentumok;
 - (i) Bármely más dokumentum, amelyre az IFT-nek/FEB-nek a feladatai ellátásához szüksége lehet.
- 1.2.3 Az IFT-nek/FEB-nek észszerű időn belül felül kell vizsgálnia a javasolt klinikai vizsgálatot, és az arról alkotott véleményét írásban kell rögzítenie, egyértelműen azonosítva a vizsgálatot, az áttekintett dokumentumokat, valamint az alábbiak dátumait:
- (a) jóváhagyás / kedvező vélemény;
 - (b) a jóváhagyás / kedvező vélemény előtt szükséges módosítások;
 - (c) elutasítás / kedvezőtlen vélemény;
 - (d) bármely korábbi jóváhagyás / kedvező vélemény megszüntetése/felfüggesztése.
- 1.2.4 Az IFT/FEB-nek folyamatosan felügyelnie kell és megfelelő időközönként felül kell vizsgálnia minden folyamatban lévő vizsgálatot, a résztvevőkre háruló kockázat mértéke szerint.
- 1.2.5 Az IFT/FEB kérheti, hogy a 2.8.11. szakaszban körvonalazottnál több információt adjanak a résztvevőknek, ha megítélése szerint a kiegészítő információ érdemben hozzájárulna a résztvevők jogainak, biztonságának és/vagy jóllétének védelméhez.

- 1.2.6 Amennyiben a vizsgálati terv szerint a vizsgálatban résztvevő vagy a résztvevő törvényes képviselőjének előzetes beleegyezése nem lehetséges (lásd a 2.8.8. szakaszt), az IFT-nek/FEB-nek el kell döntenie, hogy a javasolt vizsgálati terv és/vagy más dokumentum(ok) megfelelően kezelik-e a vonatkozó etikai aggályokat, és megfelelnek-e az ilyen vizsgálatokra vonatkozó hatósági előírásoknak (pl. vészhelyzetekben).
- 1.2.7 Ha kiskorúakat kívánnak bevonni egy vizsgálatba, az IFT/FEB-nek felül kell vizsgálnia a hozzájárulás érdekében nyújtott tájékoztatást, figyelembe véve a bevonni kívánt kiskorú populáció életkorát, érettségét és pszichológiai állapotát, valamint a vonatkozó hatósági előírásokat.
- 1.2.8 Ha a vizsgálatban résztvevők a vizsgálatban való részvételükért kompenzációt kapnak, az IFT/FEB köteles megvizsgálni a résztvevőknek történő kifizetés összegét és módját annak biztosítása érdekében, hogy azok egyike se gyakorolhasson kényszerszerű vagy nem engedett befolyást a vizsgálatban résztvevőkre. A résztvevőknek történő kifizetéseknek időben kell történniük, arányosnak kell lenniük, és nem szabad teljes mértékben függenie attól, hogy a vizsgálatban résztvevő a vizsgálat egészét teljesítette-e. A résztvevőknél felmerült költségek – például az utazási- és szállásköltségek – észszerű megtérítése nem jelent kényszerítő hatást.
- 1.2.9 Az IFT-nek/FEB-nek biztosítani kell, hogy a résztvevőknek történő kifizetésre vonatkozó információk, beleértve a kifizetés módját, összegét és ütemezését, szerepeljenek a tájékozott beleegyező nyilatkozatban és minden egyéb, a résztvevőknek szánt tájékoztatásban.

1.3 Összetétel, hatáskör és működés

- 1.3.1 Az IFT-nek/FEB-nek ésszerű számú tagból kell állnia, akik együttesen rendelkeznek a javasolt vizsgálat tudományos, orvosi és etikai szempontjainak áttekintéséhez és értékeléséhez szükséges képesítéssel és tapasztalattal. Ajánlott, hogy az IFT/FEB:

- (a) legalább öt tagból álljon;
- (b) legalább egy olyan taggal rendelkezzen, akinek az elsődleges érdeklődési köre nem az orvostudományok területére esik;
- (c) legalább egy olyan taggal rendelkezzen, aki független a vizsgálatot folytató intézménytől/vizsgálóhelytől.

A vizsgálattal kapcsolatos ügyekben csak az IFT/FEB azon tagjai szavazhatnak vagy nyilváníthatnak véleményt, akik a vizsgálatvezetőtől és a vizsgálat megbízójától függetlenek. Az IFT/FEB tagjairól és képzettségükről listát kell vezetni.

- 1.3.2 Az IFT-nek/FEB-nek dokumentált működési eljárások szerint kell ellátnia feladatait, nyilvántartást kell vezetnie tevékenységeiről és üléseinek jegyzőkönyveiről, valamint be kell tartania a GCP (Helyes Klinikai Gyakorlat) irányelveit és a vonatkozó hatósági előírás(oka)t.

- 1.3.3 Az IFT-nek/FEB-nek előre bejelentett üléseken kell meghoznia döntéseit, amelyeken legalább a dokumentált működési eljárásaiban foglaltak szerinti határozatképes létszám jelen van. A gyorsított felülvizsgálathoz alternatív eljárások is alkalmazhatók (lásd az 1.4.5. szakaszt).

1.3.4 Csak azok a tagok szavazhatnak / nyilváníthatnak véleményt és/vagy tehetnek javaslatot, akik részt vesznek az IFT/FEB által végzett értékelésben és vitában.

1.3.5 A vizsgálatvezető, a vizsgálóhely személyzete és/vagy adott esetben a megbízó tájékoztatást nyújt a vizsgálat bármely vonatkozásáról, de nem vehet részt az IFT/FEB döntéshozatalában, sem pedig az IFT/FEB általi szavazásban/vitában.

1.3.6 Az IFT/FEB speciális területeken szakértelemmel rendelkező, tagsággal nem rendelkező személyeket is felkérhet segítségnyújtásra.

1.4 Eljárások

Az IFT/FEB köteles kialakítani, írásban dokumentálni és betartani saját eljárásait, melyeknek a következőket kell magukban foglalniuk:

1.4.1 Összetételének (a tagok nevének és képesítésének) és a hatóságnak a meghatározása, amely alatt létrehozták;

1.4.2 Az ülések ütemezése, a tagok értesítése és az ülések lefolytatása;

1.4.3 A vizsgálatok kezdeti és folyamatos felülvizsgálatának lefolytatása;

1.4.4 Adott esetben a folyamatos felülvizsgálat gyakoriságának meghatározása;

1.4.5 Az IFT/FEB jóváhagyásával / kedvező véleményével rendelkező, folyamatban lévő vizsgálatokban végrehajtott kisebb változtatások gyorsított értékelése és a jóváhagyás / kedvező vélemény megadása a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően;

1.4.6 Annak kikötése, hogy egyetlen résztvevőt sem lehet bevonni a vizsgálatba, mielőtt az IFT/FEB kiadná az adott vizsgálatra vonatkozó írásos jóváhagyását / kedvező véleményét;

1.4.7 Annak előírása, hogy a vizsgálati tervtől való eltérés vagy annak módosítása nem kezdeményezhető a vizsgálati terv megfelelő módosítására vonatkozó, előzetesen dokumentált IFT/FEB jóváhagyása / kedvező véleménye nélkül, kivéve, ha ez a résztvevőket érintő közvetlen veszélyek kiküszöbölése érdekében szükséges, vagy - a vonatkozó szabályozási követelményekkel összhangban -, ha a módosítás(ok) csak a vizsgálat logisztikai vagy adminisztratív szempontjait érintik;

1.4.8 Annak meghatározása, hogy a vizsgálatvezető/intézmény haladéktalanul köteles jelenteni az IFT-nek/FEB-nek a következőket (lásd az 1.1. szakaszt):

- (a) a vizsgálati tervtől való eltéréseket, amelyek a vizsgálat résztvevőit fenyegető közvetlen veszélyek kiküszöbölése érdekében szükségesek (lásd az 1.4.7., 2.5.4. és 2.5.5. szakaszt);
- (b) a résztvevőket érintő kockázatot növelő és/vagy a vizsgálat lefolytatását jelentősen befolyásoló változásokat (lásd a 2.4.6. szakaszt);
- (c) valamennyi feltételezett, nem várt súlyos mellékhatást (SUSAR) a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban;

- (d) minden olyan új információt, amelyek hátrányosan befolyásolhatják a résztvevők biztonságát vagy a vizsgálat lefolytatását.

1.4.9 Annak biztosítása, hogy az IFT/FEB (lásd az 1.1. szakaszt) haladéktalanul írásban (papíron vagy elektronikus úton) értesítse a vizsgálatvezetőt/intézményt vagy megbízót a következőkről:

- (a) a vizsgálatral kapcsolatos döntéseiről/véleményeiről;
- (b) döntései/véleményei indokairól;
- (c) a döntéseivel/véleményeivel szembeni jogorvoslati eljárásokról.

1.5 Feljegyzések

1.5.1. Az IFT/FEB-nek - az alkalmazandó szabályozási követelményekkel összhangban meg kell őriznie minden vonatkozó feljegyzést (pl. dokumentált eljárások, tagsági listák, a tagok foglalkozásainak/kapcsolatainak jegyzékei, benyújtott dokumentumok, ülések jegyzőkönyvei és levelezés), és azokat a felügyeleti hatóság(ok) kérésére rendelkezésre kell bocsátania. 1.5.2. A vizsgálatvezetők, a megbízók vagy a felügyeleti hatóságok is kérhetik az IFT-t/FEB-t, hogy nyújtsa be dokumentált eljárásait és tagsági listáit.

2. VIZSGÁLATVEZETŐ

2.1 Végzettség és képzés

- 2.1.1 A vizsgálatvezetőnek megfelelő képzettséggel, gyakorlattal és tapasztalattal kell rendelkeznie ahhoz, hogy a vizsgálat megfelelő lebonyolításáért felelősséget tudjon vállalni, és igazolni kell, hogy rendelkezik ilyen képzettséggel, gyakorlattal és tapasztalattal.
- 2.1.2 A vizsgálatvezetőnek ismernie kell a vizsgálati készítmény(ek) megfelelő használatát a vizsgálati tervben, az érvényes vizsgálók kézikönyvében, a kísérőiratokban és/vagy a megbízó által biztosított egyéb információforrásokban leírtak szerint.

2.2 Erőforrások

- 2.2.1 A vizsgálatvezetőnek képesnek kell lennie bizonyítani (pl. visszamenőleges vagy jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján), hogy a megállapodás szerinti toborzási időn belül képes megfelelő számú alkalmas személyt bevonni a vizsgálatba.
- 2.2.2 A vizsgálatvezetőnek elegendő idővel, megfelelő számú rendelkezésre álló és képzett személyzettel, valamint a vizsgálat tervezett időtartamára megfelelő létesítményekkel kell rendelkeznie a vizsgálat megfelelő és biztonságos lefolytatásához.

2.3 Felelősségi körök

- 2.3.1 A vizsgálatvezető a vizsgálatral kapcsolatos tevékenységeket más személyekre vagy felekre átruházhatja. A megbízó támogathatja a vizsgálatvezetőt a megfelelő szolgáltató(k) kiválasztásában; azonban a megbízó által szolgáltatott információk

birtokában a vizsgálatvezető dönthet arról, hogy a szolgáltató alkalmas-e a feladatra (lásd a 3.6.5. szakaszt). A vizsgálatvezető viseli a végső felelősséget, ezért megfelelő felügyeletet kell gyakorolnia az átruházott tevékenységeket végző személyek vagy felek felett a vizsgálatban részt vevők jogainak, biztonságának és jóllétének, valamint az adatok megbízhatóságának biztosítása érdekében. Az átruházott tevékenységek vizsgálatvezető általi felügyeletének szintje az átruházott tevékenységek jellegétől függ, és arányos az összegyűjtött adatok fontosságával, valamint a vizsgálatban résztvevők biztonságát és az adatok megbízhatóságát érintő kockázatokkal.

- 2.3.2 A vizsgálatvezetőnek biztosítani kell, hogy azok a személyek vagy felek, akiket vagy amelyeket a vizsgálattal kapcsolatos tevékenységgel bízott meg, megfelelő képesítéssel rendelkezzenek, és megfelelő tájékoztatást kapjanak a vizsgálati terv, a vizsgálati készítmény(ek) és a hozzájuk rendelt vizsgálati tevékenységek releváns szempontjairól (beleértve a más felek által a helyi hatósági előírásokkal összhangban biztosított személyzet által végzett tevékenységeket is). A vizsgálatban részt vevő személyzetnek nyújtott, a vizsgálattal kapcsolatos képzésnek megfelelőnek kell lennie ahhoz, hogy a szokásos képzésükön és tapasztalatukon túlmutató, átruházott vizsgálati tevékenységek elvégzésére is alkalmasak legyenek.
- 2.3.3 A vizsgálatvezetőnek nyilvántartást kell vezetnie azokról a személyekről és felekről, akiket a vizsgálatához kapcsolódó tevékenységekkel megbízott. A megbízás dokumentációjának arányosnak kell lennie a vizsgálatához kapcsolódó tevékenység jelentőségével. Azokban az esetekben, amikor a tevékenységet a klinikai gyakorlat részeként végzik, a megbízás dokumentálása nem feltétlenül szükséges.
- 2.3.4 A vizsgálatvezető/intézmény által a vizsgálatához kapcsolódó tevékenységekre vonatkozó, szolgáltatókkal kötött megállapodásokat dokumentálni kell.
- 2.3.5 A vizsgálatvezetőnek/intézménynek engedélyeznie kell, hogy a vizsgálatot a megbízó monitorozza és auditálja, az illetékes felügyeleti hatóság(ok) ellenőrizze, valamint – a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően – az IFT/FEB felülvizsgálja.

2.4 Kapcsolattartás az Intézményi Felülvizsgáló Testülettel / Független Etikai Bizottsággal (IFT/FEB)

- 2.4.1 Az IFT-hez/FEB-hez történő benyújtást a vizsgálatvezető/intézmény vagy a megbízó végezheti el a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban (lásd az 1.1. szakaszt).
- 2.4.2 A vizsgálat megkezdése előtt a vizsgálatvezetőnek/intézménynek dokumentált és dátummal ellátott jóváhagyással / kedvező véleménnyel kell rendelkeznie az IFT-től/FEB-től a vizsgálati tervre, a beleegyező nyilatkozattal kapcsolatos anyagokra, a résztvevők bevonási eljárásaira (pl. hirdetésekre) és a résztvevőknek nyújtandó, a vizsgálattal kapcsolatos egyéb tájékoztatásokra vonatkozóan.
- 2.4.3 A vizsgálatvezető/intézmény vagy a megbízó által (a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban) az IFT-hez/FEB-hez benyújtott beadvány részeként be kell nyújtani a vizsgálók kézikönyvének (IB) vagy a vizsgálati gyógyszer dokumentációjának (IMPD) aktuális példányát (lásd az A. függelék A.1.1. szakaszát). Ha a vizsgálók kézikönyvét (IB) vagy a vizsgálati gyógyszer dokumentációját (IMPD) a vizsgálat során frissítik, az IFT-nek/FEB-nek a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően meg kell kapnia az aktuális változatot.

- 2.4.4 A vizsgálat előrehaladtával a vizsgálatvezetőnek/intézménynek vagy a megbízónak az IFT/FEB rendelkezésére kell bocsátania a résztvevőkre vonatkozó információk frissítéseit a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban.
- 2.4.5 A vizsgálatvezetőnek vagy a megbízónak a helyi hatósági előírásokkal összhangban vagy kérésre írásos összefoglalókat kell benyújtania a vizsgálat státuszáról az IFT-hez/FEB-hez.
- 2.4.6 A vizsgálatvezetőnek vagy a megbízónak haladéktalanul tájékoztatnia kell az IFT-t/FEB-et (lásd az 1.4.8. szakaszt) és adott esetben az intézményt minden olyan változásról, amely jelentősen befolyásolja a vizsgálat lefolytatását és/vagy növeli a résztvevőket érintő kockázatot.

2.5 A vizsgálati terv betartása

- 2.5.1 A vizsgálatvezetőnek/intézménynek alá kell írnia a vizsgálati tervet vagy egy alternatív szerződést a megbízóval való megállapodás megerősítése érdekében.
- 2.5.2 A vizsgálatvezetőnek követnie kell a vizsgálati tervet, a helyes klinikai gyakorlatot (GCP) és a vonatkozó hatósági előírásokat.
- 2.5.3 A vizsgálatvezetőnek a vizsgálati tervtől való minden eltérést dokumentálnia kell. A vizsgálatvezető által azonosított eltéréseken kívül a vizsgálatban résztvevőkre és a vizsgálat lefolytatására vonatkozó vizsgálati tervtől való eltérésekről a megbízó is nyújthat tájékoztatást (lásd a 3.11. és 4.5.1. szakasz b) pontot). A vizsgálatvezetőnek mindkét esetben ki kell vizsgálnia az eltéréseket, és a fontosnak ítélt eltérések esetében magyarázatot kell adnia az eltérésre, és adott esetben megfelelő intézkedéseket kell foganatosítania az ismétlődés megelőzése érdekében (lásd a 3.9.3. szakaszt).
- 2.5.4 A vizsgálatvezetőnek követnie kell a vizsgálati tervet, és csak akkor térhet el attól, ha ez a vizsgálat résztvevőit fenyegető közvetlen veszély(ek) kiküszöbölése érdekében szükséges. A vizsgálat résztvevőit fenyegető közvetlen veszély kiküszöbölése érdekében tett változtatások esetén a vizsgálatvezetőnek haladéktalanul tájékoztatnia kell a megbízót.
- 2.5.5 A vizsgálatvezetőnek jelentenie kell az IFT-nek/FEB-nek és adott esetben a szabályozó hatóságoknak a közvetlen veszélyre, a végrehajtott változásra és az azt követően javasolt vizsgálati tervmódosításra vonatkozó információkat (lásd az 1.1. szakaszt).

2.6 A vizsgálat idő előtti befejezése vagy felfüggesztése

- 2.6.1 Ha a vizsgálatot bármilyen okból idő előtt befejezik vagy felfüggesztik, a vizsgálatvezetőnek/intézménynek haladéktalanul tájékoztatnia kell a vizsgálat résztvevőit, és biztosítania kell a résztvevők számára a megfelelő terápiát és nyomon követést.
- 2.6.2 Amennyiben a vizsgálatvezető a megbízó előzetes beleegyezése nélkül szünteti meg vagy függeszti fel a vizsgálatban való részvételét, a vizsgálatvezetőnek a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban haladéktalanul tájékoztatnia kell az intézményt adott esetben, a megbízót, az IFT-t/FEB-et és a felügyeleti hatóságokat, és részletes

magyarázatot kell adnia ennek okairól.

- 2.6.3 Ha a megbízó leállítja vagy felfüggeszti a vizsgálatot, a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően a vizsgálatvezető/intézmény vagy a megbízó köteles haladéktalanul tájékoztatni az IFT-t/FEB-et és a felügyeleti hatóságokat, és megfelelő magyarázatot kell adnia (lásd a 3.17.1. szakaszt).
- 2.6.4 Ha az IFT/FEB visszavonja vagy felfüggeszti a vizsgálat jóváhagyását / kedvező véleményét (lásd az 1.2.3. és 1.4.9. szakaszt), a vizsgálatvezetőnek adott esetben tájékoztatnia kell az intézményt, a vizsgálatvezetőnek/intézménynek pedig haladéktalanul értesítenie kell a megbízót.

2.7 A résztvevők orvosi ellátása és a biztonsági jelentések

2.7.1 A vizsgálat résztvevőinek orvosi ellátása

- (a) A vizsgálatkal kapcsolatos orvosi ellátásért és döntésekért egy szakképzett orvosnak vagy megfelelő esetben egy szakképzett fogorvosnak (vagy a helyi hatósági előírásokkal összhangban más szakképzett egészségügyi szakembernek) kell felelnie, aki az adott vizsgálat vizsgálatvezetője vagy társvizsgálója.
- (b) A vizsgálat résztvevőinek orvosi ellátásában – szokásos tevékenységükkel és a helyi hatósági előírásokkal összhangban – más, megfelelően képzett egészségügyi szakemberek is részt vehetnek.
- (c) A vizsgálatban való részvétel során és azt követően a vizsgálatvezetőnek/intézménynek biztosítania kell, hogy a résztvevő megfelelő orvosi ellátásban részesüljön a vizsgálatkal kapcsolatos nemkívánatos események tekintetében, beleértve a normálistól klinikailag jelentősen eltérő laboratóriumi értékeket is. A vizsgálatvezetőnek/intézménynek tájékoztatnia kell a résztvevőt, ha a vizsgálatvezető tudomására jutott, egyidejűleg fennálló betegség(ek) miatt orvosi ellátásra van szüksége.
- (d) A vizsgálatvezető köteles tájékoztatni a résztvevő háziorvosát az adott személy vizsgálatban való részvételéről, ha a résztvevőnek van háziorvosa, és hozzájárul a háziorvosa tájékoztatásához.

2.7.2 Biztonsági jelentés

- (a) A biztonságossági értékelésekhez szükséges nemkívánatos eseményeket és/vagy rendellenes vizsgálati eredményeket (a vizsgálati tervben leírtak szerint) jelenteni kell a megbízónak a jelentéstételi követelményeknek megfelelően és a vizsgálati tervben meghatározott határidőn belül.

A vizsgálati készítmény alkalmazása előtt (pl. szűrés során) a résztvevőknél előforduló kedvezőtlen orvosi eseményeket figyelembe kell venni, és jelenteni kell a megbízónak, ha azt a vizsgálati terv előírja.

- (b) Minden súlyos nemkívánatos eseményt (SAE) azonnal jelenteni kell a megbízónak (miután a vizsgálatvezető tudomást szerzett az eseményről). A vizsgálatvezető jelentésének tartalmaznia kell az ok-okozati összefüggés értékelését is. A vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban a vizsgálati terv meghatározhat azonnali jelentéstételt nem igénylő SAE-ket; például haláleseteket vagy egyéb végpontnak minősülő eseményeket. A későbbi információkat szükség szerint utánkövetési jelentésként kell benyújtani.
- (c) A bejelentett halálesetek esetében a vizsgálatvezetőnek a megbízó, az IFT/FEB és adott esetben a felügyeleti hatóság rendelkezésére kell bocsátania minden további kért információt (pl. boncolási jegyzőkönyveket és végső orvosi jelentéseket), amint azok rendelkezésre állnak.
- (d) A vizsgálatvezető a biztonságossági jelentéssel kapcsolatos tevékenységeket átruházhatja a vizsgálóhely megfelelően képzett személyzetére, de a felelősségi körébe tartozó résztvevők biztonságáért és a jelentési követelmények betartásáért továbbra is teljes felelősség terheli.

2.8 A vizsgálat résztvevőinek tájékozott beleegyezése

2.8.1 A (papíralapú vagy elektronikus formátumú) beleegyező nyilatkozat megszerzése és dokumentálása során a vizsgálatvezetőnek meg kell felelnie a vonatkozó hatósági előírás(ok)nak, valamint be kell tartania a helyes klinikai gyakorlat (GCP) elveit és a Helsinki Nyilatkozatból eredő etikai elveket. A tájékozott beleegyező nyilatkozatra vonatkozó eljárásnak a következőket kell magában foglalnia:

- (a) A résztvevők beleegyezése és bevonása előtt a vizsgálatvezetőnek rendelkeznie kell az IFT/FEB írásos jóváhagyásával / kedvező véleményével a beleegyező nyilatkozattal kapcsolatos anyagok és eljárás vonatkozásában.
- (b) Az információknak a lehető legvilágosabbnak és legtömörebbnek kell lenniük, egyszerű nyelvezetet kell használniuk, és el kell kerülniük a szükségtelen terjedelmet és összetettséget. Ennek célja annak biztosítása, hogy a vizsgálatban résztvevők vagy törvényes képviselőik megfelelően megértsék a vizsgálat célkitűzéseit, az alternatív kezeléseket, a lehetséges előnyöket és kockázatokat, a terheket, a jogait, valamint azt, hogy a résztvevőktől mit várnak el ahhoz, hogy megalapozott döntést hozhassanak a vizsgálatban való részvételükről.
- (c) A tájékozott beleegyezési eljárás során változatos módszerek (pl. szöveg, képek, videók és egyéb interaktív módszerek) alkalmazhatók a résztvevők tájékoztatása céljából. A tájékozott beleegyező nyilatkozattal kapcsolatos anyagok és eljárás kidolgozásakor figyelembe kell venni a potenciális vizsgálati populáció jellemzőit (pl. a résztvevők esetleg nem ismerik a számítógépes rendszereket), valamint a hozzájárulás megszerzésére szolgáló módszer alkalmasságát. Amennyiben a tájékozott beleegyező nyilatkozat megszerzéséhez számítógépes rendszereket használnak, a vizsgálat résztvevőinek lehetőséget lehet biztosítani arra, hogy alternatívaként papíralapú megközelítést alkalmazzanak.

- (d) Adott esetben mérlegelhető a hozzájárulás távolról történő megszerzése.
 - (e) Függetlenül attól, hogy a tájékozott beleegyező nyilatkozatra irányuló eljárásra személyesen vagy távolról kerül-e sor, a vizsgálatvezetőnek a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban meg kell győződnie a résztvevő (vagy törvényes képviselője) személyazonosságáról.
- 2.8.2 A résztvevőt vagy a résztvevő törvényes képviselőjét időben tájékoztatni kell, ha olyan új információ válik elérhetővé, amely releváns lehet a résztvevő vizsgálatban való részvételének folytatására vonatkozó hajlandósága szempontjából. Ezen információk közlését és a vizsgálatban való részvétel folytatására való hajlandóság megerősítését dokumentálni kell.
- Azokat az új információkat, amelyek befolyásolhatják a résztvevőnek a részvétel folytatására való hajlandóságát, értékelni kell annak meghatározása érdekében, hogy szükség van-e újbóli hozzájárulásra (pl. a vizsgálat szakaszától függően mérlegelni kell, hogy az új információk csak az új résztvevők vagy a meglévő résztvevők számára is relevánsak-e). Amennyiben újbóli hozzájárulásra van szükség (pl. az újonnan felmerülő biztonsági aggályokra vonatkozó információk), a tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozat felülvizsgált anyagaiban egyértelműen meg kell határozni az új információkat. A tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozat felülvizsgált anyagainak a használat előtt meg kell kapniuk az IFT/FEB jóváhagyását / kedvező véleményét.
- 2.8.3 Sem a vizsgálatvezető, sem a vizsgálóhely személyzete nem kényszerítheti vagy befolyásolhatja indokolatlanul a résztvevőt a vizsgálatban való részvételre vagy a vizsgálatban való részvétel folytatására.
- 2.8.4 A résztvevőnek vagy a résztvevő törvényes képviselőjének a tájékozott beleegyezési eljárás során nyújtott tájékoztatás nem tartalmazhat olyan szöveget, amely a résztvevőt arra készteti vagy azt sugallja, hogy lemondjon bármely törvényes jogáról, vagy amely felmenti – vagy azt sugallja, hogy felmenti – a vizsgálatvezetőt, az intézményt, a megbízót vagy azok szolgáltatóit a gondatlanságból eredő felelősség alól.
- 2.8.5 A tájékozott beleegyező nyilatkozatra vonatkozó eljárást a vizsgálatvezetőnek vagy a vizsgálatvezető által megbízott más vizsgálóhelyi személyzetének kell lefolytatnia a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban. Ha a résztvevő maga nem képes hozzájárulást adni (pl. kiskorú, súlyosan károsodott döntéshozatali képességű beteg), a résztvevő törvényes képviselőjének kell a hozzájárulását megadnia a résztvevő nevében.
- 2.8.6 Mielőtt a tájékozott beleegyezés megszerzésére sor kerülne, a vizsgálatvezetőnek vagy a vizsgálatvezető által megbízott vizsgálóhelyi személyzetnek – a vizsgálati tervvel és az IFT/FEB kedvező véleményének/jóváhagyásának feltételeivel összhangban – elegendő időt és lehetőséget kell biztosítania a résztvevőnek vagy a résztvevő törvényes képviselőjének (indokolt esetektől eltekintve, pl. vészhelyzetben), hogy tájékozódjon a vizsgálat részleteiről, és eldöntse, hogy részt kíván-e venni a vizsgálatban vagy sem. A vizsgálatra vonatkozó kérdésekre a résztvevő vagy a résztvevő törvényes képviselője számára kielégítő választ kell adni.
- 2.8.7 A vizsgálatban való részvételt megelőzően a tájékozott beleegyező nyilatkozatot a

résztvevőnek vagy a résztvevő törvényes képviselőjének, továbbá adott esetben egy pártatlan tanúnak, valamint a vizsgálatvezetőnek, vagy a vizsgálóhely azon megbízott személyzetének, amely a beleegyező nyilatkozatról szóló megbeszélést lefolytatta, alá kell írnia és dátummal kell ellátnia. A beleegyező nyilatkozat aláírásával a vizsgálatvezető vagy a vizsgálóhely megbízott személyzete tanúsítja, hogy a beleegyező nyilatkozatot a résztvevő vagy a résztvevő törvényes képviselője önként adta meg, és a beleegyező nyilatkozatban foglaltakat pontosan elmagyarázták a résztvevőnek, vagy a résztvevő törvényes képviselőjének, aki nyilvánvalóan megértette azokat. A tájékozott beleegyezési folyamat magában foglalhat fizikai vagy elektronikus aláírást és dátumot. (lásd az „Aláírás” szövszedetet).

- 2.8.8 Vészhelyzetekben, amikor a résztvevő előzetes hozzájárulása nem lehetséges, a résztvevő törvényes képviselőjének (ha van ilyen) hozzájárulását kell kérni. Amennyiben a résztvevő előzetes hozzájárulása nem lehetséges, és a résztvevő törvényes képviselője nem áll rendelkezésre, a résztvevő bevonásához a vizsgálati tervben és/vagy máshol leírt intézkedésekre van szükség, az IFT/FEB írásos jóváhagyásával / kedvező véleményével, a résztvevő jogainak, biztonságának és jóllétének védelme, valamint a vonatkozó hatósági előírásoknak való megfelelés biztosítása érdekében. A résztvevőt vagy a résztvevő törvényes képviselőjét a lehető leghamarabb tájékoztatni kell a vizsgálatról, és adott esetben hozzájárulást kell kérni.
- 2.8.9 Ha a résztvevő vagy a törvényes képviselője nem tud olvasni, pártatlan tanúnak kell jelen lennie (távrolról vagy személyesen) a beleegyező nyilatkozatról folytatott teljes megbeszélésen. Miután a beleegyező nyilatkozatot és minden egyéb tájékoztatást elolvastak és elmagyaráztak a résztvevőnek vagy a résztvevő törvényes képviselőjének, és azok szóban hozzájárultak a résztvevő vizsgálatban való részvételéhez, és ha képesek erre, aláírták és dátummal látták el a beleegyező nyilatkozatot, a tanúnak is alá kell írnia és dátummal kell ellátnia a beleegyező nyilatkozatot. Aláírásával a tanú igazolja, hogy a beleegyező nyilatkozatot pontosan elmagyarázták a résztvevőnek vagy a résztvevő törvényes képviselőjének, és hogy a beleegyező nyilatkozatot a résztvevő vagy a résztvevő törvényes képviselője önként adta.
- 2.8.10 A tájékozott beleegyező nyilatkozattal kapcsolatos megbeszélésnek és a tájékozott beleegyező nyilatkozattal kapcsolatos, a résztvevők rendelkezésére bocsátandó anyagoknak adott esetben ki kell fejteniük a következőket:
 - (a) A vizsgálat célját;
 - (b) Hogy a vizsgálat magában foglalja a kutatást és a vizsgálat kísérleti szempontjainak összefoglalását;
 - (c) A vizsgálat vizsgálati készítménye(i)t és adott esetben a vizsgálati készítményhez való véletlenszerű hozzárendelés valószínűségét;
 - (d) A követendő vizsgálati eljárásokat, beleértve az összes invazív eljárást;
 - (e) Mit várnak el a résztvevőktől;
 - (f) A résztvevőt és adott esetben a résztvevő partnerét, az embrió, a magzatot vagy a szoptatott csecsemőt érintő észszerűen előrelátható kockázatokat vagy

kellemetlenségeket;

- (g) Az észszerűen várható előnyöket – ha a résztvevő számára nem várható klinikai előny, a résztvevőt erről tájékoztatni kell;
- (h) A résztvevő rendelkezésére álló alternatív eljárás(oka)t vagy kezelési módo(ka)t és azok fontos potenciális előnyeit és kockázatait;
- (i) A résztvevő számára a vizsgálattal összefüggő sérülés esetén rendelkezésre álló kártérítést és/vagy kezelést;
- (j) A résztvevőnek a vizsgálatban való részvételért járó időarányos kártalanítást;
- (k) A résztvevőnek a vizsgálatban való részvétellel kapcsolatban várható költségeit;
- (l) Hogy a résztvevőnek a vizsgálatban való részvétele önkéntes és a résztvevő bármikor dönthet úgy, hogy abbahagyja a vizsgálati készítmény szedését vagy kilép a vizsgálatból, anélkül, hogy büntetést kapna, vagy elvesztené az egyébként őt megillető előnyöket;
- (m) Az utánkövetési eljárást azon résztvevők esetében, akik abbahagyták a vizsgálati készítmény szedését, kiléptek a vizsgálatból, vagy kizárták őket a vizsgálatból;
- (n) A résztvevő adatainak kezelési folyamatát, beleértve a részvétel visszavonásának vagy megszüntetésének esetét is, a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően.
- (o) Hogy a vizsgálatban való részvételhez való hozzájárulással a résztvevő vagy törvényes képviselője engedélyezi a forrásadatokhoz való közvetlen hozzáférést, azzal a feltétellel, hogy a résztvevő orvosi adatainak bizalmas kezelése biztosított. Ez a hozzáférés a vizsgálati tevékenységek felülvizsgálatának és/vagy az adatok és nyilvántartások felülvizsgálatának vagy ellenőrzésének lehetővé tétele céljából a felügyeleti hatóságok és a megbízó képviselői, például a monitor(ok) vagy auditor(ok), valamint a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően az IFT/FEB hozzáférésére korlátozódik;
- (p) A résztvevőt azonosító feljegyzéseket bizalmasan kezelik, és a vonatkozó hatósági előírások által megengedett mértékben nem teszik nyilvánosan hozzáférhetővé. Amennyiben a vizsgálati eredményeket közzéteszik, a résztvevő személyazonossága bizalmas marad. A vizsgálat nyilvánosan hozzáférhető és elismert adatbázisokban is nyilvántartásba vehető a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően;
- (q) A résztvevőt vagy a résztvevő törvényes képviselőjét időben tájékoztatják, ha olyan információk válnak elérhetővé, amelyek a résztvevőnek a vizsgálatban való további részvételi hajlandósága szempontjából fontosak lehetnek;
- (r) Az(oka)t a személy(e)ket, aki(k)hez a vizsgálattal kapcsolatos további

információért és a vizsgálat résztvevőjének jogvédelméért fordulni kell, és aki(k)hez a vizsgálattal kapcsolatos sérülés gyanúja esetén fordulni kell;

- (s) Azokat az előrelátható körülményeket és/vagy okokat, amelyek fennállása esetén a résztvevő vizsgálati részvétele megszűnhet;
- (t) A résztvevő vizsgálatban való részvételének várható időtartamát;
- (u) A vizsgálatban résztvevők hozzávetőleges számát;
- (v) A vizsgálati eredményeket és adott esetben a résztvevő tényleges kezelésére vonatkozó információkat – amennyiben szükséges - a résztvevők rendelkezésére bocsátják, amennyiben ezt igénylik, amint ezek az információk a megbízótól elérhetővé válnak.

2.8.11 A részvételt megelőzően a résztvevőnek vagy törvényes képviselőjének a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban meg kell kapnia az aláírt és dátummal ellátott beleegyező nyilatkozat és a tájékozott beleegyező nyilatkozatot tartalmazó egyéb anyagok (egy példányát (papír, vagy elektronikus formában) és az egyéb beteg tájékoztató dokumentumokat. A vizsgálatban való részvétel során a résztvevőnek vagy a résztvevő törvényes képviselőjének másolatot kell kapnia a beleegyező nyilatkozat aktualizált változatáról és a tájékozott beleegyező nyilatkozatot tartalmazó egyéb frissített anyagokról.

2.8.12 Amennyiben kiskorút kívánnak résztvevőként bevonni, a hozzájárulási eljárás részeként az életkornak megfelelő hozzájárulási információkat kell megadni és megbeszélni a kiskorúval, és adott esetben be kell szerezni a kiskorú hozzájárulását a vizsgálatban való részvételhez. A vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban megfontolandó a beleegyezési eljárás, ha a kiskorú a vizsgálat során eléri a beleegyezési korhatárt.

2.8.13 Amennyiben a klinikai vizsgálatban olyan résztvevők vesznek részt, akiket csak a résztvevő törvényes képviselőjének beleegyezésével lehet bevonni a vizsgálatba, a résztvevőket olyan módon kell tájékoztatni a vizsgálatról, ami megkönnyíti számukra a megértést, és ha képes rá, a résztvevőnek alá kell írnia és dátummal kell ellátnia a beleegyező nyilatkozatot vagy adott esetben a hozzájárulási nyilatkozatot.

2.9 A klinikai vizsgálatban való részvétel vége

2.9.1 Ha a résztvevő úgy dönt, hogy abbahagyja a vizsgálati készítménnyel végzett kezelést, vagy kilép a vizsgálatból; kiléptetik a vizsgálatból; vagy eléri a vizsgálat rutinszerű befejezését, a vizsgálatvezetőnek követnie kell a vizsgálati tervet és/vagy a vizsgálati tervhez kapcsolódó egyéb dokumentumokat. Azon résztvevők esetében, akik nem érték el a vizsgálat rutinszerű befejezését, ez magában foglalhatja a már összegyűjtött adatok elvesztésének elkerülésére vonatkozó utasításokat – a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban – annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálati eredmények megbízhatóak legyenek. Általánosságban elmondható, hogy a már összegyűjtött adatok elvesztése torzíthatja az eredményeket, és például pontatlan következtetésekhez vezethet a vizsgálati készítmény biztonságossági profilját illetően.

2.9.2 Bár a résztvevő nem köteles megindokolni a vizsgálatból való idő előtti kilépését, a

vizsgálatvezetőnek észszerű erőfeszítéseket kell tennie az ok(ok) megállapítása érdekében, a résztvevő jogainak teljes körű tiszteletben tartása mellett. A vizsgálatvezetőnek mérlegelnie kell, hogy helyénvaló-e megbeszélést folytatni a résztvevővel vagy annak törvényes képviselőjével. Ennek a megbeszélésnek a kilépés okaira kell összpontosulnia annak meghatározása érdekében, hogy van-e mód az aggályok olyan módon történő kezelésére, hogy a résztvevő felülvizsgálhassa a kilépését anélkül, hogy az indokolatlanul befolyásolná a döntését. A vizsgálatvezetőnek vagy a vizsgálóhely megbízott személyzetének meg kell fontolnia, hogy elmagyarázza a résztvevőnek a részvétel folytatásának értékét a vizsgálatban résztvevők kilépésnek minimalizálása érdekében. E folyamat során a vizsgálatvezetőnek gondoskodnia kell arról, hogy ne avatkozzon be a résztvevő azon döntésébe, hogy bármikor megtagadja vagy visszavonja a részvételét.

- 2.9.3 Adott esetben a vizsgálatvezetőnek tájékoztatnia kell a résztvevőt a vizsgálati eredményekről és a kapott kezelésről, amint ez az információ a vak jelleg feloldása után a megbízó rendelkezésre bocsátja, a résztvevő tájékoztatásra vonatkozó preferenciájának kellő tiszteletben tartásával.

2.10 A vizsgálati készítmények kezelése

- 2.10.1 A vizsgálati készítmény(ek) kezeléséért – beleértve az elszámoltathatóságot, a kezelést, a kiadást, az alkalmazást és a visszaküldést – a vizsgálatvezető/intézmény felel. A megbízó megkönnyítheti a vizsgálati készítmény kezelésének módjait (pl. formanyomtatványok és technikai megoldások, például számítógépes rendszerek biztosításával, valamint a vizsgálati készítménynek a vizsgálat résztvevőihez való eljuttatásának megszervezésével).
- 2.10.2 Amennyiben a vizsgálatvezető/intézmény a vizsgálati készítmény(ek) kezelésével kapcsolatos tevékenységeinek egy részét vagy egészét gyógyszerészre vagy más személyre ruházza át a helyi hatósági előírásokkal összhangban, az átruházott feladatot ellátó személynek a vizsgálatvezető/intézmény felügyelete alatt kell állnia.
- 2.10.3 Amennyiben a vizsgálatvezető a vizsgálati készítmény kezelésével kapcsolatos tevékenységeket átruházott vagy e tevékenységek egyes vonatkozásait a megbízó elősegítette, a vizsgálatvezető általi felügyelet szintje számos tényezőtől függ, többek között a vizsgálati készítmény jellemzőitől, az alkalmazás módjától és összetettségétől, a vizsgálati készítmény biztonságosságával és forgalmazási státuszával kapcsolatos meglévő ismeretek szintjétől.
- 2.10.4 A vizsgálatvezetőnek/intézménynek és/vagy a gyógyszerésznek vagy más megfelelő személynek nyilvántartást kell vezetnie a készítmény szállításáról, a leltárról, az egyes résztvevők általi felhasználásról (beleértve annak dokumentálását, hogy a résztvevők megkapták a vizsgálati tervben meghatározott adagokat) és a megbízóhoz való visszaszállításról, valamint a fel nem használt készítmény(ek) megsemmisítéséről vagy alternatív ártalmatlanításáról. Ezeknek a nyilvántartásoknak tartalmazniuk kell a vizsgálati készítmény(ek)hez és a vizsgálat résztvevőihez rendelt dátumokat, mennyiségeket, tétel-/sorozatszámokat, lejárat dátumokat (adott esetben), valamint a készítmény(ek)hez és a vizsgálati résztvevőkhöz rendelt egyedi kódszámokat. Engedélyezett gyógyszerek esetében a helyi hatósági előírásokkal összhangban a fentiektől eltérő alternatív megoldások is mérlegelhetők.

- 2.10.5 A vizsgálati készítmény(ek)e)t a megbízó által meghatározott módon és a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően kell tárolni.
- 2.10.6 A vizsgálatvezetőnek biztosítania kell, hogy a vizsgálati készítmény(ek)e)t csak a jóváhagyott vizsgálati tervnek megfelelően alkalmazzák.
- 2.10.7 Adott esetben a vizsgálatvezetőnek vagy a vizsgálatvezető/intézmény által kijelölt személynek minden résztvevő számára el kell magyaráznia a vizsgálati készítmény(ek) helyes használatát, és a vizsgálatnak megfelelő időközönként ellenőriznie kell, hogy minden résztvevő megfelelően követi-e az utasításokat.
- 2.10.8 A vizsgálati készítmény szállítható a résztvevő tartózkodási helyére, vagy szállítható a résztvevőhöz közeli helyszínre (pl. helyi gyógyszerárba vagy helyi egészségügyi központba), ahol kiadják. A vizsgálati készítményt a vizsgálohely személyzete, maga a résztvevő, egy gondozó vagy egy egészségügyi szakember adhatja be a résztvevő tartózkodási helyén.
- 2.10.9 A vizsgálati készítmények kezelését a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban kell megszervezni és végrehajtani, továbbá biztonsági intézkedéseket kell bevezetni a készítmény integritásának, a vizsgálati terv szerinti felhasználásának, és a résztvevők biztonságának garantálása érdekében.

2.11 A randomizációs eljárások és a vak jelleg feloldása

A vizsgálatvezetőnek követnie kell a vizsgálat esetleges randomizálási eljárásait, és a vizsgálatvezető által vakon végzett vizsgálat esetében biztosítania kell, hogy a kezelés randomizálási kódját csak a vizsgálati tervnek megfelelően törjék fel. Vészhelyzet esetén a résztvevők biztonságának védelme érdekében a vizsgálatvezetőnek a vizsgálat kezdetétől fogva felkészültnek és képesnek kell lennie arra, hogy indokolatlan késedelem és akadályoztatás nélkül elvégezze a vak jelleg feloldását. A vizsgálatvezetőnek haladéktalanul dokumentálnia kell és el kell magyaráznia a megbízónak a vizsgálati készítmény(ek) vak jellegének idő előtti feloldását (pl. vak jelleg véletlen feloldása, vak jelleg sürgősségi feloldása a vizsgálat résztvevőjének védelme érdekében, vak jelleg súlyos nemkívánatos esemény miatti feloldása).

2.12 Feljegyzések

- 2.12.1 A vizsgálati adatok előállítása, rögzítése és jelentése során a vizsgálatvezetőnek biztosítania kell a felelősségi körébe tartozó adatok sértetlenségét, függetlenül az alkalmazott adathordozótól.
- 2.12.2 A vizsgálatvezetőnek/intézménynek a forrásdokumentumokra vonatkozó megfelelő nyilvántartást kell vezetnie, amely tartalmazza a vizsgálat felelősségi körébe tartozó minden egyes résztvevőre vonatkozó releváns megfigyeléseket. A forrásdokumentumoknak hozzáférhetőnek, olvashatónak, egyidejűnek, eredetinek, pontosnak és teljesnek kell lenniük. A forrásdokumentumok változásainak nyomon követhetőnek kell lenniük, nem fedhetik el az eredeti bejegyzést, és szükség esetén magyarázattal kell szolgálniuk (eseménynaplón (audit trail-en) keresztül). A vizsgálatvezetőnek a vizsgálat megkezdése előtt meg kell határozni, hogy mi minősül forrásdokumentumnak, az adatrögzítés módszereit és azok helyét, és szükség esetén aktualizálnia kell ezt a fogalommeghatározást. Kerülni kell a forrásdokumentum és az adatgyűjtő eszköz közötti szükségtelen átírási lépéseket.

- 2.12.3 A megbízónak időben hozzáférést kell biztosítania a vizsgálatvezető számára az adatokhoz (lásd a 3.16.1. szakasz k) alpontját), és felelősséget kell vállalnia az adatok időben történő felülvizsgálataért, beleértve a külső forrásokból származó releváns adatokat is, amelyek hatással lehetnek például a résztvevők alkalmasságára, kezelésére vagy biztonságára (pl. központi laboratóriumi adatok, központilag leolvasott képalkotó adatok, más intézmények nyilvántartásai és adott esetben a betegek által jelentett elektronikus eredmények [ePRO] adatai). A vizsgálati terv kivételeket állapíthat meg a hozzáférésre vonatkozóan, például a vak jelleg védelme érdekében.
- 2.12.4 A vizsgálatvezetőnek biztosítania kell, hogy a megbízó által telepített adatgyűjtő eszközöket és egyéb rendszereket a vizsgálati tervben vagy a vizsgálattal kapcsolatos utasításokban meghatározottak szerint használják.
- 2.12.5 A vizsgálatvezetőnek biztosítania kell a megbízónak bejelentett adatok pontosságát, teljességét, olvashatóságát és időszerűségét a vizsgálóhely által kitöltött adatgyűjtési eszközökben (pl. esetjelentési formanyomtatvány) és bármely más előírt jelentésben (pl. SAE-jelentések). A vizsgálatvezetőnek felül kell vizsgálnia és jóvá kell hagynia a jelentett adatokat a megbízóval egyeztetett fontos mérföldköveknél (pl. időközi elemzés) (lásd 3.16.1. szakasz o) pont).
- 2.12.6 A megbízónak bejelentett adatoknak összhangban kell lenniük a forrásdokumentumokkal vagy a megmagyarázott eltérésekkel. A jelentett adatok változásainak vagy helyesbítéseinek nyomon követhetőnek kell lenniük, (szükség esetén) magyarázattal kell szolgálniuk, és nem takarhatják el az eredeti bejegyzést.
- 2.12.7 A vizsgálatvezetőnek/intézménynek a személyes adatok védelmére vonatkozó szabályozási követelményekkel összhangban megfelelő intézkedéseket kell végrehajtania a vizsgálatban résztvevők magánéletének és személyes adatai bizalmas jellegének védelme érdekében.
- 2.12.8 A megbízónak jelentett adatokat a résztvevő egyértelmű kódjával kell azonosítani, amelyet a vizsgálatvezető/intézmény visszavezethet a résztvevő személyazonosságához.
- 2.12.9 A vizsgálatvezető/intézmény által telepített, a vizsgálati adatokat/információkat fenntartó és megőrző rendszerek esetében a vizsgálatvezetőnek/intézménynek biztosítania kell, hogy az ilyen adatok védve legyenek a jogosulatlan hozzáféréssel, közzététellel, terjesztéssel vagy módosítással, valamint a nem megfelelő megsemmisítéssel vagy véletlen elvesztéssel szemben.
- 2.12.10 Számítógépes rendszerek klinikai vizsgálat során történő használata esetén a vizsgálatvezetőnek/intézménynek a következőket kell tennie:
- (a) A vizsgálatvezető/intézmény által telepített rendszerek esetében annak biztosítása, hogy a megfelelő személyek biztonságos és nyomon követhető hozzáféréssel rendelkezzenek;
 - (b) A megbízó által telepített rendszerek esetében a megbízót kell értesíteni, ha a hozzáférési jogosultságokat meg kell változtatni vagy vissza kell vonni egy személytől;

- (c) A vizsgálatvezető/intézmény által kifejezetten a klinikai vizsgálatok céljára alkalmazott rendszerek esetében biztosítani kell, hogy a 4. szakaszban a számítógépes rendszerekre vonatkozó követelmények a résztvevőket érintő kockázatokkal és az adatok fontosságával arányban álljanak;
 - (d) Amennyiben a vizsgálatvezető berendezést bocsát a vizsgálat résztvevői rendelkezésére az adatgyűjtéshez, gondoskodnia kell a nyomon követhetőség fenntartásáról és arról, hogy a résztvevők megfelelő képzésben részesüljenek;
 - (e) Biztosítani kell, hogy a számítógépes rendszerek használata és üzemeltetése során bekövetkező olyan eseményeket, amelyek a vizsgálatvezető/intézmény megítélése szerint jelentős és/vagy tartós hatást gyakorolhatnak a vizsgálati adatokra vagy a rendszer biztonságára, jelentsék a megbízónak és adott esetben az IFT-nek/FEB-nek.
- 2.12.11 A vizsgálatvezetőnek/intézménynek a C. függelékben meghatározott és a vonatkozó hatósági előírások által előírt vizsgálati feljegyzést kell vezetnie. A vizsgálatvezetőnek/intézménynek a vizsgálat lefolytatása előtt és alatt ellenőriznie kell a vizsgálatvezető/intézmény által létrehozott valamennyi lényeges feljegyzést.
- 2.12.12 A vizsgálatvezetőnek/intézménynek meg kell őriznie az alapvető feljegyzéseket a vonatkozó hatósági előírásokban előírt megőrzési ideig, vagy addig, amíg a megbízó nem tájékoztatja a vizsgálatvezetőt/intézményt arról, hogy ezekre a nyilvántartásokra már nincs szükség – attól függően, hogy melyik a hosszabb. A vizsgálatvezetőnek/intézménynek intézkedéseket kell hoznia a rendelkezésre állás, a hozzáférhetőség és az olvashatóság biztosítása, valamint a feljegyzésekhez való jogosulatlan hozzáférés és azok véletlen vagy idő előtti megsemmisítésének megelőzése érdekében (lásd a C. függelék).
- 2.12.13 A vizsgálatvezetőnek/intézménynek folyamatosan tájékoztatnia kell a megbízót az alapvető feljegyzések megőrzési időszak alatti vezetéséért felelős személy nevéről; például amikor a vizsgálóhely bezár, vagy a vizsgálatvezető elhagyja a vizsgálóhelyet.
- 2.12.14 A monitor, az auditor, az IFT/FEB vagy a felügyeleti hatóság kérésére a vizsgálatvezetőnek/intézménynek közvetlen hozzáférés céljából rendelkezésre kell bocsátania a vizsgálatkal kapcsolatos valamennyi kért feljegyzést.

2.13 Jelentések

A vizsgálat befejezésekor a vizsgálatvezetőnek adott esetben tájékoztatnia kell az intézményt. A vizsgálatvezetőnek/intézménynek az IFT/FEB rendelkezésére kell bocsátania a vizsgálat eredményének összefoglalását, és adott esetben a felügyeleti hatóságok rendelkezésére kell bocsátania az előírt jelentéseket.

3. MEGBÍZÓ

A megbízó felelőssége magában foglalja a kockázat arányos megközelítések alkalmazását a vizsgálatban részt vevők jogainak, biztonságának és jóllétének, valamint a vizsgálati eredmények megbízhatóságának biztosítása érdekében a klinikai vizsgálat teljes életciklusa alatt.

3.1 A vizsgálati terv

- 3.1.1 A vizsgálatok tervezésekor a megbízónak biztosítania kell, hogy elegendő biztonságossági és hatásossági adat (pl. nem-klinikai vizsgálatokból és/vagy klinikai vizsgálatokból és/vagy valós forrásokból) álljon rendelkezésre a humán expozíció alátámasztására az alkalmazási mód, az adagolás, az időtartam és a vizsgálandó populáció tekintetében.
- 3.1.2 A megbízóknak minőségi szempontok beépítésével kell a klinikai vizsgálatot megtervezni, a vizsgálat minősége szempontjából kritikus tényezők azonosításával, és az e tényezőkkel kapcsolatos kockázatok kezelésével.
- 3.1.3 A megbízóknak figyelembe kell venniük az érdekelt felek széles körétől, például az egészségügyi szakemberektől és a betegektől érkező észrevételeket a vizsgálati tervezés és a klinikai vizsgálati tervek támogatásához az ICH E8(R1) -ben leírtak szerint, valamint a tájékozott beleegyezési anyagok és minden egyéb, a résztvevőknek szánt tájékoztatás kidolgozásakor.
- 3.1.4 A megbízónak biztosítania kell, hogy a vizsgálat minden szempontja operatív szempontból megvalósítható legyen, és el kell kerülnie a felesleges bonyolultságot, a szükségtelen eljárásokat és adatgyűjtést. A vizsgálati terveknek, adatgyűjtő eszközöknek és egyéb operatív dokumentumoknak a célnak megfelelőnek, egyértelműnek, tömörnek és következetesnek kell lenniük. A megbízó nem róhat szükségtelen terhet a résztvevőkre és a vizsgálókra.

3.2 Erőforrások

A megbízónak biztosítania kell, hogy elegendő erőforrás álljon rendelkezésre a vizsgálat megfelelő elvégzéséhez.

3.3 Tevékenységek kiosztása

A klinikai vizsgálati tevékenységek megkezdése előtt a megbízónak meg kell határoznia a szerepeket, és ennek megfelelően kell elosztania a vizsgálatmal kapcsolatos tevékenységeit.

3.4 Képesítés és képzés

A megbízónak megfelelően képzett személyeket (pl. biostatistikusokat, klinikai farmakológusokat, orvosokat, adattudósokat/adatkezelőket, auditorokat és monitorokat) kell alkalmaznia a vizsgálati folyamat során.

3.4.1 Orvosi szakértelem

A megbízó köteles megfelelő szakképzettséggel rendelkező orvosi személyzetet kijelölni, akik rendelkezésre állnak, hogy tanácsot adjanak a vizsgálatmal összefüggő orvosi kérdésekkel vagy problémákkal kapcsolatban.

3.5 Költségviselés

A vizsgálat pénzügyi vonatkozásait a megbízó és a vizsgálatvezető/intézmény közötti megállapodásban dokumentálni kell.

3.6 Megállapodások

- 3.6.1 A megbízó által a vizsgálatvezetővel/intézménnyel, a szolgáltatókkal és a klinikai vizsgálatban részt vevő bármely más féllel (pl. független adatmonitoring-bizottsággal (IDMC), bírálóbizottsággal) kötött megállapodásokat a tevékenységek megkezdése előtt dokumentálni kell.
- 3.6.2 A megállapodásokat szükség esetén frissíteni kell, hogy tükrözzék az átruházott tevékenységekben bekövetkezett jelentős változásokat.
- 3.6.3 A megbízónak be kell szereznie a vizsgálatvezető/intézmény és adott esetben a szolgáltató megállapodásait az alábbiakra figyelemmel:
- (a) a vizsgálat lefolytatása a jóváhagyott vizsgálati tervnek, valamint a helyes klinikai gyakorlatnak (GCP) és a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően történjen;
 - (b) a vizsgálat lefolytatása az adatrögzítési/jelentéstételi eljárásoknak megfelelően történjen;
 - (c) az alapvető feljegyzések megőrzése a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban előírt megőrzési ideig történjen, vagy addig, amíg a megbízó nem tájékoztatja a vizsgálatvezetőt/intézményt vagy adott esetben a szolgáltatót arról, hogy ezekre a feljegyzésekre már nincs szükség – attól függően, hogy melyik a hosszabb;
 - (d) a megbízók általi monitorozás és auditálás, a (belföldi és külföldi) felügyeleti hatóságok általi inspekciók, valamint vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban az IFT-k/FEB-ek általi felülvizsgálat lehetővé tétele, beleértve a forrásdokumentumokhoz és -létesítményekhez, többek között a szolgáltatók nyilvántartásaihoz és létesítményeihez való közvetlen hozzáférés biztosítását.
- 3.6.4 A megbízónak a szolgáltatóra átruházott és a szolgáltató által átvett, a vizsgálatkal kapcsolatos tevékenységeit megállapodásban kell dokumentálnia. A megbízónak a vizsgálatkal kapcsolatos azon tevékenységeit, amelyeket nem ruháztak át kifejezetten a szolgáltatóra, és amelyeket nem a szolgáltató vállalt magára, a megbízó megtartja.
- 3.6.5 A megbízónak tájékoztatnia kell a vizsgálatvezetőt a megbízó által a vizsgálatot végző felelősségi körébe tartozó tevékenységek elvégzésére kijelölt bármely szolgáltatóról. Az ilyen tevékenységekért továbbra is a vizsgálatvezető felel (lásd a 2.3.1. szakaszt).
- 3.6.6 A megbízó a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően bármely vagy valamennyi vizsgálatához kapcsolódó tevékenységét átruházhatja egy szolgáltatóra; azonban a megbízó vizsgálatkal kapcsolatos tevékenységeiért – beleértve a résztvevők jogainak, biztonságának és jóllétének védelmét, valamint a vizsgálati adatok megbízhatóságát – végső felelősség a megbízót terheli. A klinikai vizsgálati tevékenységek elvégzéséhez igénybe vett szolgáltatóknak megfelelő minőségirányítási rendszert kell működtetniük, és jelenteniük kell a megbízónak azokat a váratlan eseményeket, amelyek hatással lehetnek a vizsgálat résztvevőinek biztonságára és/vagy a vizsgálati eredményekre.

- 3.6.7 A megbízó felelős a szolgáltató alkalmasságának értékeléséért és kiválasztásáért annak biztosítása érdekében, hogy megfelelően el tudja végezni a rábízott tevékenységeket. A megbízónak szükség esetén a szolgáltatók rendelkezésére kell bocsátania a vizsgálati tervet, valamint a tevékenységük elvégzéséhez szükséges minden egyéb dokumentumot.
- 3.6.8 A megbízónak hozzáféréssel kell rendelkeznie a szolgáltatók kiválasztásához és felügyeletéhez szükséges releváns információkhoz (pl. szabványművelési eljárásokhoz és teljesítménymutatókhoz).
- 3.6.9 A megbízónak biztosítania kell a szolgáltatókra átruházott, a vizsgálattal kapcsolatos fontos tevékenységek megfelelő felügyeletét, beleértve a szolgáltató által alvállalkozásba adott tevékenységek felügyeletét is.
- 3.6.10 A szolgáltatóknak a vizsgálattal kapcsolatban végzett tevékenységeiket a helyes klinikai gyakorlat (GCP) vonatkozó követelményeinek megfelelően kell végezniük, melynek érdekében felhasználhatók a szolgáltató olyan meglévő minőségbiztosítási eljárásai is, amelyeket nem kifejezetten a GCP-nek való megfelelésre terveztek, de amelyek a vizsgálattal összefüggésben megfelelnek ennek a célnak.
- 3.6.11 A klinikai vizsgálatnak egy vagy több megbízója is lehet, amennyiben ezt a vonatkozó hatósági előírások lehetővé teszik. Az egynél több megbízóval végzett vizsgálatokban a megbízóknak dokumentált megállapodással kell rendelkezniük, amely meghatározza a felelősségi körüket és feladataikat a helyi hatósági előírásokkal és/vagy gyakorlattal összhangban. Amennyiben a dokumentált megállapodás nem határozza meg, hogy egy adott felelősséget melyik megbízónak kell viselnie, ez a felelősség az összes megbízót terheli.

3.7. A vizsgálatvezető kiválasztása

- 3.7.1. A megbízó felelős a vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) kiválasztásáért. Minden vizsgálatvezetőnek megfelelően képzettnek kell lennie szakképzettsége és tapasztalata alapján, és bizonyítania kell, hogy rendelkezik megfelelő erőforrásokkal és létesítményekkel a vizsgálat megfelelő lefolytatásához. Ha multicentrikus vizsgálatokban koordináló bizottság megszervezésére és/vagy koordinátorként tevékenykedő vizsgálatvezető(k) kiválasztására kerül sor, azok megszervezése és/vagy kiválasztása a megbízó felelőssége, valamint szerepüket és feladataikat a vizsgálatban való részvételük előtt dokumentálni kell.
- 3.7.2. A megbízónak a potenciális vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) rendelkezésére kell bocsátania a vizsgálati tervet és a vizsgálók kézikönyve naprakész példányát, valamint elegendő időt kell biztosítania a vizsgálati terv és a rendelkezésre bocsátott információk felülvizsgálatára.

3.8. Kommunikáció az IFT-el/FEB-el és a felügyeleti hatósággal/hatóságokkal

3.8.1. Bejelentés/benyújtás a felügyeleti hatóság(ok)hoz

A vonatkozó hatósági előírás(ok) szerint a vizsgálat(ok) megkezdése előtt a megbízó

(vagy a megbízó és a vizsgálatvezető) köteles minden kérelmet a megfelelő felügyeleti hatóság(ok)hoz benyújtani ellenőrzésre, elfogadásra és/vagy a vizsgálat(ok) megkezdésének engedélyezésére. Az értesítéseket és a beadványokat dátummal kell ellátni, és a vizsgálati terv azonosításához elegendő információt kell tartalmazniuk.

3.8.2. *Az IFT/FEB általi felülvizsgálat igazolása*

- (a) Amennyiben az IFT-hez/FEB-hez benyújtott beadványra történik hivatkozás, azt a vizsgálatvezető/intézmény vagy a megbízó a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban teheti meg (lásd az 1.1. szakaszt).
- (b) A megbízónak gondoskodnia kell a következők beszerzéséről:
 - (1) Az érintett IFT/FEB neve és címe, valamint:
 - aa) nyilatkozata arról, hogy szervezete és működése megfelel a helyes klinikai gyakorlatnak és a vonatkozó hatósági előírásoknak;
 - bb) dokumentált első és azt követő IRB/IEC jóváhagyás / kedvező vélemény, valamint a vizsgálat leállítása vagy a jóváhagyás / kedvező vélemény felfüggesztése.

3.9. **Megbízói felügyelet**

- 3.9.1 A megbízónak biztosítania kell, hogy a vizsgálat tervezése és lefolytatása, a végrehajtott folyamatok, valamint az előállított információk és adatok megfelelő minőségűek legyenek a megbízható vizsgálati eredmények, a vizsgálat résztvevőinek biztonsága és a megfelelő döntéshozatal biztosításához.
- 3.9.2 A megbízónak biztosítania kell, hogy a vizsgálati eljárásokat a vizsgálati tervvel és a kapcsolódó dokumentumokkal, valamint a vonatkozó hatósági előírásokkal és etikai normákkal összhangban folytassák le.
- 3.9.3 A megbízónak meg kell határoznia a vizsgálati tervtől való eltérések fontosságát való besorolásához szükséges, vizsgálat-specifikus kritériumokat. A vizsgálati tervtől való fontos eltérések a vizsgálati tervtől való olyan eltérések alcsoportját jelentik, amelyek jelentősen befolyásolhatják a vizsgálati adatok teljességét, pontosságát és/vagy megbízhatóságát, vagy amelyek jelentősen befolyásolhatják a résztvevő jogait, biztonságát vagy jóllétét.
- 3.9.4 A vizsgálatokkal kapcsolatos döntéseket megfelelően értékelni kell a résztvevők jogaira, biztonságára és jóllétére, valamint a vizsgálati eredmények megbízhatóságára gyakorolt hatásuk szempontjából. Az ilyen döntésekkel kapcsolatos kockázatokat megfelelően kezelni kell a vizsgálat tervezése, lefolytatása és az arról való jelentéstétel során.
- 3.9.5 A felügyeleti intézkedések körének és mértékének célszerűnek kell lennie, és a vizsgálat összetettségéhez és kockázataihoz kell igazodnia. A vizsgálatvezetők és szolgáltatók kiválasztása és felügyelete a felügyeleti folyamat alapvető elemei. A megbízó által végzett felügyelet magában foglalja a vizsgálatvezetők és szolgáltatók vizsgálatokkal kapcsolatos tevékenységeihez kapcsolódó minőségbiztosítási és

minőségellenőrzési tevékenységeket.

- 3.9.6 A megbízónak biztosítania kell a problémák megfelelő és időben történő továbbítását és nyomon követését, lehetővé téve a megfelelő intézkedések időben történő végrehajtását.
- 3.9.7 A megbízó fontolóra veheti egy független adatfigyelő bizottság (IDMC) létrehozását, amely időközönként értékeli a klinikai vizsgálat alakulását, beleértve a biztonságossági adatokat és a hatékonysági végpontokat, és ajánlást tesz a megbízónak a vizsgálat folytatására, módosítására vagy leállítására.
- 3.9.8 Adott esetben a megbízók egyes vizsgálatokban végpontértékelő/döntéshozó bizottságot is létrehozhatnak, amely felülvizsgálja a vizsgálatok által bejelentett végpontokat annak megállapítására, hogy megfelelnek-e a vizsgálati tervben meghatározott kritériumoknak. Az elfogultság minimalizálása érdekében az ilyen bizottságoknak jellemzően nem szabad ismerniük a hozzárendelt kezeléseket az értékelésük elvégzésekor, függetlenül attól, hogy magát a vizsgálatot vak módon végzik-e.
- 3.9.9 Az olyan célokra létrehozott bizottságoknak, amelyek a résztvevők biztonságát vagy a vizsgálati eredmények megbízhatóságát befolyásolhatják, megfelelő szakértelemmel rendelkező tagokból kell állniuk, összeférhetlenségüket kezelni kell, továbbá írásos működési előírásokkal (pl. alapszabályokkal) kell rendelkezniük, és dokumentálniuk kell a döntéseiket.

3.10 Minőségirányítás

A megbízónak megfelelő rendszert kell bevezetnie a minőség biztosítására a vizsgálat folyamatának valamennyi szakaszában. A minőségirányítás magában foglalja a hatékony klinikai vizsgálati tervek megtervezését és végrehajtását, beleértve a vizsgálatok lefolytatására (többek között az adatgyűjtésre és -kezelésre) szolgáló eszközöket és eljárásokat is, a résztvevők jogainak, biztonságának és jóllétének, valamint a vizsgálati eredmények megbízhatóságának biztosítása érdekében. A megbízónak arányos és kockázatalapú megközelítést kell alkalmaznia a minőségirányítás tekintetében, amely magában foglalja a minőségbiztosítás beépítését a klinikai vizsgálat kialakításába (azaz a beépített minőséget), valamint azon tényezők azonosítását, amelyek valószínűleg jelentős hatást gyakorolnak a résztvevők jogaira, biztonságára és jóllétére, valamint az eredmények megbízhatóságára (azaz kritikusak az ICH E8(R1) szabványban leírt minőségi tényezők szempontjából). A megbízónak a klinikai vizsgálati jelentésben ismertetnie kell a vizsgálat során alkalmazott minőségirányítási megközelítést (lásd: ICH E3 A klinikai vizsgálati jelentések szerkezete és tartalma).

3.10.1 Kockázatkezelés

A kockázatok azonosításának és kezelésének arányos megközelítését az alábbiakban ismertetjük:

3.10.1.1 Kockázatazonosítás

A megbízónak a vizsgálat megkezdése előtt és a vizsgálat lefolytatása során azonosítania kell azokat a kockázatokat, amelyek jelentős hatást gyakorolhatnak a minőségi tényezőkre. Figyelembe kell venni a klinikai vizsgálat során használt

folyamatok és rendszerek, köztük a számítógépes rendszerek kockázatait (pl. a vizsgálat kialakítása, a résztvevők kiválasztása, a tájékozott beleegyezési eljárás, a randomizáció, a vak jelleg, a vizsgálati készítmény adminisztrációja, az adatkezelés és a szolgáltatói tevékenységek).

3.10.1.2 Kockázatértékelés

A megbízónak értékelnie kell az azonosított kockázatokat és a kockázat csökkentése érdekében bevezetett meglévő ellenőrzéseket, figyelembe véve a következőket:

- (a) a kár/veszély bekövetkezésének valószínűsége;
- (b) az ilyen ártalom/veszély kimutathatóságának mértéke;
- (c) az ilyen ártalom/veszély hatása a vizsgálatban résztvevők védelmére és a vizsgálati eredmények megbízhatóságára.

3.10.1.3 Kockázatkezelés

A kockázatkezelésnek arányosnak kell lennie a résztvevők jogait, biztonságát és jóllétét, valamint a vizsgálati eredmények megbízhatóságát érintő kockázat jelentőségével. A kockázatcsökkentő tevékenységek beépíthetők például a vizsgálati tervek kialakításába és végrehajtásába, a nyomonkövetési tervekbe, a szerepeket és felelősségi köröket meghatározó felek közötti megállapodásokba, valamint a képzésbe.

Adott esetben a megbízónak előre meghatározott elfogadható tartományokat (pl. minőségi toleranciahatárokat a vizsgálat szintjén) kell meghatároznia a minőségi tényezők szempontjából kritikus kockázatok ellenőrzésének támogatása érdekében. Ezek az előre meghatározott tartományok olyan határértékeket tükröznek, amelyek túllépése hatással lehet a résztvevők biztonságára vagy a vizsgálati eredmények megbízhatóságára. Amennyiben e tartományokon túli eltérést észlelnek, értékelést kell végezni annak megállapítása érdekében, hogy fennáll-e esetleges rendszerszintű probléma, és szükség van-e intézkedésre.

3.10.1.4 Kockázati kommunikáció

A megbízónak dokumentálnia kell, és adott esetben közölnie kell az azonosított kockázatokat és a kockázatcsökkentő tevékenységeket az intézkedések meghozatalában részt vevő vagy az ilyen tevékenységek által érintett személyekkel. A kommunikáció megkönnyíti továbbá a kockázatfelmérést és a folyamatos javulást a klinikai vizsgálatok lefolytatása során.

3.10.1.5 Kockázat-felülvizsgálat

A megbízónak rendszeresen felül kell vizsgálnia a kockázatkezelési intézkedéseket annak megállapítása érdekében, hogy a végrehajtott minőségbiztosítási tevékenységek továbbra is hatékonyak és relevánsak-e, figyelembe véve az újonnan felmerülő ismereteket és tapasztalatokat. Szükség esetén további kockázatkezelési intézkedések hajthatók végre.

3.10.1.6 Kockázatbejelentés

A megbízónak össze kell foglalnia és jelentenie kell a fontos minőségi problémákat (beleértve az elfogadható tartományok túllépésének eseteit a 3.10.1.3. szakaszban részletezettek szerint), valamint a megtett javító intézkedéseket, és dokumentálnia kell azokat a klinikai vizsgálati jelentésben (lásd ICH E3).

3.11 Minőségbiztosítás és minőségellenőrzés

A megbízó felelős a megfelelő minőségbiztosítási és minőségellenőrzési folyamatok és dokumentált eljárások kialakításáért, végrehajtásáért és fenntartásáért annak érdekében, hogy a vizsgálatokat a vizsgálati tervnek, a helyes klinikai gyakorlatnak és a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően végezzék, és az adatokat a vizsgálati tervnek, a helyes klinikai gyakorlatnak és a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően állítsák elő, rögzítsék és jelentsék.

3.11.1 Minőségbiztosítás

A minőségbiztosítást a klinikai vizsgálat egésze során alkalmazni kell, és annak magában kell foglalnia a kockázatalapú stratégiák végrehajtását a vizsgálati tervnek, a helyes klinikai gyakorlatnak és/vagy az alkalmazandó szabályozási követelményeknek való súlyos meg nem felelés lehetséges vagy tényleges okainak azonosítása érdekében, hogy lehetővé váljon a javító és megelőző intézkedések meghozatala.

3.11.2 Audit

Az auditokat a vizsgálat lefolytatásával járó kockázatokkal arányos módon kell elvégezni (lásd a 3.10.1.1. szakaszt).

A megbízó által végzett, a rutinszerű monitorozási vagy minőségellenőrzési funkcióktól független és azoktól elkülönülő audit célja annak értékelése, hogy a vizsgálat irányítása és lefolytatása érdekében bevezetett eljárások megfelelőek-e a vizsgálati tervnek, a helyes klinikai gyakorlatnak és a vonatkozó hatósági előírásoknak való megfelelés biztosítására.

3.11.2.1 Az auditorok kiválasztása és minősítése

- (a) A megbízónak olyan személyeket kell kineveznie, akik függetlenek az auditált klinikai vizsgálatról/folyamatokról.
- (b) A megbízónak biztosítania kell, hogy az auditorok megfelelő képzettséggel és tapasztalattal rendelkezzenek az auditok megfelelő elvégzéséhez.

3.11.2.2 Ellenőrzési (audit) eljárások

- (a) A megbízónak biztosítania kell, hogy a klinikai vizsgálatok/rendszerek ellenőrzése a megbízó írásos eljárásai szerint történjen, mely eljárások rögzítik, hogy mit és hogyan (azaz helyszíni és/vagy távoli) kell ellenőrizni, milyen gyakorisággal kell az ellenőrzést végezni, és milyen formában és tartalommal kell összeállítani az ellenőrzésről szóló jelentést (auditjelentést).

- (b) A megbízó ellenőrzési tervét és a vizsgálat ellenőrzésére szolgáló eljárásokat a vizsgálatnak a felügyeleti hatóságokhoz benyújtott kérelmekben való fontossága, a vizsgálatba bevont személyek száma, a vizsgálat típusa és összetettsége, a vizsgálatba bevont személyekre irányuló kockázat mértéke, valamint az esetleg felismert probléma (problémák) alapján kell meghatározni.
- (c) Az auditor(ok) észrevételeit és megállapításait dokumentálni kell.
- (d) Az ellenőrzési funkció függetlenségének és értékének megőrzése érdekében a felügyeleti hatóság(ok)nak nem szabad rutinszerűen elkérnie (elkérniük) az ellenőrzési jelentéseket. A felügyeleti hatóság(ok) eseti alapon kérheti(k) az ellenőrzési jelentéshez való hozzáférést: ha bizonyíték van a Helyes Klinikai Gyakorlat irányelveinek súlyos megsértésére, illetve bírósági eljárás esetén.
- (e) Ha ezt a vonatkozó törvények vagy jogszabályok előírják, a megbízó az auditról köteles bizonylatot kiállítani.

3.11.3 *Minőségellenőrzés*

Az adatok megbízhatóságának és helyes feldolgozásának biztosítása érdekében az adatkezelés minden szakaszában kockázatalapú megközelítést alkalmazó minőségellenőrzést kell alkalmazni. A klinikai vizsgálatokon belül a monitorozási és adatkezelési folyamatok jelentik a fő minőségellenőrzési tevékenységeket. Adott esetben a minőségellenőrzési tevékenységek a vizsgálóhelyeken kívüli létesítményekre (pl. központi képalkotó tevékenységet értékelő létesítményekre) is alkalmazhatók.

3.11.4 *A vizsgálat menetének követése (monitorozás)*

A monitorozás célja a résztvevők jogainak, biztonságának és jóllétének, valamint a vizsgálati eredmények megbízhatóságának biztosítása a vizsgálat előrehaladtával. A monitorozás az egyik legfontosabb minőségellenőrzési tevékenység.

A monitorozás a tevékenységek széles körét foglalja magában, többek között – de nem kizárólag – a vizsgálóhelyekkel folytatott kommunikációt, a vizsgálatvezető és a vizsgálóhelyi személyzet képzéseinek és erőforrásainak ellenőrzését, a vizsgálati dokumentumok és információk felülvizsgálatát különböző módszerek alkalmazásával, beleértve a forrásadatok felülvizsgálatát és ellenőrzését, az adatelemzést és a vizsgálattal kapcsolatos tevékenységeket végző intézményi létesítményekben tett látogatásokat. E monitorozási tevékenységek némelyike (pl. központosított monitorozás) különböző módszerekkel és különböző szerepeket betöltő személyekkel (pl. adatelemző) végezhető. Az ellenőrzést azonban olyan személyeknek kell végezniük, akik nem vesznek részt a vizsgálat klinikai elvégzésében az ellenőrzött helyszínen. A monitorozási megközelítésnek figyelembe kell vennie az érintett tevékenységeket és szolgáltatásokat, beleértve a decentralizált környezeteket is, és szerepelnie kell a monitori tervben. A monitorozást végzőknek és a vizsgálat többi munkatársának is be kell tartaniuk az adatvédelmi és titoktartási követelményeket a vonatkozó hatósági előírásokkal, az intézménypolitikával és a megállapított adatbiztonsági normákkal összhangban.

A monitorozás magában foglalhatja a helyszíni (jelenléti és/vagy távoli) monitorozást

és a központosított monitorozást, a monitorozási stratégiától és a klinikai vizsgálat kialakításától függően.

A megbízónak az azonosított kockázatok alapján meg kell határoznia a monitorozás megfelelő mértékét és jellegét. Olyan tényezőket kell figyelembe venni, mint a cél, a kialakítás, a komplexitás, a vak jelleg, a vizsgálatban résztvevők száma, a vizsgálati készítmény, a biztonságossági profilra vonatkozó jelenlegi ismeretek és a vizsgálat végpontjai.

3.11.4.1 A vizsgálóhely monitorozása

- (a) A klinikai vizsgálati tevékenységekkel kapcsolatban monitorozás végezhető a vizsgálóhelyeken (beleértve adott esetben a gyógyszertárakat és a helyi laboratóriumokat is). A monitorozási tevékenységek gyakoriságát szintén az azonosított kockázatok alapján kell meghatározni. A monitorozási tevékenységeket és azok gyakoriságát a megszerzett ismeretek alapján adott esetben módosítani kell.
- (b) Ez a monitorozási tevékenység a tevékenység jellegétől és célkitűzéseitől függően a helyszínen és/vagy távolról is elvégezhető.
- (c) A monitorozás magában foglalhatja a forrásdokumentumokhoz, egyéb adatgyűjtő eszközökhöz és a nélkülözhetetlen dokumentumokat megőrző rendszerekhez való távoli és biztonságos, közvetlen, csak olvasási hozzáférést.

3.11.4.2 Központosított monitorozás

- (a) A központosított monitorozás a felhalmozott adatok értékelése, amelyet a megbízó képesített és képzett személyzete (pl. orvosmonitor, adattudós/adatkezelő, biostatistikus) megfelelő időben végez el.
- (b) A központosított monitorozási módszerek olyan monitorozási lehetőségeket biztosítanak, amelyek kiegészíthetik és csökkenthetik a helyszíni monitorozás mértékét és/vagy gyakoriságát, vagy önmagukban is használhatók. A központosított adatelemzés segíthet azonosítani a rendszerszintű vagy a helyspecifikus problémákat, beleértve a protokollok be nem tartását és a potenciálisan megbízhatatlan adatokat.
- (c) A központosított monitorozás támogathatja a vizsgálóhelyek és/vagy eljárások kiválasztását a célzott helyszínek vonatkozásában.

3.11.4.3 A monitorozási terv

A megbízónak olyan monitorozási tervet kell kidolgoznia, amely igazodik az azonosított potenciális biztonsági kockázatokhoz, az adatminőséget érintő kockázatokhoz és/vagy a vizsgálati eredmények megbízhatóságát érintő egyéb kockázatokhoz. Különös figyelmet kell fordítani a résztvevők biztonsága és a vizsgálati végpontok szempontjából releváns eljárásokra. A tervnek ismertetnie kell a monitorozási stratégiát, az összes érintett fél monitorozási tevékenységeit, az alkalmazandó különböző monitorozási módszereket és eszközöket, valamint az alkalmazásuk indokolását. A monitorozási stratégiának biztosítania kell a vizsgálat

lefolytatásának megfelelő felügyeletét, és figyelembe kell vennie a helyszínek tulajdonságait és a lehetséges gyengeségeit. A tervnek a minőség szempontjából kritikus szempontokra kell összpontosítania. A monitorozási tervnek hivatkoznia kell a megbízó alkalmazandó minőségpolitikájára és eljárásaira.

A monitorozási tervben ki kell térni a fontos adatok és folyamatok (pl. az elsődleges végpontokhoz és a kulcsfontosságú másodlagos végpontokhoz, valamint a résztvevők biztonságát biztosító folyamatokhoz kapcsolódó adatok) vizsgálati helyszínen kívül (pl. központi képalkotó tevékenységet értékelő létesítmények, központi laboratóriumok) végzett monitorozására.

3.11.4.4 Monitorozási eljárások

A monitorozást végző személyeknek követniük kell a megbízó monitorozási tervét és az alkalmazandó monitorozási eljárásokat.

3.11.4.5 Monitorozási tevékenységek

A megbízó követelményeivel és a monitorozási tervvel összhangban végzett monitorozásnak adott esetben általában a klinikai vizsgálat teljes életciklusa során a következő tevékenységeket kell magában foglalnia.

3.11.4.5.1 Kommunikáció a vizsgálatot végző felekkel

- (a) Kommunikációs csatornát kell kialakítani és fenntartani a megbízó és a vizsgálatvezető, valamint a vizsgálat lefolytatásában részt vevő egyéb felek és személyek között (pl. központilag végzett tevékenységek). Általánosságban elmondható, hogy minden vizsgálóhelynek rendelkeznie kell egy kijelölt, monitorozást végző kapcsolattartó személlyel.
- (b) A vizsgálatvezetőt és/vagy a vizsgálatban részt vevő egyéb feleket és személyeket tájékoztatni kell a vizsgálati tervtől, a helyes klinikai gyakorlattól és a vonatkozó hatósági előírásoktól való lényeges eltérésekről, és szükség esetén az észlelt eltérések ismétlődésének megelőzését célzó megfelelő intézkedéseket kell meghozni. Hangsúlyt kell helyezni a jelentős eltérésekre, amelyeknek adott esetben a javító intézkedések középpontjában kell állniuk.
- (c) A vizsgálatvezetőt és/vagy a vizsgálatban részt vevő egyéb feleket és személyeket tájékoztatni kell a forrásdokumentum(ok)ban és/vagy az adatgyűjtő eszközökben előforduló beviteli hibákról vagy kihagyásokról, valamint annak módjáról, hogy a javítások, kiegészítések vagy törlések a megfelelő módon, dátummal és (szükség esetén) magyarázattal történjenek, és hogy a módosítás jóváhagyása megfelelően dokumentálva legyen.
- (d) Az eltérésekkel, hibákkal vagy kihagyásokkal kapcsolatban hozott intézkedéseknek arányban kell állniuk azok fontosságával.

3.11.4.5.2 *Vizsgálóhely kiválasztása, megnyitása, működtetése és lezárása*

- (a) A helyszín kiválasztása és annak megerősítése, hogy a vizsgálatvezető és a vizsgálat lefolytatásában részt vevő személyek vagy felek megfelelő képesítéssel, erőforrásokkal (lásd a 2.1., 2.2. és 3.7. szakaszt) és létesítményekkel, többek között laboratóriumokkal, felszereléssel és vizsgálóhelyi személyzettel rendelkeznek a vizsgálat biztonságos és megfelelő elvégzéséhez.
- (b) Annak megerősítése – figyelembe véve az átruházott tevékenységeiket és tapasztalataikat –, hogy a vizsgálatvezető, a vizsgálóhely személyzete és más felek, valamint a vizsgálat lefolytatásában részt vevő egyéb személyek megfelelő tájékoztatást kapnak a vizsgálatról, és követik az aktuálisan jóváhagyott vizsgálati tervet és a hozzá kapcsolódó egyéb dokumentumokat, például a vizsgálók kézikönyvének aktuális kiadását és a vizsgálati készítménnyel kapcsolatos releváns információkat.
- (c) Annak megerősítése, hogy a vizsgálatvezető vezeti a nélkülözhetetlen feljegyzéseket (lásd a C. függelék).
- (d) Annak megerősítése, hogy a tájékozott beleegyezést a vizsgálatban való részvétel előtt szerezték meg (lásd a 2.8. szakaszt) a vizsgálatba bevont résztvevőktől a helyszínen.
- (e) Annak meghatározása, hogy a nemkívánatos eseményeket megfelelően jelentették-e a vizsgálati terv, a helyes klinikai gyakorlat és a vonatkozó hatósági előírások által előírt időtartamon belül.
- (f) A vizsgálati terv forrásdokumentumok felé támasztott követelményeinek és azok vizsgálóhelyi tárolásának jóváhagyása.
- (g) Adott esetben annak ellenőrzése, hogy a vak jelleget fenntartják-e.
- (h) A bevont személyek toborzási és megtartási arányának felülvizsgálata és jelentése.
- (i) Annak megerősítése, hogy a vizsgálatvezető a vizsgálati tervvel és a vizsgálati eljárásokkal összhangban rendelkezésre bocsátja a szükséges jelentéseket, értesítéseket vagy egyéb információkat.
- (j) A nélkülözhetetlen feljegyzések megőrzésére és a vizsgálati készítmény végső elszámoltathatóságára vonatkozó megállapodás megerősítése (pl. visszaszállítás és megsemmisítés vagy adott esetben alternatív rendelkezés) a vizsgálóhely bezárásával kapcsolatos tevékenység során.

3.11.4.5.3 *A vizsgálati készítmények kezelésének monitorozása*

- a) Annak megerősítése, hogy a vizsgálati készítmény(ek) esetében:
 - (i) a tárolási feltételek elfogadhatók-e, és összhangban vannak-e a vizsgálati tervben vagy más vonatkozó dokumentumokban

meghatározott tárolási követelményekkel;

- (ii) a készletek elegendőek legyenek a vizsgálat során, és felhasználhatók legyenek az eltarthatósági időn belül;
- (iii) a megfelelő vizsgálati készítmény(ek)e)t csak azoknak a vizsgálatba bevont résztvevőknek szállítják, akik jogosultak arra, hogy azt a vizsgálati tervben meghatározott dózis(ok)ban és adott esetben a randomizációs eljárásoknak megfelelően megkapják;
- (iv) a részt vevő személyek, a vizsgálatvezető, a vizsgálóhely személyzete és a vizsgálat lefolytatásában részt vevő egyéb érintett felek és személyek megkapják a szükséges utasításokat a vizsgálati készítmény(ek) megfelelő tárolására, használatára, kezelésére, visszaküldésére és megsemmisítésére, illetve alternatív ártalmatlanítására vonatkozóan;
- (v) a vizsgálati készítmény(ek) átvételét, tárolását, felhasználását, kezelését, visszaküldését és megsemmisítését vagy alternatív ártalmatlanítását megfelelően ellenőrzik és dokumentálják;
- (vi) a fel nem használt vizsgálati készítmény(ek) ártalmatlanítása megfelel(nek)-e a vonatkozó hatósági előírásoknak és összhangban van(nak)-e a megbízó követelményeivel;
- (vii) amennyiben a piacon elérhető terméket a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően adják ki és használják, előfordulhat, hogy a korábban felvázolt megfontolások némelyike nem alkalmazható.

3.11.4.5.4 A klinikai vizsgálati adatok monitorozása

(a) Annak ellenőrzése, hogy a vizsgálatvezető csak a megfelelő résztvevőket vonja be a vizsgálatba.

(b) A jelentett vizsgálati adatok pontosságának, teljességének és következetességének ellenőrzése a forrásdokumentumokkal és más, vizsgálati kapcsolatos feljegyzésekkel összehasonlítva, valamint annak ellenőrzése, hogy ezeket időben jelentették-e. Ez történhet mintavételezés alapján, és adott esetben adatelemzéssel is alátámasztható. A minta méretét és az adatok vagy feljegyzések típusát a korábbi ellenőrzési eredmények vagy a nem megfelelő adatminőségre utaló egyéb jelek alapján módosítani kell.

A monitorozásnak:

- (i) ellenőrizni kell, hogy a vizsgálati terv által előírt és a monitorozási tervben kritikusnak ítélt adatok összhangban vannak-e a forrással;
- (ii) azonosítani kell a hiányzó adatokat, az ellentmondásos adatokat, az adatok kiugró értékeiket, a variabilitás nem várt hiányát és a vizsgálati tervtől való eltéréseket;

- (iii) meg kell vizsgálni az adattrendeket, például az adatok tartományát, következetességét és variabilitását a helyszíneken belül és a helyszínek között.
- (c) Az adatgyűjtés és -jelentés jelentős hibáinak, továbbá az esetleges adatmódosítási és adatintegritási problémák azonosítása egy vagy több helyszínen.

3.11.4.6 *Monitori jelentés*

- (a) A monitorozási tevékenységekről szóló jelentéseknek tartalmazniuk kell a felülvizsgáltak összefoglalását, a jelentős észrevételeket, következtetéseket és a megoldásukhoz szükséges intézkedések leírását, valamint a megoldásuk nyomon követését, beleértve azokat is, amelyeket a korábbi jelentésekben nem oldottak meg. A monitori jelentésekre vonatkozó követelményeket (beleértve azok tartalmát és gyakoriságát) a megbízó eljárásaiban kell ismertetni.
- (b) A vizsgálóhelyről és/vagy a központosított monitorozásról szóló jelentéseket a megbízó eljárásaiban leírtak szerint kellő időben át kell adni a megbízó megfelelő személyzetének felülvizsgálat és nyomon követés céljából.
- (c) Szükség esetén a jelentésnek ismertetnie kell azokat az észrevételeket, amelyek az intézkedési terv és a megoldás érdekében további értékelést igényelnek. A megbízónak döntenie kell a megfelelő intézkedésről, és ezeket a döntéseket, valamint szükség esetén az érintett intézkedések meghozatalát rögzítenie kell.

3.12 **Nem megfelelésség**

- 3.12.1 A vizsgálati tervnek, a szabványműveleti eljárásoknak (SOP), a helyes klinikai gyakorlatnak (GCP) és/vagy a vonatkozó hatósági előírásoknak a vizsgálatvezető/intézmény vagy a megbízó személyzetének egy vagy több tagja általi be nem tartása esetén a megbízónak megfelelő és arányos intézkedéseket kell hoznia a megfelelés biztosítása érdekében.
- 3.12.2 Ha olyan nem megfelelést fedeznek fel, amely jelentősen befolyásolja vagy jelentősen befolyásolhatja a vizsgálat résztvevőinek jogait, biztonságát, jóllétét vagy a vizsgálati eredmények megbízhatóságát, a megbízónak el kell végeznie a kiváltó ok elemzését, megfelelő javító és megelőző intézkedéseket kell végrehajtania, és meg kell erősítenie azok megfelelésségét, kivéve, ha ez nem indokolt. Amennyiben a megbízó olyan problémákat azonosít, amelyek valószínűleg jelentős hatást gyakorolnak a vizsgálat résztvevőinek jogaira, biztonságára, jóllétére vagy a vizsgálati eredmények megbízhatóságára (azaz súlyos nem megfelelésség), a megbízónak a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban értesítenie kell a felügyeleti hatóságot és/vagy az IFT-t/FEB-et és/vagy adott esetben a vizsgálatvezetőt.
- 3.12.3 Amennyiben a vizsgálatvezető/intézmény vagy a szolgáltató részéről olyan jelentős nem megfelelésséget állapítanak meg, amely a korrekciós erőfeszítések ellenére sem szüntethető meg, a megbízónak mérlegelnie kell a vizsgálatvezető/intézmény vagy a szolgáltató vizsgálatból való kizárását. Ilyen körülmények között a megbízónak adott esetben haladéktalanul értesítenie kell a felügyeleti hatóságo(ka)t és az IFT-t/FEB-et

a súlyos nem megfelelőségről, és intézkedéseket kell hoznia a vizsgálatba bevont személyekre és az eredmények megbízhatóságára gyakorolt hatás minimalizálása érdekében.

3.13 Biztonsági értékelés és jelentéstétel

A megbízó felelős a vizsgálati készítmény(ek) folyamatos biztonságossági értékeléséért. A klinikai vizsgálat során a biztonsági értékelés és a jelentéstétel alapját a vizsgálók kézikönyve vagy adott esetben az aktuális tudományos információk, például az alapvető termékinformációs broszúra képezi. (További információkért lásd az A. függelék.)

3.13.1 A biztonsági információk megbízó általi felülvizsgálata

A megbízónak adott esetben összesítenie kell és kellő időben felül kell vizsgálnia a releváns biztonságossági információkat. Ez magában foglalja a vizsgálati készítmény beadását megelőzően (pl. szűrés során) a résztvevőknél jelentett kedvezőtlen orvosi események felülvizsgálatát is. Ez a vizsgálati terv, a vizsgálók kézikönyve, a beleegyező nyilatkozattal kapcsolatos anyagok és a kapcsolódó dokumentumok frissítését eredményezheti.

A megbízónak felül kell vizsgálnia a rendelkezésre álló, újonnan megjelenő biztonságossági információkat, hogy felmérje, van-e olyan új adat, amely befolyásolhatja a résztvevők hajlandóságát a vizsgálatban való részvétel folytatására, hatással lehet a vizsgálat lefolytatására, vagy adott esetben megváltoztathatja az IFT/FEB és/vagy a felügyeleti hatóság(ok) jóváhagyását / kedvező véleményét. Minden ilyen jellegű információt időben közölni kell a vizsgálat résztvevőivel, a vizsgálatvezetővel, az IFT-vel/FEB-bel és adott esetben a felügyeleti hatóságokkal.

3.13.2 Biztonsági jelentés

- (a) A megbízónak a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően be kell nyújtania a felügyeleti hatóság(ok)nak a biztonsági frissítéseket és az időszakos jelentéseket, beleértve a vizsgálók kézikönyvének módosításait is.
- (b) A megbízónak soron kívüli jelentést kell benyújtania a felügyeleti hatóság(ok)nak minden feltételezett, váratlan és súlyos mellékhatásról (azaz SUSAR-ról) a vonatkozó hatósági előírással/előírásokkal és az - ICH E2A „Klinikai biztonsági adatok kezelése: A gyorsított jelentéstétel fogalommeghatározásai és szabványai” - irányelvvel összhangban.
- (c) A felügyeleti hatóságok felé történő biztonságossági jelentést a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban, a reakció várható voltának a vonatkozó termékinformációkkal (pl. a vizsgálók kézikönyvében vagy alternatív dokumentumokban szereplő biztonsági referencia információ [RSI]) kapcsolatos értékelésével kell megtenni. A biztonsági referencia információval kapcsolatos további információkért lásd: ICH E2F „Development Safety Update Report”.
- (d) A SUSAR-oknak a vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) és az IFT(k)/FEB(ek) felé történő jelentését oly módon kell elvégezni, hogy tükrözze a szükséges intézkedés sürgősségét, és figyelembe vegye a készítmény biztonságossági

profiljával kapcsolatos ismeretek fejlődését, és azt a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban kell elvégezni. Egyes régiókban szükség lehet az összefoglaló jelentés időszakos benyújtására átfogó biztonsági értékeléssel.

- (e) Az azonnali figyelmet vagy intézkedést igénylő sürgős biztonsági kérdéseket indokolatlan késedelem nélkül és a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban jelenteni kell az IFT-nek/FEB-nek és/vagy a felügyeleti hatóság(ok)nak és a vizsgálatvezetőknek.
- (f) A felügyeleti hatóságoknak, az IFT(k)-nek/FEB(ek)-nek és a vizsgálatvezetőknek történő biztonságossági jelentéstételre, valamint a vizsgálatvezetők által a megbízónak történő jelentéstételre vonatkozó alternatív szabályokról a jövőre nézve meg kell állapodni a felügyeleti hatósággal/hatóságokkal és adott esetben az IFT-vel/FEB-bel, és azokat ismertetni kell a klinikai vizsgálati tervben (pl. a súlyos nemkívánatos eseményeket hatásossági vagy biztonságossági végpontoknak tekintik, amelyekre nem vonatkozik a vak jelleg feloldása és a gyorsított jelentéstétel ; lásd: ICH E2A). Lásd az ICH E19 „A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-Approval or Post-Approval Clinical Trials” című dokumentumot.

3.13.3 Azonnali veszély kezelése

A megbízónak haladéktalanul intézkednie kell a részt vevő személyeket érintő közvetlen veszélyek kezelése érdekében. A megbízónak meg kell határoznia a veszély okait, és ennek alapján meg kell tennie a megfelelő javító intézkedéseket.

A megbízónak mérlegelnie kell, hogy a közvetlen veszélyre válaszul szükség van-e a vizsgálati terv módosítására. A közvetlen veszélyre vonatkozó információkat, amennyiben szükséges, valamint a vizsgálati terv bármely későbbi módosítását a vizsgálatvezetőnek/intézménynek vagy megbízónak be kell nyújtania az IFT-nek/FEB-nek és/vagy a felügyeleti hatóságoknak (a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban).

3.14 Biztosítás/kártalanítás a résztvevők és a vizsgálatvezetők számára

- 3.14.1 Amennyiben a vonatkozó hatósági előírások megkövetelik, a megbízónak biztosítást kell kötnie a vizsgálatból eredő követelések fedezetére, vagy kártalanítania kell (jogi és pénzügyi fedezet) a vizsgálatvezetőt/intézményt, kivéve a jogellenes gyakorlat és/vagy gondatlanság miatti követeléseket.
- 3.14.2 A megbízó iránymutatásainak és eljárásainak ki kell térniük a vizsgálat résztvevőinek a vizsgálattal kapcsolatos sérülései esetén történő kezelések költségeire, a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően.
- 3.14.3 A vizsgálat résztvevőinek kártalanítására vonatkozó megközelítésnek meg kell felelnie vonatkozó hatósági előírásoknak.

3.15 Vizsgálati készítmény(ek)

- 3.15.1 *A vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozó információk*

A megbízónak gondoskodnia kell arról, hogy a vizsgálati készítményre vonatkozó jelentős új információk rendelkezésre állását követően fejlesszék és frissítsék a vizsgálók kézikönyvét. Alternatív megoldásként a törzskönyvezett gyógyszerek esetében a megbízónak meg kell határoznia a vizsgálatban használandó alapvető alkalmazási előírást (lásd az A. függelék A.1.1. szakaszát).

3.15.2 *A vizsgálati készítmény(ek) gyártása, csomagolása, címkézése és kódolása*

- (a) A megbízónak biztosítania kell, hogy a vizsgálati készítmény(ek) (beleértve adott esetben az aktív kontroll(oka)t és a placebót is) jellemzői megfeleljenek az adott termék(ek) fejlesztési szakaszának; gyártásuk a vonatkozó Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) szerint történjék, kódolásuk és címkézésük pedig olyan módon, amely alkalmas a vak jelleg megőrzésére, ha ez szükséges. Emellett a címkézésnek meg kell felelnie a vonatkozó hatósági előírásoknak is.
- (b) A megbízó köteles a vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozóan meghatározni az elfogadható tárolási hőmérsékletet, tárolási feltételeket (pl. fénytől való védelem) és az eltarthatósági időt, a megfelelő oldószereket és feloldási eljárásokat, valamint adott esetben a készítmény beadásához szükséges eszközöket. A megbízónak tájékoztatnia kell az összes érintett felet (pl. monitorokat, vizsgálatvezetőket, gyógyszerészeket, raktárvezetőket) ezekről az előírásokról.
- (c) A vizsgálati készítmény(ek)e)t úgy kell csomagolni, hogy a szállítás és tárolás során elkerülhető legyen a szennyeződés és az elfogadhatatlan minőségromlás.
- (d) Vak jellegű vizsgálatokban a megbízónak rendelkeznie kell megfelelő eljárással az alábbiakra vonatkozóan:
 - (i) a vizsgálati termék azonosítása és hozzárendelése vonatkozásában az egyének – beleértve adott esetben a megbízó személyzetét, a vizsgálat résztvevőjét, a vizsgálatvezetőt és/vagy a vizsgálohely személyzetét – a vak technikára szolgáló eljárás, valamint a vak jelleg nem megfelelő feltörésének megelőzésére és észlelésére szolgáló eljárás;
 - (ii) olyan eljárás és mechanizmus, amely lehetővé teszi a vizsgálatvezető számára a készítmény(ek) gyors azonosítását olyan orvosi vészhelyzet esetén, amikor a vak jelleg feltörését szükségesnek ítélik, ugyanakkor védi a vizsgálat többi résztvevőjéhez rendelt kezelés titkosságát;
 - (iii) olyan mechanizmus, amely megvédi a vizsgálat vak jellegét abban az esetben, ha a részt vevő személyhez rendelt kezelés a felügyeleti hatóságoknak és/vagy adott esetben az IFT-nek/FEB-nek történő biztonsági jelentéstétel céljából nem vak jellegű.
- (e) Ha a klinikai fejlesztés során a vizsgálati készítmény(ek) (beleértve az aktív kontroll(oka)t és adott esetben a placebót is) formulálásában jelentős változtatások történnek, akkor klinikai vizsgálatokban való felhasználásuk előtt rendelkezésre kell állnia a formulált készítmény(ek) minden olyan további vizsgálatából származó eredményének (pl. stabilitás, kioldódás mértéke,

biológiai hasznosulás), amely szükséges annak elbírálásához, hogy a változtatások jelentősen befolyásolják-e a készítmény(ek) farmakokinetikai tulajdonságait.

3.15.3 A vizsgálati készítmény(ek) szállítása és kezelése

- (a) A megbízó felelős azért, hogy a vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) rendelkezésére bocsássa a vizsgálati készítmény(ek)e)t. Bizonyos esetekben a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban a megbízó szállíthatja a vizsgálati készítmény(ek)e)t közvetlenül a vizsgálatban résztvevő személyeknek is. A vizsgálati készítményt nem lehet kiszállítani az IFT/FEB és a felügyeleti hatóság(ok) a vizsgálatra vonatkozó jóváhagyásának / kedvező véleményének megszerzése előtt. A szállítás és kiadás tekintetében különböző módszerek alkalmazhatók, figyelembe véve például a vizsgálati készítmények jellemzőit, az adagolás módját és összetettségét, valamint a vizsgálati készítmény biztonsági profiljáról meglévő ismeretek szintjét. A vizsgálati készítmények kezelését a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban kell megszervezni és végrehajtani, továbbá óvintézkedéseket kell kidolgozni a készítmény integritásának, a vizsgálati tervnek megfelelő használatának és a résztvevők biztonságának garantálása érdekében.
- (b) A megbízónak biztosítani kell, hogy a vizsgálatvezető/intézmény vagy a vizsgálat résztvevői számára rendelkezésre álljanak a vizsgálati készítmény(ek) kezelésére és tárolására vonatkozó utasítások. Az eljárásoknak utasítást kell tartalmazniuk a vizsgálati készítmény(ek) megfelelő és biztonságos átvételéről, kezeléséről, tárolásáról és kiadásáról, valamint a fel nem használt vizsgálati készítmény(ek)nek a résztvevőktől való visszavételéről és a megbízóhoz való visszajuttatásáról (vagy a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelő alternatív ártalmatlanításáról, amennyiben a megbízó engedélyezi).
- (c) A megbízó köteles:
 - (i) A vizsgálati készítmény(ek) időben történő rendelkezésre állását biztosítani a vizsgálatvezető(k) vagy adott esetben a vizsgálatban résztvevők számára a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban a vizsgálat megszakításának elkerülése, valamint résztvevők folyamatos kezelésének érdekében;
 - (ii) Olyan nyilvántartást vezetni, amely dokumentálja a vizsgálati készítmény(ek) azonosságát, szállítását, átvételét, visszaküldését és megsemmisítését vagy más módon történő alternatív ártalmatlanítását (lásd a C. függelék);
 - (iii) A vizsgálati készítmények visszahívására és a visszahívás dokumentálására szolgáló rendszert működtetni (pl. a hibás készítmények visszahívására, a készítményeknek a vizsgálat befejezését követő visszavételére és megsemmisítésére vagy alternatív módon történő ártalmatlanítására, valamint a lejárt készítmények visszavételére);

- (iv) Megfelelő rendszert működtetni a fel nem használt vizsgálati készítmény(ek) elhelyezésére és az elhelyezés dokumentálására;
- (v) Lépéseket tenni annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálati készítmény(ek) a felhasználás időtartama alatt stabilak maradjanak, és kizárni az eltarthatósági időn túli felhasználásuk lehetőségét;
- (vi) Elegendő mennyiséget megőrizni a vizsgálatok során használt vizsgálati készítmény(ek)ből ahhoz, hogy szükség esetén meg lehessen erősíteni a specifikációkat, és nyilvántartást vezetni a tételminta-elemzésekről és -jellemzőkről. A mintákat vagy a vizsgálati adatok elemzésének befejezéséig, vagy a vonatkozó hatósági előírások által megkövetelt ideig kell megőrizni, attól függően, hogy melyik a hosszabb megőrzési időtartam. Előfordulhat, hogy a megbízónak nem kell megőriznie a mintákat olyan vizsgálatok során, amelyekben engedélyezett gyógyszert használnak vizsgálati készítményként, annak engedélyezett állapotához képest módosítás nélkül, a helyi hatósági előírásokkal összhangban. Ebben az esetben a mintákat jellemzően a gyártó őrzi meg.

3.16 Adatok és feljegyzések

3.16.1 Adatkezelés

- (a) A megbízónak biztosítania kell a létrehozott és kezelt adatok integritását és bizalmas jellegét.
- (b) A megbízónak minőségellenőrzést kell végeznie az adatkezelés megfelelő szakaszaiban annak biztosítása érdekében, hogy az adatok megfelelő minőségűek legyenek a megbízható eredmények előállításához. A megbízónak a minőségbiztosítási és minőségellenőrzési tevékenységeit, beleértve az adatok felülvizsgálatát is, a kritikusabb adatokra és a vonatkozó metaadatokra kell összpontosítania.
- (c) A megbízónak a vizsgálati tervben előre meg kell határoznia az összegyűjtendő adatokat és gyűjtésük módját (lásd a B. függelék). Szükség esetén a vizsgálati tervhez kapcsolódó dokumentumnak (pl. adatkezelési tervnek) további részleteket kell tartalmaznia, beleértve az adatáramlási diagramot is.
- (d) A megbízónak biztosítania kell, hogy az adatgyűjtő eszközök megfeleljenek a célnak, és úgy legyenek kialakítva, hogy rögzítsék a vizsgálati tervben előírt információkat. Validált és használatra kész állapotban kell lenniük a vizsgálatban való szükséges felhasználásuk előtt.
- (e) A megbízónak biztosítania kell, hogy dokumentált eljárásokat alkalmazzanak az adatok integritásának biztosítása érdekében az adatok teljes életciklusa során (lásd 4.2. szakaszt).
- (f) A megbízónak olyan intézkedéseket kell végrehajtania, amelyek biztosítják a vak jelleg védelmét, ha van ilyen (pl. a vak jelleg fenntartása az adatbevitel és -feldolgozás során).

- (g) A megbízónak adott esetben eljárásokat kell bevezetnie a vak jelleg feltörésének leírására; ezeknek a leírásoknak a következőket kell tartalmazniuk:
 - (i) kikenél szüntették meg a vak jelleget, milyen időpontban és milyen célból;
 - (ii) kinél kell a vak jelleget megőrizni;
 - (iii) a vak jelleg megőrzésére szolgáló biztosítékok.
- (h) A megbízónak adott esetben iránymutatást kell nyújtania a vizsgálatvezetők/intézmények, a szolgáltatók és a vizsgálat résztvevői számára az adatrögzítéssel, az adatmódosításokkal, az adatmegőrzéssel és az adatok megsemmisítésével kapcsolatos elvárásokról.
- (i) A megbízó nem módosíthatja a vizsgálatvezető vagy a vizsgálat résztvevői által bevitt adatokat, kivéve, ha az indokolt, a vizsgálatvezetővel előzetesen egyeztetett és dokumentált.
- (j) A megbízónak a vizsgálatvezetők/résztvevők kérésére lehetővé kell tennie az adatok hibáinak kijavítását, beleértve a résztvevők által bevitt adatokat is. Az ilyen adathelyesbítéseket meg kell indokolni, és az eredeti bevétel időpontjára vonatkozó forrásdokumentumokkal kell alátámasztani.
- (k) A megbízónak biztosítania kell, hogy a vizsgálatvezető időben hozzáférjen a vizsgálati tervvel összhangban a vizsgálat során gyűjtött adatokhoz, beleértve a külső forrásokból származó kapcsolódó adatokat (pl. központi laboratóriumi adatok, központilag leolvasott képalkotási adatok és adott esetben ePRO-adatok) is. Ez lehetővé teszi a vizsgálatvezetők számára, hogy döntéseket hozzanak (pl. a jogosultságról, a kezelésről, a vizsgálatban való további részvételtől és a vizsgálat egyes résztvevőinek biztonságáról való gondoskodásról) (lásd a 2.12.3. szakaszt). A megbízó nem oszthat meg olyan adatokat, amelyek a vizsgálatvezető számára feloldhatják a vak jelleget, és a vizsgálati tervnek tartalmaznia kell az erre vonatkozó megfelelő rendelkezéseket.
- (l) A megbízó nem rendelkezhet kizárólagos ellenőrzéssel az adatgyűjtési eszközökben rögzített adatok felett a kimutathatatlan módosítások megelőzése érdekében.
- (m) A megbízónak biztosítania kell, hogy a vizsgálatvezető megőrzés céljából hozzáférjen a szükséges adatokhoz.
- (n) A megbízónak biztosítania kell, hogy a vizsgáló tájékoztatást kapjon arra vonatkozóan, hogy miként igazodjon el a felelősségi körébe tartozó, vizsgálati résztvevőkkel kapcsolatos rendszerekben, adatokban és releváns metaadatokban.
- (o) A megbízónak előre meghatározott fontos mérföldköveknél a jelentett adatokra vonatkozóan a vizsgáló jóváhagyását kell kérnie.

- (p) A megbízónak meg kell határoznia az elemzés előtt elvégzendő adatkezelési lépéseket annak érdekében, hogy az adatok megfelelő minőségűek legyenek. Ezek a lépések az elvégzendő elemzés céljától függően változhatnak (pl. az IDMC-re, az időközi elemzésre vagy a végső elemzésre vonatkozó adatok) (lásd a 4.2.6. szakaszt). E lépések végrehajtását dokumentálni kell.
- (q) A tervezett időközi elemzés esetében az adatokhoz való hozzáférésre és azok módosításának lehetőségét az elemzéshez megfelelő minőségű adatok eléréséhez szükséges lépésektől függően kell kezelni.
- (r) Az adatok végső elemzés céljából történő rendelkezésre bocsátása és adott esetben a vizsgálat vak jellegének feltörése előtt korlátozni kell az adatgyűjtési eszközökhöz való szerkesztési hozzáférést.
- (s) A megbízónak olyan egyértelmű vizsgálati résztvevő-azonosító kódot kell használnia, amely lehetővé teszi az egyes résztvevőkről jelentett összes adat azonosítását.
- (t) A megbízónak megfelelő intézkedéseket kell hoznia a vizsgálatban résztvevők személyes adatainak védelme és bizalmas kezelése érdekében, a személyes adatok védelmére vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban.
- (u) A vonatkozó hatósági előírásokkal és a vizsgálati tervvel összhangban a megbízónak le kell írnia azt a folyamatot, amelynek során a résztvevő adatait kezelik, amikor a résztvevő kilép a vizsgálatból vagy abbahagyja azt.
- (v) A megbízónak biztosítani kell, hogy a vizsgálati adatok védve legyenek a jogosulatlan hozzáféréstől, nyilvánosságra hozataltól, terjesztéstől vagy módosítástól, valamint a nem megfelelő megsemmisítéstől vagy véletlen elvesztéstől.
- (w) A megbízónak eljárásokkal kell rendelkeznie a vizsgálati adatokra jelentős hatást gyakorló eseményeknek (többek között a biztonsági szabályok megsértésének) az érintett felek, köztük a szabályozó hatóságok felé történő bejelentésére.
- (x) Számítógépes rendszerek klinikai vizsgálat során történő használata esetén a megbízó köteles:

A megbízó által telepített rendszerek esetében:

- (i) Nyilvántartást vezetni a klinikai vizsgálatban használt fontos számítógépes rendszerekről. Ennek ki kell terjednie az egyes számítógépes rendszerek használatára, funkcionalitására, interfészeire és validálási állapotára, valamint arra, hogy ki felelős azok kezeléséért. A nyilvántartásnak tartalmaznia kell a végrehajtott hozzáférés-ellenőrzések, valamint a belső és külső biztonsági intézkedések leírását is.
- (ii) Biztosítani a számítógépes rendszerekre vonatkozó követelmények (pl. validálási követelmények, eseménynaplók (audit trails),

felhasználókezelés, biztonsági mentés, katasztrófa utáni helyreállítás és informatikai biztonság) betartását és végrehajtását, valamint dokumentált eljárások és megfelelő képzés meglétét a számítógépes rendszerek klinikai vizsgálatok során történő helyes fejlesztésének, karbantartásának és használatának biztosítása érdekében (lásd a 4. szakaszt). Ezeknek a követelményeknek arányosnak kell lenniük a számítógépes rendszer fontosságával és az általuk várhatóan feldolgozandó adatokkal vagy tevékenységekkel.

- (iii) Nyilvántartást vezetni a rendszerhez való hozzáférésre jogosult egyéni felhasználókról, szerepköreikről és hozzáférési jogosultságairól.
- (iv) Biztosítani, hogy a vizsgálóhely személyzetének adott hozzáférési engedélyek összhangban legyenek a vizsgálatvezető által adott felhatalmazásokkal, és láthatók legyenek a vizsgálatvezető számára.
- (v) Biztosítani, hogy a szolgáltatók és a vizsgálatvezetők rendelkezzenek olyan eljárással, amely tájékoztatja a megbízót az azonosított rendszerhibákról.

A vizsgálatvezető/intézmény által használt vagy telepített rendszerek esetében:

- (vi) Értékelni, hogy az ilyen rendszerek – amennyiben a vizsgálat során forrásdokumentumokat tartalmazó rendszerekként azonosították ezeket (pl. elektronikus egészségügyi dokumentáció, a forrásadatok gyűjtésére szolgáló egyéb nyilvántartási rendszerek és a vizsgálóhelyi akták) – megfelelnek-e a célnak, vagy hogy az ismert problémá(k)ból eredő kockázatok megfelelően csökkenthetők-e. Ezt az értékelést a klinikai vizsgálati helyek kiválasztási folyamata során kell elvégezni, és dokumentálni kell;
- (vii) Azokban az esetekben, amikor a klinikai gyakorlatban számítógépes rendszerek klinikai vizsgálatokban való alkalmazását mérlegelik (pl. a vizsgálatvezető/intézmény által használt vagy alkalmazott elektronikus egészségügyi dokumentáció vagy képalkotó rendszerek), ezeket a rendszereket a vizsgálattal összefüggésben kell értékelni a célra való alkalmasságuk szempontjából;
- (viii) Az értékelést a vizsgálatban való felhasználás előtt kell elvégezni, és annak arányosnak kell lennie a rendszerben kezelt adatok fontosságával. Adott esetben figyelembe kell venni az olyan tényezőket, mint az adatbiztonság (beleértve a biztonsági mentésre vonatkozó intézkedéseket is), a felhasználókezelés és az eseménynaplók (audit trails), amelyek hozzájárulnak a vizsgálati adatok bizalmas jellegének és sértetlenségének védelméhez.

Minden rendszer esetében:

- (ix) Biztosítani, hogy a szolgáltatók és a vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) a 3.12. szakasszal összhangban tájékoztassák a megbízót azokról az eseményekről, amelyek a klinikai vizsgálati tervnek, a vizsgálati

eljárásoknak, a vonatkozó hatósági előírásoknak, vagy a helyes klinikai gyakorlatnak való súlyos nem megfelelésségnek minősülhetnek.

3.16.2 Statisztikai programozás és adatelemzés

Ez a szakasz, amely a klinikai vizsgálatok statisztikai tevékenységeinek működési szempontjainak dokumentálásával foglalkozik, az ICH E9 Klinikai vizsgálatokra vonatkozó statisztikai alapelvekkel és az ICH E9(R1) A klinikai vizsgálatokban alkalmazott becslésekről és érzékenységelemzésről szóló kiegészítésével együtt értelmezendő, amelyek részletes iránymutatást nyújtanak a klinikai fejlesztés, a vizsgálat tervezése, lefolytatása, elemzése és jelentése statisztikai alapelveiről.

- (a) A megbízónak a vizsgálati tervvel összhangban álló statisztikai elemzési tervet kell kidolgoznia, amely részletezi az adatelemzés megközelítését, kivéve, ha az adatelemzés megközelítését a vizsgálati terv megfelelően leírja.
- (b) A megbízónak biztosítania kell a statisztikai programozás és adatelemzés megfelelő és dokumentált minőségellenőrzésének végrehajtását (pl. a mintaméret-számítások, az IDMC-felülvizsgálat elemzési eredményei, a klinikai vizsgálati jelentés eredményei, statisztikai vagy központosított monitoring).
- (c) A megbízónak az adatfeldolgozás és -elemzés során biztosítania kell az adatok átalakításának és származtatásának nyomon követhetőségét.
- (d) A megbízónak gondoskodnia kell arról, hogy a vizsgálatban résztvevők bármely elemzési csoportba való felvételének vagy kizárásának kritériumait előre meghatározzák (pl. a vizsgálati tervben vagy a statisztikai elemzési tervben). A résztvevők (vagy adott adatpontok) kizárásának indokait egyértelműen le kell írni és dokumentálni kell.
- (e) A tervezett statisztikai elemzéstől való eltéréseket vagy (adott esetben) az adatoknak a vizsgálat vak jellegének feltörését követő módosításait egyértelműen dokumentálni és indokolni kell, és azok csak kivételes körülmények között fordulhatnak elő (pl. olyan adateltérések, amelyeket a vizsgálati eredmények megbízhatósága érdekében meg kell oldani). Az ilyen adatváltoztatásokat a vizsgálatvezetőnek engedélyeznie kell, és azoknak tartalmazniuk kell az eseménynaplót (audit- trail-t). A klinikai vizsgálati jelentésben fel kell tüntetni a vak jelleg feltörését követő adatváltoztatásokat és a tervezett statisztikai elemzésektől való eltéréseket.
- (f) A megbízónak meg kell őriznie a vizsgálati eredményekről szóló jelentésekben foglalt vagy felhasznált eredményekre vonatkozó statisztikai programozási nyilvántartásokat, beleértve az elvégzett minőségellenőrzési/validálási tevékenységeket is. A kimeneteknek nyomon követhetőnek kell lenniük a statisztikai szoftverprogramokig, dátummal és időbélyegzővel kell ellátni őket, védeni kell őket a változásoktól, és hozzáférési ellenőrzéseket kell bevezetni, hogy elkerüljék az információk nem megfelelő, esetleg torzítást okozó megtekintését.

3.16.3 Nyilvántartás vezetése és megőrzése

- (a) A megbízó (vagy az adatok későbbi tulajdonosa) köteles a vizsgálatra vonatkozó minden nélkülözhetetlen, megbízó-specifikus dokumentumot megőrizni a vonatkozó hatósági előírás(ok)nak megfelelően (lásd a C. függelékét).
- (b) A megbízónak adott esetben írásban tájékoztatnia kell a vizsgálatvezető(ke)t/intézmény(eke)t és a szolgáltatókat a nélkülözhetetlen dokumentumok megőrzésére vonatkozó követelményekről, és adott esetben írásban értesítenie kell a vizsgálatvezető(ke)t/intézmény(eke)t és a szolgáltatókat, ha a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban már nincs szükség a vizsgálatkal kapcsolatos dokumentumokra.
- (c) A megbízónak a vonatkozó hatósági előírás(ok)nak megfelelően jelentenie kell a felelős hatóság(ok)nak a nélkülözhetetlen dokumentumok tulajdonjogának átruházását. A megbízónak tájékoztatnia kell a vizsgálatvezetőt, ha a vizsgálat szponzorálása megváltozik.

3.16.4 Rekordhozzáférés

- (a) A megbízónak biztosítania kell, hogy a vizsgálati tervben vagy más dokumentált megállapodásban szerepeljen, hogy a vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) közvetlen hozzáférést biztosít(anak) a forrásdokumentumokhoz a vizsgálatkal kapcsolatos monitorozás, auditok, hatósági inspekció és – a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban – az IFT-/FEB-felülvizsgálat céljából.
- (b) A megbízónak igazolnia kell, hogy a vizsgálat résztvevői hozzájárultak a forrásdokumentumokhoz való közvetlen hozzáféréshez a 3.16.4. pont a) alpontjában meghatározott célokból (lásd a 2.8.10. szakasz n) alpontját).

3.17 Jelentések

3.17.1 A vizsgálat idő előtti befejezése vagy felfüggesztése

Ha a vizsgálatot idő előtt befejezik vagy felfüggesztik, a megbízónak haladéktalanul tájékoztatnia kell a vizsgálatvezetőket/intézményeket és a felügyeleti hatóságo(ka)t a befejezésről vagy felfüggesztésről, valamint a befejezés vagy felfüggesztés okáról/okairól. Az IFT-t/FEB-et is haladéktalanul tájékoztatni kell, és a megbízónak vagy a vizsgálatvezetőnek/intézménynek a vonatkozó hatósági előírás(ok)nak megfelelően közölnie kell a befejezés vagy felfüggesztés okát/okait. Adott esetben a megbízónak tájékoztatnia kell a vizsgálatvezetőt a lehetséges további terápiá(k)ról, és a résztvevők után követéséről.

3.17.2 Klinikai vizsgálati/ kutatásijelentések

- (a) Függetlenül attól, hogy a vizsgálat befejeződött-e vagy idő előtt fejeződik be, illetve, hogy időközi elemzést végeznek-e hatósági benyújtás céljából, a megbízónak gondoskodnia kell arról, hogy a klinikai vizsgálati jelentéseket, beleértve az időközi jelentéseket is, a vonatkozó hatósági előírás(ok)nak megfelelően készítsék el és nyújtsák be a felügyeleti hatóság(ok)nak. A megbízónak azt is biztosítania kell, hogy a forgalombahozatali kérelmekben

szereplő klinikai vizsgálati jelentések megfeleljenek az ICH E3 szabványainak, vagy egyébként megfeleljenek a vonatkozó hatósági előírásoknak. (Megjegyzés: Az ICH E3 meghatározza, hogy a rövidített vizsgálati jelentések bizonyos esetekben elfogadhatók lehetnek.)

- (b) Amennyiben egy koordináló vizsgáló részt vesz a vizsgálatban, mérlegelni kell, hogy aláírja-e a klinikai vizsgálati jelentést (lásd ICH E3).
- (c) A vizsgálat vak jellegének feltörését, és a vonatkozó elemzések/következtetések befejezését és véglegesítését követően a megbízónak a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban általában:
 - (i) A vizsgálati eredményeket nyilvánosan hozzáférhetővé kell tennie;
 - (ii) A vizsgálatvezetőt tájékoztatnia kell a vak jellegű vizsgálatban részt vett személyeknek nyújtott kezelésről;
 - (iii) A vizsgálatvezetőket tájékoztatnia kell a vizsgálat eredményeiről. Amennyiben a résztvevők is megkapják a vizsgálati eredmények összefoglalását, az nem lehet szakmai nyelvezetű, a laikus résztvevők számára is érthetőnek kell lennie, és nem lehet promóciós jellegű.

4. ADATKEZELÉS – VIZSGÁLATVEZETŐ ÉS MEGBÍZÓ

Ez a szakasz iránymutatást nyújt a felelős felek (azaz a vizsgálatvezető és a megbízók) számára az adatok sértetlen, nyomon követhető és biztonságos kezeléséhez, lehetővé téve ezáltal a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos információk megfelelő jelentését, ellenőrzését és értelmezését. Ezt a szakaszt a vizsgálatvezetőnek és a megbízónak a 2. és 3. szakaszban meghatározott feladataival, valamint az ICH E8(R1), ICH E9 és ICH E9(R1) irányelvekkel összefüggésben kell értelmezni.

A klinikai vizsgálat során nyert információk minőségének és mennyiségének elegendőnek kell lennie a vizsgálati célok eléréséhez, a vizsgálat eredményeibe vetett bizalom biztosításához és a helyes döntéshozatal támogatásához.

Azokat a rendszereket és folyamatokat, amelyek elősegítik ennek a minőségnek a biztosítását, úgy kell megtervezni és végrehajtani, hogy arányosak legyenek a résztvevőket érintő kockázatokkal és a vizsgálati eredmények megbízhatóságával.

A következő kulcsfontosságú eljárásoknak az adatok teljes életciklusára ki kell terjedniük, az adatok kritikusságára összpontosítva, és azokat arányosan kell végrehajtani, és megfelelően dokumentálni kell:

- (a) a vizsgálatban résztvevők adatai bizalmas jellegének védelmét biztosító eljárások;
- (b) a számítógépes rendszerek kezelésére szolgáló eljárások annak biztosítása érdekében, hogy azok megfeleljenek a célnak és megfelelően használják őket;
- (c) a klinikai vizsgálat alapvető elemeinek, például a randomizáció, a

dózismódosítások és a vak jelleg védelmét szolgáló eljárások;

- (d) a kulcsfontosságú döntéshozatalt támogató eljárások, például az adatok elemzés előtti véglegesítése, a vak jelleg megszüntetése, az elemzési adatkészletekhez való hozzárendelés, a klinikai vizsgálatok tervének változásai és adott esetben például az IDMC tevékenységei.

4.1 A vak jelleg védelme az adatkezelésben

- 4.1.1 A vak jelleg sértetlenségének fenntartása különösen fontos a rendszerek kialakítása, a felhasználói fiókok kezelése, az adatkezeléssel és a helyszíni adathozzáférés biztosításával kapcsolatos felelősségi körök átruházása, az adattovábbítások, az adatbázisok tervezett vak jellegűvé tétele előtti felülvizsgálata és a vizsgálat valamennyi megfelelő szakaszában végzett statisztikai elemzés szempontjából.
- 4.1.2 A nem vak jellegű információkhoz való hozzáférésre vonatkozó szerepeket, felelősségi köröket és eljárásokat minden érintett félnek meg kell határoznia, és dokumentálnia kell a vizsgálati tervnek megfelelően; ez az információ szerepelhet az adatkezelési tervekben és a statisztikai elemzési tervekben vagy más, a vizsgálatra vonatkozó tervekben/utasításokban és a vizsgálóhely személyzetének megbízási dokumentumaiban is. Vak jellegű vizsgálat esetén például a vizsgálat lebonyolításában részt vevő és a vizsgálóhely munkatársaival közvetlenül vagy közvetve kapcsolatba kerülő megbízók, vagy szolgáltatók nem férhetnek hozzá a vak jelleg megszüntetéséhez szükséges információhoz, kivéve, ha azt a vizsgálat kialakítása indokolja (pl. nem vakosított monitorok alkalmazása).
- 4.1.3 Ilyen esetekben megfelelő kockázatsökkentő stratégiákat kell alkalmazni a vizsgálóhely vakosított személyzete vakosított jellegének véletlen megszüntetése ellen.
- 4.1.4 A vak jellegű vizsgálat kockázatértékelésének részét kell képeznie a vak jelleg megszűnésének lehetősége. Minden tervezett vagy nem tervezett vak jelleg feltörést, beleértve a véletlen vagy vészhelyzeti feltörést is, dokumentálni kell. Minden nem tervezett vak jelleg megszüntetést értékelni kell a vizsgálati eredményekre gyakorolt hatása szempontjából, és adott esetben intézkedéseket kell hozni.

4.2 Adatélelciklus-elemek

Eljárásokat kell bevezetni az adatok teljes életciklusának lefedésére.

4.2.1 Adatrögzítés

- (a) Amikor a papíron vagy elektronikus egészségügyi nyilvántartásban rögzített adatokat manuálisan átírják egy számítógépes rendszerbe (pl. adatgyűjtő eszközbe), az adatellenőrzés szükségességének és mértékének figyelembe kell vennie az adatok kritikus jellegét.
- (b) A bármely forrásból szerzett adatokat, beleértve a számítógépes rendszerben (pl. adatgyűjtő eszközben) közvetlenül rögzített adatokat is, releváns metaadatoknak kell kísérniük.

- (c) Az adatrögzítéskor az adatlekérdezés céljából végzett automatizált adatvalidálási ellenőrzéseket a kockázat alapján szükségesnek kell tekinteni, végrehajtásukat pedig ellenőrizni és dokumentálni kell.

4.2.2 *Releváns metaadatok, beleértve az eseménynaplókat (audit trails)*

A felelős fél által a kritikusabb adatokhoz kapcsolódó releváns metaadatok bevezetésére, értékelésére, az azokhoz való hozzáférésre, azok kezelésére és felülvizsgálatára alkalmazott megközelítésnek a következőket kell magában foglalnia:

- (a) A rendszer értékelése a rendelkezésre álló metaadatok típusai és tartalma tekintetében, ennek biztosítása érdekében:
 - (i) a számítógépesített rendszerek naplót vezetnek a felhasználói fiókok létrehozásáról, a felhasználói szerepkörök és engedélyek változásairól, valamint a felhasználói hozzáférésről;
 - (ii) a rendszereket úgy alakították ki, hogy lehetővé tegyék az adatok oly módon történő megváltoztatását, hogy a kezdeti adatbevitelt és minden későbbi változtatást vagy törlést dokumentáljanak, beleértve adott esetben a változtatás okát is;
 - (iii) a rendszerek rögzítik és fenntartják a munkafolyamat-műveleteket a rendszerbe történő közvetlen adatbevitel/-változások mellett.
- (b) Annak biztosítása, hogy az eseménynaplókat (audit trails), jelentéseket és naplókat ne lehessen kikapcsolni. Az eseménynaplókat (audit trails) csak kivételes körülmények között szabad módosítani (pl. amikor a résztvevő személyes adatait véletlenül belefoglalják az adatokba), és csak akkor, ha naplót vezetnek az ilyen intézkedésről és indokolásáról.
- (c) Annak biztosítása, hogy az eseménynaplók (audit trails) értelmezhetők legyenek, és elősegítsék a felülvizsgálatot.
- (d) Annak biztosítása, hogy az adatbevitel vagy -továbbítás dátumának és időpontjának automatikus rögzítése egyértelmű legyen (pl. koordinált egyetemes idő [UTC]).
- (e) Annak meghatározása, hogy az azonosított metaadatok közül melyeket kell felülvizsgálni és megőrizni.

4.2.3 *Adatok és metaadatok felülvizsgálata*

Eljárásokat kell bevezetni a vizsgálatspecifikus adatok, eseménynaplók (audit trails) és egyéb releváns metaadatok felülvizsgálatára. A vizsgálatnak tervezett tevékenységnek kell lennie, kiterjedésének és jellegének kockázatalapúnak kell lennie, igazodnia kell az adott vizsgálathoz, és az adott vizsgálat során szerzett tapasztalatokhoz kell igazítani.

4.2.4 *Adatkorrekciók*

Eljárásokat kell bevezetni az olyan adathibák kijavítására, amelyek befolyásolhatják a vizsgálati eredmények megbízhatóságát. A helyesbítéseket annak a személynek vagy számítógépes rendszernek kell tulajdonítani, aki vagy amely a helyesbítést végzi, az eredeti bevitel időpontjában keletkezett forrásrekordokkal kell megindokolni és alátámasztani, és időben végre kell hajtani.

4.2.5 *Adatátvitel, -csere és -migráció*

Validált eljárásokat és/vagy más megfelelő eljárásokat, például adategyeztetést kell alkalmazni annak biztosítása érdekében, hogy a számítógépes rendszerek között továbbított elektronikus adatok – beleértve a vonatkozó metaadatokat is – megőrizték integritásukat és bizalmas jellegüket. Az adatcserét / átadási folyamatot vagy a rendszermigrációt dokumentálni kell a nyomon követhetőség biztosítása érdekében, és adott esetben adategyeztetést kell végrehajtani az adatvesztés és a nem szándékos módosítások elkerülése érdekében.

4.2.6 *Adatkészletek véglegesítése az elemzés előtt*

- (a) Meg kell határozni az időközi és végső elemzéshez megfelelő minőségű adatokat, amelyeket az adatrögzítés, az ellenőrzés, a validálás, a felülvizsgálat és a hibák kijavításának időben történő és megbízható eljárásai révén érnek el. Meg kell határozni továbbá – amennyiben lehetséges – azokat a hiányosságokat, amelyek jelentős hatást gyakorolhatnak a vizsgálatban résztvevők biztonságára és/vagy a vizsgálati eredmények megbízhatóságára.
- (b) Az adatkészletek elemzés előtti véglegesítése érdekében végzett tevékenységeket az előre meghatározott eljárásoknak megfelelően kell megerősíteni, és dokumentálni. Ezek a tevékenységek magukban foglalhatják a bevitt adatok és adatkészletek egyeztetését vagy a vonatkozó adatbázisok egyeztetését, az adathibák és – amennyiben lehetséges – a hiányosságok javítását, az orvosi kódolást, valamint a nem megfelelési problémák – beleértve a vizsgálati tervtől való eltéréseket – összegyűjtését és hatásainak kezelését.
- (c) Az adatok kinyerését és az adatelemzési készletek meghatározását a tervezett statisztikai elemzéssel összhangban kell elvégezni, és dokumentálni kell.

4.2.7 *Megőrzés és hozzáférés*

A vizsgálati adatokat és a vonatkozó metaadatokat olyan módon kell archiválni, ami lehetővé teszi visszakeresésüket és olvashatóságukat, és a megőrzési időszak alatt védeni kell a jogosulatlan hozzáféréssel és módosításokkal szemben.

4.2.8 *Megsemmisítés*

A vizsgálati adatok és metaadatok véglegesen megsemmisíthetők, ha a vonatkozó hatósági előírások értelmében azokra már nincs szükség.

4.3 **Számítógépes rendszerek**

A 2. és 3. szakaszban leírtak szerint a megbízó, a vizsgálatvezető és a többi fél felelősségének a klinikai vizsgálatokban használt számítógépes rendszerrel

kapcsolatos tevékenységeik tekintetében egyértelműnek és dokumentálnak kell lennie.

A felelős félnek gondoskodnia kell arról, hogy azok, akik a nevükben klinikai vizsgálatokhoz számítógépes rendszereket fejlesztenek tisztában legyenek a tervezett céllal és a rájuk vonatkozó hatósági előírásokkal.

Ajánlatos, hogy a tervezett résztvevői csoport és az egészségügyi szakemberek képviselői adott esetben részt vegyenek a rendszer tervezésében annak biztosítása érdekében, hogy a számítógépes rendszerek alkalmasak legyenek a tervezett felhasználói csoport általi használatra.

4.3.1 A számítógépes rendszerek használatára vonatkozó eljárások

Dokumentált eljárásokkal kell biztosítani a számítógépes rendszerek megfelelő használatát a klinikai vizsgálatokban az adatgyűjtéssel és -kezeléssel kapcsolatos alapvető tevékenységekhez.

4.3.2 Képzés

A felelős félnek biztosítania kell, hogy a számítógépes rendszereket használók megfelelő képzésben részesüljenek azok használatáról.

4.3.3 Biztonság

- (a) A vizsgálati adatok és feljegyzések biztonságát az adatok teljes életciklusa során fenn kell tartani.
- (b) A felelős félnek biztosítania kell, hogy a számítógépes rendszerek tekintetében biztonsági ellenőrzéseket vezessenek be, és azokat folyamatosan végrehajtsák. Ezeknek az ellenőrzéseknek magukban kell foglalniuk a felhasználók kezelését és a biztonság megsértésének megelőzésére, felderítésére és/vagy visszaszorítására irányuló, folyamatos intézkedéseket. Figyelembe kell venni az olyan szempontokat, mint a felhasználói hitelesítési követelmények és a jelszókezelés, a tűzfalbeállítások, a víruskereső szoftverek, a biztonsági javítások, a rendszerfigyelés és a behatolási tesztelés.
- (c) A felelős félnek megfelelő biztonsági másolatot kell készítenie az adatokról.
- (d) Az eljárásoknak a következőkre kell kiterjedniük: rendszerbiztonsági intézkedések, adatmentés és katasztrófa utáni helyreállítás a jogosulatlan hozzáférés és adatvesztés megelőzése érdekében. Ezeket az intézkedéseket adott esetben rendszeresen tesztelni kell.

4.3.4 Validálás

- (a) A felelős fél felelős a rendszer validálási állapotáért annak teljes életciklusa során. A számítógépes rendszerek validálásának megközelítése olyan kockázatértékelésen kell, hogy alapuljon, amely figyelembe veszi a rendszer

tervezett felhasználását; a rendszerben gyűjtött/generált, karbantartott és megőrzött adatok/feljegyzések célját és fontosságát; valamint a rendszer azon lehetőségét, hogy befolyásolja a vizsgálatban résztvevők jóllétét, jogait és biztonságát, valamint a vizsgálati eredmények megbízhatóságát.

- (b) A validálásnak igazolnia kell, hogy a rendszer megfelel a teljességre, pontosságra és megbízhatóságra vonatkozóan megállapított követelményeknek, és teljesítménye összhangban van a rendeltetésével.
- (c) A rendszereket használat előtt megfelelően validálni kell. A rendszer későbbi módosításait a kockázat alapján kell validálni, és a változásellenőrzési eljárásokkal összhangban figyelembe kell venni mind a korábban gyűjtött, mind az új adatokat.
- (d) Az időszakos felülvizsgálat megfelelő lehet annak biztosítására, hogy a számítógépes rendszerek a rendszer teljes életciklusa alatt validált állapotban maradjanak.
- (e) Mind a szabványos rendszerfunkciókat, mind a protokollspecifikus konfigurációkat és tesztreszabásokat – beleértve az automatikus adatbeviteli ellenőrzéseket és számításokat is – validálni kell. A rendszerek közötti kapcsolódási pontokat is meg kell határozni, és validálni kell. Különböző mértékű validációra lehet szükség a tesztreszabott rendszerek, a konfigurálásra tervezett rendszerek vagy az olyan rendszerek esetében, ahol nincs szükség módosításokra.
- (f) Adott esetben a validálási eljárásoknak (a visszavonásig) a következőkre kell kiterjedniük: rendszertervezés, rendszerkövetelmény, funkcionalitás tesztelés, konfiguráció, bevezetés, beállítás, telepítés és változásellenőrzés.
- (g) A felelős félnek biztosítania kell, hogy a számítógépes rendszereket a vizsgálatban való használatra alkalmasnak minősítsék, beleértve a más felek által kifejlesztett rendszereket is. Biztosítania kell, hogy a validálási dokumentációt vezessék és megőrizzék.
- (h) A validálásnak általában magában kell foglalnia a rendszerre és annak tesztelésére vonatkozó követelmények és előírások meghatározását, valamint a kapcsolódó dokumentációt annak biztosítása érdekében, hogy a rendszer alkalmas legyen a vizsgálatban való felhasználásra, különösen az olyan kritikus funkciók tekintetében, mint a randomizálás, az adagolás, a dózistitrálás és -csökkentés, valamint a végponti adatok gyűjtése.
- (i) A megoldatlan problémákat, ha vannak ilyenek, meg kell indokolni, és adott esetben az ilyen problémákból azonosított kockázatokat a rendszer folyamatos használata előtt és/vagy alatt kockázatsökkentő stratégiákkal kell kezelni.

4.3.5 Rendszer bevezetése

A vizsgálat-specifikus rendszereket (beleértve a vizsgálati terv módosításaiból eredő frissítéseket is) az egyes vizsgálóhelyek esetében csak azt követően szabad bevezetni,

kiadni vagy aktiválni, hogy az adott vizsgálóhely szempontjából releváns klinikai vizsgálathoz szükséges valamennyi jóváhagyást megkapták.

4.3.6 *Rendszerhiba*

Vészhelyzeti eljárásokat kell bevezetni a résztvevők biztonsága, a vizsgálati döntések vagy a vizsgálati eredmények szempontjából alapvető fontosságú adatok elvesztésének vagy az azokhoz való hozzáférhetetlenség megelőzése érdekében.

4.3.7 *Technikai támogatás*

- (a) Adott esetben mechanizmusokat (pl. ügyfélszolgálati támogatást) kell bevezetni a számítógépes rendszerekkel kapcsolatos (pl. a felhasználók által felvetett) problémák dokumentálására, értékelésére és kezelésére, és rendszeresen felül kell vizsgálni ezeket a halmozott problémákat az ismétlődő és/vagy rendszerszintű problémák azonosítása érdekében.
- (b) A hibákat és problémákat kritikusságuknak megfelelően kell megoldani. A kiemelten kritikus kérdéseket kellő időben meg kell oldani.

4.3.8 *Felhasználókezelés*

- (a) A hozzáférés-ellenőrzések a klinikai vizsgálatok során használt számítógépes rendszerek szerves részét képezik annak érdekében, hogy a rendszerhez való hozzáférést az arra jogosult felhasználókra korlátozzák, és biztosítsák az egyénekhez való hozzáférhetőséget. A biztonsági intézkedéseket úgy kell megválasztani, hogy azok elérjék a kívánt biztonságot.
- (b) Eljárásokat kell bevezetni annak biztosítására, hogy a felhasználói hozzáférési jogosultságokat megfelelően osszák ki, a felhasználók feladatai és funkciói, a vak jelleget biztosító intézkedések, és a szervezet alapján, amelyhez a felhasználók tartoznak. A hozzáférési jogosultságokat vissza kell vonni, ha már nincs rájuk szükség. Eljárást kell bevezetni, amely biztosítja, hogy a felhasználói hozzáféréseket és a kiosztott szerepköröket és jogosultságokat adott esetben rendszeresen felülvizsgálják.
- (c) Az engedéllyel rendelkező felhasználókat és hozzáférési engedélyeket egyértelműen dokumentálni, frissíteni kell, és meg kell őrizni. Ezeknek a nyilvántartásoknak tartalmazniuk kell a felhasználó szerepköreinek, hozzáférési engedélyeinek és a hozzáférési engedély megadásának időpontjának (pl. időbélyegző) frissítéseit.

FÜGGELÉKEK

A. függelék: A VIZSGÁLÓK KÉZIKÖNYVE (IB)

A.1. Bevezetés

A vizsgálók kézikönyve (IB) a vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozó olyan klinikai és nem-klinikai adatok gyűjteménye, melyek lényegesek a készítmény(ek) embereken történő vizsgálata szempontjából. Rendeltetése, hogy olyan információkkal lássa el a vizsgálatvezetőket és a vizsgálatban részt vevő más személyeket, melyek elősegítik, hogy azok megértsék és betartsák a vizsgálati terv számos kulcsfontosságú elemét, mint pl. a dózist, az adagolás gyakoriságát és az adagolási időközt, az alkalmazási módot, valamint a készítmény biztonságosságának követésére szolgáló eljárásokat.

A.1.1. A vizsgálók kézikönyvének kidolgozása (IB)

Általában a megbízó feladata annak biztosítása, hogy a vizsgálatvezető(k) naprakész IB-t kapjon (kapjanak). Olyan vizsgálat esetén, ahol a megbízó a vizsgálatvezető, a megbízó-vizsgálatvezetőnek kell meggyőződnie arról, hogy a vizsgálók kézikönyve beszerezhető-e a termékengedély / forgalomba hozatali engedély jogosultjától. Ha a vizsgálati készítményt a megbízó-vizsgálatvezető bocsátja rendelkezésre, ebben az esetben az ő feladata, hogy a vizsgálati személyzetet ellássa a szükséges információkkal. Amennyiben az illetékes felügyeleti hatóságok ezt engedélyezik, az aktuális tudományos információk, mint például egy alapvető termékismertetők (pl. az alkalmazási előírás, a betegtájékoztató vagy a címkeszöveg) megfelelő alternatívát jelenthetnek, feltéve, hogy a vizsgálati készítmény minden olyan vonatkozásával kapcsolatban naprakész, átfogó és részletes információkat tartalmaznak, melyek lényegesek lehetnek a vizsgálatvezető számára. Ha egy már forgalomban levő készítményt új alkalmazási területen (pl. új javallat esetén) próbálnak ki, akkor olyan új IB-t kell készíteni, amely konkrétan erre az új alkalmazási területre vonatkozik, kivéve, ha indokolt, hogy csak egy IB legyen. Az IB-t legalább évente felül kell vizsgálni, és szükség szerint – a megbízó írásos eljárásainak megfelelően – át kell dolgozni. A fejlesztési szakasztól és a releváns új információk keletkezésétől függően gyakoribb felülvizsgálat is szükséges lehet. Előfordulhat azonban, hogy a releváns új információ olyan fontos, hogy azt a vizsgálatvezető(k) és esetleg az Intézményi Felülvizsgáló Testületekkel (IFT-k) / Független Etikai Bizottságokkal (FEB-ek) és/vagy a felügyeleti hatóságokkal már azt megelőzően közölni kell, hogy azokat az átdolgozott IB-be belefoglalnák.

A.1.2. Referencia biztonsági információk és kockázat-haszon értékelése

Az IB-ben található biztonságossági referencia információk (Reference Safety Information, RSI) fontos referenciapontot jelentenek a feltételezett, nem várt súlyos mellékhatások (SUSAR) gyors bejelentéséhez a klinikai vizsgálatban. Ennek az RSI-nek tartalmaznia kell a mellékhatások listáját, beleértve a gyakoriságukra és jellegükre vonatkozó információkat is. Ezt a listát kell használni a feltételezett súlyos mellékhatások várható jellegének meghatározásához, majd azt követően annak eldöntéséhez, hogy a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban szükség van-e a bejelentés felgyorsítására (lásd a 3.13.2. szakasz c) pontját).

Az IB betekintést nyújt a résztvevők klinikai kezelésének támogatásába is a klinikai

vizsgálat során. Az információkat tömör, egyszerű, objektív, kiegyensúlyozott és nem reklámcélú formában kell bemutatni, ami lehetővé teszi a klinikus vagy a potenciális vizsgálatvezető számára, hogy megértse azokat, és elfogulatlan előny-kockázat értékelést készítsen a javasolt vizsgálat megfelelőségéről. Ezért az IB létrehozásában egy orvosilag képzett személynek is részt kell vennie, de az IB tartalmát emellett jóvá kell hagyniuk azoknak a szakterületeknek is, amelyek a leírt adatokat létrehozták.

A.2. Általános megfontolások

Ezek a megfontolások meghatározzák azokat a minimális információkat, amelyeket az IB-nek tartalmaznia kell. A rendelkezésre álló információk típusa és terjedelme várhatóan a vizsgálati készítmény fejlesztési szakaszától függően változik.

Az IB-nek a következőket kell tartalmaznia:

A.2.1. Címoldal

Ebben fel kell tüntetni a megbízó nevét, valamennyi vizsgálati készítmény azonosító adatait (azaz kutatási számát, kémiai vagy jóváhagyott generikus nevét és márkanevét [kereskedelmi nevét/neveit], amennyiben ez jogilag megengedett és a megbízó ezt kívánja), valamint felszabadításának dátumát. Javasolt továbbá feltüntetni egy kiadási számot, valamint egy hivatkozást annak a kiadásnak a számára és dátumára, amelyet a jelen kiadás felvált, továbbá a változatba történő adatfelvétel lezárásának idejét. Adott esetben aláírási oldal is csatolható.

A.2.2. Titoktartási nyilatkozat

A megbízó belefoglalhat egy olyan nyilatkozatot, amelyben utasítja a vizsgálatvezetőt és a vizsgálók kézikönyvét kézhez kapó más személyeket, hogy az IB-t kizárólag a vizsgálatvezető/intézmény, a vizsgálóhely személyzete, a felügyeleti hatóságok és az IFT/FEB tájékoztatása és felhasználása céljából bizalmas dokumentumként kezeljék.

A.3. A vizsgálók kézikönyvének tartalma (IB)

Az IB-nek a következő részekből kell állnia, adott esetben szakirodalmi hivatkozásokkal (kiadványokkal vagy jelentésekkel) az egyes fejezetek végén:

A.3.1. Tartalomjegyzék

A.3.2. Összefoglalás

Rövid (lehetőleg két oldalt meg nem haladó) összefoglalót kell készíteni, kiemelve a rendelkezésre álló jelentős fizikai, kémiai, gyógyszerészeti, farmakológiai, toxikológiai, farmakokinetikai, metabolikus és klinikai információkat, amelyek a vizsgálati készítmény adott klinikai fejlesztési szakaszában lényegesek.

A.3.3. Bevezetés

Rövid bevezető ismertetésben kell összefoglalni a vizsgálati készítmény(ek) kémiai nevét (és jóváhagyott gyártmánynevét [generikus] és márkanevét [kereskedelmi név] esetén e neveket), valamennyi hatóanyagát, a vizsgálati készítmény(ek) gyógyszerhatástani

csoportját és a készítmény(ek) várható helyét ebben a csoportban (pl. előnyök), a vizsgálati készítménnyel (készítményekkel) folytatott kutatás indoklását, valamint a készítmény(ek) előrelátható megelőző, terápiás vagy diagnosztikai javallatát (javallatait). A bevezető ismertetésnek végül meg kell adnia a vizsgálati készítmény értékelése során követendő általános megközelítést.

A.3.4. Fizikai, kémiai, gyógyszerészeti tulajdonságok és gyógyszerforma

Meg kell adni a vizsgálati készítmény(ek) hatóanyagának (-anyagainak) leírását (beleértve a kémiai és/vagy szerkezeti képlet(ek)et), és röviden össze kell foglalni a készítmény lényeges fizikai, kémiai és gyógyszerészeti tulajdonságait.

Annak érdekében, hogy a vizsgálat során megfelelő biztonsági intézkedéseket lehessen tenni, le kell írni az alkalmazandó gyógyszerformá(ka)t, beleértve a vivőanyagokat is, és indokolni kell azok alkalmazását, ha ez klinikai szempontból lényeges. A kiszerezési forma (formák) tárolására és kezelésére vonatkozó utasításokat is meg kell adni.

Meg kell említeni minden szerkezeti hasonlóságot más ismert vegyületekkel.

A.3.5. Nem-klinikai vizsgálatok

Bevezetés

Valamennyi lényeges nem-klinikai farmakológiai, toxikológiai, farmakokinetikai és a vizsgálati készítmény metabolizmusára vonatkozó vizsgálat eredményét összefoglaló formában kell benyújtani. Az összefoglalásnak ki kell térnie az alkalmazott módszerekre, az eredményekre, valamint tárgyalnia kell a kapott eredmények jelentőségét a vizsgálati készítmény emberekben kifejtett, tanulmányozott terápiás hatása és esetleges nemkívánatos és nem szándékolt hatásai szempontjából.

A megadott információk értelemszerűen a következőket tartalmazhatják, ha azok ismertek/rendelkezésre állnak:

- A vizsgált fajok
- Az egyes csoportokban lévő állatok száma és neme
- Az adag egysége (pl. milligramm/kilogramm [mg/kg])
- Adagolási időköz
- Az alkalmazás módja
- Az adagolás időtartama
- A szervezetben történő eloszlásra vonatkozó adatok
- A kezelés utáni nyomon követés időtartama
- Eredmények, beleértve a következő szempontokat:
 - a farmakológiai és toxikus hatások jellege és gyakorisága;
 - a farmakológiai és toxikus hatások súlyossága vagy intenzitása;
 - a hatások megjelenéséig eltelt idő;
 - a hatások visszafordíthatósága;
 - a hatások időtartama;
 - dózis/válasz összefüggés

Az áttekinthetőség elősegítése érdekében lehetőség szerint táblázatos formátumot/listákat kell használni.

A következő szakaszokban a vizsgálatok legfontosabb eredményeit kell tárgyalni, beleértve a megfigyelt hatások dózisfüggését, az eredmények emberekre vonatkozó jelentőségét, valamint minden olyan szempontot, amelyet embereken tanulmányozni kell. Ha lehetséges, az ugyanazon állatfajon kapott hatásos és nem toxikus dózissal vonatkozó eredményeket kell összehasonlítani (vagyis tárgyalni kell a terápiás indexet). Értékelni kell ezen információ jelentőségét az emberek számára javasolt adagolás szempontjából. Lehetőség szerint az összehasonlításokat a vérszintek / szöveti szintek alapján, nem pedig mg/kg egységben kifejezett értékek alapján kell megtenni.

(a) Nem-klinikai farmakológia

A vizsgálati készítmény és adott esetben az állatkísérletekben vizsgált jelentős metabolitjainak farmakológiai tulajdonságait össze kell foglalni. Az összefoglalásban szerepelniük kell azoknak a vizsgálatoknak, amelyek a potenciális terápiás aktivitást értékelik (pl. hatékonysági modellek, receptorokhoz történő kötődés és specificitás), valamint a biztonságosságot értékelő vizsgálatokat (pl. a tervezett terápiás hatás(ok)tól eltérő farmakológiai hatások értékelésére irányuló speciális vizsgálatok).

(b) A készítmény farmakokinetikája és metabolizmusa állatokban

Össze kell foglalni a vizsgálati készítmény farmakokinetikáját, biológiai átalakulását és sorsát a szervezetben valamennyi vizsgált fajra vonatkozóan. Az eredmények részletezése során ki kell térni a vizsgálati készítmény és metabolitjai felszívódására, helyi és szisztémás biológiai hasznosulására, valamint ezen eredményeknek az állatokon kapott farmakológiai és toxikológiai eredményekkel való összefüggésére.

(c) Toxikológia

A különböző állatfajokon végzett vonatkozó vizsgálatokban talált toxikológiai hatások összefoglalását megfelelő esetben a következő címek alatt kell ismertetni:

- Egyszeri toxicitás
- Ismételt dózisú toxicitás
- Genotoxicitás
- Rákkeltő hatás
- Reprodukív és fejlődési toxicitás
- Helyi tolerancia
- Egyéb toxicitási vizsgálatok

A.3.6. Embereken kiváltott hatások

Bevezetés

Részletesen tárgyalni kell a vizsgálati készítmény(ek) emberekben kifejtett ismert hatásait, beleértve a farmakokinetikára, metabolizmusra, farmakodinámiára, dózisfüggésre, biztonságosságra, hatásosságra és más farmakológiai aktivitásokra

vonatkozó információkat. Lehetőség szerint össze kell foglalni minden befejezett klinikai vizsgálat és a folyamatban lévő vizsgálatok eredményeit is, amennyiben olyan részeredmények állnak rendelkezésre, amelyek alapul szolgálhatnak a biztonságossági értékeléshez. Tájékoztatást kell nyújtani a vizsgálati készítmény(ek) klinikai vizsgálatokon kívüli felhasználásának eredményeiről is, például a forgalmazás során szerzett tapasztalatokról.

(a) A készítmény farmakokinetikája és metabolizmusa embereken

Össze kell foglalni a vizsgálati készítmény(ek) farmakokinetikájára vonatkozó információkat, beleértve a következő adatokat is, ha azok rendelkezésre állnak:

- farmakokinetika (beleértve adott esetben a metabolizmust és a felszívódást, a plazmafehérjékhez való kötődést, az eloszlást és a kiürülést);
- a vizsgálati készítmény biológiai hasznosulása (abszolút, ha lehetséges, és/vagy relatív) referencia-dózisforma alkalmazásával;
- populációs alcsoportok (pl. nem, életkor és károsodott szervfunkció szerint);
- kölcsönhatások (pl. készítmény-készítmény kölcsönhatások és az étel-miszer hatásai);
- egyéb farmakokinetikai adatok (pl. a klinikai vizsgálat(ok) során végzett populációs vizsgálatok eredményei).

(b) Biztonságosság és hatásosság

Össze kell foglalni a vizsgálati készítmény(ek) (adott esetben beleértve azok metabolitjait) biztonságosságát, farmakodinámiáját, hatásosságát és dózis-válasz tulajdonságait az embereken (egészséges önkénteseken és/vagy betegeken) végzett korábbi vizsgálatok eredményei alapján. Ennek az információnak a jelentőségét ki kell értékelni. Olyan esetekben, amikor már több befejezett klinikai vizsgálat áll rendelkezésre, a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok több vizsgálatra vonatkozó, indikációk szerinti alcsoportokba rendezése növelheti az adatok áttekinthetőségét. Hasznos lehet az összes klinikai vizsgálatban (köztük a vizsgált indikációk mindegyikére vonatkozó vizsgálatokban) észlelt nemkívánatos gyógyszerhatások táblázatos formában történő összefoglalása, beleértve a gyakoriságukra és jellegükre vonatkozó információkat is. Elemezni kell a nemkívánatos gyógyszerhatások jellege / indikációk szerint, vagy az alcsoportokban történő előfordulásuk tekintetében észlelhető lényeges különbségeket.

Az IB-nek le kell írnia a vizsgálati készítménnyel és a vele rokon készítményekkel kapcsolatos korábbi tapasztalatok alapján várható lehetséges kockázatokat és nemkívánatos gyógyszerhatásokat. Le kell írni a készítmény(ek) vizsgálatával kapcsolatos felhasználásának részeként fogantatosítandó óvintézkedéseket vagy a végzendő különleges ellenőrzéseket is.

(c) A forgalmazás során szerzett tapasztalatok

Az IB-ben meg kell jelölni azokat az országokat, ahol a vizsgálati készítmény már forgalomban van vagy forgalmazását engedélyezték. A forgalmazás során történő felhasználás kapcsán felmerülő minden lényeges információt össze kell foglalni (pl.

formulációk, adagok, alkalmazási módok, nemkívánatos gyógyszerhatások). Az IB-ben meg kell nevezni továbbá mindazokat az országokat is, amelyekben a vizsgálati készítmény nem kapta meg a forgalombahozatali engedélyt, illetve amelyekben a forgalombahozatali engedélyét visszavonták.

A.3.7. Adatok és útmutató összefoglalása

Ebben a szakaszban átfogóan kell részletezni a nem-klinikai és klinikai adatokat, és lehetőség szerint össze kell foglalni a vizsgálati készítmény(ek) különböző vonatkozásaival kapcsolatos, különböző forrásokból származó információkat. Ily módon a vizsgálatvezető a lehető legtöbb információ birtokában értelmezheti a rendelkezésre álló adatokat, és értékelheti az információknak a jövőbeli klinikai vizsgálatokra gyakorolt hatását.

Ha ez indokolt, a vizsgálati készítménnyel rokon készítményekre vonatkozóan publikált jelentéseket is tárgyalni kell. Ez elősegítheti, hogy a vizsgálatvezető előre számíthasson a klinikai vizsgálatok során jelentkező nemkívánatos gyógyszerhatásokra és más problémákra.

E szakasz általános célja az, hogy világos tájékoztatást nyújtson a vizsgálatvezető számára a lehetséges kockázatokról és mellékhatásokról, valamint a klinikai vizsgálat lebonyolításához esetleg szükséges konkrét vizsgálatokról, megfigyelésekről és óvintézkedésekről. E tájékoztatásnak a vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozóan rendelkezésre álló fizikai, kémiai, gyógyszerészeti, farmakológiai, toxikológiai és klinikai adatokon kell alapulnia. A vizsgálatvezető számára útmutatást kell adni az esetleges túladagolás és nemkívánatos gyógyszerhatások felismerésére és kezelésére vonatkozóan is, amely a korábbi klinikai és nem-klinikai tapasztalatokon, valamint a vizsgálati készítmény farmakológiáján alapul.

B. függelék: KLINIKAI VIZSGÁLATI TERV ÉS MÓDOSÍTÁSA(I)

A klinikai vizsgálatokat világos, tömör és működőképes vizsgálati tervben kell ismertetni. A vizsgálati tervet úgy kell kialakítani, hogy minimálisan csökkentse a szükségtelen bonyolultságot, és mérsékelje vagy megszüntesse a vizsgálatban részt vevők jogait, biztonságát és jóllétét, valamint az adatok megbízhatóságát érintő fontos kockázatokat. A vizsgálati tervet kidolgozó eljárásoknak adott esetben magukban kell foglalniuk az érintett érdekelt felek észrevételeit. Az adaptáció lehetőségének beépítése a vizsgálati tervbe például azáltal, hogy elfogadható tartományokat tartalmaz a vizsgálati terv bizonyos előírásaihoz, csökkentheti az eltérések számát, vagy egyes esetekben a vizsgálati terv módosításának szükségességét. Ez az adaptációs lehetőség nem befolyásolhatja hátrányosan a résztvevők biztonságát vagy a vizsgálat tudományos érvényességét. További információkért lásd az ICH E8(R1) „General Considerations for Clinical Studies”, az ICH E9 „Statistical Principles for Clinical Trials” és az ICH E9(R1) „Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials” című dokumentumokat.

A vizsgálati tervnek általában az alábbiakban felsorolt elemeket kell tartalmaznia, amelyek a vizsgálat kialakításától függően változhatnak. Az egyes vizsgálati helyszínekre specifikus információkat azonban a vizsgálati tervhez mellékelte külön oldal(ak)on vagy egy külön megállapodásban is rögzíteni lehet. Az alábbiakban felsorolt információk egy része szerepelhet a vizsgálati tervben hivatkozott dokumentumokban is, például a vizsgálatók kézikönyvében.

B.1. Általános információk

B.1.1. A vizsgálati terv címe, egyedi azonosító száma és dátuma. Minden módosításon fel kell tüntetni a módosítás számát és dátumát is.

B.1.2. A megbízó neve és címe.

B.1.3. A megbízó nevében a vizsgálati terv és a módosítás(ok) aláírására jogosult személy(ek) neve és beosztása.

B.2. Háttér-információk

B.2.1. A vizsgálati készítmény(ek) neve és leírása.

B.2.2. Az esetlegesen klinikai jelentőséggel bíró nem-klinikai vizsgálatok eredményeinek és az adott vizsgálat szempontjából lényeges klinikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalása.

B.2.3. Az emberi résztvevőket érintő ismert és lehetséges kockázatok és előnyök összefoglalása, ha vannak ilyenek.

B.2.4. Az alkalmazás módjának, az adagolásnak, az adagolási rendnek és a kezelési időtartam(ok)nak a leírása és indoklása.

B.2.5. Nyilatkozat arról, hogy a vizsgálatot a vizsgálati tervnek, a helyes klinikai gyakorlatnak (GCP) és a vonatkozó hatósági előírás(ok)nak megfelelően végzik.

B.2.6. A vizsgálandó populáció leírása.

B.2.7. Hivatkozások a vizsgálat szempontjából fontos és a vizsgálat háttérét biztosító szakirodalomra és adatokra.

B.3. A vizsgálat tárgya és célja

A tudományos célkitűzések és a vizsgálat céljának egyértelmű leírása. Meghatározott becslésekre vonatkozó információk – lásd ICH E9(R1).

B.4. A vizsgálati elrendezés (design)

A vizsgálat tudományos integritása és a vizsgálatból származó adatok hitelessége alapvetően a vizsgálati elrendezéstől függ. A vizsgálati elrendezés leírásának a következőket kell tartalmaznia:

B.4.1. A vizsgálat során mérendő elsődleges végpontok és másodlagos végpontok leírása (ha vannak ilyenek).

B.4.2. Az elvégzendő vizsgálat típusának és elrendezésének leírása (pl. kettős-vak, placebo-kontroll, párhuzamos elrendezésű, adaptív tervezés, platform/ernyő/kosár, decentralizált elemekkel végzett vizsgálatok), valamint a vizsgálati elrendezés, a vizsgálati eljárások és a vizsgálati szakaszok vázlatos képi ábrázolása.

B.4.3. A torzítás (bias) minimalizálása/elkerülése érdekében hozott intézkedések leírása, beleértve a következőket:

- (a) randomizálás,
- (b) vak technika.

B.4.4. A vizsgálati készítmény(ek) leírása, valamint a vizsgálati készítmény(ek) adagjának és adagolási rendjének leírása. Tartalmaznia kell a vizsgálati készítmény(ek) adagolási módjának, csomagolásának és címkézésének leírását is.

B.4.5. Elkészítési (pl. feloldási) és beadási utasítások, ha vannak ilyenek, hacsak máshol nincsenek leírva.

B.4.6. Az események ütemtervének leírása (pl. a vizsgálati vizitek, beavatkozások és értékelések).

B.4.7. A résztvevő vizsgálatban való részvételének várható időtartama, valamint az összes vizsgálati időszak sorrendjének és időtartamának leírása, beleértve adott esetben az utánkövetést is.

B.4.8. Az egyes résztvevőkre, a vizsgálat egyes részeire és annak egészére vonatkozó „leállítási szabályok” vagy „kiesési kritériumok” és „dózismódosítás” vagy „dózismegszakítás” leírása.

B.4.9. A vizsgálati készítménnyel (készítményekkel) való elszámolásra szolgáló eljárások, a

placebó(ka)t és az összehasonlításra szolgáló készítmény(ek)e)t is beleértve, ha vannak ilyenek.

B.4.10. A vizsgálat randomizációs kódjainak kezelése és a kódok feltörésére szolgáló eljárások.

B.5. A részt vevő személyek kiválasztása

B.5.1. A részt vevő személyekre vonatkozó bevonási kritériumok.

B.5.2. A részt vevő személyekre vonatkozó kizárási kritériumok.

B.5.3. Adott esetben a részt vevő személyek előszűrésére és szűrésére szolgáló mechanizmus.

B.6. A vizsgálati beavatkozás megszakítása és a részt vevő személy kizárása a vizsgálatból

A vizsgálatvezető dönthet úgy, hogy a részt vevő személyt kizárja a vizsgálatból. Ugyanakkor a részt vevő személy is dönthet úgy, hogy kilép a vizsgálatból, vagy abbahagyja a vizsgálati készítmény alkalmazását (lásd a 2.8.10. szakasz l) alpontját, a 2.8.10. szakasz m) alpontját és a 2.9.1. szakaszt). A vizsgálati tervnek meg kell határoznia a következőket:

- (a) mikor és hogyan kell a részt vevő személyeket a vizsgálatból / vizsgálati készítménnyel történő kezelésből kivonni;
- (b) a vizsgálatból kizárt részt vevő személyek esetében összegyűjtendő adatok típusa és az adatgyűjtés időzítése, beleértve az adatkezelés folyamatát a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban;
- (c) kell-e pótolni a vizsgálatból kizárt részt vevő személyeket, és ha igen, hogyan;
- (d) azoknak a részt vevő személyeknek az utánkövetése, akik abbahagyták a vizsgálati készítmény alkalmazását.

B.7. A részt vevő személyeken végzett kezelés és beavatkozások

B.7.1. Az alkalmazandó kezelés(ek), beleértve valamennyi készítménynek a nevét, az adagját, az adagolási rendjét, az adagmódosítás(ok) kritériumait, az alkalmazás módját/módjait és a kezelés időtartamát, beleértve az utánkövetés időtartamát is, minden egyes vizsgálati készítménnyel való kezelés / kezelési csoport /vizsgálati kar vonatkozásában.

B.7.2. A vizsgálat előtt és/vagy közben engedélyezett és nem engedélyezett gyógyszer(ek)/kezelés(ek) (beleértve az egyidejűleg szedett és a szükség esetén alkalmazandó tüneti [rescue] gyógyszereket is).

B.7.3. Stratégiák annak nyomon követésére, hogy a részt vevő személy betartja-e a kezelési utasításokat.

B.8. A hatásosság értékelése

B.8.1. Adott esetben a hatásossági paraméterek meghatározása.

B.8.2A hatásossági paraméterek értékelésének, rögzítésének és elemzésének módszerei és időzítése. Amennyiben a hatásossági adatok értékelése céljából bármilyen vizsgálattal kapcsolatos bizottságot (pl. független adatmonitorozó bizottságot [IDMC] / döntéshozó bizottságot) alkalmaznak, a bizottságok eljárásait, időbeosztását és tevékenységeit a vizsgálati tervben vagy egy külön dokumentumban kell ismertetni.

B.9. A biztonságosság értékelése

B.9.1. A biztonságossági paraméterek meghatározása.

B.9.2. A biztonságossági paraméterek rögzítésének és értékelésének módszerei, mértéke és időzítése. Amennyiben a biztonságossági adatok értékelése céljából bármilyen vizsgálattal kapcsolatos bizottságot (pl. IDMC) alkalmaznak, a bizottságok eljárásait, időbeosztását és tevékenységeit a vizsgálati tervben vagy egy külön dokumentumban kell ismertetni.

B.9.3. A nemkívánatos eseményekről szóló jelentések beszerzésére, valamint a nemkívánatos események nyilvántartására és jelentésére vonatkozó eljárások.

B.9.4. A részt vevő személyek nyomon követésének típusa és időtartama a nemkívánatos események és egyéb események, például terhességek után.

B.10. Statisztikai megfontolások

B.10.1. Az alkalmazandó statisztikai módszerek leírása, beleértve a tervezett időközi elemzés(ek) időzítését és célját, valamint a vizsgálat leállításának statisztikai kritériumait.

B.10.2. A bevonni tervezett részt vevő személyek száma és a mintaméret kiválasztásának oka, beleértve a vizsgálat statisztikai erejére és klinikai indoklására vonatkozó megfontolásokat vagy számításokat.

B.10.3. Az alkalmazandó szignifikanciaszint, vagy a Bayes-tervben az utólagos valószínűsége vonatkozó sikerküszöbérték.

B.10.4. A tervezett elemzésekbe bevonandó részt vevő személyek kiválasztása, az alkalmazandó statisztikai módszerek leírása, és eljárások az egyidejű események kezelésére, valamint a hiányzó, fel nem használt és hamis adatok figyelembevételére. Ezeket össze kell hangolni a célbecsléssel, ha meghatározásra kerültek – lásd ICH E9(R1).

B.10.5. Nyilatkozat arról, hogy a statisztikai elemzési tervtől való bármely eltérést le kell írni és meg kell indokolni a klinikai vizsgálati jelentésben.

B.11. A forrásadatokhoz/forrásdokumentumokhoz való közvetlen hozzáférés

A megbízónak gondoskodnia kell arról, hogy a vizsgálati terv vagy egyéb írásos megállapodás rögzítse azt, hogy a vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek)/szolgáltató(k) engedélyezi(k) a vizsgálat monitorozását, auditját, a felügyeleti hatóságok által végzett helyszíni szemlét (inspekciót) és – a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban – az intézményi felülvizsgálati testület / független etikai bizottság (IFT/FEB) általi felülvizsgálatot, közvetlen hozzáférést biztosítva a forrásadatokhoz/forrásdokumentumokhoz.

B.12. Minőségellenőrzés és minőségbiztosítás

B.12.1. A vizsgálat során azonosított, a minőségi szempontból kritikusnak ítélt tényezők, a kapcsolódó kockázatok és a kockázatsökkentési stratégiák leírása, kivéve, ha ezt máshol dokumentálták.

B.12.2. A klinikai vizsgálat minőségellenőrzési folyamatának részét képező ellenőrzési módszerek összefoglalása.

B.12.3. A vizsgálati tervnek vagy a helyes klinikai gyakorlatnak való nem megfelelés kezelésére szolgáló eljárás leírása.

B.13. Etikai alapelvek

A vizsgálattal kapcsolatos etikai megfontolások leírása.

B.14. Adatkezelés és nyilvántartás

B.14.1. Az összegyűjtendő adatok és az adatgyűjtés módjának meghatározása. Szükség esetén további részleteket kell tartalmaznia egy, a klinikai vizsgálatához kapcsolódó dokumentumnak.

B.14.2. Azon adatok azonosítása, amelyeket közvetlenül az adatgyűjtési eszközökbe kell rögzíteni (azaz az adatok előzetes írásbeli vagy elektronikus rögzítése nélkül), és amelyeket forrásadatnak kell tekinteni.

B.14.3. Nyilatkozat arról, hogy a feljegyzéseket a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban kell megőrizni.

B.15. Költségviselés és biztosítás

A költségviselés és a biztosítás leírása, amennyiben erről külön megállapodás nem rendelkezik.

B.16. Az adatok közzétételével kapcsolatos irányelvek

Az adatok közzétételével kapcsolatos irányelvek, ha azt külön megállapodás nem szabályozza.

C. függelék: A KLINIKAI VIZSGÁLATOK LEBONYOLÍTÁSÁHOZ NÉLKÜLÖZHETETLEN FELJEGYZÉSEK

C.1. Bevezetés

C.1.1. A klinikai vizsgálat lefolytatása előtt és alatt számos dokumentum keletkezik. A létrehozott és vezetett dokumentáció jellege és terjedelme a vizsgálat kialakításától, lefolytatásától, a kockázattal arányos megközelítések alkalmazásától, valamint e dokumentumok vizsgálat szempontjából fennálló jelentőségétől és relevanciájától függ.

C.1.2. A lényeges feljegyzések meghatározása az e függelékben foglalt útmutatás figyelembevételén alapul.

A nélkülözhetetlen feljegyzések lehetővé teszik és hozzájárulnak a vizsgálat lefolytatásának értékeléséhez, abban a tekintetben, hogy a vizsgálatvezető és a megbízó megfelel-e a helyes klinikai gyakorlatnak (GCP) és a vonatkozó hatósági előírásoknak, valamint az előállított eredmények megbízhatóak-e. A nélkülözhetetlen feljegyzéseket a vizsgálat vizsgálatvezetői és megbízói felügyeletének (beleértve a monitorozást is) részeként használják fel. Ezeket a dokumentumokat a megbízó független ellenőrzése (audit) és a felügyeleti hatóság(ok) által végzett ellenőrzések (inspekció) során a vizsgálat lefolytatásának és a vizsgálati eredmények megbízhatóságának értékelésére is felhasználják. Bizonyos nélkülözhetetlen feljegyzéseket az intézményi felülvizsgálati testület / független etikai bizottság (IFT/FEB) is felülvizsgálhat a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban. A vizsgálatvezetőnek/intézménynek hozzáféréssel kell rendelkeznie a vizsgálat lefolytatása előtt és alatt a vizsgálatvezető/intézmény által létrehozott nélkülözhetetlen feljegyzésekhez, és képesnek kell lennie azok vezetésére, valamint a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban meg kell őriznie azokat.

C.2. A nélkülözhetetlen feljegyzések kezelése

C.2.1. A feljegyzéseknek azonosíthatóknak és (adott esetben) változáskövetéssel ellátottnak kell lenniük, és adott esetben magukban kell foglalniuk a szerzőket, az ellenőrzőket és a jóváhagyókat, valamint szükség esetén a dátumot és az (elektronikus vagy fizikai) aláírást.

C.2.2. Azoknál a tevékenységeknél, amelyeket a megbízó vagy a vizsgálatvezető/intézmény átruház, vagy szolgáltatókra bíz, a vizsgálat teljes időtartama alatt intézkedni kell a nélkülözhetetlen feljegyzésekhez való hozzáférésről és azok kezeléséről, valamint a vizsgálat befejezése utáni megőrzésükről.

C.2.3. Ezeket a nélkülözhetetlen feljegyzéseket a megbízó és a vizsgálatvezető/intézmény birtokában lévő adattárakban kell vezetni, vagy azokból kell hivatkozni rájuk. Ezeket a tárolóhelyeket vizsgálati törzsdossziénak (TMF) is lehet nevezni. A vizsgáló/intézmény birtokában lévő adattárat vizsgálóhelyi dossziénak (ISF) is lehet nevezni.

C.2.4. A megbízónak és a vizsgálatvezetőnek/intézménynek nyilvántartást kell vezetnie arról, hogy hol találhatók a nélkülözhetetlen feljegyzések, beleértve a forrásdokumentumokat is. A vizsgálat során és az archiválásra használt

tárolórendszer(ek)nek (függetlenül az alkalmazott adathordozó típusától) biztosítaniuk kell a vizsgálat dokumentumainak megfelelő azonosítását, változatelőzményeit, keresését és visszakeresését.

- C.2.5. A megbízónak és a vizsgálatvezetőnek/intézménynek biztosítania kell, hogy a nélkülözhetetlen feljegyzéseket időben összegyűjtsék és nyilvántartásba vegyék, ami nagyban segítheti a vizsgálat sikeres lebonyolítását. Egyes nélkülözhetetlen feljegyzéseknek általában a vizsgálat megkezdése előtt rendelkezésre kell állniuk, és a vizsgálat során később frissíthetők.
- C.2.6. A megbízónak és a vizsgálatvezetőnek/intézménynek oly módon kell megőriznie a nélkülözhetetlen feljegyzéseket, hogy azok hiánytalanok, olvashatóak és könnyen hozzáférhetőek maradjanak, valamint a felügyeleti hatóságok, a monitorok és az auditorok kérésére közvetlenül hozzáférhetőek legyenek. A nélkülözhetetlen feljegyzések módosításának nyomon követhetőnek kell lennie.
- C.2.7. A megbízónak és a vizsgálatvezetőnek/intézménynek gondoskodnia kell a felelősségi körük szerinti feladataik ellátásához szükséges nélkülözhetetlen feljegyzések megőrzéséről. Az eredeti feljegyzéseket általában annak a felelős félnek kell megőriznie, aki azokat létrehozta.
- C.2.8. A vizsgálat lefolytatásával kapcsolatos kötelezettségeik teljesítése érdekében a megbízónak és a vizsgálatvezetőnek/intézménynek szüksége lehet arra, hogy a vizsgálat lefolytatása előtt és alatt hozzáférjenek egymás nélkülözhetetlen feljegyzéseikhez, vagy azokról másolatot készítsenek. A vizsgálat befejezése után mindegyik félnek meg kell őriznie nélkülözhetetlen feljegyzéseit (lásd a 2.12.11. és a 3.16.3. szakasz a) pontját). A feljegyzés helye a vizsgálat során a jellegétől függően változhat. A vizsgálatvezető például a megbízó által biztosított portálon keresztül hozzáférhet a megbízótól származó nélkülözhetetlen feljegyzésekhez (pl. a feltételezett váratlan súlyos mellékhatásokról szóló jelentésekhez), és ezeket az nélkülözhetetlen feljegyzéseket a vizsgálatvezetőnek/intézménynek a vizsgálat befejezése után is meg kell őriznie.
- C.2.9. Ha a másolatot az eredeti nélkülözhetetlen feljegyzés végleges helyettesítésére használják, a másolatnak meg kell felelnie a hiteles másolatokra vonatkozó követelményeknek.
- C.2.10. Egyes feljegyzéseket jellemzően csak a megbízó vezet és őriz meg (pl. azokat, amelyek kizárólag a megbízó tevékenységeivel, például adatelemzéssel kapcsolatosak), vagy csak a vizsgálatvezető/intézmény (pl. azokat, amelyek a résztvevők bizalmas adatait tartalmazzák). Egyes feljegyzéseket a megbízó és/vagy a vizsgáló/intézmény is megőrizhet.
- C.2.11. Gondosan mérlegelni kell a feljegyzések megosztását, ha a vak jelleggel kapcsolatos aggályok merülhetnek fel, és ha a feljegyzések az alkalmazandó adatvédelmi jogszabályok hatálya alá tartoznak. A nélkülözhetetlen feljegyzések szolgáltatókkal való megosztásával kapcsolatban lásd a C.2.2. szakaszt.
- C.2.12. Előfordulhat, hogy egyes nélkülözhetetlen feljegyzések nem kifejezetten a vizsgálatra vonatkoznak, hanem a vizsgálati készítményekhez, létesítményekhez vagy folyamatokhoz és rendszerekhez kapcsolódnak, beleértve a számítógépes rendszereket

is, amelyek több vizsgálat lebonyolításában vesznek részt, és amelyeket a vizsgálat-specifikus adattárakon kívül tárolnak (pl. vizsgálók kézikönyve, szolgáltatási keretszerződések, szabványos működési eljárások, validálási feljegyzések).

C.3. A vizsgálat feljegyzéseinek nélkülözhetetlensége

C.3.1. Annak értékelése során, hogy egy feljegyzés nélkülözhetetlen-e és meg kell-e őrizni, az alább felsorolt kritériumokat kell figyelembe venni. Az ilyen értékelést, bár fontos, nem kell dokumentálni. A tárolási adattár(ak) strukturált tartalomjegyzéke felhasználható a nélkülözhetetlen dokumentumok jövőbeli azonosítására. Nélkülözhetetlen feljegyzések:

- (a) A felügyeleti hatósághoz vagy az IFT-hez/FEB-hez benyújtott vagy az általuk kiadott dokumentumok, beleértve a kapcsolódó levelezést és a hatósági döntéseket vagy jóváhagyásokat / kedvező véleményeket dokumentáló iratokat.
- (b) Vizsgálat-specifikus eljárás vagy terv.
- (c) A vizsgálat lefolytatásával és az alkalmazott eljárásokkal összefüggő fontos megbeszélésekkel és/vagy a vizsgálatra vonatkozó döntésekkel kapcsolatos releváns levelezés vagy dokumentáció az ülésekről.
- (d) Dokumentáció a vonatkozó vizsgálati eljárások lefolytatásáról (pl. az adatkezelési standard működési eljárások [SOP] követéséből készített adatbázis-zárási ellenőrző lista).
- (e) Dokumentáció a felek közötti megállapodásokról és a biztosítási/kártalanítási megállapodásokról.
- (f) Dokumentáció a felügyeleti hatóság jóváhagyásához vagy az IFT/FEB kedvező véleményéhez szükséges követelményeknek és feltételeknek való megfelelésről.
- (g) Dokumentáció a vizsgálat jóváhagyásában vagy lefolytatásában részt vevő bizottságok összetételéről és adott esetben feladatairól, levelezéséről és döntéseiről.
- (h) Annak igazolása, hogy a vizsgálat-specifikus számítógépes rendszer validálva van, és hogy a nem vizsgálat-specifikus rendszereket (pl. a klinikai gyakorlat számítógépes rendszereit) a vizsgálat során tervezett felhasználásukra alkalmasnak ítélték.
- (i) Olyan dokumentum, amelyet a megbízó és/vagy a vizsgálatvezető a felülvizsgálat vagy jóváhagyás megerősítéseként engedélyezett/aláírt.
- (j) Szükség esetén olyan dokumentáció, amely igazolja a vizsgálat-hoz kapcsolódó jelentős tevékenységeket végző személyzet aláírását/monogramját, például adatgyűjtési eszközök kitöltése.
- (k) Dokumentáció arról, hogy milyen információkat nyújtottak a vizsgálat potenciális résztvevőinek, és hogy a résztvevők tájékozott beleegyezését megfelelően szerezték meg és tartották fenn.

- (l) Olyan dokumentumok, amelyek igazolják, hogy a vizsgálat lefolytatásában részt vevő támogató személyzet és a nevükben a vizsgálatmal kapcsolatos jelentős tevékenységeket végző személyek megfelelő végzettséggel, képzéssel és tapasztalattal rendelkeznek tevékenységeik végzéséhez.
- (m) Dokumentumok arról, hogy a vizsgálatvezető és a vizsgálatvezető által átruházott, a vizsgálatmal kapcsolatos jelentős tevékenységek végzésére jogosult személyek végzettségük, képzettségük és tapasztalatuk alapján alkalmasak tevékenységeik végzésére, különösen akkor, ha ezek a tevékenységek nem képezik szokásos munkakörük részét.
- (n) Azoknak az adatoknak és releváns metaadatoknak a dokumentációja, amelyek szükségesek a vizsgálat lefolytatásának megfelelő értékeléséhez.
- (o) A megbízó vagy a vizsgálatvezető által a vizsgálatban résztvevők biztonságának a vizsgálat során történő felügyeletét bizonyító dokumentáció, beleértve a megbízók és a vizsgálatvezetők, a felügyeleti hatóságok és az IFT-k/FEB-ek közötti biztonsági jelentéstételi követelményeknek való megfelelést, valamint a vizsgálatban részt vevő személyek szükség szerinti tájékoztatását a biztonságossági információkról.
- (p) Olyan dokumentumok, amelyek igazolják, hogy a szolgáltatók megfelelő képzéssel rendelkeznek az átruházott vagy átadott tevékenységeik elvégzéséhez.
- (q) Dokumentáció arról, hogy a laboratóriumi tevékenységek és a vizsgálat során alkalmazott egyéb vizsgálatok megfelelnek a célnak.
- (r) Dokumentáció a szponzor felügyeletéről a vizsgálohely kiválasztása, valamint a vizsgálat monitorozása és auditálása tekintetében adott esetben, és tájékoztatást nyújtanak a felmerülő problémákról / nem megfelelésről és az észlelt eltérésekről, valamint a korrekciós és megelőző intézkedések végrehajtásáról;
- (s) Olyan dokumentumok, amelyek igazolják a vizsgálati tervnek és/vagy az adatok kezelésére és statisztikai elemzésére vonatkozó eljárásoknak való megfelelést, valamint az időközi jelentések és a zárójelentés elkészítését.
- (t) Dokumentáció a biológiai minták gyűjtéséről, felügyeletének folytonosságáról, feldolgozásáról, elemzéséről, megőrzéséről vagy megsemmisítéséről.
- (u) A vizsgálati készítményről és annak címkézéséről releváns információkat nyújtó dokumentumok.
- (v) A vizsgálati készítmény szállításával, tárolásával, csomagolásával, adagolásával, randomizálásával és vak jellegével kapcsolatos információkat tartalmazó dokumentumok.
- (w) Olyan dokumentáció, amely adott esetben nyomon követhetőségi és elszámoltathatósági információkat szolgáltat a vizsgálati készítményről a gyártótól való felszabadítástól az elosztásig, a vizsgálatban résztvevőknek történő beadásig, a visszaküldésig és a megsemmisítésig vagy más módon

történő ártalmatlanításig.

- (x) Dokumentumok, amelyek igazolják a vizsgálatban használt vizsgálati termék azonosságát és minőségét.
- (y) Dokumentumok a vak jelleg megszüntetésével kapcsolatos eljárásokról és tevékenységekről.
- (z) Dokumentumok a vizsgálat résztvevőinek toborzásáról, előzetes szűréséről és beleegezésük megszerzésének folyamatáról, valamint adott esetben személyazonosságukról és bevonásuk idejéről.
- (aa) Dokumentumok, amelyek bizonyítják a vizsgálat résztvevőinek létezését, és alátámasztják az összegyűjtött vizsgálati adatok sértetlenségét. A vizsgálattal és az orvosi kezelésekkal kapcsolatos forrásdokumentumok, valamint a vizsgálat résztvevőinek kórelőzményei.
- bb) Dokumentumok, amelyek meghatározzák a biztonság megsértése esetén alkalmazott eljárásokat / gyakorlati intézkedéseket, amelyeket a résztvevők jogainak, biztonságának és jóllétének, valamint az adatok sértetlenségének védelme érdekében tesznek.

C.3.2. A C.3.1. szakaszban szereplő kritériumok alkalmazásával a nélkülözhetetlennek tekintett vizsgálati dokumentumokat a Nélkülözhetetlen Feljegyzések Táblázat sorolja fel, és ezeket keletkezésük után meg kell őrizni.

Ez a táblázat nem teljes körű, mivel a megbízó vagy a vizsgálatvezető más vizsgálati feljegyzéseket is lényegesnek tarthat.

C.3.3. Egyes, a Nélkülözhetetlen Feljegyzések Táblázatban felsorolt vizsgálati feljegyzések megléte és jellege a vizsgálat elrendezésétől, a vizsgálat lefolytatásától és a vizsgálat kockázatarányos kezelésétől függ, ezért előfordulhatnak olyanok, amelyek az adott vizsgálatban nem készíthetők el.

Nélkülözhetetlen Feljegyzések Táblázat
Ha ilyen vizsgálati dokumentumok készültek, azokat nélkülözhetetlen fontosságúnak tekintik, és meg kell őrizni (lásd a C.3.1. és C.3.2. szakaszt).
<i>Megjegyzés: csillag (*) jelöli azokat a nélkülözhetetlen dokumentumokat, amelyeknek általában a vizsgálat megkezdése előtt rendelkezésre kell állniuk (lásd a C.2.5. szakaszt).</i>
A vizsgálók kézikönyve frissítései, vagy alapvető termékismertető (pl. alkalmazási előírás, betegtájékoztató vagy címkeszöveg) *
Aláírt vizsgálati terv* és a vizsgálat során történt későbbi módosításai
Az Intézményi Felülvizsgáló Testület (IFT) / Független Etikai Bizottság (FEB) dátummal ellátott és dokumentált jóváhagyása / kedvező véleménye*
Az IFT/FEB összetétele*
A felügyeleti hatóság(ok) engedélye, jóváhagyása és/vagy értesítése a vizsgálati tervről* és annak a vizsgálat során történő későbbi módosításairól (amennyiben szükséges)
Kitöltött, aláírt és keltezett beleegyező nyilatkozat
A részt vevő személyek azonosító kódjainak kitöltött listája és a részt vevő személyek bevonását rögzítő napló
– Az észlelő vizsgáló által a megbízónak küldött értesítés súlyos nemkívánatos eseményekről (SAE) és az ezzel összefüggő jelentések, amennyiben szükséges – A megbízó és/vagy a vizsgálatvezető által a felügyeleti hatóság(ok)nak és az IFT(k)-nek/FEB(ek)-nek küldött értesítés feltételezett, nem várt súlyos mellékhatásokról (SUSAR) és egyéb biztonságossági információkról, amennyiben szükséges – A vizsgálatvezetők megbízó általi értesítése a biztonságossági információkról, amennyiben szükséges
Az IFT-nek/FEB-nek és a felügyeleti hatóság(ok)nak küldött időközi és éves jelentések (amennyiben szükséges)
A forrásdokumentumok
Az adatok és a vonatkozó metaadatok (beleértve az adathelyesbítések dokumentációját) az adatgyűjtő eszközökben.
Végző jelentés az IFT/FEB és a felügyeleti hatóság(ok) számára, amennyiben szükséges
Időközi (adott esetben) és végleges klinikai vizsgálati jelentések

Nélkülözhetetlen Dokumentumok Táblázat Ha ilyen vizsgálati dokumentumok készültek, azokat nélkülözhetetlen fontosságúnak tekintik, és meg kell őrizni (lásd a C3.1. és C3.2. szakaszt). <i>Megjegyzés: csillag (*) jelöli azokat a nélkülözhetetlen dokumentumokat, amelyeknek általában a vizsgálat megkezdése előtt rendelkezésre kell állniuk (lásd a C.2.5. szakaszt).</i>
A vizsgálatvezető és/vagy az IFT/FEB rendelkezésére bocsátott adatgyűjtési eszközök mintája (pl. esetjelentési űrlapok [CRFs], naplók, eredményértékelések, beleértve a betegek által jelentett eredményeket is) *
Minta a vizsgálatban résztvevő személyeknek adott tájékoztató anyagokból* - Tájékozott beleegyezési anyagok (az összes szükséges fordítással együtt) - Minden egyéb írásos információ (pl. vizsgálati készítmény vagy eszköz használati utasítása) - A részt vevő személyek toborzására használt hirdetés
Megállapodás a felek között a tárgyalás pénzügyi vonatkozásairól*
A biztosítással kapcsolatos nyilatkozat*
Az érintett felek között aláírt megállapodások*, pl.: - a vizsgálatvezető/intézmény és a megbízó között - a vizsgálatvezető/intézmény és a szolgáltatók között - a megbízó és a szolgáltatók között - a megbízó és a független adatfigyelő bizottság (IDMC) / bíráló bizottság tagjai között
A vizsgálatokkal kapcsolatos fontos tevékenységeket végző szolgáltatók kiválasztásának, értékelésének* és felügyeletének dokumentálása
A vizsgálat lefolytatásában részt vevő vizsgálatvezető(k) és társvizsgáló(k) szakképzettségét igazoló megfelelő dokumentumok (pl. önéletrajz) *
Vizsgálatspecifikus képzési nyilvántartások*
A vizsgálattal kapcsolatos tevékenységek vizsgálatvezető általi átruházásának dokumentálása*
Aláírási lap, amely az aláírásokat és a monogramokat dokumentálja, kivéve, ha csak elektronikus aláírásokat használnak (a vizsgálatvezető és a vizsgálatvezető által delegált személyek esetében) * (a fenti átruházási dokumentációval kombinálható)
A vizsgálati tervben szereplő orvosi / laboratóriumi / műszaki eljárás(ok) és/vagy vizsgálat(ok) normál értéke(i) / normálérték-tartománya(i)*

Nélkülözhetetlen Dokumentumok Táblázat
Ha ilyen vizsgálati dokumentumok készültek, azokat nélkülözhetetlen fontosságúnak tekintik, és meg kell őrizni (lásd a C3.1. és C3.2. szakaszt).
<i>Megjegyzés: csillag (*) jelöli azokat a nélkülözhetetlen dokumentumokat, amelyeknek általában a vizsgálat megkezdése előtt rendelkezésre kell állniuk (lásd a C.2.5. szakaszt).</i>
Tanúsítás, akkreditáció vagy egyéb dokumentáció, beleértve a validálást (amennyiben szükséges) a vizsgálati eljárás során alkalmazott orvosi / laboratóriumi / műszaki eljárások / vizsgálatok alkalmasságának megerősítésére*
A testnedvek/szövetminták gyűjtésének, feldolgozásának és szállításának dokumentálása
A testnedvek/szövetminták tárolási körülményeinek dokumentálása
A vizsgálat végén megőrzött testnedvek/szövetminták nyilvántartása
A vizsgálati készítményt tartalmazó csomagolóeszköz(ök) címkéjének mintája
A vizsgálati készítmény(ek) és a vizsgálattal kapcsolatos anyagok kezelésére vonatkozó utasítások (ha nem szerepelnek a vizsgálati tervben vagy a vizsgálók kézikönyvében), például gyógyszertári kézikönyv*
A vizsgálati készítmény(ek) és a vizsgálattal kapcsolatos anyagok szállítási nyilvántartása*
A szállított vizsgálati készítmény(ek) analitikai bizonylata(i)*
A vizsgálati készítmény(ek) elszámolása a vizsgálóhelyen
A vizsgálati készítmény tárolási körülményeinek dokumentálása, a szállítás során is
A vizsgálati készítmény vizsgálóhelyen történő újra címkézésének nyilvántartása
A vizsgálati készítmény megsemmisítésének vagy alternatív ártalmatlanításának dokumentálása
A vak vizsgálat vészhelyzeti dekódolási eljárásai*
Randomizálási törzslista*
A fontos vizsgálatspecifikus rendszerek használati utasításai (pl. interaktív válaszadási technológiák [IRT] felhasználói kézikönyve, elektronikus CRF [eCRF] kézikönyv) *
A fontos vizsgálati tevékenységekhez használt berendezések rendeltetésüknek való megfelelését (pl. karbantartás és kalibrálás) igazoló dokumentumok*

Nélkülözhetetlen Dokumentumok Táblázat
Ha ilyen vizsgálati dokumentumok készültek, azokat nélkülözhetetlen fontosságúnak tekintik, és meg kell őrizni (lásd a C3.1. és C3.2. szakaszt).
<i>Megjegyzés: csillag (*) jelöli azokat a nélkülözhetetlen dokumentumokat, amelyeknek általában a vizsgálat megkezdése előtt rendelkezésre kell állniuk (lásd a C.2.5. szakaszt).</i>
A kezelési csoportokba sorolás és a dekódolás dokumentálása
A kezelést befejezett részt vevő személyek szűrési naplója
Helyszíni monitori jelentések (beleértve a vizsgálóhely kiválasztásáról*, a vizsgálóhely megnyitásáról*, a rutin ellenőrzésekről és a vizsgálóhely lezárásáról készült jelentést)
Központosított monitori jelentések
A nem megfelelésről szóló feljegyzések és jelentések, beleértve a vizsgálati tervtől való eltéréseket, valamint a javító-megelőző intézkedéseket
A vonatkozó kommunikáció és értekezletek dokumentálása
Audit bizonylat
Az adatok elemzés céljából történő véglegesítésére vonatkozó dokumentáció (pl. lekérdezések [query] megoldása, SAE-egyeztetés, minőségellenőrzési jelentések, kódolás befejezése, kimenő adatkészletek)
A vizsgálat-specifikus számítógépes rendszer validálásának dokumentációja (pl. specifikációk, tesztelés, validálási jelentés, változásellenőrzés) *
A vizsgálatban használt, nem vizsgálat-specifikus számítógépes rendszerek (pl. klinikai gyakorlatban használt számítógépes rendszerek) a vizsgálat céljainak való megfelelése értékelésére vonatkozó dokumentáció*
A statisztikai megfontolásokkal és elemzéssel kapcsolatos dokumentáció (pl. mintaméret-számítások*, elemzési készletekre vonatkozó döntések, elemzési adatkészletek, elemzési programok, minőségellenőrzési nyilvántartások és eredmények)
Vizsgálat-specifikus tervek (pl. kockázatkezelés*, monitorozás*, biztonságosság*, adatkezelés*, adatok validálása* és statisztikai elemzés) és eljárások
Eljárások*, az értekezletek jegyzőkönyvei és az IDMC/bírálbizottság(ok) elé terjesztett beadványok

MEGHATÁROZÁSOK

Nemkívánatos eseményekhez és nemkívánatos gyógyszerhatásokhoz kapcsolódó meghatározások.

Nemkívánatos esemény (Adverse Event, AE): bármilyen kedvezőtlen orvosi esemény a vizsgálati készítményt alkalmazó vizsgálati résztvevőnél. A nemkívánatos eseménynek nem feltétlenül van ok-okozati összefüggése a kezeléssel.

Nemkívánatos gyógyszerhatás (Adverse Drug Reaction, ADR)

- Egy új vizsgálati készítménnyel vagy annak új felhasználási módjaival kapcsolatos, jóváhagyás előtti klinikai tapasztalatok (különösen, mivel a terápiás dózis(ok) esetleg nem megállapíthatók): kedvezőtlen és nem kívánt válaszreakciók, például a gyógyszer bármely adagjával kapcsolatos jel (pl. laboratóriumi eredmények), tünet vagy betegség, amennyiben a gyógyszer és a nemkívánatos esemény közötti ok-okozati összefüggés észszerű lehetőség. A nemkívánatos gyógyszerhatás vizsgálati készítménnyel való összefüggésével kapcsolatos bizonyosság szintje változó. Ha nagyfokú bizonyossággal feltételezhető, hogy az ADR gyógyszerrel kapcsolatos, azt fel kell tüntetni a biztonságossági referenciatájékoztatóban (RSI) és/vagy a vizsgáló részére összeállított ismertetőben (VK).
- Már forgalmazott gyógyszerek esetében: káros és nem szándékosan előidézett gyógyszerválasz, amely egy betegség megelőzésére, diagnózisára, kezelésére vagy az élettani funkciók módosítására használt szokásos gyógyszeradag alkalmazásakor lép fel.

(Lásd: ICH E2A Clinical Safety Data Management: Fogalommeghatározások és szabványok a gyorsított jelentéstételhez.)

Súlyos nemkívánatos esemény (Serious Adverse Event, SAE): bármilyen kedvezőtlen orvosi esemény, amely bármely dózis mellett súlyosnak minősül, ha:

- halált okoz,
- az életet veszélyezteti,
- kórházi bentfekvéses kezelést tesz szükségessé, vagy a már folyamatban levő kórházi bentfekvés meghosszabbodásához vezet,
- tartós vagy jelentős fogyatékosságot/rokkantságot eredményez,
- veleszületett rendellenességet/születési rendellenességet okoz.

(lásd ICH E2A)

Általában súlyosnak kell tekinteni azokat a fontos orvosi eseményeket, amelyek ugyan nem feltétlenül azonnal életveszélyesek, illetve nem vezetnek halálhoz vagy kórházi kezeléshez, de amelyek veszélyeztethetik a résztvevőt, vagy amelyek beavatkozást tehetnek szükségessé a súlyos kimenetek megelőzése érdekében (lásd ICH E2A és E19).

Feltételezett, nem várt súlyos mellékhatás (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR): olyan mellékhatás, amely megfelel három kritériumnak: feltételezett, nem várt és súlyos.

- Feltételezett: észszerű lehetőség van arra, hogy a gyógyszer okozta a mellékhatást.
- Váratlan: olyan mellékhatás, amelynek jellege vagy súlyossága nem felel meg az

alkalmazandó terméktájékoztatónak (pl. vizsgálói ismertető (IB) vagy az alkalmazandó szabályozási követelményeknek megfelelő alternatív dokumentumok; lásd az **RSI-t**).

- Súlyos: lásd fentebb a **SAE-t**.

Megállapodás

A tevékenységek átruházására vagy átadására, terjesztésére és/vagy megosztására, valamint adott esetben a pénzügyi kérdésekre vonatkozó, két vagy több fél közötti megállapodások részleteit leíró dokumentum vagy dokumentumok. Ez akár szerződés formájában is megvalósulhat. A jegyzőkönyv a megállapodás alapjául szolgálhat.

Vonatkozó hatósági előírás(ok) (Applicable Regulatory Requirement(s))

A vizsgálati készítményekkel végzett klinikai vizsgálatok lefolytatására vonatkozó törvény(ek) és rendelet(ek).

Hozzájárulás

Kiskorú személy igenlő beleegyezése a klinikai vizsgálatban való részvételhez. Az egyetértés vagy egyet nem értés kifejezésének hiánya nem értelmezhető beleegyezésként.

Audit

A megbízó, a szolgáltató (beleértve a szerződéses kutatási szervezetet is), vagy az intézmény által végzett, a vizsgálattal kapcsolatos tevékenységek és nyilvántartások szisztematikus és független vizsgálata annak megállapítása érdekében, hogy az értékelt, vizsgálattal kapcsolatos tevékenységeket elvégezték-e, és az adatokat a vizsgálati tervnek, az alkalmazandó szabványművelési eljárásoknak (SOP), a helyes klinikai gyakorlatnak (GCP) és a vonatkozó hatósági előírás(ok)nak megfelelően rögzítették, elemezték és pontosan jelentették-e.

Ellenőrzési bizonylat (Audit Certificate)

Az ellenőrzést végző személy (auditor) által tett nyilatkozat annak megerősítésére, hogy az ellenőrzés megtörtént.

Ellenőrzési jelentés (Audit Report)

Az ellenőrzés lefolytatását és eredményét leíró feljegyzés.

Eseménynapló (Audit Trail)

Metaadatrekordok, amelyek lehetővé teszik az események lefolyásának megfelelő értékelését azáltal, hogy rögzítik az információkkal és adatgyűjtéssel, valamint adott esetben a számítógépes rendszerekben végzett tevékenységekkel kapcsolatban végzett (kézi vagy automatizált) tevékenységek részleteit. Az eseménynaplónak (audit trail-nek) tartalmaznia kell az összes tevékenységet, az első adatbevitelt és az adatmezők vagy rekordok változásait, továbbá azt, hogy ki, mikor és adott esetben miért változtatott. A számítógépes rendszerekben az eseménynaplónak (audit trail-nek) biztonságosnak, számítógéppel generáltnak és időbélyegzővel ellátottnak kell lennie.

Vak technika (Blinding/masking)

Olyan eljárás, melynek következtében a vizsgálat egy vagy több résztvevője nem ismeri a kezelés kiosztását. Egyszeresen vak vizsgálat esetén a résztvevő személy(ek) nem tud(nak) a kezelésről, kétszeresen vak vizsgálat esetén a résztvevő személy(ek), a vizsgálatvezető és társvizsgálók, valamint adott esetben a vizsgálóhely más személyzete vagy a megbízó személyzete sem ismerik a kezelés kiosztását.

Esetjelentési formanyomtatvány (Case Report Form, CRF)

Adatgyűjtő eszköz, célja a vizsgálati tervben előírt információk rögzítése, amelyeket a vizsgálatvezetőnek jelentenie kell a megbízónak a vizsgálat minden egyes résztvevőjéről (lásd az Adatgyűjtő eszközt).

Hiteles másolat (Certified Copy)

Az eredeti feljegyzés olyan másolata (függetlenül a felhasznált adathordozó típusától), amelyről igazolták (pl. dátummal ellátott aláírással vagy validált eljárás útján történő létrehozással), hogy ugyanazokat az információkat tartalmazza, mint az eredeti, beleértve adott esetben a vonatkozó metaadatokat is.

Klinikai vizsgálat (Clinical Trial)

A vizsgálati készítmény(ek) klinikai, farmakológiai és/vagy egyéb farmakodinámiás hatásainak feltárására vagy igazolására irányuló, embereken végzett beavatkozással járó vizsgálat; és/vagy a vizsgálati készítmény(ek) mellékhatásainak azonosítása; és/vagy a vizsgálati készítmény(ek) felszívódásának, eloszlásának, metabolizmusának és kiválasztásának vizsgálata a biztonságosság és/vagy hatásosság megállapítása céljából.

Klinikai vizsgálati jelentés (Clinical Trial / Study Report, CSR)

Bármely vizsgálati készítmény emberen végzett vizsgálatának dokumentált leírása, amelyben a klinikai és statisztikai leírást, prezentációkat és elemzéseket teljes mértékben egyetlen jelentésbe foglalják (lásd: ICH E3 A klinikai vizsgálati jelentések szerkezete és tartalma).

Összehasonlító készítmény (Comparator)

Egy klinikai vizsgálatban referenciaként használt vizsgálati vagy engedélyezett gyógyszer (azaz aktív kontroll), placebo vagy standard ellátás.

Előírások betartása, a klinikai vizsgálat vonatkozásában (Compliance; in relation to trials)

A vizsgálatkal kapcsolatos követelmények, a GCP-követelmények és a vonatkozó hatósági előírások betartása.

Titkosság (Confidentiality)

A megbízó védett információinak, illetve a résztvevők személyazonosságának vagy bizalmas információinak nem felhatalmazott személyek számára történő felfedésének megakadályozása.

Koordináló vizsgáló (Coordinating Investigator)

A multicentrikus vizsgálatban részt vevő, különböző vizsgálati helyszíneken dolgozó vizsgálatvezetők koordinálásáért felelős vizsgáló.

Számítógépes rendszerek validálása (Computerised Systems Validation)

Olyan eljárás, amely megállapítja és dokumentálja, hogy egy számítógépes rendszer meghatározott követelményei következetesen teljesíthetők a tervezéstől a rendszer leszereléséig vagy egy új rendszerre való átállásig. A validálás végrehajtásának olyan kockázatértékelésen kell alapulnia, amely figyelembe veszi a rendszer tervezett felhasználását, valamint azt, hogy a rendszer milyen hatással lehet a vizsgálatban résztvevők védelmére és a vizsgálati eredmények megbízhatóságára.

Szerződéses kutatási szervezet (Contract Research Organisation, CRO)

Lásd a **Szolgáltatót**.

Adatgyűjtő eszköz (Data Acquisition Tool, DAT)

Papíralapú vagy elektronikus eszköz, amelyet arra terveztek, hogy a klinikai vizsgálatban a vizsgálati tervnek megfelelően adatokat és kapcsolódó metaadatokat gyűjtsön az adatszolgáltatótól, és az adatokat jelentse a megbízónak.

Az adatkibocsátó lehet egy ember (pl. a résztvevő vagy a vizsgálati személyzet tagja), egy gép (pl. viselhető eszközök és érzékelők), vagy egy számítógépes rendszer, amelyről az adatok elektronikus átvitele az egyik rendszerből a másikba megtörtént (pl. adatok kinyerése egy elektronikus egészségügyi nyilvántartásból vagy laboratóriumi rendszerből).

A DAT-ok közé tartoznak többek között a CRF-ek, az interaktív válaszadási technológiák (IRT), a klinikai eredményértékelések (COA), beleértve a betegek által jelentett eredményeket (PRO) és a viselhető eszközöket, függetlenül az alkalmazott adathordozótól.

Az adatok sértetlensége (Data Integrity)

Az adatok sértetlensége azt jelenti, hogy az adatok milyen mértékben felelnek meg az olyan kulcsfontosságú kritériumoknak, mint a hozzárendelhetőség, olvashatóság, egyidejűség, eredetiség, pontosság, teljesség, biztonság és megbízhatóság, azaz, hogy az adatok megfeleljenek a célnak.

Közvetlen hozzáférés (Direct Access)

A klinikai vizsgálat értékeléséhez fontos bármely feljegyzés vagy jelentés megvizsgálásának, elemzésének, hitelesítésének és lemásolásának lehetősége. A közvetlen hozzáféréssel rendelkező feleknek (pl. hazai és külföldi felügyeleti hatóságok, a megbízó monitora és auditora) az érvényes törvényi követelmények határain belül minden észszerű óvintézkedést meg kell tenniük a résztvevők személyazonosságának, adatainak és a megbízó tulajdonában lévő védett információk bizalmas kezelése érdekében.

Nélkülözhetetlen feljegyzések (Essential Records)

A nélkülözhetetlen feljegyzések a klinikai vizsgálathoz kapcsolódó dokumentumok és adatok (és releváns metaadatok) bármilyen formátumban, amelyek megkönnyítik a vizsgálat folyamatos irányítását, és együttesen lehetővé teszik az alkalmazott módszerek, a vizsgálatot befolyásoló tényezők és a vizsgálati eljárás során az előállított vizsgálati eredmények megbízhatóságának meghatározása érdekében hozott intézkedések értékelését, valamint annak ellenőrzését, hogy a vizsgálatot a helyes klinikai gyakorlattal és a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban végezték-e (lásd a C. függelék).

Helyes klinikai gyakorlat (Good Clinical Practice, GCP)

A klinikai vizsgálatok tervezésére, kezdeményezésére, elvégzésére, nyilvántartására, felügyeletére, értékelésére, elemzésére és jelentésére vonatkozó szabvány, amely biztosítja az adatok és a jelentett eredmények megbízhatóságát, valamint a vizsgálatban résztvevők jogainak, biztonságának és jóllétének védelmét.

Pártatlan tanú (Impartial Witness)

Olyan, a vizsgálatról független személy, akit a vizsgálatban érdekelt személyek nem tudnak tisztességtelenül befolyásolni, és aki részt vesz a tájékozott beleegyező nyilatkozat megszerzésére irányuló folyamatban, valamint felolvassa a tájékozott beleegyező nyilatkozatot – és a résztvevőnek és/vagy a törvényes képviselőjének nyújtott bármely más írásos információt –, ha sem a résztvevő, sem a résztvevő törvényes képviselője nem tudja elolvasni ezeket.

Független Adatfelügyeleti Bizottság (Independent Data Monitoring Committee, IDMC)

Egy független adatfigyelő bizottság (pl. adatbiztonsági monitoring bizottság), amelyet a megbízó hozhat létre, hogy rendszeres időközönként értékelje a klinikai vizsgálat előrehaladását, a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatokat, és javasolja a megbízónak a vizsgálat folytatását, módosítását vagy leállítását.

Tájékozott beleegyezés (Informed Consent)

Olyan eljárás, amelynek során a részt vevő személy vagy törvényes képviselője önkéntesen megerősíti, hogy kész részt venni a vizsgálatban, miután tájékoztatást kapott, és lehetőséget kapott arra, hogy megvitassa a vizsgálat valamennyi olyan szempontját, amely befolyásolhatja a résztvevő részvételi döntését. Az információnyújtás és a vizsgálatról szóló megbeszélés során különböző módszerek alkalmazhatók. Ez magában foglalhatja például különböző formátumú szövegek, képek és videók biztosítását, valamint telefon- vagy videokonferencia használatát a vizsgálóhely munkatársaival. A tájékozott beleegyező nyilatkozatot írásos (papíralapú vagy elektronikus), aláírt és dátummal ellátott, tájékozott beleegyező nyilatkozattal kell dokumentálni. Adott esetben mérlegelhető a hozzájárulás távolról történő megszerzése.

Helyszíni szemle / inspekció (Inspection)

Az illetékes felügyeleti hatóság(ok) által a dokumentumok, létesítmények, feljegyzések és bármely más, a hatóság(ok) által a klinikai vizsgálathoz kapcsolódónak ítélt, a vizsgálóhelyen, a megbízó és/vagy a szolgáltató (beleértve a CRO-t is) létesítményeiben vagy a felügyeleti hatóság(ok) által megfelelőnek ítélt más létesítményekben hozzáférhető dokumentumok, létesítmények, feljegyzések és egyéb erőforrások hivatalos felülvizsgálatának elvégzése. Az

ellenőrzés egyes elemei távolról is elvégezhetők.

Intézmény

Bármely olyan állami- vagy magánszervezet vagy ügynökség, illetve orvosi vagy fogorvosi szervezet, amelynek hatáskörében klinikai vizsgálatokat végeznek.

Intézményi Felülvizsgáló Testület, IFT (Institutional Review Board, IRB) / Független Etikai Bizottság, FEB (Independent Ethics Committee, IEC)

Egészségügyi szakemberekből és nem egészségügyi tagokból álló független testület (felülvizsgáló testület vagy bizottság, intézményi, regionális, nemzeti vagy szupranacionális), amelynek feladata a vizsgálatban részt vevő személyek jogainak, biztonságának és jóllétének védelme, valamint e védelem nyilvános biztosítása – többek között a vizsgálati tervnek, a vizsgálatvezető(k) alkalmasságának, a létesítményeknek, valamint a vizsgálatban részt vevő személyek tájékozott beleegyezésének megszerzése és dokumentálása során alkalmazandó módszereknek és anyagoknak a felülvizsgálatával és jóváhagyásával / kedvező vélemény adásával. Az IFT-kre/ FEB-ekre vonatkozó jogállás, összetétel, funkció, műveletek és szabályozási követelmények országonként eltérőek lehetnek, de lehetővé kell tenniük az IFT/FEB számára, hogy a GCP-vel összhangban járjon el az ezen irányelvben leírtak szerint.

Időközi klinikai vizsgálati / kutatási jelentés (Interim Clinical Trial / Study Report)

A közbenső eredményekről és azok értékeléséről szóló jelentés, amely a vizsgálat során elvégzett elemzéseken alapul.

Vizsgálati készítmény

Az aktív hatóanyag vagy a placebo gyógyszerformája, amelyet egy klinikai vizsgálatban vizsgálnak vagy összehasonlításra használnak. A fogalomba beletartoznak azon forgalombahozatali engedéllyel rendelkező készítmények is, amelyeket a jóváhagyottól eltérő gyógyszerformában használnak vagy állítanak elő (formulálják vagy csomagolják), vagy ha nem jóváhagyott javallatra használják, vagy ha a jóváhagyott alkalmazásról további információ szerzésére használják. A vizsgálati készítményeket a gyógyszerek, gyógyszerkészítmények, vakcinák és biológiai készítmények szinonimáinak kell tekinteni.

Vizsgáló/vizsgálatvezető (Investigator)

A klinikai vizsgálat elvégzéséért felelős személy, beleértve azokat a résztvevőket is, akikért a vizsgálat lefolytatása során felelősséggel tartozik. Ha a vizsgálatot több személyből álló munkacsoport végzi, a csoport felelős vezetője a vizsgálatvezető. Amennyiben ebben az iránymutatásban egy vizsgálóra/intézményre hivatkoznak, az leírja azokat az elvárásokat, amelyek egyes régiókban a vizsgálóra és/vagy az intézményre vonatkozhatnak. Amennyiben a vonatkozó hatósági előírások előírják, a „vizsgáló” alatt „vizsgáló és/vagy az intézmény” értendő.

Vizsgálók kézikönyve (Investigator's Brochure, IB)

A vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozó azon klinikai és nem-klinikai adatok gyűjteménye, amelyek lényegesek a vizsgálati készítmény(ek) humán résztvevők körében végzett vizsgálata szempontjából (lásd az A. függelék).

Vizsgálóhely (Trial Site)

Az(ok) a hely(ek), ahol a vizsgálattal kapcsolatos tevékenységeket a vizsgálatvezető/intézmény felügyelete alatt végzik és/vagy koordinálják.

Törvényes képviselő (Legally Acceptable Representative)

Olyan magánszemély, jogi személy vagy testület, aki/amely a hatályos jogszabályok szerint jogosult egy leendő résztvevő személy nevében, annak klinikai vizsgálati részvétele tekintetében beleegyező nyilatkozatot tenni. Amennyiben egy törvényes képviselő hozzájárulását adja egy leendő résztvevő nevében, a hozzájárulási eljárással (és adott esetben az újbóli hozzájárulással) kapcsolatos tevékenységek, valamint adott esetben a hozzájárulás visszavonásával kapcsolatos, ezen iránymutatásban leírt tevékenységek alkalmazandók a résztvevő törvényes képviselőjére.

Metaadatok (Metadata)

Egy adott adatelem megértéséhez szükséges háttér-információk. A metaadatok strukturált információk, amelyek leírják, megmagyarázzák vagy más módon megkönnyítik az adatok lekérését, felhasználását vagy kezelését. Ezen iránymutatás alkalmazásában a releváns metaadatok azok, amelyek a vizsgálati eljárás megfelelő értékeléséhez szükségesek.

Monitorozás (Monitoring)

A klinikai vizsgálat menetének követése, és annak biztosítása, hogy a vizsgálat végzése, dokumentálása és jelentése a vizsgálati terv, a szabványművelési előírások, a Helyes Klinikai Gyakorlat és a vonatkozó hatósági előírások szerint történik.

Monitorozási terv (Monitoring Plan)

A vizsgálat nyomon követésére vonatkozó stratégiát, módszereket, felelősségi köröket és követelményeket leíró dokumentum.

Monitori jelentés (Monitoring Report)

A helyszíni és/vagy központosított monitori tevékenységeket követő írásos jelentés.

Multicentrikus vizsgálat (Multicentre Trial)

Egyetlen vizsgálati terv szerint, de egynél több vizsgálóhelyen végzett klinikai vizsgálat.

Nem-klinikai vizsgálat (Nonclinical Study)

Orvosbiológiai vizsgálat, melyet nem emberen végeznek.

A vizsgálati terv (Protocol)

Dokumentum, mely leírja a vizsgálat tárgyát (tárgyait), elrendezését, módszertanát, statisztikai tervét és szervezését. A vizsgálati terv rendszerint tartalmazza a vizsgálat háttérét és elvégzésének indoklását, ezen adatokat azonban tartalmazhatja más dokumentum is, melyre a vizsgálati terv hivatkozik. Az ICH GCP-irányelvekben a vizsgálati terv kifejezés mindig együttesen jelenti a vizsgálati tervet és annak módosításait.

A vizsgálati terv módosítása (Protocol Amendment)

A vizsgálati terv írásbeli megváltoztatása.

Minőségbiztosítás (Quality Assurance, QA)

Mindazok a tervezett és szisztematikus intézkedések, amelyek biztosítják, hogy a vizsgálatot a GCP-nek és a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően végezzék el, az adatokat a GCP-nek és a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően állítsák elő, rögzítsék és jelentsék.

Minőségellenőrzés (Quality Control, QC)

A vizsgálati tevékenységekkel kapcsolatos minőségi követelmények teljesülésének ellenőrzésére alkalmazott operatív technikák és tevékenységek.

Randomizálás (Randomisation)

Klinikai vizsgálatba bevont személyek véletlenszerű elosztása kezelési és kontrol csoportokba. A módszer célja a torzítás és befolyásolhatóság (bias) csökkentése.

Referencia biztonsági információk (Reference Safety Information, RSI)

Azoknak a gyógyszer mellékhatásoknak az összesített listáját tartalmazza, amelyek a klinikai vizsgálat résztvevőinek adott vizsgálati készítmény esetében várhatók. Az RSI szerepel a vizsgálók kézikönyvében vagy a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelő alternatív dokumentumokban. Az RSI-vel kapcsolatos további információkért lásd: ICH E2F Development Safety Update Report.

Felügyeleti hatóságok (Regulatory Authorities)

Szabályozási hatáskörrel rendelkező testületek, beleértve a benyújtott vizsgálati terveket és klinikai adatokat felülvizsgáló, valamint az inspekciót végző hatóságokat. Ezeket a testületeket egyes esetekben illetékes hatóságoknak is nevezik.

Szolgáltató (Service Provider)

A megbízó vagy a vizsgálatvezető által a vizsgálattal kapcsolatos tevékenységek elvégzéséhez igénybe vett szolgáltatást nyújtó (kereskedelmi, tudományos vagy egyéb) személy vagy szervezet.

Aláírás (Signature)

A vonatkozó hatósági előírásokkal és/vagy gyakorlattal összhangban egy magánszemély által végrehajtott, elfogadott vagy engedélyezett egyedi jel, szimbólum vagy bejegyzés, amely kifejezi az akaratot, és lehetővé teszi az aláíró hitelesítését (azaz nagyfokú bizonyosságot nyújt arról, hogy az állítólagos aláíró aláírta a bejegyzést). Az aláírás lehet fizikai vagy elektronikus.

Forrásdokumentumok (Source Records)

Eredeti dokumentumok vagy adatok (beleértve a vonatkozó metaadatokat is), vagy az eredeti dokumentumok vagy adatok hiteles másolatai, függetlenül az alkalmazott adathordozótól. Ide

tartozhatnak a vizsgálatban résztvevők orvosi/egészségügyi nyilvántartásai, jegyzetei, diagramjai; a vizsgálatban résztvevők által szolgáltatott/bevitt adatok (pl. a betegek által jelentett elektronikus eredmények [ePRO]); az egészségügyi szakembereknek a klinikai vizsgálatban részt vevő gyógyszerárakból, laboratóriumokból és egyéb létesítményekből származó nyilvántartásai; valamint az automatizált eszközökből, például viselhető eszközökből és érzékelőkből származó adatok.

Megbízó (Sponsor)

A klinikai vizsgálat kezdeményezéséért, irányításáért és finanszírozásának megszervezéséért felelős személy, vállalat, intézmény vagy szervezet. A klinikai vizsgálatnak egy vagy több megbízója is lehet, amennyiben ezt a szabályozási követelmények lehetővé teszik. Minden szponzor felelős az ebben az iránymutatásban meghatározott szponzori feladatokért. Az alkalmazandó szabályozási követelményekkel összhangban a megbízók dokumentált megállapodásban dönthetnek a felelősségi körükről. Amennyiben a dokumentált megállapodás nem határozza meg, hogy egy adott felelősséget melyik megbízónak kell viselnie, ez a felelősség az összes megbízót terheli.

Megbízó-vizsgálatvezető (Sponsor-Investigator)

Olyan személy, aki egyedül vagy másokkal kezdeményezi és lebonyolítja a klinikai vizsgálatot, és akinek közvetlen irányítása alatt a vizsgálati készítményt a résztvevőnek beadják, kiadják vagy a résztvevő használja. A fogalom nem foglalja magában a magánszemélyektől eltérő személyeket (pl. nem foglalja magában a társaságokat vagy ügynökségeket). A megbízó-vizsgálatvezető kötelezettségei magukban foglalják mind a megbízó, mind a vizsgálatvezető kötelezettségeit.

Szabványműveleti előírások (Standard Operating Procedures, SOPs)

Részletes, dokumentált utasítások egy adott tevékenység egységes végrehajtásának elérésére.

Társvizsgáló (Subinvestigator)

A klinikai vizsgálatot végző munkacsoport egy tagja, akit a vizsgálat helyszínén a vizsgálatvezető jelöl ki a klinikai vizsgálatmal kapcsolatos fontos tevékenységek elvégzésére és/vagy fontos döntések meghozatalára, és akinek tevékenységét a vizsgálatvezető felügyeli (pl. munkatársak, rezidensek, kutatók).

A vizsgálatban részt vevő személy (Trial Participant)

Klinikai vizsgálatban akár a vizsgálati készítmény(ek)e)t kapó, akár kontrollként részt vevő személy. Ebben az iránymutatásban a vizsgálat résztvevője és a résztvevő felváltva használható.

A vizsgálatban résztvevő azonosító kódja (Trial Participant Identification Code)

A vizsgálat minden egyes résztvevőjéhez hozzárendelt egyedi azonosító, amely védi a résztvevő személyazonosságát, és amelyet a résztvevő neve helyett használnak, amikor a vizsgálatvezető nemkívánatos eseményeket és/vagy a vizsgálatmal kapcsolatos egyéb adatokat jelent be.

Sérülékeny részt vevő személyek

Azok a személyek, akiknek a klinikai vizsgálatban való önkéntes részvételre való hajlandóságát méltánytalanul befolyásolhatják a részvételhez kapcsolódó elvárások, vagy a részvétel megtagadása esetén a hierarchiában náluk magasabban elhelyezkedőktől várható megtorlás, függetlenül attól, hogy ez indokolt-e vagy sem. Ilyenek például a hierarchikus felépítésű csoportok tagjai, például az orvos-, gyógyszerész-, fogorvoshallgatók és tanulónővérek, a kórházi és laboratóriumi beosztott személyzet, a gyógyszeripar alkalmazottai, a fegyveres erők tagjai és a fogva tartott személyek. Az egyéb kiszolgáltatott résztvevők közé tartozhatnak az ápolási otthonokban élő személyek, a munkanélküliek, a szegények, a vészhelyzetben lévő betegek, az etnikai kisebbségi csoportok, a hajléktalanok, a nomádok, a menekültek, a kiskorúak és az önkéntes beleegyezés megadására képtelen személyek.