

20090621052

## МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО

Врз основа на член 49 став 4 од Законот за лековите и медицинските помагала („Службен весник на Република Македонија“ бр. 106/07), министерот за здравство донесе

### УПАТСТВО ЗА НАЧЕЛАТА НА ДОБРАТА КЛИНИЧКА ПРАКСА

#### Член 1

Со ова упатство се пропишуваат начелата на добрата клиничка пракса во клиничките испитувања.

#### Член 2

Начелата на добрата клиничка пракса ги опфаќа:

- меѓународните етички и научни стандарди за квалитет во планирањето, спроведувањето, следењето и известувањето за клиничките испитувања кои се спроведуваат на луѓе;
- составот, задачите и работите кои ги врши комисијата за клинички испитувања;
- работите кои ги презема испитувачот при клиничкото испитување;
- работите кои ги презема подносителот на барањето за клиничкото испитување;
- планот на клиничкото испитување и неговите промени и додатоци;
- брошурата за испитувачот и
- основните документи за спроведување на клиничкото испитување.

#### Член 3

Начелата на добрата клиничка пракса се дадени во Прилог бр.1 кој е составен дел на ова упатство.

#### Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 15-4273/1  
13 мај 2009 година  
Скопје

Министер,  
д-р **Бујар Османи**, с.р.

### Прилог бр.1

## НАЧЕЛА НА ДОБРАТА КЛИНИЧКА ПРАКСА

### ВОВЕД

Начелата на Добрата клиничка пракса ги опфаќа меѓународните етички и научни стандарди за квалитет во планирањето, спроведувањето, следењето и известувањето за клиничките испитувања кои се спроведуваат на луѓе. Придржувањето на овие стандарди овозможува јавна заштита на правата, сигурноста и најдобриот интерес за испитаниците во согласност со начелата чиј извор е во Хелсиншката декларација, како и дека податоци добиени со клиничкото испитување се веродостојни. Целта на овие ИСН водичи за добра

клиничка пракса е да осигураат единствен стандард за Европската унија (ЕУ), Јапонија и Соединетите Американски Држави за да се олесни меѓусебното прифаќање на клиничките податоци од страна на надлежните тела на овие земји.

Насоките се изградени имајќи ги во предвид важечките добри клинички практики на Европската унија, Јапонија и Соединетите Држави, но и Австралија, Канада, нордиските земји и Светската Здравствена организација (СЗО). Овие насоки треба да се следат при подготвувањето на податоците од клиничките испитувања кои се даваат на увид на надлежниот орган (Агенцијата за лекови) односно надлежните тела (Комисија за клинички испитувања и Етичка комисија). Овие начелата можат да се применат и во други клинички испитувања кои можат да влијаат на сигурноста и најдобриот интерес за испитаниците.

## 1. ПОИМИ

### 1.1. Нуспојави

Во клиничките искуства со нови лекови/медицински помагала или нивна нова примена која претходи на одобрување, посебно ако не се утврдени тераписките дози: сите штетни и несакани реакции на лекот/медицинското помагало без оглед на примената доза се сметаат за нуспојави. Поимот “реакција на лек/медицинско помагало” значи дека е утврдена врска помеѓу лекот/медицинското помагало и нуспојавата дури и како можност, т.е дека таа не може да се исклучи.

Во смисла на лек/медицинско помагало одобрени за промет поимот „нуспојава“ значи: штетна и несакана реакција кај лица при дози кои обично се применуваат во профилакса, дијагноза, односно лечење на болеста или модификација на физиолошката функција.

### 1.2. Штетни појави

Секоја несакана медицинска појава во клиничките испитувања кај болниот или испитаникот кој го има примено фармацевтскиот производ, а кај кој не е утврдена поврзаност со неговата примена се смета за штетна појава. Како штетна појава може да се смета било каков неповолен или несакан знак (вклучувајќи и отстапување во лабораториските наоди), симптом или болест која е временски поврзана со примената на медицинскиот производ.

### 1.3. Промена и додаток на планот на клиничкото испитување

Промена и додаток на планот на клиничкото испитување се соодветни промени кои се однесуваат на планот на клиничкото испитување.

### 1.4. Одобрување

За одобрување се смета одлука од Комисијата за клинички испитувања дека може да се спроведе во здравствената установа одредено испитување согласно овие начела, законите и другите прописи.

### 1.5. Надзор

Надзор е темелна и независна проверка на активностите поврзани со клиничкото испитување и на соодветната документација заради утврдување дали активностите над

кои се врши надзор се спроведени, потребните податоци се внесени и анализирани и дали во врска со нив е известно согласно планот на клиничкото испитување и стандарните оперативни процедури на подносителот на барањето за клиничкото испитување.

### **1.6. Потврда за надзор**

Потврда за надзор е изјава со која се потврдува дека е извршен надзор.

### **1.7. Извештај за надзор**

Извештај за надзор е писмена изјава со која телото кое го извршило надзорот го известува подносителот на барањето за клиничкото испитување за резултатите од надзорот.

### **1.8. Документирање на надзорот**

Документирање на надзорот е документација која овозможува следење на текот на настаните.

### **1.9. Слепост/маскирање на клиничкото испитување**

Слепост/маскирање на клиничкото испитување е постапка во која една или повеќе страни кои учествуваат во клиничкото испитување не знаат како е доделено лечењето. Еднострано слепо испитување вообичаено се однесува на болниот кој не знае за поделбата на лечењето, а двострукослепо значи дека испитаникот, испитувачот, надзорот и во некои случаи и аналитичарот на податоците не знаат за поделбата на лечењето.

### **1.10. Тест листа**

Тест листа е пишан, оптички или електронски документ наменет за бележење на сите податоци потребни согласно Планот на клиничкото испитување со кој подносителот на барањето за клиничкото испитување известува за секој испитаник.

### **1.11. Клиничко испитување/клиничка студија**

Клиничко испитување/клиничка студија е секое истражување на луѓе наменето за откривање или потврдување на клиничките фармаколошките и/или другите фармакодинамски дејства на испитуваниот производ, и/или утврдување на нуспојави и/или испитување на апсорбцијата, распределбата, метаболизмот и излучувањето, со цел утврдувањето на нештетливоста и/или делотворноста на испитуваниот производ. Поимот клиничко испитување и клиничка студија имаат исто значење.

### **1.12. Извештај за клиничко испитување/клиничка студија**

Извештај за клиничко испитување/клиничка студија е опис на клиничкото испитување/студијата во пишан облик на било кое терапевско, профилактичко или дијагностичко средство кое се спроведува на луѓе. Клиничкиот и статистичкиот опис, приказ и анализа во целина сочинуваат еден извештај.

### **1.13. Компаративен производ**

Компаративен производ е испитуваниот или маркетиран производ (т.е активна контрола), или плацебо, кој се користи во клиничкото испитување како компаративен производ.

### **1.14. Соодветност (се однесува на постапките на клиничките испитувања)**

Соодветност е придржување до сите барања поврзани со клиничкото испитување, во согласност со овие начела, законите и другите прописи.

### **1.15. Тајност**

Тајност е спречување на откривање, освен на овластени лица, на заштитените податоци на подносителот на барањето за клиничко испитување, или идентитетот на испитаникот.

### **1.16. Договор**

Договор е пишан, датиран и потпишан договор помеѓу две или повеќе страни со кои се одредува пренесувањето и распределување на задачите и обврските, односно финансиските прашања каде е тоа потребно. Договорот може да се заснова на планот на клиничкото испитување.

### **1.17. Одбор за координација**

Одбор за координација е тело кој може да го основа подносителот на барањето за клиничкото испитување заради координација на спроведување на мултицентричното испитување.

### **1.18. Испитувач координатор**

Испитувач координатор е испитувач одговорен за координација на испитувачите во различни центри кои учествуваат во мултицентричното испитување.

### **1.19. Договорна истражувачка институција (CRO)**

Договорна истражувачка институција (CRO) е правно лице (трговско друштво, јавно претпријатие, установа и др.) со која подносителот на барањето за клиничкото испитување договорил извршување на една или повеќе работи поврзани со клиничкото испитување.

### **1.20. Достапен пристап**

Достапен пристап е одобрение за преглед, анализа, проверка и пренесување на сите податоци и извештаи важни за проценка на клиничкото испитување. Секоја страна која има достапен пристап до документацијата (на пр. домашни или странски надлежни тела, набљудувачи и вршители на надзорот од подносителот на барањето за клиничкото испитување) која треба да ги превземе сите потребни мерки на претпазливост согласно закон и друг пропис заради зачувување на тајноста на идентитетот на испитаникот и на податоците кои ги поседува подносителот на барањето за клиничкото испитување.

### **1.21. Документација**

Документација е сите податоци во било кој облик (вклучувајќи, но не и ограничувајќи се на пишаните, електронските и оптичките записи и снимки, ренгенски снимки и електрокардиограми) кои ги опишуваат или бележат методите, и спроведувањето и/или резултатите на клиничкото испитување, настаните кои влијаат на него и превземените мерки.

### **1.22. Основни документи**

Основни документи е документи кои поединечно или заедно овозможуваат проценка за спроведување на клиничкото испитување и квалитетот на добиените податоци

### **1.23. Добра клиничка пракса**

Стандард за клинички испитувања кој вклучува планирање, спроведување, набљудување, надзор, начин на обележување, анализа и извештај за истражувањето на луѓе, со кој се осигурува дека податоците и резултатите се веродостојни и точни, и дека правата, интегритетот и тајноста на податоците за испитаникот се заштитени.

### **1.24. Независно тело за набљудување на податоците (Одбор за набљудување на податоците за безбедност на лекот, Тело за набљудување, Тело за набљудување на податоците)**

Независното тело е тело за набљудување на податоците кои подносителот на барањето за клиничко испитување може да го формира заради повремена проценка на напредокот на клиничкото испитување, податоци за безбедноста (нуспојавите) и критичните точки на делотворноста заради препораки на подносителот на барањето за клиничко испитување дали треба да продолжи, да се прилагоди или прекине со клиничкото испитување.

### **1.25. Непристрасен сведок**

Непристрасен сведок е лице независно со клиничкото испитување, на кое не можат пристрасно да влијаат лицата вклучени во клиничкото испитување, кое е присутно во постапката на давање на информирана согласност ако испитаникот или неговиот законски застапник, не може да чита, односно лицето кое на испитаникот му го чита образецот за согласност и било која друга пишана информација за испитаникот.

### **1.26. Независно етичко тело**

Независно етичко тело е независно тело составено од професионалци од медицинската професија и членови кои не се од областа на медицината а кои треба да обезбедат заштита на правата, сигурноста и најдобриот интерес за учесниците во клиничкото испитување, односно јавно ја промовираат таа заштита, помеѓу останатото со проверување и одобрување/давање на позитивно мислење за Планот на клиничкото испитување, прифатливоста на испитувачите, условите, методите и материјалите кои ќе се користат за добивање и документирање на информираната согласност на испитаникот во клиничкото испитување.

Правниот статус, составот, работењето и прописите кои се однесуваат на независните етички тела можат да се разликуваат помеѓу земјите, но секако треба да овозможат на независното етичко тело да дејствува во согласност со овие начела.

### **1.27. Информирана согласност**

Информирана согласност е постапка со која испитаникот доброволно ја потврдува својата спремност да учествува во одредено клиничко испитување после запознавањето со сите аспекти на клиничкото испитување кои можат да влијаат на донесувањето на одлуката за учество. Согласноста на информираниот испитаник се документира со пишан образец во кој се внесува потпис и датум.

### **1.28. Инспекција**

Инспекција е постапката на надлежниот орган со која се врши преглед на документите, средствата, опремата и просторот, записи и сите други работи кои органот смета дека се поврзани со клиничкото испитување и можат да се најдат на местото на спроведување на клиничкото испитување, кај подносителот на барањето за клиничко испитување и/или договорната истражувачка организација или други установи каде надлежниот орган цени.

### **1.29. Установа (здравствена)**

Установа е секоја јавна или приватна установа, во која се спроведува клиничкото испитување.

### **1.30. Тело на здравствената установа за клиничко испитување**

Тело на здравствената установа за клиничко испитување е независно тело составено од професионалци од областа на медицинска и членови кои не се а кои треба да обезбедат заштита на правата, сигурноста и најдобриот интерес на луѓето кои учествуваат во клиничкото испитување, помеѓу другото со преглед, одобрување и осигурување на постојан увид во Планот на клиничкото испитување и неговите додатоци кои се користат за добивање и документирање на согласноста за информираниот испитаник во клиничкото испитување.

### **1.31. Меѓуизвештај за клиничкото испитување/студија**

Меѓуизвештај за клиничкото испитување/студија е извештај за меѓурезултатите и нивната проценка која се заснова на анализа спроведена во текот на клиничкото испитување.

### **1.32. Испитуван производ**

Испитуван производ е фармацевтскиот облик на активната супстанција или плацебо кој се испитува во клиничкото испитување заради споредба, вклучувајќи и производ кој е одобрен на пазарот ако неговата примена или начин (формулација или пакување) се разликуваат од одобреното, или ако се применува за индикација која не е одобрена, или се користи за собирање на понатамошни податоци за одобрената примена.

### **1.33. Испитувач**

Испитувач во клиничкото испитување на лекот е доктор на медицина или доктор на стоматологија кој е непосредно вклучен и одговорен за лекување и нега на пациентите или учесниците во клиничкото испитување и е одговорен за спроведување на клиничкото испитување. Ако клиничкото испитување на лекот го спроведува истражувачки тим од повеќе испитувачи, испитувачот кој е одговорен за спроведувањето на клиничкото испитување на лекот е главен испитувач.

### **1.34. Испитувач/Здравствена установа**

Испитувач/Здравствена установа е поим кој означува “испитувач и/или установа во согласност со законите и другите прописи”.

### **1.35. Брошура за испитувачот**

Брошура за испитувачот е збир на клинички и претклинички податоци за испитуваниот производ кои се важни за неговото испитување кај лица.

### **1.36. Законски застапник**

Законски застапник е поединец или правно лице или друго тело согласно прописите во име на испитаникот да даде согласност за учество во клиничкото испитување.

### **1.37. Набљудување**

Набљудување е чинот на набљудување на текот на клиничкото испитување и грижата дека неговото спроведување, документирање и известување се во согласност со Планот на клиничкото испитување, стандардните оперативни процедури, овие начела, законите и другите прописи.

### **1.38. Извештај за набљудувањето**

Извештај за набљудувањето е извештај во пишан облик кој набљудувачот го поднесува на подносителот на барањето за клиничко испитување по секоја посета на местото на испитување и/или по новите сознанија врзани со клиничкото испитување во согласност со стандардните оперативни процедури на подносителот на барањето за клиничко испитување.

### **1.39. Мултицентрично испитување**

Мултицентрично испитување е клиничко испитување кое се изведува според единствен протокол на повеќе места на испитување и го спроведуваат поголем број на испитувачи, без оглед на тоа дали местата на испитување се во иста држава или во различни држави.

### **1.40. Претклинички истражувања**

Претклинички истражувања се биомедицински истражувања кои не се спроведуваат на луѓе.

#### **1.41. Мислење**

Мислење и/или препорака која ја издава Етичката комисија.

#### **1.42. Изворни здравствени податоци**

Изворни здравствени податоци се сите податоци во здравствената документација на испитаникот.

#### **1.43. План на клиничкото испитување**

План на клиничкото испитување е документ во кој се опишани целта, планот, методологијата, статистиката и организацијата на клиничкото испитување. Покрај тоа во Планот на клиничкото испитување обично се образложува позадината и смислата на клиничкото испитување, но истото може да се најде и во другите документи на кои се повикува Планот на клиничкото испитување. Во овие ИСН водичи “Планот на клиничкото испитување” се однесува освен на Планот на клиничкото испитување и на неговите промени и дополнувања.

#### **1.44. Изменување и дополнување на Планот на клиничкото испитување**

Изменување и дополнување на Планот на клиничкото испитување во пишан облик, односно неговото појаснување.

#### **1.45. Обезбедување на квалитет**

Обезбедување на квалитет се сите планирани и составни активности со кои е потребно да се осигура соодветност на клиничкото испитување, документирањето (обележувањето) на резултатите и известувањето согласно овие начела, законите и другите прописи.

#### **1.46. Контрола на квалитет**

Контрола на квалитет се утврдени техники и дејности во рамките на осигурување на квалитет чија цел е да се потврди дека се исполнети сите барања на квалитет врзани со клиничкото испитување.

#### **1.47. Случајна селекција**

Случајна селекција значи постапката во одбирањето на испитаниците во групата за лечење односно контролната група, која се заснова на медицински критериуми без дискриминација.

#### **1.48. Надлежен орган**

Надлежен орган во смисла на овие начела е државен орган кој ги подготвува односно донесува законите и другите прописи како и орган кој врши инспекциски надзор.



#### **1.49. Сериозни несакани дејства или сериозни нуспојави**

Сериозни несакани дејства или сериозни нуспојави е секоја несакана медицинска појава која при било која доза го вклучува следново:

- смрт на лицето,
- состојба опасна по живот,
- потреба за болничко лечење или продолжување на веќе постоечкото болничко лечење,
- траен или тежок инвалидитет или неспособност и
- стекната аномалија/мана од раѓање.

#### **1.50. Изворни податоци**

Изворни податоци се сите податоци во изворните документи и заверени копии на изворните записи на клиничките наоди или други постапки во клиничките испитувања потребни за пратење на текот и проценка на клиничкото испитување.

Изворните податоци се наоѓаат во изворната документација (изворните записи или заверени копии).

#### **1.51. Изворна документација**

Изворна документација се изворни списи, податоци и записи (на пр. болничка документација, болнички и здравствени картони, лабораториски белешки, дописи, дневници на испитаниците или контролните листи, листите за издавање на лекови, снимените податоци со автоматизирани уреди, копии и преписи заверени како веродостојни копии, негативи, микрофилмови и магнетски медиуми, ренгентски снимки, досиеја на испитаниците и евиденцијата од докторите, лабораторија и здравствено-техничките одели вклучени во клиничкото испитување.

#### **1.52. Подносител на барањето за клиничко испитување**

Подносител на барањето за клиничко испитување е установа или друго правно лице кое е одговорно за започнување, водење и/или финансирање на клиничкото испитување.

#### **1.53. Подносител на барањето за клиничко испитување-испитувач**

Подносител на барањето за клиничко испитување-испитувач е поединец кој го започнува и спроведува, сам или со други клиничкото испитување и под чие непосредно водење испитуваниот производ се пропишува, издава или испитаникот го применува.

Овој поим е ограничен на физички лица (т.е не ги опфаќа правните лица како што се комори, трговски друштва, агенции и сл.).

Обврските на подносителот на барањето за клиничкото испитување-испитувачот вклучуваат и обврски на подносителот на барањето за клиничките испитувања и оние на испитувачот во клиничките испитувања.

### **1.54. Стандардни оперативни процедури**

Стандардни оперативни процедури се детално пишани упатства заради постигнување на воедначеност во вршењето на одредени работи во клиничките испитувања.

### **1.55. Помошен испитувач**

Помошен испитувач е секој поединечен член на тимот за спроведување на клиничкото испитување кој испитувачот во установата во која се спроведува клиничкото испитување го распореди при вршењето на постапки поврзани за клиничко испитување и/или при донесување на одлуки поврзани за клиничкото испитување (на.пр. соработници, специјализанти, здравствени работници).

### **1.56. Испитаник/учесник во клиничкото испитување**

Испитаник/учесник во клиничкото испитување е лице кое учествува во клиничкото испитување било да го прима испитуваниот производ или да служи како контрола.

### **1.57. Идентификациска ознака на испитаникот**

Идентификациска ознака на испитаникот е единствена идентификациска ознака која испитувачот ја доделува на секој испитаник заради заштита на идентитетот на испитаникот, која се користи наместо името на испитаникот кога испитувачот известува за несакан настан и/или други податоци врзани со клиничкото испитување.

### **1.58. Место на спроведување на клиничкото испитување**

Место на спроведување на клиничкото испитување е место на кое се спроведуваат активности врзани со клиничкото испитување.

### **1.59. Неочекувана нуспојава**

Неочекувана нуспојава е појава чија природа или тежина не е во согласност со важечките податоци за производот (на. пример упатствата за испитувачот за неodobрен испитуван производ или упатството за лекот/збирниот извештај за производот ако се работи за одобрен производ).

### **1.60. Посебно осетливи испитаници**

Посебно осетливи испитаници се лица чија спремност да учествуваат во клиничкото испитување може неосновано да влијае, било оправдано или не, дека нивното учество може да им донесе одредени погодности односно во спротивно на определени неповолности.

Како пример: припадници на здруженија како што се студенти на медицина, фармација или стоматологија, болнички или лабораториски персонал, вработени во фармацевтската индустрија, лица во притвор или во затвор, како и болни со неизлечлива болест, штитеници на домови, невработени и сиромашни лица, болни во итни случаи, бездомници, бегалци, малолетни и лица кои не се во состојба да дадат согласност.

## **1.61. Најдобриот интерес на испитаникот**

Најдобриот интерес на испитаникот е телесен и духовен интегритет на испитаникот кој учествува во клиничкото испитување.

## **2. ИСН НАЧЕЛА НА ДОБРАТА КЛИНИЧКА ПРАКСА**

2.1. Клиничките испитувања треба да се спроведуваат во согласност во етичките начела кои произлегуваат од Хелсиншката декларација и која е во согласност со овие начела, законите и други прописи.

2.2. Пред почетокот на клиничкото испитување потребно е да се процени очекуваниот ризик и пречки во однос на очекуваната корист за поединечниот испитаник и за општеството. Клиничкото испитување треба да започне и да продолжи само ако очекуваната корист го оправда ризикот.

2.3. Правата, сигурноста и најдобриот интерес на испитаникот треба да се пред интересот на науката и друштвото.

2.4. Достапните претклинички и клинички податоци за испитуваниот производ треба да го поткрепат спроведувањето на клиничкото испитување.

2.5. Научните основи на клиничките испитувања треба да бидат цврсти, а Планот на клиничкото испитување треба јасно и детално да ги прикаже.

2.6. Клиничкото испитување треба да се спроведува согласно со Планот на клиничкото испитување кој добил одобрување/позитивно мислење од Комисијата за клинички испитувања/Етичката комисија.

2.7. Одговорноста за здравствената грижа за испитаниците и за одлуките врзани со нивното лечење каде што е потребно треба да биде на лекар специјалист односно на стоматологот.

2.8. Лицата кои спроведуваат испитување треба да имаат соодветно образование, стручност и искуство за да можат да ги извршуваат своите задачи.

2.9. Пред вклучување на било кој испитаник во клиничкото испитување, тој треба да се запознае со клиничкото испитување и да даде доброволна согласност за учество во клиничкото испитување.

2.10. Сите податоци врзани со клиничкото испитување потребно е да се документираат, а со документацијата треба да ракува и чува на начин кој овозможува точно известување, толкување и заверка.

2.11. Треба да се заштити доверливоста на документите, со можност за идентификација на испитаниците, почитувајќи ги начелата на приватност и доверливост во согласност со закон.

2.12. Производството, ракувањето и складиштењето односно чувањето на испитуваните производи треба да бидат во согласност со добра производна пракса. Во нивната примена треба се придржува на одобрениот План за клиничкото испитување.

2.13. Треба да се применуваат сите постапки кои осигуруваат квалитет на сите аспекти на клиничкото испитување.

## **3. КОМИСИЈА ЗА КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА/ ЕТИЧКА КОМИСИЈА**

### **3.1. Делокруг на работа**

3.1.1. Комисијата за клинички испитувања/ Етичката комисија (во натамошен текст: комисијата) треба да ги штити правата, сигурноста и најдобриот интерес на сите

испитаници. Посебно внимание треба да се даде на испитувањата во кои учествуваат посебно осетливи испитаници.

3.1.2 Комисијата треба на увид да ги добие следниве документи: План на клиничкото испитување и негови промени и додатоци, обрасци на информирана согласност и нивни дополнувања кои испитувачот има намера да ги користи во клиничкото испитување, опис на избраните испитаници (на. пример по пат на оглас), писмени известувања наменети за испитаниците, Упатства за испитувачот, достапни податоци за сигурноста, податоци за надоместок на испитаниците, биографија на испитувачот и/или други документи кои сведочат за неговата квалификација како и останати документи кои надлежните тела сметаат дека се неопходни за извршување на своите обврски. Комисијата треба во разумен рок да го прегледа и оцени клиничкото испитување како и да достави свое мислење во пишан облик, јасно назначувајќи го датумот на мислењето, за кое испитување се работи и кои документи се прегледани за следново:

- одобрување/позитивно мислење;
- неопходни промени пред давање на одобрение/позитивно мислење;
- одбивање/негативно мислење како и
- престанок на важење на издаденото одобрение/позитивно мислење

3.1.3 Комисијата треба да ги разгледа и квалификациите на испитувачот за предложеното испитување, а кои се евидентирани во неговата биографија и/или други релевантни документи кои комисијата може да ги побара.

3.1.4 Комисијата треба периодично да го ревидира секое истражување кое е во тек и тоа во периоди кои одговараат за ризикот на испитувачите, а најмалку еднаш годишно.

3.1.5. Комисијата може да побара на испитаникот на увид да му се дадат повеќе информации од оние наведени во делот 4.8.10 кога според неговото мислење таквите дополнителни информации можат да бидат од значење за заштита на правата, сигурноста и/или најдобриот интерес на испитаникот.

3.1.6 Кога се предлага да се спроведе нетераписко испитување за кое е потребна согласност од законскиот застапник на испитаникот, Комисијата треба да утврди дали во предложениот План на испитување и/или во другите документи се земени во предвид етичките прашања и дали е согласно со закон за овој вид на испитување.

3.1.7 Кога Планот на клиничкото испитување упатува на тоа дека не е можно да се добие претходна согласност од испитаникот или неговиот законски застапник (односно во итни случаи види согласно точката 4.8.15 од овие начела), комисијата треба да утврди дали предложениот План на испитување и/или друга документација доволно ги зела во предвид етичките прашања и дали се согласно закон за овие испитувања.

3.1.8 Комисијата треба да го разгледа износот и начинот на плаќање на надоместокот на испитаниците како би се отстранила евентуалната можност на присила и непримерно влијание на испитаниците. Исплатата на надоместокот треба да се распредели на рати, а не таа потполно да зависи од учеството на испитаникот до крајот на клиничкото испитување.

3.1.9 Испитаниците треба да бидат известени за висината на надоместокот, вклучувајќи и го начинот и распоред на исплата, како и дали се вклучени во писмениот образец на изјавата за согласност, и за секое друго писмено известување на испитаниците, од страна на Комисијата.

## **3.2. Состав, задачи и работа**

3.2.1. Комисијата треба да се состои од определен број на членови потребни за разгледување и оценка на научните, здравствените и етичките аспекти на предложеното

клиничко испитување, со соодветна стручност и потребно искуство. Се препорачува Комисијата да:

- А) има најмалку пет члена;
- Б) еден член да не е од здравствена област;
- В) еден член да не е од установата која го спроведува клиничкото испитување односно од местото на испитување.

Право на глас односно давање на мислење за клиничкото испитување треба да имаат само оние членови на Комисијата кои се независни од испитувачот или подносителот на барањето за клиничкото испитување. Потребно да се направи и редовно да се ажурира пописот на членовите на Комисијата и нивните квалификации.

3.2.2. Комисијата треба да ги врши своите задачи во согласност со пишани стандардни процедури, да ја документира својата работа и составува записник за своите состаноци како и во својата работа да се придржува на овие начела, законите и други прописи.

3.2.3. Комисијата треба да најави на кој состанок ќе се донесат одлуки, кои се донесуваат со мнозинство гласови и во согласност со пишаните оперативни процедури.

3.2.4. Право на глас односно давање на мислење и/или препорака треба да имаат само оние членови на Комисијата кои учествувале во разгледувањето и расправата за клиничкото испитување.

3.2.5. Од испитувачот Комисијата може да побара да достави податоци за било кој аспект на клиничкото испитување, но тој не треба да учествува во расправата на Комисијата односно неговото гласање/изнесување на мислење.

3.2.6. Комисијата може да побара помош од стручни лица во посебни области кои не се нејзини членови.

### 3.3. Постапки

Комисијата треба во пишан облик да ги дефинира постапките на своето работење и да се придржува до нив, а со тие постапки се утврдува:

3.3.1. составот на Комисијата (имиња и квалификации на членовите) и орган на кој Комисијата е одговорна.

3.3.2. распоредот на состаноците, нивното водење и известување на членовите.

3.3.3. спроведувањето на првата оценка на клиничкото испитување и неговото постојано следење.

3.3.4. спроведување на почести оценувања во зависност од потребата.

3.3.5. го утврдува спроведувањето на убрзани оценки и давање на одобренија/позитивни мислења за помалите промени на клиничкото испитување кое е во тек и добило претходно одобрување од надлежниот орган односно позитивно мислење од надлежните тела.

3.3.6. утврдува ниту еден испитаник да не може да биде вклучен во клиничкото испитување пред тоа да биде одобрено од Комисијата.

3.3.7. утврдува дека не се допуштени никакви отстапувања од Планот на клиничкото испитување или неговите промени без претходно писмено одобрување од надлежниот орган односно позитивно мислење на Комисијата, со исклучок каде што е нужно веднаш да се отстрани непосредната опасност по испитаникот односно каде што промените се однесуваат исклучиво на логистички или административни аспекти на клиничкото испитување (на пр. Промена на број на набљудувачот (види согласно точката 4.5.2 од овие начела).

3.3.8. дефинира дека испитувачот треба веднаш да ја извести Комисијата за:

(а) отстапувањата од Планот на клиничко испитување или неговите измени заради отстранување на непосредна опасност по испитаникот;

(б) промените со кои се зголемува ризикот за испитаникот и/или тие значајно влијаат на спроведување на клиничкото испитување;

(в) сите сериозни и неочекувани нуспојави на лекот;

(г) новите сознанија кои можат неповолно да влијаат на сигурноста на испитаникот односно на спроведувањето на клиничкото испитување.

3.3.9. Комисијата осигурува дека веднаш ќе го извести испитувачот/установата за:

(а) своите одлуки односно мислења врзани со клиничкото испитување;

(б) причините за донесување на одлуки, односно давање на мислење;

(в) постапките на жалби на одлуката.

### **3.4. Документација**

Комисијата треба да ја чува сета важна документација (на пр. опис на постапките, попис на членовите, попис на стручноста и установите на, добиени документи, записници од состаноци и кореспонденција) најмалку три години по завршување на клиничкото испитување како и да ги даде на надлежниот орган на негово барање.

Испитувачите, подносителот на барањето за клиничкото испитување или надлежните тела можат од надлежните органи да побараат опис на постапките и попис на членовите.

## **4. ИСПИТУВАЧ**

### **4.1. Квалификации на испитувачот и предуслови за негово делување**

4.1.1. За да може испитувачот да превземе правилно спроведување на клиничкото испитување, испитувачот потребно е да има соодветно образование, стручно усовршување и искуство. Квалификацијата треба да биде согласно закон и друг пропис, како и да се достават докази за својата квалификација како ажурирана биографија и/или друга релевантна документација која ќе ја побара подносителот на барањето за клиничкото испитување, и/или надлежното тело.

4.1.2. Испитувачот треба потполно да ја познава правилната примена на испитуваниот производ, како што е опишано во Планот за испитување, важечките Упатства за испитувачите, податоците за производот како и другите изворни податоци добиени од подносителот на барањето за клиничкото испитување.

4.1.3. Испитувачот треба да биде запознат со овие начела, законите и други прописи како и да се придржува на нив.

4.1.4. Испитувачот/установата треба на подносителот на барањето за клиничкото испитување да му овозможат набљудување и надзор, а на соодветниот надлежен орган инспекција.

4.1.5. Испитувачот треба да состави попис на квалификуваните особи на кои им има пренесено важни задачи врзани со клиничкото испитување.

### **4.2. Соодветни можности/средства**

4.2.1. Испитувачот треба да докаже (на пример на основа на рани показатели) дека е способен да собере потребен број на соодветни испитаници во договорениот временски период.

4.2.2. Испитувачот треба да има доволно време правилно да го спроведе и заврши клиничкото испитување во договорениот временски период.

4.2.3. За да се спроведе клиничкото испитување правилно и сигурно, испитувачот треба да има доволен број на квалификувани лица, како и соодветни простории и опрема за предвиденото траење на клиничкото испитување.

4.2.4. Испитувачот треба да води сметка сите негови соработници навремено да бидат известени за Планот на клиничкото испитување, за испитуваниот производ и за своите обврски и задачи поврзани со клиничкото испитување.

### **4.3. Здравствена грижа за испитаниците**

4.3.1. Лекарот-испитувач (по потреба, стоматолог) односно лекар кој го спроведува клиничкото испитување треба да биде одговорен за сите здравствени одлуки врзани со клиничкото испитување.

4.3.2. За време и после учеството на испитаникот во клиничкото испитување испитувачот/установата треба да обезбедат соодветна здравствена заштита на испитаниците во врска со нуспојавите врзани за клиничкото испитување, вклучувајќи и клинички значајни лабораториски наоди. Доколку испитувачот/установата утврди дека во меѓувреме испитаникот се разболел од некоја болест, треба да се извести за потребата за негово лечење.

4.3.3. Се препорачува испитувачот да го извести лекарот по општа пракса на испитаникот за неговото учество во клиничкото испитување, ако испитаникот има свој лекар по општа пракса доколку со тоа тој се согласува.

4.3.4. Иако испитаникот не треба да ги објасни причините за своето предвременно повлекување од клиничкото испитување, испитувачот треба во потребна мера да ги утврди причините, почитувајќи ги при тоа сите права на испитаникот.

### **4.4. Комуникација со надлежните органи**

4.4.1. За воопшто да започне клиничкото испитување, испитувачот/установата треба да имаат пишано и датирано одобрување/позитивно мислење на Комисијата за Планот на клиничкото испитување, пишана изјава на испитаникот за негова согласност и нејзино дополнување, опис на регрутација на испитаници (на.пр. по пат на оглас) како и останати известувања наменети за испитаниците.

4.4.2. Составен дел на писменото барање кое испитувачот/установата го поднесува до Комисијата е и примерок од важечката Брошурата за испитувачот. Доколку дојде до измена или дополнување на Брошурата за испитувачот за време на клиничкото испитување, испитувачот/установата треба на Комисијата да и достават ажурирани Упатства.

4.4.3. За време на клиничкото испитување, испитувачот/установата треба на Комисијата да и ја достават сета потребна документација за разгледување.

### **4.5. Придржување до Планот на испитување**

4.5.1. Испитувачот/установата треба да го спроведе клиничкото испитување придржувајќи се до Планот на испитување договорен со подносителот на барањето за клиничкото испитување и по потреба со надлежното тело, а кој има добиено одобрение/позитивно мислење. Во знак на потврда испитувачот/установата и подносителот на барањето за клиничкото испитување потпишуваат план на испитување односно втор договор.

4.5.2. Испитувачот не треба да отстапи од Планот на клиничкото испитување, односно да го менува или дополнува без договор со подносителот на барањето за клиничкото

испитување и без претходно пишано одобрение/позитивно мислење, исклучително таму каде што е нужно веднаш да се отстрани непосредната опасност по испитаникот, односно каде што промените исклучиво се однесуваат на логистичките или административните аспекти на клиничкото испитување (на пр. промена на телефонски број на набљудувачот).

4.5.3. Испитувачот, односно од него поставеното лице треба да го документира и објасни секое отстапување од одобрениот План на клиничкото испитување.

4.5.4. Испитувачот може да отстапи од Планот на клиничкото испитување, односно да го менува без претходно одобрување/позитивно мислење исклучиво заради отклонување на непосредни опасности по испитаникот. Одстапувањето од Планот на клиничкото испитување, односно од неговата промена, причините за нивно воведување таму каде што е потребна промена и дополнување на Планот за клиничкото испитување треба да се достават до:

- а) Комисијата, за оценка и одобрување/позитивно мислење
- б) Подносителот на барањето за клиничкото испитување за прифаќање
- в) Надлежниот орган

#### **4.6. Испитуван производ (и)**

4.6.1. Испитувачот/установата го евидентираат влезот и излезот на испитуваниот производ на местото на испитување.

4.6.2. Таму каде што е дозволено/потребно, испитувачот/установата може/треба сите или дел од обврските за евиденција за влез или излез на испитуваниот производ на местото на испитување да ги пренесе на лекарот односно на друг здравствен работник или соработник под набљудување на испитувачот/установата.

4.6.3. Испитувачот/установата и/или лекарот односно друго одговорно лице определено од испитувачот/установата, треба уредно да ја евидентира доставата на производот и неговата состојба на местото на испитување, неговата примена кај испитаникот како и неговото враќање, на подносителот на барањето за клиничкото испитување или друг начин на отстранување на неупотребениот производ. Податоците треба да ги содржат датумите, количините, сериските броеви, роковите на употреба (каде што е потребно) како и единствената ознака која го поврзува испитуваниот производ и испитаникот. Испитувачот треба уредно да евидентира дали испитаниците ја примиле дозата назначена согласно Планот на клиничко испитување и да ги изедначат сите количини на испитуваниот производ добиен од подносителот на барањето за клиничкото испитување.

4.6.4. Испитуваниот производ треба да се чува во согласност со упатствата на подносителот на барањето за клиничкото испитување и во согласност со, закон и друг пропис.

4.6.5. Испитувачот треба да се обезбеди примената на испитуваниот производ да биде исклучиво по одобрениот План на клиничко испитување.

4.6.6. Испитувачот, односно лицето определено од испитувачот/установата треба на секој испитаник да му ја објасни правилно примената на испитуваниот производ и повремено во соодветни периоди, проверува дали секој испитаник се придржува на добиените упатства.

#### **4.7. Постапки на случајно одбирање и дешифрирање**

Испитувачот треба да се придржува на постапките на случајно одбирање (ако се предвидени за испитување) и да се погрижат дешифрирањето да се одвива исклучиво во



согласност со Планот за клиничко испитување. Ако клиничкото испитување е слепо, испитувачот треба на подносителот на барањето за клиничкото испитување веднаш да му достави документација и причини за секое предвременно откривање на шифрата која го поврзува испитаникот и испитуваниот производ (на.пр. случајно или поради сериозни нуспојави на лекот).

#### **4.8. Согласност на испитаникот**

4.8.1. Во постапката за добивање и евидентирање на испитаникот за учество во клиничкото испитување, испитувачот треба да се придржува на закон и друг пропис, овие начела и етичките начела кои произлегуваат од Хелсиншката декларација. За да може да започне клиничкото испитување, испитувачот треба да има писмена согласност од надлежниот орган за образецот на изјава за согласност како и останатите писмени согласности наменети за испитаниците.

4.8.2. По секое ново сознание кое би можело да влијае на согласноста на испитаникот, образецот на изјава за согласност и останатите писмени известувања наменети за испитаниците потребно е соодветно да се изменат и дополнат. Пред употребата, изменетиот и дополнет образец на изјава за согласност и останатите писмени известувања наменети за испитаниците треба да добијат одобрение/позитивно мислење од надлежниот орган. Испитаникот, односно неговиот законски застапник потребно е навремено да се известат за новите сознанија кои би можеле да влијаат на спремноста на испитаникот и понатаму да учествува во клиничкото испитување. Ваквото известување потребно е да се документира.

4.8.3. Ниту испитувачот ниту лицето кое го спроведува клиничкото испитување не треба да го присили или непримерно да влијае на испитаникот да учествува односно да го продолжи своето учество во клиничкото испитување.

4.8.4. Усното и писменото известување врзани со клиничкото испитување, вклучувајќи го и образецот за изјава за согласност не треба да содржат формулација која испитаникот односно, неговиот законски застапник би го навеле да се откаже од своите законски права односно кои испитувачот, установата, подносителот на барањето за клиничкото испитување или неговиот записник, дури привидно го ослободува од одговорност за невнимателност.

4.8.5. Испитувачот, односно определеното лице треба испитаникот односно, неговиот законски застапник, ако испитаникот не е стручен односно компетентен да даде согласност, потполно да го запознае со сите аспекти на клиничкото испитување, што опфаќа и писмено известување, кое има одобрение од надлежниот орган.

4.8.6. Во изборот на зборови и стилот на усно и писмено известување, вклучувајќи го и образецот на изјава за согласност за учество, треба што повеќе да се избегнуваат стручни и технички изрази како и истите да бидат разбирливи за испитаникот односно, неговиот законски застапник и присутен сведок.

4.8.7. Пред добивање на согласност, испитувачот односно од него определеното лице треба на испитаникот односно, неговиот законски застапник да му посвети доволно време и можност да сознае за поединостите за клиничкото испитување кои го интересираат, како би одлучил дали сака да учествува во него или не. Одговорите на сите прашања врзани со клиничкото испитување треба да го задоволат испитаникот односно, неговиот законски застапник.

4.8.8. Пред вклучување на испитаникот во клиничкото испитување од него односно, од неговиот законски застапник треба да се добие потпишана и лично датирана изјава, која исто така ја потпишува и лицето кое разговарало со испитаникот/законскиот застапник.

4.8.9. Ако испитаникот односно, неговиот законски застапник не можат да читаат, за целото траење на разговорот треба да биде присутен и сведокот. После читањето на испитаникот односно, на неговиот застапник образецот за изјава за согласност како и останатите писмени известувања наменети за испитаниците, и доколку испитаникот односно неговиот законски застапник усно се согласат за учество во клиничкото испитување и доколку се во состојба, го потпишуваат и лично го датираат образецот на изјавата, кој исто така треба да биде потпишан и датиран и од присутниот сведок. Потпишувајќи го образецот на изјавата, сведокот потврдува дека податоците во образецот како и другите податоци се точно објаснети и истите според негова проценка, испитаникот односно, неговиот законски застапник добро ги разбрал и доброволно дал согласност.

4.8.10. Разговорот заради добивање на согласност, образецот за согласност како и другите писмени известувања наменети за испитаниците треба да го наведат и објаснат следново:

- (а) дека клиничкото испитување е со истражувачка цел;
- (б) целта на клиничкото испитување;
- (в) постапките на лечење во рамките на клиничкото испитување како и веродостојноста дека секој испитаник ќе биде определен во соодветната група за лечење;
- (г) постапките предвидени во клиничкото испитување, вклучувајќи ги и инвазивните постапки;
- (д) обврски на испитаникот;
- (ѓ) експериментални аспекти на клиничкото испитување;
- (е) предвидливи ризици и неугодност за испитаникот односно ембрионот, фетусот или доенчето;
- (ж) користа која може да се очекува. Таму каде што не се очекува никаква корист за испитаникот, треба со тоа да се запознае;
- (з) алтернативни постапки односно можност на лечење кои испитаникот ги има на располагање односно ризикот и користа кои може да ги добие испитаникот;
- (с) надоместокот и/или лечењето кое е осигурано за испитаникот во случај на повреда која произлегува од неговото учество во клиничкото испитување;
- (и) очекуван распоред на исплата на рати заради евентуалните надомести на испитаниците за учество во клиничкото испитување;
- (ј) евентуални очекувани трошоци за испитаникот заради учество во клиничкото испитување;
- (к) учеството на испитаникот да биде доброволно во клиничкото испитување и испитаникот да може да го одбие учеството во клиничкото испитување односно да се повлече од него било кога, а притоа да не биде казнет или да ги загуби правата кои инаку ги остварува;
- (л) дека набљудувачот/ите, лицата кои вршат надзор (и), надлежниот орган треба да имаат воедначен пристап во изворните здравствени податоци на испитаникот заради заверка на постапките во клиничкото испитување и добиените податоци, во потполна заштита на тајноста и идентитетот на испитаникот согласно закон и друг пропис, како и тоа да испитаникот односно неговиот законски застапник со своето потпишување на изјавата за согласност се согласува со ваквиот пристап на податоците;
- (љ) дека личните податоци на испитаникот ќе бидат доверливи согласно закон и друг пропис, и нема да бидат достапни на јавноста. Доколку бидат објавени резултатите на клиничкото испитување, идентитетот на испитаникот ќе остане таен;
- (м) дека испитаникот односно неговиот законски застапник навремено ќе бидат известени за новите сознанија кои би можеле да влијаат на спремноста на испитаникот и понатаму да учествува во клиничкото испитување;

(н) име на контакт лице за информации поврзани со клиничкото испитување и правата на испитаникот, како и име на контакт лице за евентуална повреда која произлегува од учеството во клиничкото испитување;

(њ) Предвидливи околности и/или причини поради кои би можело да дојде до престанок на учеството на испитаникот во клиничкото испитување;

(о) Очекувано траење на учеството на испитаникот во клиничкото испитување;

(п) Број на испитаници предвидени за испитување.

4.8.11. Пред влез во клиничкото испитување, испитаникот односно неговиот законски застапник треба да добие примерок на потпишана и датирана изјава за согласност, како и друго писмено известување наменето за испитаниците. За време на учеството во клиничкото испитување, испитаникот односно неговиот законски застапник треба да примат потпишани и датирани примероци на ажурирани изјави за согласност, како и примероци на промена и дополнување на известувањето наменети за испитаниците.

4.8.12. Кога клиничкото испитување (без оглед дали се очекува тераписко делување или не) вклучува испитаници за чие учество е потребна согласност од законскиот застапник (на пр. малолетник или болен со изразена деменција), таквите испитаници потребно е да се запознаат со клиничкото испитување соодветно на нивната способност за разбирање, како и за оние кои се во состојба да добијат потпишана и лично датирана пишана изјава за согласност.

4.8.13. По исклучокот од точка 4.8.14 од овие начела нетерапиското испитување (т.е испитување во кое не се очекува клиничка корист за испитаникот) треба да се спроведе само на испитаници кои можат лично да дадат согласност и истата да ја потпишат и датираат изјавата за согласност.

4.8.14. Нетерапиското испитување може да се спроведе и кај испитаници за кои е потребна согласност од нивните застапници, ако се задоволени следните претпоставки:

(а) не е можно да се оствари целта на клиничкото испитување, ако тоа се спроведува на испитаници кои можат лично да дадат согласност;

(б) предвидените ризици по испитаниците се мали;

(в) негативното влијание за добробита на испитаникот е ниско и е сведено на најмала можна мерка;

(г) клиничкото испитување не е забрането со закон;

(д) е побарано и е добиено одобрение од надлежниот орган односно позитивно мислење од надлежното тело за вклучување на овие испитаници.

Во оправдани исклучоци, овие испитувања треба да се спроведуваат на болни за чија болест или состојба е наменет испитуваниот производ. Треба строго да се надгледаат испитаниците и да се повлечат од испитување, доколку се воочи дека се претерано вознемирени.

4.8.15. Во итните случаи каде што не е можно да се добие претходна согласност на испитаникот, треба да се побара од неговиот законски застапник. Кога не е можно да се добие согласност од испитаникот, а неговиот законски застапник не е достапен, вклучувањето на испитаникот треба да ги следи мерките опишани во Планот за клиничко испитување и/или во друг документ а кои се одобрени од надлежниот орган, за да се заштитат правата, сигурноста и најдобриот интерес на испитаникот и да се осигура во согласност со закон и друг пропис. Испитаникот односно неговиот законски застапник треба што побргу да се известат за клиничкото испитување и да се побара нивната согласност учеството да продолжи односно да се побара друга соодветна согласност.

#### **4.9. Водење на евиденција и известување**

4.9.1. Испитувачот треба да се погрижи на подносителот на барањето за клиничкото испитување навремено да ги доставува тест листите на испитаниците и останатите потребни извештаи со точни, потполни и разбирливи податоци

4.9.2. Податоците во тест листите на испитаниците кои се превземени од изворните документи треба да бидат еднакви на податоците во изворните документи, а евентуалните разлики треба да се објаснат.

4.9.3. Секоја промена или исправка на тест листата треба да биде датирана, парафирана и (доколку е потребно) објаснета и не треба да се избрише или прекрие изворниот запис (т.е треба да се чува доказ за надзорот); истото важи и за промени и исправки во писмените и електронските документи. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба на испитувачот и/или од него поставените особи да им даде упатства за внесување на овие исправки. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба во пишан облик да ја дефинира постапката со која се осигурува дека промената или исправката на тест листата која ја внесува од него поставеното лице е потребно да бидат евидентирани и парафирани и од страна на испитувачите.

4.9.4. Испитувачот/установата треба да ги чува документите за клиничкото испитување во согласност со Упатствата наведени во поглавјето Основни документи за спроведување на клиничко испитување (види согласно точката 8 Основни документи за спроведување на клиничко испитување од овие начела.), како и со закон и друг пропис. Испитувачот/установата треба да превземе мерки со кои се спречува случајно или предвремено уништување на овие документи.

4.9.5. Основните документи треба да се чуваат најмалку две години по добивање на последното одобрение за ставање на лекот во промет во земјите на ИСН односно најмалку две години по службениот престанок на клиничкиот развој на испитуваниот производ. Доколку се бара согласно закон и друг пропис, спогодба со подносителот на барањето за клиничкото испитување, овие документи треба да се чуваат и подолго од наведениот рок. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да го известува испитувачот/установата кога веќе не е потребно да се чува оваа документација.

4.9.6. Финансиските аспекти на клиничкото испитување треба да се документираат со договор помеѓу подносителот на барањето за клиничкото испитување и испитувачот/установата.

4.9.7. испитувачот/установата треба на набљудувачот, лицето кое врши надзор односно надлежниот орган на нивно барање да овозможи рамноправен пристап до документите врзани со клиничкото испитување.

#### **4.10. Извештај за спроведување на клиничкото испитување**

4.10.1. Испитувачот треба еднаш годишно до надлежниот орган да достави пишано резиме за напредување на клиничкото испитување, а на нивно барање и почесто.

4.10.2. Испитувачот на подносителот на барањето за клиничкото испитување и надлежниот орган и таму каде што е потребно на здравствената установа треба веднаш да достави писмен извештај за промените кои значајно влијаат на спроведувањето на клиничкото испитување и/или го зголемуваат ризикот за испитаниците.

#### **4.11. Известување за сигурноста на производот**

4.11.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба ведаш да ја пријави секоја сериозна штетна појава, со исклучок на оние случувања за кои во Планот на клиничкото испитување или во други документи (на.пр. Брошурата за испитувачот) е наведено дека не треба веднаш да се пријават. Веднаш по пријавата треба да се напише детален извештај за случувањето. Во тој извештај наместо име, идентификациски број (на пр.ЕМБГ) и/или адреса на испитаникот треба да се користи нивната придружена единствена ознака. Испитувачот треба да се придржува согласно закон и друг пропис и на барања кои се однесуваат на известување на надлежниот орган за неочекуваните сериозни нуспојави на лекот

4.11.2. Известувањето за штетните случувања и/или абнормални лабораториски наоди кои се во Планот на клиничкото испитување утврдени како клучни за оценката на сигурноста треба да се достават на подносителот на барањето за клиничкото испитување во согласност со утврдените правила за известување, а во периоди кои подносителот на барањето за клиничкото испитување ги одредил во Планот за клиничко испитување.

4.11.3. Кај пријава на смртен случај, испитувачот треба на подносителот на барањето за клиничкото испитување и надлежниот орган по барање да ги достави потребните податоци (на.пр. наоди од обдукција и лекарски извештај за причината за смрта)

#### **4.12. Предвремен престанок односно прекин на клиничкото испитување**

Ако од било која причина клиничкото испитување предвременно се заврши или прекине, испитувачот/установата за тоа треба веднаш да ги извести испитаниците, да го осигура нивното соодветно лечење и следење како и да го извести надлежниот орган во согласност со закон и друг пропис. Со следново:

4.12.1. Ако испитувачот го заврши или прекине клиничкото испитување без претходна согласност од подносителот на барањето за клиничкото испитување треба за тоа да ја извести установата, а испитувачот/установата треба веднаш да го известат подносителот на барањето за клиничкото испитување и надлежниот орган како и да достават детално објаснување на таквата постапка.

4.12.2. Ако подносителот на барањето за клиничкото испитување го заврши или прекине клиничкото испитување, испитувачот за тоа треба веднаш да ја извести установата, а испитувачот/установата треба веднаш да го известат надлежниот орган и да достават детално објаснување за таквата постапка.

4.12.3. Ако надлежниот орган го повлече своето одобрение/позитивно мислење за клиничкото испитување, испитувачот за тоа треба да ја извести установата, испитувачот/установата треба веднаш да го известат подносителот на барањето за клиничкото испитување односно да му достават детално објаснување за таквата постапка.

#### **4.13. Конечен извештај(и) на испитувачот**

По завршување на клиничкото испитување испитувачот за тоа треба да ја извести установата; испитувачот/установата треба на Комисијата да му достави резиме на резултатите од клиничкото испитување и сите потребни извештаи.

## 5. ПОДНОСИТЕЛ НА БАРАЊЕТО ЗА КЛИНИЧКО ИСПИТУВАЊЕ

### 5.1. Осигурување и контрола на квалитет

5.1.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување е одговорен за воспоставување и одржување на составот за осигурување и контрола на квалитет со стандардни оперативни процедури за да се обезбеди соодветност во спроведувањето на клиничкото испитување, неговото документирање (евидентирање) и известување со Планот на клиничкото испитување, овие начела, законите и други прописи.

5.1.2. Подносителот на барањето за клиничкото испитување е одговорен за постигнување на договор помеѓу странките за рамномерен пристап на сите места на клиничкото испитување, во изворните податоци/документи и извештаи за да може да се спроведе набљудување и надзор на клиничкото испитување односно како би можело домашно или странско надлежно тело да спроведе контрола.

5.1.3. Квалитетот треба да се контролира на секое ниво во ракувањето со податоци заради осигурување на нивната веродостојност и правилна обработка.

5.1.4. Договорите помеѓу подносителот на барањето за клиничкото испитување и испитувачот/установата и другите страни вклучени во клиничкото испитување треба да бидат во писмена форма како составен дел на Планот за клиничко испитување или како посебен договор.

### 5.2. Договорна истражувачка организација (CRO)

5.2.1. Сите свои обврски и задачи или нивен дел, подносителот на барањето за клиничкото испитување може да и ги пренесе на договорна истражувачка организација, со тоа што крајната одговорност за квалитет и потполност на резултатите од клиничкото испитување и понатаму му ги понесува подносителот на барањето за клиничкото испитување. Работата на CRO е да ги спроведе постапките на осигурување и контрола на квалитет.

5.2.2. Секоја обврска и задача врзана со клиничкото испитување која се пренесува на CRO треба поединечно да се наведе во пишан облик.

5.2.3. Подносителот на барањето за клиничкото испитување ги задржува оние обврски и задачи кои изрично не се пренесени на CRO.

5.2.4. Овие начела кои се однесуваат на подносителот на барањето за клиничкото испитување соодветно се однесуваат и за CRO во мера во која ги превзел обврските и задачите од подносителот на барањето за клиничкото испитување.

### 5.3. Стручно лекарско мислење

Треба за се одреди здравствен персонал со соодветно образование кое ќе може секогаш да дадат свое стручно мислење за прашањата и проблемите поврзани со клиничкото испитување. Доколку биде потребно, подносителот на барањето за клиничкото испитување за таа цел може да постави и надворешен советник.

### 5.4. План на клиничкото испитување

5.4.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба во согласност со потребите да ангажира квалификувани лица (на пр. биостатистичари, клинички фармаколози и лекари) во сите фази на клиничкото испитување, од изработка на Планот

на клиничко испитување и тест лентите, до планираната анализа, до анализа и припрема на привремените и конечните извештаи за клиничкото испитување.

5.4.2. Заради изработка на Планот за клиничко испитување и спроведување на клиничкото испитување натамошното постапување се врши согласно ИСН-водичи за составување и содржина на извештајот за клиничкото испитување како и други ИСН упатства врзани за планирање на клиничкото испитување,

## **5.5. Управување со клиничкото испитување, раководење со податоците и водење на евиденција**

5.5.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да ангажира квалификувани лица да го надгледуваат целокупното спроведување на клиничкото испитување, да управуваат со добиените податоци, да ја проверуваат нивната точност, спроведуваат статистички анализи и да подготвуваат извештаи.

5.5.2. Подносителот на барањето за клиничкото испитување може да постави независно тело за набљудување на податоците заради повремени оценки на напредокот на клиничкото испитување, вклучувајќи и податоци за сигурноста и клучните параметри за дејството на лекот како и заради препораки дали треба подносителот на барањето за клиничкото испитување да го продолжи клиничкото испитување, да го измени или запре.

Независното тело за набљудување на податоците треба во писмена форма да ги дефинира постапките на работа (оперативните постапки) како и да ги чува белешките од сите свои состаноци.

5.5.3. При ракување со електронските податоци лично или во систем за нивно управување на далечина, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба:

(а) да се осигура и евидентира соодветноста на системот за обработка на електронските податоци со барањата на подносителот на барањето за клиничкото испитување во потполност да обезбеди точност, веродостојност и доследност на обработката (т.е валидација) на овие податоци;

(б) да има стандардни оперативни процедури за употреба на овие системи;

(в) системот да овозможи измена на податоците на начин да секоја измена е евидентирана и да нема можност за бришење на внесените податоци (т.е да се чува доказ на надзорот, доказ за податоците и нивното уредување);

(г) да се грижи за сигурноста на системот со кој се спречува неовластен пристап до податоците;

(д) да се чува попис на особите кои се овластени да ги менуваат податоците;

(ѓ) да се чува копија на податоците заради заштита од нивно губење;

(е) ако клиничкото испитување е слепо, да се заштити неговата слепост (на пр. при внес и обработка на податоци).

5.5.4. Доколку дојде до промена на податоците за време на нивната обработка, секогаш треба да се остави можност за споредба на изворните податоци и примедби за обработените податоци.

5.5.5. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да користи недвосмислени идентификациони ознаки на испитаникот со кои овозможува поврзување на сите забележани податоци со секој поединечен испитаник.

5.5.6. Подносителот на барањето за клиничкото испитување, односно сопственикот на податоците, треба да ги чува сите свои основни документи кои се однесуваат на клиничкото испитување ( види согласно точката 8. Основни документи за спроведување на клиничко испитување од овие начела).

5.5.7. Документите на подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да се чуваат во согласност со важечките прописи.

5.5.8. Ако подносителот на барањето за клиничкото испитување го прекине клиничкиот развој на испитуваниот производ (поради некоја или сите индикации, примена или облик на дозирање) треба да ги чува сите свои основни документи најмалку две години од службениот престанок на клиничкиот развој на испитуваниот производ односно и повеќе согласно закон и друг пропис.

5.5.9. Ако подносителот на барањето за клиничкото испитување го прекине клиничкиот развој на испитуваниот производ, за тоа треба да ги извести сите испитувачи/установи како и надлежните тела и надлежниот орган.

5.5.10. Соодветните тела треба да известат за секој пренос на сопственоста над податоците, во согласност со закон и друг пропис.

5.5.11. Основните документи подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да ги чува најмалку две години по издавањето на последното одобрение за барање за ставање на лек во промет во земјите на ИСН односно се додека е во постапка барањето за ставање на лек во промет во тие земји, односно најмалку две години после службениот престанок на клиничкиот развој на испитуваниот производ. Согласно закон и друг пропис или потреби на подносителот на барањето за клиничкото испитување, овие документи треба да се чуваат и подолго.

5.5.12. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба во пишана форма да го извести испитувачот/установата за потребата за понатамошно чување на податоците поврзани со клиничкото испитување, како и за престанок на потребата за нивно чување.

## **5.6. Избор на испитувач**

5.6.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување е одговорен за изборот на испитувачот/установата. За правилно спроведување на клиничкото испитување за кое е избран, секој испитувач треба да има соодветно образование и искуство и треба да располага со соодветни можности/средства. Подносителот на барањето за клиничкото испитување е одговорен за воспоставување на координациско тело и/или избор на координатори кои се потребни за организација на мултицентрични испитувања.

5.6.2. Пред склучување на договорот за спроведување на клиничкото испитување со испитувачот/установата, подносителот на барањето за клиничкото испитување на испитувачот/установата треба да им достави План за клиничко испитување и ажурирани упатства за испитувачот и да им овозможи доволно време да го проучат Планот на клиничкото испитување и добиената документација.

5.6.3. Испитувачот/установата се обврзуваат на подносителот на барањето за клиничкото испитување дека:

(а) клиничкото испитување ќе се спроведе во согласност овие начела, законите и другите прописи, како и со Планот на клиничкото испитување кој е одобрен од подносителот на барањето за клиничкото испитување и надлежниот орган;

(б) ќе се придржува на постапките за евидентирање на податоците и известувањата;

(в) ќе овозможи набљудување, надзор и инспекција на клиничкото испитување како и

(г) ќе ги чува сите основни документи кои се однесуваат на клиничкото испитување додека од подносителот на барањето за клиничкото испитување не добие известување дека не постои потреба за нивно чување.

Во знак на потврда испитувачот/установата и подносителот на барањето за клиничкото испитување потпишуваат План на клиничкото испитување односно втор договор.



## **5.7. Поделба на обврските и задачите**

Пред почетокот на клиничкото испитување, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да ги дефинира, утврди и подели сите обврски и задачи врзани со клиничкото испитување.

## **5.8. Надоместок на испитаниците и испитувачите**

5.8.1. Согласно закон и друг пропис, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба на испитувачот/установата (законски и материјално) да ги заштити и да го обештети ако настапи штета која би произлегла од клиничкото испитување, освен ако истата настапила како резултат на несовесно и/или небрежно постапување.

5.8.2. Подносителот на барањето за клиничкото испитување во своите одредби и постапки треба да ја утврди висината на трошоците за лечење на испитаникот во случај на повреда која произлегува од неговото учество во клиничкото испитување во согласност со закон и друг пропис.

5.8.3. Постапката и начинот на пружање на оштета на испитаникот треба да биде во согласност со закон и друг пропис.

## **5.9. Финансирање**

Финансиските аспекти на клиничкото испитување треба да се документираат спогодбено помеѓу подносителот на барањето за клиничкото испитување и испитувачот/установата.

## **5.10. Известување односно поднесување на барање до надлежниот орган**

Пред почетокот на клиничкото испитување, подносителот на барањето за клиничкото испитување (односно подносителот на барањето за клиничкото испитување и испитувачот, ако е тоа пропишано со закон и друг пропис) треба до соодветните тела да ги поднесе за оценка, прифаќање и/или одобрување потребните барања за почеток на клиничкото испитување. Секое известување/барање треба да биде датирано и содржи доволно податоци за идентификација на Планот за клиничко испитување.

## **5.11. Потврда за оценка на Комисијата**

5.11.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување од испитувачот/установата треба да добие:

(а) Назив и адреса на Комисијата на здравствената установа на испитувачот;

(б) Изјава дека неговиот состав и работа се во согласност со овие начела, законите и други прописи

(в) Документ со одобреното односно позитивно мислење, на подносителот на барањето за клиничкото испитување, актуелниот примерок на Планот на клиничкото испитување, обрасците на информираната согласност како и други писмени известувања наменети за испитаниците, зависно од постапките при нивното регрутирање, како и документацијата која се однесува на надоместокот на испитаниците и останатите документи кои ги бара Комисијата.

5.11.2. Ако надлежниот орган своето одобрение односно позитивно мислење го услови со промени во било кој аспект на клиничкото испитување како што се промени на Планот на клиничкото испитување, Обрасците за информирана согласност, останато писмени

известувања наменети за испитаниците и/или останати постапки, подносителот на барањето за клиничкото испитување од испитувачот/установата треба да добие примерок од документите со промените и датумот на одобрување/позитивно мислење од надлежниот орган.

5.11.3. Подносителот на барањето за клиничкото испитување од испитувачот/установата треба да добие документација и датуми на поновите одобренија/позитивни мислења, како и повлекување односно престанок на важење на одобрението односно позитивното мислење.

## **5.12. Податоци за испитуваниот производ**

5.12.1. Во текот на планирањето на клиничкото испитување, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да се погрижи да има на располагање доволно податоци за сигурноста и делотворноста на лекот од предклиничките и/или клиничките испитувања кои се однесуваат на изложеност поврзана со начинот на примена, дозата, траењето и соодветната популација на испитаници.

5.12.2. Ако подносителот на барањето за клиничкото испитување има увид во нови податоци, треба соодветно да ја ажурира Брошурата за испитувачот.

5.13. Производство, пакување и означување и кодирање на испитуваниот производ

5.13.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да се погрижи дека испитуваниот производ (вклучувајќи го по потреба и споредбениот активен лек или плацебо) е одбележан соодветно неговата развојна фаза, дека е произведен во согласност со начелата на сите добри производни практики, дека е кодиран и означен на начин на кој таму каде што е потребно, се заштити слепата постапка. Соодветно на тоа, означувањето треба да биде во согласност со закон и друг пропис.

5.13.2. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да укаже на соодветните услови за чување на лекот како што се температура, заштита од влијание на светлина, време на чување, потоа по потреба постапка на реконституција на течноста како и приборот кој се користи за инфузија на испитуваниот производ. Подносителот на барањето за клиничкото испитување за ова треба да ги извести сите заинтересирани страни. (т.е набљудувачот, испитувачот, лекарите, раководители на складиштето).

5.13.3. Пакувањето на испитуваниот производ треба да биде такво да ја спречи неговата контаминација и неприфатливи промени при превозот и складиштењето.

5.13.4. Во слепите испитувања, означувањето на испитуваниот производ треба да содржи механизам кој овозможува брза идентификација на лекот во итни случаи, но притоа да не се открие идентитетот на испитаникот.

5.13.5. Доколку во клиничката фаза на развој на лекот дојде до значајни промени во формулацијата на испитуваниот производ односно споредбениот лек, треба пред испитување на новите формулации да се обезбедат резултати од дополнителни испитувања (на. пр. стабилност, брзина на растварање, биорасположливост) кои се потребни за оценка дали овие промени можат значајно да ја променат фармакокинетиката на лекот.

## **5.14. Снабдување и ракување со испитуваниот производ**

5.14.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување е одговорен за снабдување на испитувачот/установата со испитуваниот производ.

5.14.2. Подносителот на барањето за клиничкото испитување не треба да го снабди испитувачот/установата со испитуваниот производ додека не ја обезбеди цела потребна документација (на пр.одобрение/позитивно мислење од надлежниот орган).

5.14.3. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да се погрижи описот на постапката да ги опфаќа и Упатствата за ракување и чување на испитуваниот производ и неговата документација која испитувачот/установата треба да ја следи. Овие упатства треба да опфаќаат правилен и сигурен прием, ракување, чување и издавање на испитуваниот производ, собирање на неупотребениот испитуван производ од испитаникот и негово враќање до подносителот на барањето за клиничкото испитување (односно другиот начин на отстранување на неупотребениот производ согласно со закон и друг пропис).

5.14.4. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба:

(а) да се погрижи за навремена достава на испитуваниот производ на испитувачот;

(б) да ја чува евиденцијата за праќање, прием, отстранување, поврат и уништување на испитуваниот производ;

(в) да одржува систем на поврат на испитуваниот производ и евидентирање на неговиот поврат (на пример за повлекување на производсо недостатоци враќање по завршување на клиничкото испитување, поврат на производот на кој му е истечен рокот на употреба);

(г) да води систем на отстранување на неупотребените испитувани производи и евидентирање на нивното отстранување.

5.14.5. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба:

(а) да ги превземе потребните мерки на обезбедување на стабилноста на испитуваниот производ за време на неговата примена;

(б) да има на располагање доволни количини на испитуваниот производ заради потврда на неговите спецификации односно да води евиденција за анализа на серијата и својствата на производот. Во мерка која дозволува стабилност на лекот, примерокот треба да се чува или до завршување на анализата на резултатите или до рокот пропишан со закон и друг пропис, без разлика кој од овие термини доаѓа подоцна.

## **5.15. Пристап до докуменцијата**

5.15.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да се погрижи во Планот на клиничкото испитување или во друг пишан документ јасно да е укажано дека испитувачот/установата треба да овозможат рамноправен пристап до изворните податоци/документи заради набљудување, надзор, оценка и инспекција од страна на надлежниот орган.

5.15.2. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да провери дали секој испитаник дал писмена согласност во неговите изворни здравствени податоци да може да се пристапи заради набљудување, надзор, оценка и инспекција од страна на надлежниот орган.

## **5.16. Податоци за сигурност на производот**

5.16.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување е одговорен за оценка на сигурноста на испитуваниот производ.

5.16.2. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба без одлагање да ги известите сите испитувачи/установи и надлежни тела за сознанијата кои можат неповолно да влијаат на сигурноста на испитаникот, да влијаат на спроведување на клиничкото испитување или на повлекување на одобрението од надлежниот орган односно позитивното мислење од надлежните тела.

## 5.17. Известување за нуспојави на лекот

5.17.1. Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба итно да ги извести сите испитувачи/установи и надлежниот орган за сите сериозни и неочекувани нуспојави на лекот.

5.17.2. Овие итни извештаи треба да бидат во согласност со закон и друг пропис и ICH водичи за управување со податоците за клиничката сигурност: Дефиниции и норми за итно известување.

5.17.3. Подносителот на барањето за клиничкото испитување на надлежниот орган треба да му ги достави сите нови податоци за сигурноста и повремениот извештаи во согласност со закон и друг пропис.

## 5.18. Надзор

### 5.18.1. Цел

Целта на надзорот над клиничкото испитување е да се провери дека:

- (а) сите права и најдобриот интерес на испитаникот се заштитени;
- (б) податоците и извештаите се точни, потполни и да можат да се потврдат/верифицираат со помош на изворни документи;
- (в) клиничкото испитување се спроведува во согласност со актуелниот одобрен План на клиничкото испитување и неговите евентуални измени и додатоци, согласно овие начела, законите и другите прописи.

### 5.18.2. Избор и квалификација на лицето кое врши надзор

(а) Лицето кое врши надзор го поставува подносителот на барањето за клиничкото испитување.

(б) Лицето кое го врши надзорот треба да има соодветно образование како и здравствено и/или клиничко знаење потребно за правилен надзор над клиничкото испитување.

(в) Лицето кое врши надзор треба да биде потполно запознат со испитуваниот производ, Планот на клиничкото испитување, обрасците на изјавите за согласност, другите писмени известувања наменети за испитаниците, стандардните оперативни процедури од подносителот на барањето за клиничкото испитување кои се во согласност со закон и друг пропис.

### 5.18.3. Принципи и постапки на надзорот

Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да се погрижи за соодветен надзор над клиничкото испитување.

Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да ги одреди соодветните принципите и постапки на надзорот. Одредувањето на принципите и постапките на надзорот треба да се темелат на следниве околности како што се: цел, план, сложеност, слепост, големина и параметри на испитување. Надзорот на лице место по правило е потребно пред, за време и после клиничкото испитување. Меѓутоа, во исклучителни околности подносителот на барањето за клиничкото испитување може да утврди и централизиран надзор поврзан со постапките како што се стручно образование на испитувачот и стручни состаноци како и детални писмени Упатства кои можат да осигураат соодветно спроведување на клиничкото испитување во согласност со овие начела. Статистички контролираното земање на примероци може да се покаже како прифатлив метод за избор на податоци за проверка.

### 5.18.4. Вршење на надзорот

Согласно барањата на подносителот на барањето за клиничкото испитување, лицето кое врши надзор треба да се погрижи тоа уредно да се спроведе и евидентира, вршејќи ги

следниве работи врзани со клиничкото испитување или местото на спроведување на клиничкото испитување:

(а) служи како врска помеѓу подносителот на барањето за клиничкото испитување и испитувачот;

(б) проверува дали има испитувачот соодветни квалификации и можности/средства за целото траење на клиничкото испитување како и дали има соодветни простории, лаборатории, опрема и персонал согласно барањата за сигурно и правилно спроведување на клиничкото испитување за целото време на траење на клиничкото испитување;

(в) за испитуваниот производ ги проверува следните работи:

(1) дека времето и условите за складиштење се прифатливи како и дека залихите се доволни за целото траење на клиничкото испитување;

(2) дека испитуваниот производ се дава само на испитаниците кои смеат да го примат и тоа во дози наведени во Планот на клиничкото испитување;

(3) дека испитаниците добиле соодветни упатства за правилна примена, ракување, чување и враќање на испитуваниот производ;

(4) дека постои соодветен надзор и евиденција за приемот, користењето и враќањето на испитуваниот производ на местото на испитување;

(5) дека отклонувањето на неупотребените испитувани производи на местото на спроведување на клиничкото испитување е согласно со закон и друг пропис и барањата на подносителот на барањето за клиничкото испитување;

(6) дали испитувачот се придржува на одобрениот План на клиничкото испитување и сите одобрени промени и додатоци;

(7) поединечно проверува дали изјавата за согласност е добиена пред испитаникот да биде вклучен во клиничкото испитување;

(8) дали испитувачот ги добил актуелните Брошури за испитувачот, целата документација и испитуваниот производ за да може клиничкото испитување да се спроведува согласно овие начела, закон и друг пропис;

(9) дали испитувачот и неговиот персонал се добро известени за клиничкото испитување;

(10) дали испитувачот и неговиот персонал ги исполнува утврдените задачи врзани со клиничкото испитување во согласност со Планот на клиничкото испитување и другите писмени договори помеѓу подносителот на барањето за клиничкото испитување и испитувачот/установата како и дали своите задачи ги има пренесено на неовластени лица;

(11) дали испитувачот во клиничкото испитување ги вклучил само оние испитаници кои ги задоволуваат критериумите за учество;

(12) дали известил за бројот на опфатените испитаници;

(13) дали изворните документи и другата документација за клиничкото испитување се точни, потполни и ажурирани;

(14) дали испитувачот ги доставува сите потребни извештаи, известувања и барања и дали се тие точни, потполни и разбирливи; дали се доставуваат навремено и дали во нив е назначен датум и назив/број на Планот на клиничкото испитување;

(15) точноста и потполноста на тест листата, споредувајќи ги со изворните документи и другата документација за клиничкото испитување.

Лицето кое врши надзор посебно треба да провери:

(1) дали податоците во тест листите кои ги бара Планот на клиничкото испитување се точни односно одговараат во потполност со податоците од изворните документи;

(2) дали сите промени во дозите односно лечењето се доволно документирани за секој поединечен испитаник;

(3) дали се евидентираат во тест листите штетните појави, истовремено со примената на лековите како и новонастанатите болести во согласност со Планот на клиничкото испитување;

(4) дали се евидентираат уредно во тест листите изостаноците на посета, незвршените проверки и прегледи;

(5) дали се евидентира во тест листите повлекување или излез на испитаникот од клиничкото испитување и причините за тоа;

(6) дали известил испитувачот за евентуални грешки, пропусти или нечитливост на податоците во тест листите;

Лицето кое врши надзор треба да ги внесе исправките и дополнувањата односно бришењето на податоците како и заверка на овие промени и нивно датирање со објаснување на причината (каде што е потребно) и иницијалите на испитувачот или неговиот персонал кој е овластен да ја парафира промената во тест листите во име на испитувачот. Ова овластување треба да биде евидентирано во документацијата;

(7) дали известувањето за штетните случувања било уредно и во согласност со Планот на клиничкото испитување, надлежните тела, подносителот на барањето за клиничкото испитување и со овие начела, закон и друг пропис;

(8) дали испитувачот води основна документација;

(9) дали го известил испитувачот за отстапувањата од Планот на испитување, стандардните оперативни процедури, овие начела, законите и други прописи како и превземањето на соодветни мерки да забележаните отстапувања не се повторат.

#### 5.18.5. Постапки на надзор

Постапките на надзор треба да ги следат утврдените стандардни оперативни процедури и оние процедури кои подносителот на барањето за клиничкото испитување ги утврдил за надзор на одредното испитување.

#### 5.18.6. Извештај за надзорот

(а) Надзорот после секоја посета на местото на спроведување на клиничкото испитување односно после прием на секое известување врзано со клиничкото испитување треба на подносителот на барањето за клиничкото испитување да му поднесе извештај.

(б) Извештајот треба да содржи датум, место, име на лицето кое врши надзор и име на испитувачот односно друго лице које контактирало со лицето кое вршело надзор.

(в) Извештајот треба да содржи краток приказ за констатираната состојба од страна на лицето кое вршело надзор и неговата изјава за важни наоди/сознанија, отстапки и недостатоци, заклучоци и мерки кои се превземени и/или треба да се превземат и/или за препорачаните мерки за придржување до барањето.

(г) Претставникот на подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да ја евидентира оценката на подносителот на барањето за клиничкото испитување за извештајот од извршениот надзор и понатамошните активности кои произлегуваат од извештајот.

### 5.19. Надзор

При спроведување на надзор кој е дел од обезбедување на квалитетот, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да го има во предвид следново:

#### 5.19.1. Цел на надзорот

Целта на подносителот на барањето за клиничкото испитување за надзор, кој е независен и одвоен од рутинското надгледување односно контрола на квалитет, е оценка на спроведувањето на клиничкото испитување и неговото придржување до Планот на клиничкото испитување, стандардните оперативни процедури, овие начела, законите и други прописи.

#### 5.19.2. Избор и квалификација на лицето кое врши надзор

(а) За спроведување на надзор подносителот на барањето за клиничкото испитување поставува лице кое не е поврзано со клиничкото испитување.

(б) Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да обезбеди лица со соодветно образование и искуство за правилно спроведување на клиничкото испитување. Треба да постои евиденција за квалификација на лицето кое врши надзор.

#### 5.19.3. Постапката на надзор

(а) Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да се обезбеди надзорот на клиничките испитувања да се спроведува во согласност со утврдени процедури (правила) и истото да го проверува, како да се спроведува надзорот, колку често и со каков облик и содржина треба да биде извештајот за надзорот.

(б) Планот од подносителот на барањето за клиничкото испитување и постапките за надзор на клиничкото испитување треба да ја земат во предвид важноста на клиничкото испитување за решавање на барањето предадено до надлежниот орган, бројот на испитаници во клиничкото испитување, видот на сложеност на клиничкото испитување, ризиците за испитаниците како и сите воочени проблеми.

(в) Укажувањата и наодите на лицето кое врши надзор треба да бидат документирани.

(г) Заради обезбедување на независност при вршење на надзорот, увидот на надлежниот орган во извештајот на надзорот не треба да биде дел од редовната постапка. Надлежниот орган може да побара пристап до извештајот на надзорот во поединични случаи кога постојат показатели за сериозно отстапување од овие начела, односно во текот на судската постапка.

(д) По потреба, согласно закон и друг пропис, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да достави потврда за извршениот надзор.

### **5.20. Непридржување**

5.20.1. Во случај на непридржување на Планот на испитување, стандардните оперативни процедури, овие начела и/или закон и друг пропис од страна на испитувачот/установата односно персоналот од подносителот на барањето за клиничкото испитување, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба веднаш да соодветно да постапи.

5.20.2. Ако во постапката на надзор се утврди сериозно и/или редовно непридржување од страна на испитувачот/установата, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба за го заврши неговото учество во клиничкото испитување. Доколку дојде до престанок на учеството на испитувачот/установата заради непридржување, подносителот на барањето за клиничкото испитување за тоа треба веднаш да ги извести надлежниот орган.

### **5.21. Привремен престанок односно прекин на клиничкото испитување**

Доколку дојде до предвремен престанок односно прекин на клиничкото испитување, подносителот на барањето за клиничкото испитување за тоа треба веднаш да го извести испитувачот/установата и надлежните тела како и да ги навести причините за неговиот престанок односно прекин.

Надлежните тела треба веднаш да се известат и да се наведат причините за престанок односно прекин на клиничкото испитување од страна на подносителот на барањето за клиничкото испитување или испитувачот/установата, согласно закон и друг пропис.

## 5.22. Известување за клиничкото испитување/студија

Без оглед на тоа дали клиничкото испитување е изведено до крај или предвремено завршено, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да обезбеди извештајот за клиничкото испитување да се подготви и достави до надлежниот орган во согласност со закон и друг пропис. Подносителот на барањето за клиничкото испитување, треба да се погрижи извештајот за клиничкото испитување кој е составен дел на барањето за ставање на лек во промет да ги задоволува и ИСН водичите за составување и содржина на извештајот за клиничкото испитување, а во одредени случаи да се составуваат и скратени извештаи за текот на клиничкото испитување.

## 5.23. Мултицентрични испитувања

Кога се работи за мултицентрични испитувања, подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да се погрижи да:

5.23.1. сите испитувачи кои го спроведуваат клиничкото испитување строго се придржуваат на Планот на клиничкото испитување кој е одобрен од , подносителот на барањето за клиничкото испитување и надлежните тела.

5.23.2. тест листите се направени да содржат потребни податоци од сите места на кои се спроведува мултицентричното испитување и дека на дополнителните податоци се доставени дополнителните тест листи кои се наменети за бележење на дополнителните податоци, и на испитувачите кои ги собираат,

5.23.3. пред почетокот на клиничкото испитување се документирани работите на координаторот и испитувачот.

5.23.4. сите испитувачи да добијат Упатства за придржување до Планот на клиничкото испитување, за придржување до единствените норми за оценка на клиничките и лабораториските резултати како и за пополнување на тест листите.

5.23.5. е поедноставена комуникацијата помеѓу испитувачите.

## 6. ПЛАН НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ И НЕГОВИ ПРОМЕНИ И ДОДАТОЦИ

Планот на клиничкото испитување ги опфаќа следните содржини.

### 6.1. Општи податоци

6.1.1. Назив, број и датум на Планот на клиничкото испитување. Промените и додатоците на Планот на испитување треба да имаат број и датум.

6.1.2. Назив и адреса на подносителот на барањето за клиничкото испитување и лицето кое врши надзор (ако се поинакви од нарачателот).

6.1.3. Име и звање на лицата кои се овластени во име на подносителот на барањето за клиничкото испитување да потпишат План на испитување и негови промени и додатоци.

6.1.4. Име, звање, адреса и телефонски број на стручниот советник од подносителот на барањето за клиничкото испитување (лекар или стоматолог).

6.1.5. Име и звање на испитувачот кој е одговорен за спроведување на клиничкото испитување како и адреса и телефонски број на местото на испитување.

6.1.6. Име, звање, адреса и телефонски број на лекарот односно стоматологот кој е одговорен за сите одлуки врзани со клиничкото испитување ако се работи за лице кое не е испитувач.



6.1.7. Назив и адреса на клиничката лабораторија и останатите здравствено/технички одели и/или установи кои учествуваат во клиничкото испитување.

Покрај наведените содржини (податоци) Планот на клиничкото испитување на посебни страници може да содржи и податоци врзани со местото на испитување, односно може да се повикува на посебен договор, а некои од наведените податоци може да се наоѓаат и во другите документи на кои се повикува Планот на клиничкото испитување (на пр. како што се Упатствата за испитувачот).

## **6.2. Основни податоци**

6.2.1. Назив и опис на испитуваниот производ

6.2.2. Збир на клинички важни резултати добиени од претклиничките истражувања како и релевантни клинички испитувања.

6.2.3. Збир на познати можни ризици и погодности за испитаникот.

6.2.4. Опис и образложение на одредениот начин на примена на лекот, неговиот режим на дозирање и траење на лечењето.

6.2.5. Изјава дека клиничкото испитување ќе се спроведува во согласност со Планот на клиничкото испитување, овие начела, законите и други прописи.

6.2.6. Опис на испитаници.

6.2.7. Литературни референци и датуми важни за клиничкото испитување кои овозможуваат основни податоци за клиничкото испитување.

6.3. Цели и намена на клиничкото испитување

Детален опис на целта и намената на клиничкото испитување.

## **6.4. План на клиничкото испитување**

За Планот на клиничкото испитување значајно зависи научната вредност на клиничкото испитување и веродостојноста на добиените податоци во клиничкото испитување.

Описот на Планот за испитување треба да содржи:

6.4.1. посебна дефиниција на примарните и секундарните параметри на испитување.

6.4.2. Опис на видот/изгледот на клиничкото испитување (на пр. двоструко-слепо, споредбено, контролирано со плацебо) како и дијаграм на Планот на клиничкото испитување, постапките и фазата.

6.4.3. Опис на мерките превземени за постигнување на што поголема објективност, вклучувајќи:

(а) случајна селекција;

(б) слепа техника.

6.4.4. Опис на лечењето во клиничкото испитување со дози на испитуваниот лек и режимот на дозирање. Тоа вклучува и опис на обликот, пакувањето и означувањето на испитуваниот производ.

6.4.5. Очекувано траење на учеството на испитаникот во клиничкото испитување и опис на текот и траењето на сите делови на клиничкото испитување, вклучувајќи и следење (каде што е потребно).

6.4.6. Опис на критериумите за престанок или прекин на дел/цело испитување односно за исклучување на поедини испитаници од клиничкото испитување.

6.4.7. Постапките за евиденција на влез и излез на испитуваниот производ, плацебото и споредбениот лек.

6.4.8. Опис на чување на шифрата за случајна селекција и постапка на нивно дешифрирање.

6.4.9. Опис на сите податоци кои треба рамномерно да се внесат во Тест листата на испитаникот (односно оние кои претходно не се запишуваат во електронски или писмен документ) и податоци кои се сметаат за изворни.

### **6.5. Избор на испитаници и нивно повлекување од клиничкото испитување**

6.5.1. Критериуми за вклучување на испитаник во клиничкото испитување.

6.5.2. Критериум за исклучување на испитаник од клиничкото испитување.

6.5.3. Критериум за повлекување на испитаник од клиничкото испитување (односно прекин на лечењето со испитуваниот производ) и постапки со кои се одредува следново:

(а) кога и како испитаниците можат да се повлечат од клиничкото испитување односно лечење со испитуваниот производ;

(б) вид на податоци и распоред на нивното собирање од испитаниците кои се повлекуваат;

(в) дали се заменуваат овие испитанци со други и како;

(г) следење на испитаникот кој се повлекува од клиничкото испитување/лечењето со испитуваниот производ.

### **6.6. Лечење на испитаникот**

6.6.1. Планираното лечење, вклучувајќи и имиња на сите производи, нивни дози и распоред на дозирање, начин на примена и време на примена, вклучувајќи и време на пратење на испитаникот од секоја група која го примала испитуваниот производ.

6.6.2. Опис на лековите/лечењето кои се (вклучувајќи лекови за хитни случаи) односно не се допуштени пред и/или за време на клиничкото испитување.

6.6.3. Постапките на надзор чија цел е да се утврди дали испитаникот се придржува до пропишаното лечење.

### **6.7. Оценка на ефикасноста**

6.7.1. попис на параметрите за ефикасност на лекот.

6.7.2. методите и распоредот на оценување, евидентирање и анализа на параметрите за ефикасност.

### **6.8. Оценка на сигурноста**

6.8.1. Попис на параметрите за сигурност на лекот.

6.8.2. Методи и распоред на оценувањата, евидентирањата и анализите на параметрите за сигурност.

6.8.3. Постапки на евидентирање на штетните појави и новонастанати болести како и известувањата за нив.

6.8.4. Облик и траење на следење на испитаникот по штетната појава.

### **6.9. Статистичка обработка**

6.9.1. Опис на статистичките методи, вклучувајќи и распоред на евентуални привремени анализи за самото траење на клиничкото испитување.

6.9.2. Број на планирани испитаници. Во мултицентричните испитувања треба да се наведе бројот на планирани испитаници за секое место на спроведување на клиничкото испитување. Причина за избор на одреден пример (број на испитаници) вклучувајќи и

разгледување (калкулација) на значајноста на клиничкото испитување и неговата клиничка оправданост.

6.9.3. Степен на значајност која ќе се користи во статистичката обработка.

6.9.4. Критериуми за завршување на клиничкото испитување.

6.9.5. Постапки за евиденција на податоците кои недостасуваат, кои не се употребени и кои се лажни.

6.9.6. Постапки за известување за отстапување од изворниот статистички план (сите отстапувања од изворниот статистички план треба да се опишат и оправдаат во Планот за клиничкото испитување и/или конечниот извештај).

6.9.7. Избор на испитаници за анализа (на.пр. сите испитаници избрани со методата за случаен избор, сите испитаници кои добиле лек, сите испитаници кои ги задоволуваат критериумите за учество во клиничкото испитување, испитаници кои покажуваат мерлив одговор на лечење).

## **6.10. Рамномерен пристап до изворните податоци/документи**

Подносителот на барањето за клиничкото испитување треба да се погрижи Планот на клиничкото испитување или друг писмен договор јасно да укажува дека испитувачот/установата ќе дозволат набљудување и надзор на клиничкото испитување, оценка и инспекција на надлежниот орган, така што ќе овозможи пристап до изворните податоци/документи.

## **6.11. Постапки за осигурување и контрола на квалитет**

### **6.12. Етички прашања**

Опис на етичките разгледувања врзано со клиничкото испитување.

### **6.13. Ракување со податоците и водење на евиденција**

### **6.14. Финансирање и заштита**

Финансирање и заштита, ако не е уредено со посебен договор.

### **6.15. Политика на објавување**

Политика на објавување на резултатите на клиничкото испитување, ако не е уредено со посебен договор.

### **6.16. Додатоци на Планот за клиничкото испитување**

Додатоците на Планот на клиничкото испитување и извештајот за клиничкото испитување/студија се подготвуваат согласно ИСН Водичите за поготвување и содржина на извештајот за клинички испитувања.

## 7. БРОШУРА ЗА ИСПИТУВАЧОТ

### 7.1. Вовед

Брошурата за испитувачот е збир на клинички и претклинички податоци за испитуваниот производ кои се важни за неговото испитување кај луѓе. Целта на оваа Брошура е да им овозможи на испитувачите и другите лица кои учествуваат во клиничкото испитување информации кои им олеснуваат во разбирањето и го подобруваат придржувањето до многу важни ставки од Планот на клиничкото испитување како што се дози, честота и начин на примена како и постапки за набљудување на сигурноста на лекот. Брошурата овозможува и увид во клиничката постапка со испитаникот за траење на клиничкото испитување. Избегнувајќи го промовирањето на производот, податокот треба да се прикаже на краток, едноставен, објективен и урамнотежен начин кој на испитувачот му овозможува полно разбирање и самостојно донесување на објективни процени на ризикот и погодности на предложеното испитување. Потребно е во составувањето на Брошурата за испитувачот да учествуваат квалификувани здравствени лица, но ги одобрува само професијата која ги навела податоците во Брошурата. Овие начела наведуваат минимум на информации кои треба да бидат содржани во Брошурите за испитувачи како и предлогот за изглед на Брошурата. Се очекува дека видот и распонот на достапните информации зависи од фазата на развој на испитуваниот производ. Ако испитуваниот производ веќе се наоѓа на пазарот, а неговите фармаколошки својства се широко познати во лекарската пракса, Брошурата за испитувачот не треба да биде обемна. Таму каде што дозволуваат надлежните тела, соодветна замена за Брошурата можат да бидат основните податоци за производот, упатствата во пакувањето односно ознаките на пакувањето, под услов да опфаќаат обемни и детални податоци за сите аспекти на испитуваниот производ кои можат да бидат важни за испитувачот. Ако производот од промет се испитува за нова примена (на пр. за нова индикација) треба да се подготвуваат Брошури кои посебно се однесуваат на таа нова примена.

Брошурата треба повторно да се разгледа најмалку еднаш годишно како и по потреба да се промени во согласност со писмените процедури од подносителот на барањето за клиничкото испитување. Можат да бидат потребни и почести промени, зависно од фазата на развојот на лекот и новите важечки сознанија. Новите сознанија можат да бидат толку важни да придржувајќи се до овие начела за тоа треба да се известат испитувачите, надлежните органи и/или надлежните тела пред нивното вклучување во Брошурата.

За ажурираност на Брошурата за испитувачот е одговорен подносителот на барањето за клиничкото испитување, а испитувачите се одговорни за доставување на ажурирани Упатства до надлежните органи. Во случај да клиничкото испитување го нарачува испитувач, подносителот на барањето за клиничкото испитување-испитувач треба да утврди дали е можно Брошурата да ја добие од производителот. Ако испитуваниот производ го снабдува подносителот на барањето за клиничкото испитување-испитувач, тогаш треба на персоналот кој учествува во снабдувањето да ги достави потребните податоци. Во случаите каде што не е можно да се изработи службено Брошура, подносителот на барањето за клиничкото испитување-испитувач треба во замената да ги прошири основните податоци во планот за испитување кои содржат минимум актуелни податоци опишани во овие начела.

## **7.2. Општи прашања**

Брошурата треба да содржи:

### **7.2.1. Насловна страна**

На насловната страна треба да се види називот на подносителот на барањето за клиничкото испитување, идентификацијата на секој испитуван производ (односно број на истражувања, хемиско или одобрено генеричко име, и ако сака подносителот на барањето за клиничкото испитување, заштитеното име таму каде што со закон е дозволено) како и датум на издавање. Се препорачува насловната страна да содржи и број на изданија и отповикување на претходен број и датум на изданието. Пример на насловна страна е даден во ДОДАТОК 1.

### **7.2.2. Изјава за доверливост на податоците**

Подносителот на барањето за клиничкото испитување може да вклучи упатство со кое од испитувачот бара Брошурата да се смета за доверлив документ кој може да се даде на увид и користење исклучиво само на Персоналот и Комисијата.

## **7.3. Содржина на брошурата за испитувач**

Брошурата треба да ги содржи следните елементи пропратени со литературни референци каде што е тоа применливо:

### **7.3.1. Содржина**

Содржината на Брошурата се подготвува согласно ИСН водичите за поготвување на Брошура за испитувач.

### **7.3.2. Кратка содржина (резиме)**

Треба да се даде кратка содржина (по можност не подолго од две страни) во која се наведени најважните достапни податоци за физичките, хемиските, фармацевтските, фармаколошките, токсичните, фармакокинетичките, метаболните и клиничките својства на испитуваниот производ во одредена фаза од неговиот клинички развој

### **7.3.3. Вовед**

Треба на кратко да се наведе хемискиот назив на испитуваниот производ (односно, генеричкото и заштитеното име, таму каде што со закон е дозволено), сите активни состојки, фармаколошка група на која припаѓа како и очекуваната индикација за профилтакса, лечење и дијагноза. На крај во воведот треба да се дефинира и општиот пристап за оценка на испитуваниот производ.

### **7.3.4. Физички, хемиски и фармацевтски својства и формулација на производот**

Треба да се опишат супстанциите од кои се состои испитуваниот производ (вклучувајќи хемиски и/или структурни формули) како и краток преглед на главните физички, хемиски и фармацевтски својства). Како би можеле да се превземат соодветните мерки на заштита во текот на клиничкото испитување, потребно е да се наведе формулацијата, вклучувајќи ги и помошните супстанции, и да се образложи нивната употреба таму каде што е тоа клинички значајно. Треба да се наведат и упатствата за чување и ракување. Треба да се наведе секоја структурна сличност со останати познати соединенија.

### **7.3.5. Предклинички испитувања**

Вовед:

Резултатите од важните претклинички фармаколошки и токсиколошки испитувања, фармакокинетика и метаболизам на испитуваниот производ треба да се наведат во краток облик. Краткиот извештај треба да содржи методологија, резултати и дискусија за важноста на резултатите за испитаните поволни односно евентуални неповолни влијанија на луѓето.

Податоците можат да го опфатат следново:

- а.вид на експериментални животни;
- б.број и пол на животните во секоја група;
- в. единечната доза (на пр. милиграм/килограм (mg/kg));
- г. интервал помеѓу дозирањата;
- д.начин на примена;
- ѓ.траење на дозирањето;
- е.податоци за системска распределба;
- ж.траење на пратењето после престанок на изложеност;
- з.резултати, вклучувајќи ги и следниве аспекти:
  - природа и зачестеност на фармаколошките и токсичните ефекти;
  - сериозност и интензитет на фармаколошките и токсичните ефекти;
  - време на нивен почеток;
  - реверзибилност на ефектите;
  - траење на ефектот;
  - зависност на ефектот од дозата.

Каде што е можно треба да се користат таблици заради појасно прикажување на податоците.

Треба да се расправа за најважните резултати од претклиничките испитувања, вклучувајќи ја и забележаната врска помеѓу ефектот и дозата, важноста за примена на луѓе како и останатите аспекти кои треба да се испитаат кај луѓе. Таму каде што е можно, треба да се споредат резултатите од делотворните нетоксични дози применети кај ист вид на животно (на пр. треба да се разгледа терапевтскиот индекс). Треба да се разгледа важноста на овие податоци за соодветна примена кај луѓе. Таму каде што е можно, споредбата треба да се заснова на нивото на крв/ткиво а не на mg/kg основа.

(а) Предклиничка фармакологија

Треба да се даде краток извештај за фармаколошките аспекти на испитуваниот производ како и значајните метаболити проучувани во експерименталните животни, каде што е тоа можно. Ваквиот краток извештај треба да опфаќа испитувања во кои е оценето можното терапевтско делување на лекот (на пр. модели на ефикасност, врзување за рецептори и специфичност) и неговата сигурност (на пр. посебни истражувања на останати фармаколошки делувања освен терапевтски).

(б) Фармакокинетика и метаболизам на испитуваниот производ во животни

Треба да се даде краток извештај на фармакокинетиката и биотрансформацијата (метаболизмот) и елиминацијата на испитуваниот производ во сите животни во кај кои е спроведено предклиничко испитување. Во дискусијата за резултатите треба да се осврне на апсорпцијата како и на локалната и системската биорасположливост на испитуваниот производ и неговите метаболити, како и нивната поврзаност со фармаколошките и токсиколошките наоди во животинските видови.

(в) Токсикологија

Краткиот извештај за токсиколошките ефекти утврдени во релевантни студии кај различни видови на животни треба да следи следнава структура:

- еднократна доза;
- повторна доза;
- канцерогеност;
- посебни испитувања (на пр. иритација и сензибилизација);
- репродукциска токсичност;
- генотоксичност (мутагеност).

7.3.6. Ефекти кај луѓе

Вовед:

Треба темелно да се согледаат ефектите на испитуваниот производ кај луѓе, вклучувајќи и податоци за неговата фармакокинетика, метаболизам, фармакодинамика, зависност од доза, сигурност, ефикасност (делотворност) и други фармаколошки делувања. Таму каде што е можно треба да се даде краток извештај за сите завршени клинички испитувања. Треба да се наведат податоци кои се однесуваат на примената на испитуваниот производ вон клинички испитувања, како што се искуства по ставање на лекот во промет.

(а) Фармакокинетика и метаболизам за испитуваниот производ кај луѓе

– треба збирно да се прикажат фармакокинетиката на испитуваниот производ, вклучувајќи ги следниве достапни податоци:

– фармакокинетика (вклучувајќи метаболизам и апсорбција, врзување на протеини за плазма, дистрибуција и елиминација);

– биорасположливост на испитуваниот производ (асполутна и релативна каде што е тоа возможно) користејќи референтна дозжна форма;

– популациски подгрупи (на пр. спрема пол, возраст и оштетена функција на орган);

– интеракции (на пр. интеракција на лековите, како и влијание на храна);

– останати фармаколошки податоци (на пр. резултати од популациски испитувања спроведени во рамките на клиничките испитувања).

(б) Сигурност и ефикасност

Треба да се даде збирен податок за сигурноста, фармакодинамиката, ефикасноста (делотворноста) и зависноста на дозата на испитуваниот производ (вклучувајќи и негови метаболити) од поранешни испитувања кај луѓе (здрави волонтери и/или болни).

Треба да се дискутира значењето на овие податоци. Таму каде што се завршени повеќе клинички испитувања, прегледните извештаи од добиените резултати за сигурност и ефикасност спрема индикациите во подгрупите можат да дадат јасен приказ на податоците. Корисно би било да се соединат во таблица сите нуспојави на лекот (за сите испитани индикации) констатирани во сите клинички испитувања. Треба да се дискутира за значајните разлики во нуспојавите спрема индикациите во подгрупите на испитаниците.

Брошурата за испитувачот треба да ги опишува очекуваните ризици и нуспојави на лекот на основа на поранешни искуства со испитуваниот производ и сродните лекови.

Треба да се наведат и мерките на внимание и посебен надзор како составен дел од примената на испитуваниот производ.

(в) Искуства после ставање на испитуваниот производ во промет

Во Брошурата треба да се наведат земји во кои е испитуваниот производ е одобрен или ставен во промет. Треба да се даде збирен извештај за сите важни податоци произлезени од неговата примена на пазарот (на пр. формулација, доза, начин на примена, нуспојави). Во Брошурата треба да се наведе и земјата во која испитуваниот производ не добил одобрение за ставање во промет или е повлечен од пазарот односно му е укината регистрацијата.

7.3.7. Збирен извештај за резултатите и насоките за испитувачот

Овој сегмент треба да содржи една сеопфатна дискусија за предклиничките и клиничките податоци и да даде резиме на различните аспекти на испитуваниот производ на основа на податоци од различни извори. Со тоа на испитувачот му се дава сеопфатно толкување на достапните податоци и оценка на нивното значење за идни клинички испитувања.

Каде што дозволува, треба да се дискутира за објавените извештаи на сродните производи. Тоа на испитувачот може да му помогне во предвидување на нуспојавите на лекот или други потешкотии врзани со клиничкото испитување.

Конечно целта на овој сегмент на Брошурата е да му овозможи на испитувачот јасен увид во можноста на ризикот и нуспојавата, во специфичните тестови, набљудување и мерки на претпазливост кои можат да бидат потребни во спроведувањето на клиничкото испитување. Увидот треба да се темели на достапните физички, хемиски, фармацевтски, фармаколошки, токсиколошки и клинички податоци за испитуваниот производ. На испитувачот и треба да му се дадат насоки и за препознавање и лечење кај предозирање и нуспојави кои се засноваат на поранешни искуства со луѓе и фармаколошкиот профил на испитуваниот производ.

#### 7.4. ДОДАТОК 1:

НАСЛОВНА СТРАНА (Пример)

ИМЕ НА ПОДНОСИТЕЛОТ НА БАРАЊЕТО ЗА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ

Производ:

Број на испитување:

Име (ња) на производот: Хемиско име, генеричко име (ако е одобрено), заштитено име (ако подносителот на барањето за клиничкото испитување сака да го наведе и ако тоа е со закон дозволено):

### БРОШУРА ЗА ИСПИТУВАЧ

Број на издавање:

Датум на издавање:

Број на претходното издание:

Датум на претходното издание:

## 8. ОСНОВНИ ДОКУМЕНТИ ЗА СПРОВЕДУВАЊЕ НА КЛИНИЧКО ИСПИТУВАЊЕ

### 8.1. Вовед

Основни документи се оние документи кои посебно или заедно овозможуваат оценка на спроведувањето на клиничкото испитување и квалитетот на добиените податоци. Овие документи служат како доказ дека испитувачот, подносителот на барањето за клиничкото испитување и набљудувачот се придржуваат согласно овие начела, законите и другите прописи. Правовременото надополнување на основните документи кај испитувачот/установата и подносителот на барањето за клиничкото испитување може значајно да придонесе за успешно спроведување на клиничкото испитување од страна на испитувачот, подносителот на барањето за клиничкото испитување и набљудувачот. Овие документи се најчест предмет на надзор и инспекција како делови на постапката за потврда на исправноста на спроведувањето на клиничкото испитување и целовитоста на собраните податоци. Следи попис на најважните основни документи. Различни документи се поделени во три групи спрема фазата на испитување во која обично се генерираат:

- 1) пред почеток на клиничката фаза на испитување,
- 2) за време на клиничката фаза на испитување како и
- 3) после завршување односно престанок на спроведување на клиничкото испитување.

Наведена е целта на секој документ кој што треба да е пополнет од испитувачот/установата, подносителот на барањето за клиничкото испитување или двете страни. Некои документи можно е да се спојат под услов да можат да се препознаат посебни делови. На почетокот на клиничкото испитување треба да се воспостави главната архива кај испитувачот/установата и кај подносителот на барањето за клиничкото испитување. На крај затварањето на клиничкото испитување е можно дури кога набљудувачот ќе ги прегледа сите пополонети документи и кај испитувачот/установата и



кај подносителот на барањето за клиничкото испитување и да потврди дека сите основни документи се уредно пополнети.

Сите документи наведени во овие начела се подложни на надзорот од страна на подносителот на барањето за клиничкото испитување и од инспекцијата на надлежниот орган.

## **8.2. Пред почеток на клиничката фаза на испитување**

Во фазата на планирање треба да се припремат следниве документи кои треба да бидат пополнети пред службениот почеток на клиничкото испитување.

Наслов на документот	Цел	Пополнет кај испитувачот/установата	Подноси телот на барањето за клиничкото испитување
8.2.1. БРОШУРА ЗА ИСПИТУВАЧОТ	Да се документира дека на испитувачот му се доставени релевантни актуелни научни сознанија за испитуваниот производ	X	X
8.2.2. ПОТПИШАН ПЛАН НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ И ЕВЕНТУАЛНИ ИЗМЕНИ И ДОДАТОЦИ НА ПРИМЕРОКОТ НА ТЕСТ ЛИСТАТА	Да се документира дека испитувачот и подносителот на барањето за клиничкото испитување се усогласени околу Планот на испитување и евентуални измени и додатоци на Планот за испитување, како и тест листите	X	X
8.2.3. ИЗВЕСТУВАЊА НАМЕНЕТИ ЗА ИСПИТАНИЦИТЕ			
– ОБАЗЕЦ НА ИНФОРМИРАНА СОГЛАСНОСТ (вклучувајќи ги сите соодветни преводи)	Да се документира согласноста на испитаникот	X	X
– ОСТАНАТИ ПИСМЕНИ ИЗВЕСТУВАЊА	Да се документира дека испитаникот ќе ги добие сите соодветни писмени известувања на основа на кои може самостојно да одлучи за учеството во клиничкото испитување	X	X
– ОГЛАС ЗА ВКЛУЧУВАЊЕ НА ИСПИТАНИЦИ (ако е планирано огласување)	Да се документира дека вклучувањето на испитаниците е доброволно	X	
8.2.4. ФИНАНСИСКИ АСПЕКТИ НА КЛИНИЧКОТО	Да се документира финансискиот договор	X	X

ИСПИТУВАЊЕ	околу спроведувањето на клиничкото испитување помеѓу испитувачот/установата и подносителот на барањето за клиничкото испитување		
8.2.5. ИЗЈАВА ЗА ОСИГУРУВАЊЕ (таму каде е потребна)	Да се документира дека ќе биде осигурана оштетата на испитаникот за евентуални повреди кои произлегуваат од неговото учество во клиничкото испитување	X	X
8.2.6. ПОТПИШАНИ ДОГОВОРИ ПОМЕЃУ УЧЕСНИЦИТЕ ВО КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ, на пр.:	Да се документираат наведените договори		
– испитувачот/установата и подносителот на барањето за клиничкото испитување		X	X
– испитувачот/установата и договорната истражувачка установа или друго правно лице		X (каде е потребно)	X
– подносителот на барањето за клиничкото испитување и договорната истражувачката организација			X
– испитувачот/установата и надлежните тела (каде што е потребно)		X	X
8.2.7. ДАТИРАНО И ДОКУМЕНТИРАНО ОДОБРЕНИЕ/ПОЗИТИВНО МИСЛЕЊЕ НА НАДЛЕЖНИТЕ ТЕЛА ЗА ЛЕКОВИ, ЗДРАВСТВЕНА УСТАНОВА/НЕЗАВИСНО ЕТИЧКА КОМИСИЈА ЗА :	Да се документира дека клиничкото испитување го разгледале надлежни тела и дале свое одобрение/позитивно мислење. Да се идентифицира бројот на верзијата и датумот на документот (ите)	X	X
– Планот на клиничкото испитување и неговите промени и дополнување			
– Тест листи			

– Обрасци на изјава за согласност			
– останати писмени известувања наменети за испитаниците			
– оглас за регрутирање на испитаници (ако е планирано огласување)			
– надокнада за испитаниците (ако е одредена):			
– останати одобрени документи			
8.2.8. СОСТАВ НА ТЕЛОТО ЗА КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА/ ЕТИЧКА КОМИСИЈА	Да се документира дека составот на телото е согласно начелата на добрата клиничка пракса	X	X (каде што е потребно)
8.2.9. ОВЛАСТУВАЊЕ/ОДОБРУВАЊЕ/ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА ПЛАНОТ НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ НА НАДЛЕЖНИОТ ОРГАН (каде што е потребно)	Да се документира дека е добиено овластување/одобрени е/известување од надлежниот орган пред почетокот на клиничкото испитување, а во согласност со закон и друг пропис	X (каде што е потребно)	X (каде што е потребно)
8.2.10. БИОГРАФИЈА И/ИЛИ ДРУГ ДОКУМЕНТ КОЈ СВЕДОЧИ ЗА КВАЛИФИКАЦИИТЕ НА ИСПИТУВАЧИТЕ И ОСОБИТЕ КОИ ГО СПРОВЕДУВААТ КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Да се документираат квалификациите и соодветноста за спроведување на клиничкото испитување и/или здравствено набљудување на испитаникот.	X	X
8.2.11. НОРМАЛНИ ВРЕДНОСТИ/РАСПОНИ НА ВРЕДНОСТИ ЗА ЛЕКАРСКИ/ЛАБОРАТОРИСКИ/ТЕХНИЧКИ ПОСТАПКИ И/ИЛИ ТЕСТОВИ ПРЕДВИДЕНИ СО ПЛАНОТ НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Да се документираат нормалните вредности и/или распоните на вредностите на тестовите	X	X
8.2.12. ЛЕКАРСКИ/ЛАБОРАТОРИСКИ/ТЕХНИЧКИ ПОСТАПКИ/ТЕСТОВИ	Да се документира соодветноста на оделите/лабораториите за спроведување на предвидените тестови и	X (каде што е потребно)	X

	да се потврди веродостојноста на наодите		
– потврда или			
– полномоштво или			
– утврдена контрола на квалитет и/или надворешна оценка на квалитетот			
– други облици на валидација (каде што е потребно).			
8.2.13. ПРИМЕРОК НА ОЗНАКАТА НА ПАКУВАЊЕТО НА ИСПИТУВАНИОТ ПРОИЗВОД	Да се документира почитувањето на важечките прописи за означување и соодветност на упатствата за испитаниците		X
8.2.14. УПАТСТВА ЗА РАКУВАЊЕ СО ИСПИТУВАНИОТ ПРОИЗВОД И МАТЕРИЈАЛИТЕ ЗА ИСПИТУВАЊЕ (ако не е вклучено во Планот за испитување или Брошурата за испитувачот).	Да се документираат упатствата потребни за правилно чување, пакување, распределба и отстранување на испитуваниот производ и материјалот за испитување	X	X
8.2.15. ЕВИДЕНЦИЈА НА ИСПРАЌАЊЕТО НА ИСПИТУВАНИОТ ПРОИЗВОД И МАТЕРИЈАЛОТ ЗА ИСПИТУВАЊЕ	Да се документира датумот на испраќање, бројот на серијата и начинот на испраќање на испитуваниот производ и материјалот за испитување. Овозможува следење на серијата на производот, проверка на условите на испраќање и евиденција на влез и излез	X	X
8.2.16. ПОТВРДА ЗА АНАЛИЗА НА ИСПРАТЕНИОТ ИСПИТУВАН ПРОИЗВОД	Да се документира идентитетот, чистотата и јачина на испитуваниот производ		X
8.2.17. ПОСТАПКИ НА ДЕШИФРИРАЊЕ ВО СЛЕПИТЕ ИСПИТУВАЊА	Да се документира начинот на идентификација на	X	X (по потреба трета

	испитуваниот производ во хитни случаи, без откривање на испитаникот кој лек и понатаму се употребува		страна)
8.2.18. ЛИСТА НА СЛУЧАЕН ИЗБОР	Да се документира методата на случаен избор на испитаникот		X (по потреба трета страна)
8.2.19. ИЗВЕШТАЈ ЗА НАБЉУДУВАЊЕ ПРЕД ПОЧЕТОКОТ НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Да се документира дека местото на испитување е соодветно за негово спроведување (може да биде соединето со 8.2.20.)		X
8.2.20. ИЗВЕШТАЈ ЗА НАБЉУДУВАЊЕ НА ПОЧЕТОКОТ НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Да се документира дека сите постапки кои се користат во испитувањето се разгледани со испитувачот и неговиот персонал (може да биде соединето со 8.2.19.).	X	X

### 8.3. За време на клиничката фаза на клиничкото испитување

Освен што треба да се потполнат наведените документи, на нив треба се додадат и следниве докази дека сите нови податоци ќе бидат документирани штом бидат достапни.

Наслов на документот	Цел	Пополнет кај испитувачот/установата	Подноси телот на барањето за клиничкото испитување
8.3.1. ДОПОЛНУВАЊЕ НА БРОШУРАТА ЗА ИСПИТУВАЧОТ	Да се документира дека испитувачот правовремено е известен за најновите податоци штом бидат достапни	X	X
8.3.2. СИТЕ ПРОМЕНИ:	Да се документираат	X	X

	промените на важечките документи кои влегуваат на сила за време на клиничкото испитување		
– промени и додатоци на Планот на клиничкото испитување и Тест листата			
– обрасци на изјавата за согласност			
– останати писмени известувања наменети за испитаниците			
– оглас за вклучување на испитаници (ако е планирано огласување)			
8.3.3. ДАТИРАНО И ДОКУМЕНТИРАНО ОДОБРЕНИЕ/ПОЗИТИВНО МИСЛЕЊЕ НА НАДЛЕЖНИТЕ ТЕЛА ЗА КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА/ ЕТИЧКА КОМИСИЈА ЗА СЛЕДНОВО:	Да се документираат сите промени и додатоци и/или промени дадени на увид на надлежните тела за да тие ги одобрат/дадат позитивно мислење. Да се идентифицира бројот на верзијата и датумот на документот (ите)	X	X
– промена и дополнување на Планот за испитување			
– измени на:			
– обрасците на изјавата за согласност			
– останати писмени известувања наменети за испитаниците			
– оглас за вклучување на испитаници (ако е планирано огласување)			
– останати одобрени документи			
– континуирано следење на клиничкото испитување (каде што е потребно)			
8.3.4.	Да се документира	X	X

ОВЛАСТУВАЊЕ/ОДОБРУВАЊЕ/ ИЗВЕСТУВАЊЕ НА НАДЛЕЖНИОТ ОРГАН КАДЕ ШТО Е ПОТРЕБНО ЗА:	во согласност со закон и друг пропис	(каде што е потребно)	
– промени и дополнување на Планот за испитување и други документи			
8.3.5. БИОГРАФИЈА НА НОВИТЕ ИСПИТУВАЧИ И/ИЛИ ЛИЦА КОИ ГО СПРОВЕДУВААТ КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	(види 8.2.10.)	X	X
8.3.6. ДОПОЛНУВАЊЕ НА НОРМАЛНИ ВРЕДНОСТИ/РАСПОНИТЕ НА ВРЕДНОСТИТЕ ЗА ЛЕКАРСКИТЕ/ЛАБОРАТОРИСКИ ТЕ/ТЕХНИЧКИТЕ ПОСТАПКИ И/ИЛИ ТЕСТОВИ ПРЕДВИДЕНИ СО ПЛАНОТ НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Да се документираат ревидираните нормални вредности и нивни распони за време на клиничкото испитување (види 8.2.11.)	X	X
8.3.7. ДОПОЛНУВАЊА НА ЛЕКАРСКИТЕ/ЛАБОРАТОРИСКИ ТЕ/ТЕХНИЧКИТЕ ПОСТАПКИ/ТЕСТОВИ	Да се документира соодветноста на тестовите за целото траење на клиничкото испитување (види 8.2.12.)	X (каде што е потребно)	X
– потврда или			
– полномоштво или			
– утврдена контрола на квалитет и/или надворешна оценка на квалитето или			
– друг облик на валидација (каде што е потребно)			
8.3.8. ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА ИСПРАЌАЊЕ НА ИСПИТУВАНИОТ ПРОИЗВОД И МАТЕРИЈАЛ ЗА ИСПИТУВАЊЕ	(види 8.2.15.)	X	X
8.3.9. ПОТВРДА ЗА АНАЛИЗА НА НОВАТА СЕРИЈА НА ИСПИТУВАНИОТ ПРОИЗВОД	(види 8.2.16.)		X
8.3.10. ИЗВЕШТАЈ ЗА НАБЉУДУВАЊЕ ПОСЛЕ ПОСЕТАТА НА МЕСТОТО НА СПРОВЕДУВАЊЕ НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Да се документираат наодите од набљудувањето за време на посетата на местото на		X



	спроведување на клиничкото испитување		
8.3.11. КОМУНИКАЦИЈА НАДВОР ОД ПОСЕТАТА НА МЕСТОТО НА СПРОВЕДУВАЊЕ НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Да се документираат договорите и важните расправи врзани со администрацијата, отстапувања од одредбите на Планот за испитување, спроведувањето на клиничкото испитување, известувањата за штетните појави	X	X
– писма/дописи			
– белешки од состанокот			
– белешки од телефонски разговори			
8.3.12. ПОТПИШАНИ ИЗЈАВИ ЗА СОГЛАСНОСТ	Да се документира испитаникот ја дал својата согласност согласно Добрата клиничка пракса и Планот на испитување пред неговото учество во клиничкото испитување. Со тоа да се документира рамномерен пристап до податоците (види 8.2.3.)	X	
8.3.13. ИЗВОРНИ ДОКУМЕНТИ	Да се документира постоењето на испитаникот и да се докаже целокупност на собраните податоци од клиничкото испитување. Да се опфатат изворните документи, врзани со клиничкото испитување, лечењето и	X	

	историјата на болеста на испитаникот		
8.3.14. ПОПОЛНЕНИ, ПОТПИШАНИ, И ДАТИРАНИ ТЕСТ ЛИСТИ	Да се документира дека испитувачот односно овластениот персонал на испитувачот ги потврдил забележаните обсервации	X (копија)	X (оригинал)
8.3.15. ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА ИСПРАВКА НА ТЕСТ ЛИСТИТЕ	Да се документираат сите промени/дополнувања односно корекции на тест листите после внесување на почетните податоци	X (копија)	X (оригинал)
8.3.16. ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА СЕРИОЗНИТЕ ШТЕТНИ ПОЈАВИ И ПОВРЗАНИ ИЗВЕШТАИ КОИ ИСПИТУВАЧОТ ГИ ДОСТАВУВА ДО ПОДНОСИТЕЛОТ НА БАРАЊЕТО ЗА ИСПИТУВАЧОТ	Известување за сериозните штетни случувања и поврзани репорти кои испитувачот ги доставува на подносителот на барањето за клиничкото испитување согласно делот 4.11 на овие Водичи	X	X
8.3.17. ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА НЕОЧЕКУВАНИ СЕРИОЗНИ НУСПОЈАВИ И ДРУГИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ КОИ ПОДНОСИТЕЛОТ НА БАРАЊЕТО ЗА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ И/ИЛИ ИСПИТУВАЧОТ ГИ ДОСТАВУВА ДО НАДЛЕЖНИОТ ОРГАН	Известување за неочекувани сериозни нуспојави односно други податоци за сигурноста на лекот кои подносителот на барањето за клиничкото испитување и/или испитувачот ги доставува до надлежниот орган во согласност со делот 5.17. и ставката 4.11.1. односно ставката	X (каде што е потребно)	X

	5.16.2. и 4.11.2. на овие Водичи		
8.3.18. ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА СИГУРНОСТА КОЈА ПОДНОСИТЕЛОТ НА БАРАЊЕТО ЗА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ МУ ЈА ДОСТАВУВА НА ИСПИТУВАЧОТ	Известување за сигурноста која подносителот на барањето за клиничкото испитување му ја доставува на испитувачот во согласност со ставка 5.16.2. на овие Водичи	X	X
8.3.19. ПРИВРЕМЕН ИЛИ ГОДИШЕН ИЗВЕШТАЈ ДО НАДЛЕЖНИОТ ОРГАН	Привремен или годишен извештај до надлежниот орган во согласност со делот 4.10 и во согласност со ставка 5.17.3. на овие Водичи.	X	X (каде што е потребно)
8.3.20. ЕВИДЕНЦИЈА НА СЕЛЕКЦИЈАТА НА ИСПИТАНИЦИТЕ	Да се документира идентитетот на испитаникот кој учествува во селекцијата за клиничкото испитување.	X	X (каде што е потребно)
8.3.21. ПОПИС НА ИДЕНТИФИКАЦИСКИТЕ ОЗНАКИ НА ИСПИТАНИЦИТЕ	Да се документира дека испитувачот/установата чува доверлив попис на имињата на сите испитаници со соодветните ознаки кои се добиени по влезот во клиничкото испитување Овозможува на испитувачот/установата да утврди идентитет на секој испитаник	X	
8.3.22. ЕВИДЕНЦИЈА НА ИСПИТАНИЦИТЕ ВКЛУЧЕНИ ВО И ВО КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Хронолошки да се документира влезот на испитаниците во испитувањето према нивната ознака	X	

8.3.23. ЕВИДЕНЦИЈА НА ВЛЕЗОТ И ИЗЛЕЗОТ НА ИСПИТУВАНИОТ ПРОИЗВОД НА МЕСТОТО НА ИСПИТУВАЊЕ	Да се документира дека испитуваниот производ се користи во согласност со Планот на клиничкото испитување	X	X
8.3.24. ПОТПИШАН ЛИСТ	Да се документираат потписите и парафите на сите особи овластени за внес на податоци и/или исправки во тест листите.	X	X
8.3.25. ЕВИДЕНЦИЈА НА СОЧУВАНИТЕ ТЕЛЕСНИ ТЕЧНОСТИ/ПРИМЕРОЦИ ОД ТКИВО	Да се документира местото и идентификацијата на ознаките од сочувваните примероци во случај да треба да се повторат тестовите	X	X
8.4. По завршувањето односно престанокот на клиничкото испитување			
После завршување на клиничкото испитување односно престанок на клиничкото испитување сите документи наведени во деловите 8.2. и 8.3. треба да се пополнат заедно со следниве документи:			
8.4.1. ЕВИДЕНЦИЈА НА ВЛЕЗ И ИЗЛЕЗ НА ИСПИТУВАНИОТ ПРОИЗВОД НА МЕСТОТО НА СПРОВЕДУВАЊЕ НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Да се документира дека испитуваниот производ се користел во согласност со Планот на клиничкото испитување. Да се документира конечната евиденција на влез и излез на испитуваниот производ: колку е доставено на местото на спроведување на клиничкото испитување, колку е поделено на испитаниците, колку	X	X

	е вратено од испитаниците, колку е вратено на подносителот на барањето за клиничкото испитување		
8.4.2. ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА УНИШТУВАЊЕ НА ИСПИТУВАНИОТ ПРОИЗВОД	Да се документира уништувањето на неупотребените испитувани производи на местото на испитување или во организацијата на подносителот на барањето за клиничкото испитување	X (ако е уништено на местото на спроведување на клиничкото испитување)	X
8.4.3. ПОТПОЛН ПОПИС НА ИДЕНТИФИКАЦИСКИТЕ ОЗНАКИ НА ИСПИТАНИЦИТЕ	Да се овозможи идентификација на сите испитаници кои учествувале во клиничкото испитување за потребите на нивното пратење. Пописот треба да се чува во тајност во договореното траење	X	
8.4.4. ПОТВРДА ЗА НАДЗОРОТ (каде што е достапна)	Да се документира дека е извршен надзор.		X
8.4.5. КОНЕЧЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ИЗВРШЕНИОТ НАДЗОР КАЈ ЗАТВАРАЊЕ НА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ	Да се документира дека сите активности за затварање на клиничкото испитување се завршени, а примероците од основните документи се пополнети во соодветните фајлови		X
8.4.6. ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА ДОДЕЛЕНА ТЕРАПИЈА И ДЕШИФРИРАЊЕ	Се враќа на подносителот на барањето за		X

	клиничкото испитување заради документирање на евентуални постапки на дешифрирање		
8.4.7. КОНЕЧЕН ИЗВЕШТАЈ КОЈ ИСПИТУВАЧОТ ГО ДОСТАВУВА НА НАДЛЕЖНИОТ ОРГАН	Да се документира довршувањето на клиничкото испитување.	X	
8.4.8. ИЗВЕШТАЈ ЗА КЛИНИЧКОТО ИСПИТУВАЊЕ/СТУДИЈА	Да се документираат резултатите на клиничкото испитување и нивното толкување.	X (каде што е потребно)	X