

# ICH-GCP

EMBERNÉL HASZNÁLATOS GYÓGYSZEREK TÖRZSKÖNYVEZÉSÉNEK  
TECHNIKAI KÖVETELMÉNYEIT HARMONIZÁLÓ  
NEMZETKÖZI KONFERENCIA

## A Helyes Klinikai Gyakorlat Irányelvei

**Elfogadta**  
**Az ICH Irányító (Steering) Bizottsága**  
**1996 májusában**

*Az irányelveket a megfelelő ICH Szakértői Munkacsoport dolgozta ki, és ezt a végső tervezetet elfogadásra ajánlották az Európai Unió, a Japán és az USA ellenőrző hatóságai (szabályozó testületei) részére.*

# A „HELYES KLINIKAI GYAKORLAT” (Good Clinical Practice, GCP) IRÁNYELVEI

## BEVEZETÉS

A Helyes Klinikai Gyakorlat az embereken végzett klinikai vizsgálatok tervezésének, kivitelezésének, dokumentálásának és jelentésének nemzetközi etikai és tudományos minőségi követelményrendszere. Ezen követelmények betartása nyilvános garancia arra, hogy a klinikai vizsgálatba bevont személyek jogai, biztonsága és jóléte – a Helsinki Nyilatkozatból következő elveknek megfelelően – megfelelő védelemben részesül, valamint arra, hogy vizsgálat megbízható adatokat szolgáltasson.

A Nemzetközi Egységesítési Konferencia (International Conference on Harmonisation, ICH) által kidolgozott Helyes Klinikai Gyakorlat irányelvek célja, hogy olyan egységes követelményrendszert hozzon létre az Európai Unióban (EU), Japánban és az Egyesült Államokban, amely a felügyeleti hatóságok számára megkönnyíti a klinikai adatok – illetékességi körükben történő – kölcsönös elfogadását.

A jelen irányelveket az EU, Japán és az Egyesült Államok, azonkívül Ausztrália, Kanada, a skandináv országok, valamint az Egészségügyi Világszervezet (WHO) hatályos Helyes Klinikai Gyakorlat irányelvei figyelembevételével dolgozták ki.

A jelen irányelv követelményrendszerét be kell tartani, ha a klinikai vizsgálat során keletkezett adatokat felügyeleti hatóságoknak szándékoznak benyújtani.

A jelen irányelvben lefektetett elveket lehet alkalmazni az olyan egyéb klinikai vizsgálatok során is, amelyek hatással lehetnek a vizsgálatba bevont személyek biztonságára és jólétére.

## 1. MEGHATÁROZÁSOK

### 1.1 Nemkívánatos gyógyszerhatás (*Adverse Drug Reaction, ADR*)

Új gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének kiadása előtt vagy új alkalmazásával kapcsolatos klinikai tapasztalatok során, különösen, ha a terápiás adagok még nem kerültek megállapításra: minden káros és nem szándékosan előidézett gyógyszerválaszt – az alkalmazott adagtól függetlenül – nemkívánatos gyógyszerhatásnak kell tekinteni. A “gyógyszerválasz” kifejezés azt jelenti, hogy az alkalmazott készítmény és a nemkívánatos hatás közötti okozati összefüggés legalábbis ésszerűen feltételezhető, azaz az összefüggés nem zárható ki.

Már forgalmazott gyógyszerek esetében: káros és nem szándékosan előidézett gyógyszerválasz, amely egy betegség megelőzésére, diagnosztikájára, kezelésére vagy az élettani funkciók módosítására használt szokásos gyógyszeradag alkalmazásakor lép fel (lásd: a *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting* című ICH irányelvet).

### 1.2 Nemkívánatos esemény (*Adverse Event, AE*)

Bármely orvosilag kedvezőtlen jelenség, amely olyan betegen vagy vizsgált személyen jelentkezik, aki vizsgálati készítményt vagy gyógyszert kapott, és amely nem áll

feltétlenül okozati összefüggésben a kezeléssel. Nemkívánatos esemény lehet tehát minden kedvezőtlen, nem szándékosan előidézett jel (beleértve a normálistól eltérő laboratóriumi eredményeket), tünet vagy betegség, amely a gyógyszer (Vizsgálati készítmény) alkalmazásával időben egybeesik, függetlenül attól, hogy a gyógyszer (vizsgálati készítmény) okozta-e (lásd: a *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting* című ICH irányelvet).

- 1.3 **Módosítás (a vizsgálati tervé) (*Amendment, to the Protocol*)**  
Lásd: Vizsgálati terv módosítása
- 1.4 **Vonatkozó hatósági előírás(ok) (*Applicable Regulatory Requirement(s)*)**  
A vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatára vonatkozó valamennyi törvény, rendelet és egyéb szabályozás.
- 1.5 **Jóváhagyás (az Intézményi Felülvizsgáló Testülettel kapcsolatban) (*Approval, in relation to Institutional Review Board*)**  
Az IFT megerősítő döntése arról, hogy a klinikai vizsgálatot áttekintette és az az intézményben elvégezhető az IFT, az intézmény, a Helyes Klinikai Gyakorlat és a vonatkozó hatósági előírások által megszabott korlátokon belül.
- 1.6 **A klinikai vizsgálat ellenőrzése, audit (*Audit*)**  
A klinikai vizsgálattal összefüggő tevékenységek és dokumentumok független, rendszerszerű vizsgálata annak megállapítására, hogy az átvizsgált, a klinikai vizsgálattal összefüggő tevékenységeket, az adatok rögzítését, elemzését és pontos jelentését a vizsgálati terv, a megbízó szabványos műveleti előíratai és a vonatkozó hatósági előírások szerint végezték.
- 1.7 **A klinikai vizsgálat ellenőrzési bizonylata (*Audit Certificate*)**  
Az ellenőrzést végző személy (auditor) által tett nyilatkozat annak megerősítésére, hogy az ellenőrzés megtörtént.
- 1.8 **A klinikai vizsgálat ellenőrzéséről szóló Jelentés (*Audit Report*)**  
A megbízó ellenőre (auditora) által készített írásos értékelés az ellenőrzés eredményéről.
- 1.9 **Papírösvény (*Audit Trail*)**  
Az események rekonstruálását lehetővé tevő dokumentáció.
- 1.10 **Vak technika (*Blinding/masking*)**  
Eljárás, mely következtében a vizsgálat egy vagy több résztvevője nem ismeri a kezelés kiosztását. Egyszeresen vak vizsgálat esetén rendszerint a vizsgált személy, kétszeresen vak vizsgálat esetén a vizsgált személy, a vizsgálatvezető és társvizsgálók, a monitor és bizonyos esetekben az adatelemző(k) sem ismerik a kezelés kiosztását.
- 1.11 **Egyéni adatlap (*Case Report Form*)**  
Nyomtatott, optikai vagy elektronikus dokumentum, mely a vizsgálati terv által meghatározott, minden egyes vizsgált személyről rögzítendő és a vizsgálat megbízójának jelentendő adatok gyűjtésére szolgál.
- 1.12 **Klinikai vizsgálat (*Clinical Trial/Study*)**  
Minden olyan embereken végzett vizsgálat, melynek célja vizsgálati készítmény(ek) klinikai, farmakológiai és/vagy egyéb farmakodinámiás hatásának felfedezése vagy igazolása, és/vagy vizsgálati készítmény(ek) nemkívánatos hatásainak azonosítása

és/vagy vizsgálati készítmény(ek) felszívódásának, eloszlásának, metabolizmusának és kiválasztásának vizsgálata azzal a céllal, hogy a vizsgálati készítmény ártalmatlanságáról és/vagy hatásosságáról meggyőződjenek.

- 1.13 Klinikai vizsgálati jelentés (*Clinical Trial/Study Report*)  
Bármely terápiás, profilaktikus vagy diagnosztikus készítmény emberen végzett vizsgálatának leírása, melyben a klinikai és statisztikai leírás, az adatok bemutatása és az elemzések egyetlen egységes jelentést képeznek. (lásd a *Structure and Content of Clinical Study Reports* című ICH irányelvet)
- 1.14 Összehasonlító készítmény (*Comparator Product*)  
Vizsgálati készítmény, törzskönyvezett gyógyszer (azaz aktív összehasonlító készítmény) vagy placebo, melyet a klinikai vizsgálatban referenciaként használnak.
- 1.15 Előírások betartása, a klinikai vizsgálat vonatkozásában (*Compliance; in relation to trials*)  
A klinikai vizsgálat valamennyi követelményének, továbbá a Helyes Klinikai Gyakorlat és az érvényes hatósági előírások betartása.
- 1.16 Titkosság (*Confidentiality*)  
Annak megakadályozása, hogy a megbízó tulajdonában levő információ és a vizsgálatba bevont személyek kiléte illetéktelen személyek tudomására jusson.
- 1.17 Szerződés (*Contract*)  
Dátumozott, aláírt, írásbeli megállapodás két vagy több érintett fél között, amely feladatok és kötelezettségek átruházására és megosztására, továbbá – egyes esetekben – pénzügyekre vonatkozó rendelkezéseket tartalmaz. A szerződés alapja a vizsgálati terv lehet.
- 1.18 Koordináló bizottság (*Coordinating Committee*)  
A megbízó által egyes esetekben létrehozott, multicentrikus vizsgálat lefolytatásának koordinálását végző bizottság.
- 1.19 Koordináló vizsgáló, koordinátor (*Coordinating Investigator*)  
Multicentrikus vizsgálat központjaiban dolgozó vizsgálók koordinálásával megbízott vizsgáló.
- 1.20 Szerződéses kutatási szervezet (SzkSz) (*Contract Research Organisation, CRO*)  
A megbízó vizsgálatokkal kapcsolatos feladatai vagy kötelezettségei közül egy vagy több elvégzésével a megbízó által szerződésben meghatalmazott személy vagy (gazdasági, tudományos vagy egyéb) Szervezet.
- 1.21 Közvetlen hozzáférés (*Direct Access*)  
A klinikai vizsgálat értékeléséhez fontos bármely feljegyzés vagy jelentés megvizsgálásának, elemzésének, hitelesítésének és lemásolásának lehetősége. A közvetlen hozzáféréssel rendelkező feleknek (pl. hazai és külföldi felügyeleti hatóságok, a megbízó monitora és auditora) az érvényes törvényi követelmények határain belül minden ésszerű óvintézkedést meg kell tenniük a vizsgált személyek kiléte és a megbízó tulajdonában levő információ titkosságának biztosítására.

- 1.22 Dokumentáció (*Documentation*)  
Mindazon feljegyzések (ide értve – nem kizárólagos jelleggel – az írásos, elektronikus, mágneses és optikai feljegyzéseket, képalkotó eljárások felvételeit, röntgenfelvételeket, elektrokardiogramokat) melyek egy vizsgálat módszereit, elvégzését és/vagy eredményeit, a vizsgálatot befolyásoló tényezőket és a megtett lépéseket leírják vagy rögzítik.
- 1.23 Nélkülözhetetlen dokumentumok (*Essential Documents*)  
Azon dokumentumok, amelyek külön-külön és együttesen lehetővé teszik egy vizsgálat lefolytatásának és a nyert adatok minőségének értékelését (lásd 8. A klinikai vizsgálatok lebonyolításához nélkülözhetetlen dokumentumok).
- 1.24 Helyes Klinikai (kutatási) Gyakorlat (*Good Clinical Practice*)  
A klinikai vizsgálatok tervezésének, lebonyolításának, elvégzésének, monitorozásának, auditjának, dokumentálásának, elemzésének és jelentésének szabványa, mely biztosítékot szolgáltat arra, hogy az adatok és a jelentésekben szereplő eredmények megbízhatóak és pontosak, továbbá arra, hogy a vizsgálatba bevont személyek jogai és személyi integritása, továbbá adataik titkossága nem szenved csorbát.
- 1.25 Független adatfigyelő bizottság (*Independent Data-Monitoring Committee, IDMC; Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee*)  
Független adatfigyelő bizottság, melyet a megbízó hozhat létre a klinikai vizsgálat előmenetelének valamint a biztonsági és a kritikus hatékonysági (végpont) adatok meghatározott időközönkénti értékelésére, továbbá arra, hogy javaslatot tegyen a megbízónak a vizsgálat folytatására, módosítására vagy leállítására.
- 1.26 Pártatlan tanú (*Impartial Witness*)  
A vizsgálatról független személy, akire a vizsgálatban érdekelt személyek részrehajló befolyást nem gyakorolhatnak, és aki jelen van a tájékozott beleegyezés megszerzésekor, amennyiben a vizsgálatba bevonásra kerülő személy vagy annak törvényes képviselője nem tud olvasni. A pártatlan tanú fel- olvassa a tájékozott beleegyezési (önkéntességi) nyomatványt és a vizsgált személynek szánt további írásos tájékoztatást.
- 1.27 Független Etikai Bizottság (FEB) (*Independent Ethics Committee, IEC*)  
Független testület (felülvizsgáló testület vagy intézményi, regionális, országos vagy országok feletti bizottság), mely orvosokból és nem orvos tagokból áll. Feladata a vizsgálatokban részt vevő személyek jogainak, biztonságának és jólétének védelme és ezen védelem társadalmi megjelenítése. Ehhez, egyebek mellett áttekinti és jóváhagyja / kedvezően véleményezi a vizsgálati tervet, a vizsgálatvezető(k), a létesítmények alkalmasságát, valamint a vizsgált személyektől a tájékoztatás utáni beleegyezés megszerzésére és dokumentálására használandó módszerek és anyagok megfelelő voltát. A Független Etikai Bizottság jogállása, összetétele, feladata, működése és az FEB-re vonatkozó hatósági/törvényi előírások országonként eltérőek lehetnek. Ezen előírásoknak azonban lehetővé kell tenniük az FEB számára, hogy a jelen irányelvekben leírt Helyes Klinikai Gyakorlat szerint tevékenykedjen.
- 1.28 Tájékoztató utáni beleegyezés/önkéntességi nyilatkozat (*Informed Consent*)  
Egy személy azon hajlandóságának önkéntes kinyilvánítása, hogy részt kíván venni egy bizonyos vizsgálatban. [A nyilatkozat megtételére azután kerülhet sor, hogy a nyilatkozó személy] a részvételre vonatkozó döntését esetlegesen befolyásoló valamennyi

vizsgálattal kapcsolatos információt megkapta. A tájékoztatás utáni beleegyezés dokumentálása írásban, aláírt és dátummal ellátott beleegyezési űrlappal történik.

1.29 Helyszíni szemle / inspekción (Inspection)

Az illetékes felügyeleti hatóság(ok) által végzett, a dokumentumok, a létesítmények, a feljegyzések és bármely más, a hatóságok által a klinikai vizsgálattal kapcsolatosnak ítélt forrás hivatalos átvizsgálása a vizsgálat végzésének helyszínén, a megbízónál és/vagy a szerződéses kutatási szervezetnél vagy egyéb, a hatóság által megnevezett létesítményben.

1.30 Intézmény (egészségügyi) (Institution (medical))

Állami vagy magánintézet, orvosi vagy fogorvosi létesítmény, ahol klinikai vizsgálatot folytatnak.

1.31 Intézményi Felülvizsgáló Testület (IFT) (Institutional Review Board, IRB)

Független testület, mely orvosokból, tudományos szakemberekből és nem tudományos szakember tagokból áll. Feladata a vizsgálatokban részt vevő személyek jogainak, biztonságának és jólétének védelme. Ehhez, egyebek mellett áttekinti, jóváhagyja és folyamatosan követi a vizsgálati tervet és annak módosításait, valamint a vizsgált személyektől a tájékoztatás utáni beleegyezés megszerzésére és dokumentálására használandó módszerek és anyagok megfelelő voltát.

1.32 Időközi vizsgálati jelentés (Interim Clinical Trial/Study Report)

A vizsgálat lefolytatása közben elvégzett elemzések alapján készített, a közbenső eredményeket és azok értékelését tartalmazó jelentés.

1.33 Vizsgálati készítmény (Investigational Product)

Az aktív hatóanyag vagy a placebo gyógyszerformája, amelyet egy klinikai vizsgálatban vizsgálnak vagy összehasonlításra használnak. A fogalomba beletartoznak azon törzskönyvezett gyógyszerek, amelyeket a törzskönyvezettől eltérő gyógyszerformában használnak, ill. állítanak elő (formulálás ill. csomagolás), vagy amelyeket nem a törzskönyvezett indikációra használnak vagy amennyiben törzskönyvezett hatásról akarnak további információkat szerezni.

1.34 Vizsgáló/vizsgálatvezető (Investigator)

A vizsgálati helyszínen a vizsgálat lebonyolításáért felelős személy. Amennyiben a vizsgálati helyszínen a vizsgálatot több személyből álló munkacsoport végzi, a vizsgáló a csoport felelős vezetője, és elnevezése vizsgálatvezető lehet. Lásd még: társvizsgáló (Subinvestigator).

1.35 Vizsgálatvezető/intézmény (Investigator/Institution)

A kifejezés jelentése: „a vizsgálatvezető és/vagy az intézmény, amennyiben a hatályos jogszabályok ezt előírják”.

1.36 Vizsgálók kézikönyve (Investigator's Brochure)

A vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozó, a vizsgálati készítmény emberen való vizsgálata szempontjából lényeges klinikai és nem-klinikai adatok gyűjteménye. (Lásd 7. Vizsgálók kézikönyve)

- 1.37 Törvényes képviselő (*Legaily Acceptable Representative*)  
Olyan személy vagy testület, mely a hatályos Jogszabályok szerint jogosult egy leendő vizsgált személy nevében, annak klinikai vizsgálati részvétele tekintetében beleegyező nyilatkozatot tenni.
- 1.38 Monitorozás (*Monitoring*)  
A klinikai vizsgálat menetének követése és annak biztosítása, hogy a Vizsgálat végzése, dokumentálása és jelentése a vizsgálati terv, a szabványos műveleti előíratok, a Helyes Klinikai Gyakorlat és a vonatkozó hatósági előírások szerint történik.
- 1.39 Monitori Jelentés (*Monitoring Report*)  
Írásos jelentés, melyet a megbízó szabványos műveleti előiratai szerint a monitor készít a megbízó számára minden egyes monitori látogatás és/vagy a vizsgálattal összefüggő más megbeszélés/közlés után.
- 1.40 Multicentrikus vizsgálat (*Multicentre Trial*)  
Klinikai vizsgálat, melyet egyetlen vizsgálati terv szerint, de egynél több vizsgálati helyszínen, tehát egynél több vizsgálatvezető végez.
- 1.41 Nem-klinikai vizsgálat (*Nonclinical Study*)  
Orvosbiológiai vizsgálat, melyet nem emberen végeznek.
- 1.42 Vélemény (a Független Etikai Bizottságé) (*Opinion, in relation to independent Ethics Committee*)  
A Független Etikai Bizottság kinyilvánított véleménye és/vagy az általuk adott tanács.
- 1.43 Eredeti orvosi feljegyzések (*Original Medical Records*)  
Lásd Forrásadatok (1.52, *Source Documents*)
- 1.44 Vizsgálati terv (*Protocol*)  
Dokumentum, mely leírja a vizsgálat tárgyát (tárgyait), elrendezését, módszertanát, statisztikai tervét és szervezését. A vizsgálati terv rendszerint tartalmazza a vizsgálat háttérét és elvégzésének indoklását, ezen adatokat azonban tartalmazhatja más dokumentum is, melyre a vizsgálati terv hivatkozik. Az ICH GCP Irányelvekben a vizsgálati terv kifejezés mindig együttesen Jelenti a vizsgálati tervet és annak módosításait.
- 1.45 Vizsgálati terv módosítása (*Protocol Amendment*)  
A vizsgálati terv írásbeli megváltoztatása vagy értelmezési pontosítása.
- 1.46 Minőségbiztosítás (*Quality Assurance*)  
Mindazon tervezett és rendszeres tevékenységek, melyek célja annak biztosítása, hogy a klinikai vizsgálat végzése, az adatok gyűjtése, feljegyzése és jelentése a Helyes Klinikai Gyakorlat és a hatályos jogszabály(ok) szerint történik.
- 1.47 Minőségellenőrzés (*Quality Control*)  
A minőségbiztosítás rendszerén belül végzett tevékenységek és műveletek, melyek célja annak igazolása, hogy a klinikai vizsgálati tevékenységekkel kapcsolatos minőségi előírások teljesültek.

- 1.48 Randomizálás (*Randomisation*)  
Klinikai vizsgálatba bevont személyek véletlenszerű elosztása kezelési és kontrol csoportokba. A módszer célja a befolyásolhatóság (*bias*) csökkentése.
- 1.49 Felügyeleti hatóságok (*Regulatory Authorities*)  
Szabályozó (hatósági) jogkörrel bíró testületek. Az ICH GCP irányelvekben a “felügyeleti hatóság” fogalmába beletartoznak a benyújtott klinikai adatokat értékelő és az inspekción (lásd 1.29) végző hatóságok. Ezen testületeket egyes esetekben illetékes hatóságoknak is nevezik.
- 1.50 Súlyos nemkívánatos esemény és súlyos nemkívánatos gyógyszerhatás (*Serious Adverse Event, SAE; Serious Adverse Drug Reaction, Serious ADR*)  
Bármely orvosilag kedvezőtlen jelenség, mely bármely gyógyszeradagnál
- halált okoz
  - az életet veszélyezteti
  - kórházi bentfekvéses kezelést tesz szükségessé vagy a már folyamatban levő kórházi bentfekvés meghosszabbodásához vezet
  - tartós vagy jelentős rokkantságot/munkaképtelenséget okoz
- vagy
- fejlődési/veleszületett rendellenesség.
- (lásd: a *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting* című ICH irányelvet).
- 1.51 Forrásadat (*Source Data*)  
Az eredeti dokumentumokban és az eredeti dokumentumok hitelesített másolataiban található valamennyi információ, mely a klinikai vizsgálat rekonstruálását és értékelését lehetővé tevő klinikai észleléseket és megfigyeléseket valamint a további vizsgálati tevékenységek [leírását] tartalmazza. A forrás- adatokat a forrásdokumentumok (eredeti iratok vagy hitelesített másolatok) tartalmazzák.
- 1.52 Forrásdokumentumok (*Source Documents*)  
Eredeti dokumentumok, adatok és iratok (pl. kórlap, lázlap, ambuláns lap, laboratóriumi leletek, feljegyzések, betegnapló, a beteg kezelést értékelő lapja, gyógyszerterápiás gyógyszerkiadási/bevételi feljegyzések, automata műszerek nyomtatott eredményei, másolatok vagy átvezetett adatok, melyeket pontos másolatként hitelesítettek, mikrofilm, fotónegatívok, mágneses adathordozók, röntgenfilmek, betegnyilvántartás, gyógyszerterápiás nyilvántartás, laboratóriumi nyilvántartás, a vizsgálatban részt vevő orvosi-műszeres laboratóriumok nyilvántartásai.)
- 1.53 Megbízó (*Sponsor*)  
Egyén, gazdasági társaság, intézmény vagy szervezet, aki vagy amely felelősséget vállal egy klinikai vizsgálat kezdeményezéséért, szervezéséért és/vagy anyagi támogatásáért.
- 1.54 Megbízó-vizsgáló (*Sponsor-Investigator*)  
Olyan egyén, aki egyszemélyben kezdeményezi és hajtja végre (egyedül vagy másokkal együtt) a klinikai vizsgálatot, és akinek közvetlen irányítása alatt használják, kapják meg vagy szedik a vizsgálatban részt vevők a Vizsgálati készítményt. A kifejezés csak egyetlen természetes személyre vonatkozik (nem tartozik a fogalomba pl. cég vagy ügynökség). A megbízóvizsgáló kötelezettségei felölelik mind a megbízó, mind a vizsgáló kötelezettségeit.



- 1.55 Szabványos műveleti előiratok (*Standard Operating Procedures*)  
Meghatározott tevékenység egységes elvégzését szolgáló részletes, írásos utasítás.
- 1.56 Társvizsgáló (*Subinvestigator*)  
A klinikai vizsgálatot végző munkacsoport egy tagja, akit a vizsgálat helyszínén a vizsgálatvezető jelöl ki a klinikai vizsgálatmal kapcsolatos fontos tevékenységek elvégzésére és/vagy fontos döntések meghozatalára, és akinek tevékenységét a vizsgálatvezető felügyeli. (Pl. gyakornok, tanársegéd, alorvos.) Lásd még: Vizsgáló (1.34).
- 1.57 Vizsgált személy (*Subject/Trial Subject*)  
Klinikai vizsgálatban akár a vizsgálati készítmény(ek)e)t kapó, akár kontrollként részt vevő személy.
- 1.58 Személyazonosító kód (*Subject Identification Code*)  
A vizsgálatban részt vevő valamennyi személyhez a vizsgálatvezető által hozzárendelt egyedi azonosító, mely a vizsgált személy azonosságát hivatott védeni, és amelyet a vizsgálatvezető a beteg neve helyett használ a nemkívánatos események és/vagy egyéb vizsgálatmal kapcsolatos adatok jelentésekor.
- 1.59 Vizsgálati helyszín (*Trial site*)  
Az a hely, ahol a vizsgálatmal kapcsolatos tevékenységek ténylegesen megtörténnek.
- 1.60 Váratlan nemkívánatos gyógyszerhatás (*Unexpected Adverse Drug Reaction*)  
Nemkívánatos gyógyszerhatás, amelynek természete vagy mértéke nem felel meg az érvényes termékismertetőben (pl. nem törzskönyvezett termék esetén a vizsgálók kézikönyvében, törzskönyvezett termék esetében a betegtájékoztatóban vagy az alkalmazási előiratban) szereplő adatoknak.  
(Lásd a *Clinical Safety Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting* c. ICH irányelvet.)
- 1.61 Sebezhető személyek (*Vulnerable subjects*)  
Olyan személyek, akik klinikai vizsgálatra való jelentkezésének önkéntességét méltánytalanul befolyásolhatják a részvételtől jogosan vagy jogtalanul várható előnyök, vagy a részvétel megtagadása esetén a hierarchiában náluk magasabban elhelyezkedőktől várható megtorlás. E kategóriába tartoznak pl. a hierarchikus szerkezetű csoportok tagjai, úgymint orvostanhallgatók, gyógyszerész-, fogorvos-tanhallgatók, tanulónővérek, kórházi vagy laboratóriumi beosztott személyzet, gyógyszeripari alkalmazottak, a fegyveres testületek tagjai, letartóztatásban levő személyek. Sebezhető személyek továbbá a gyógyíthatatlan betegségben szenvedők, az ápolási otthonok lakói, a munkanélküliek, a szegények, a vészhelyzetben levő betegek, kisebbségi népcsoportokhoz tartozók, hajléktalanok, nomádok, menekültek, kiskorúak és az önkéntes bejegyzés megadására képtelen személyek.
- 1.62 Jólét (a vizsgálatba bevont személlyel kapcsolatban) (*Well-being of the trial subjects*)  
A klinikai vizsgálatban részt vevő személy fizikális és mentális integritása.

## **2. AZ ICH GCP (HELYES KLINIKAI GYAKORLAT) ALAPELVEI**

- 2.1. A klinikai vizsgálatokat a Helsinki Nyilatkozatból eredeztethető és a Helyes Klinikai Gyakorlattal (GCP), valamint a vonatkozó hatósági követelményekkel összhangban levő etikai alapelveknek megfelelően kell végezni.
- 2.2. Az előrelátható kockázatokat és kényelmetlenségeket minden klinikai vizsgálat megkezdése előtt a vizsgált személy és a társadalom szempontjából várható előnyökkel összevetve mérlegelni kell. A vizsgálatot csak akkor szabad megkezdeni és folytatni, ha a várható előnyök indokolják a kockázatokat.
- 2.3. A vizsgált személyek jogai, biztonsága és jóléte a legfontosabb szempont, amit előnyben kell részesíteni a tudomány és a társadalom érdekeivel szemben.
- 2.4. A javasolt klinikai vizsgálatot a vizsgálati készítményre vonatkozóan rendelkezésre álló nem klinikai és klinikai információknak megfelelően alá kell támasztaniuk.
- 2.5. A klinikai vizsgálatoknak tudományosan megalapozottnak kell lenniük, és azokat világos és részletes vizsgálati tervben kell leírni.
- 2.6. A klinikai vizsgálatot olyan vizsgálati tervet követve kell elvégezni, amelyhez az intézményi felülvizsgáló testület (IFT)/független etikai bizottság (FEB) előzetesen hozzájárult, vagy amelyről e testületek kedvező véleményt adtak.
- 2.7. A vizsgált személyek orvosi ellátását, a rájuk vonatkozó orvosi döntések meghozatalát csak szakképzett orvos vagy - megfelelő esetben - szakképzett fogorvos végezheti.
- 2.8. A klinikai vizsgálat végzésében szerepet vállaló minden egyes személynek megfelelő ismeretekkel, képzettséggel és gyakorlattal kell rendelkeznie saját feladata(i) elvégzéséhez.
- 2.9. A klinikai vizsgálatban való részvételt megelőzően minden, a vizsgálatba bevonni szándékozott személytől meg kell szerezni az illető személy szabad akaratából és megfelelő tájékoztatást követően adott beleegyezési nyilatkozatát.
- 2.10. A klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos valamennyi információt olyan módon kell nyilvántartani, kezelni és tárolni, ami lehetővé teszi azok pontos jelentését, értelmezését és hitelesítését.
- 2.11. A vizsgált személyek azonosítására alkalmas feljegyzéseket bizalmasan kell kezelni, a vonatkozó törvényi követelmények szerint tiszteletben tartva a személyiségi jogok védelmét és a titkos adatkezelést.
- 2.12. A vizsgálati készítményeket a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) vonatkozó irányelveinek megfelelően kell előállítani, kezelni és tárolni. A vizsgálati készítményeket a jóváhagyott vizsgálati terv szerint kell felhasználni.
- 2.13. Olyan eljárásokból álló rendszereket kell alkalmazni, amelyek a vizsgálat minőségét minden szempontból biztosítják.

### **3. INTÉZMÉNYI FELÜLVIZSGÁLÓ TESTÜLET / FÜGGETLEN ETIKAI BIZOTTSÁG (IFT/FEB)**

#### **3.1 Felelősségi kör**

3.1.1 Az IFT/FEB feladata, hogy a vizsgált személyek jogait, biztonságát és jólétét megvédje. Különleges figyelmet kell fordítani azokra a vizsgálatokra, amelyekben sebezhető személyek vehetnek részt.

3.1.2 Az IFT/FEB-nek az alábbi dokumentumokat kell beszereznie:

Vizsgálati terv(ek)/és azok módosítása(i); tájékoztatás után adott írásos beleegyezési nyilatkozat űrlap(ok) és azok naprakész változatai, amelyeket a vizsgálatvezető a vizsgálathoz történő felhasználásra javasol; a vizsgált személyek toborzására szolgáló eljárások (pl. hirdetések); a vizsgált személyek számára nyújtandó írásos tájékoztatás; vizsgálati kézikönyve; a rendelkezésre álló biztonsági információk; a vizsgált személyek számára nyújtható fizetésre és kártérítésre vonatkozó tájékoztatás; a vizsgálatvezető naprakész önéletrajza és/vagy a képesítését igazoló egyéb dokumentum; valamint bármely egyéb dokumentum, amelyet az IFT/FEB feladatai ellátásához szükségesnek ítél.

Az IFT/FEB-nek a javasolt klinikai vizsgálatot ésszerű határidőn belül át kell tekintenie, és az arról alkotott véleményét írásban kell rögzítenie, világosan megjelölve a vizsgálatot, a megvizsgált dokumentumokat, valamint az alábbiak dátumait:

- jóváhagyás/kedvező vélemény,
- a jóváhagyás/kedvező vélemény megadása előtt szükséges módosítások,
- elutasítás/kedvezőtlen vélemény, valamint
- bármely korábbi jóváhagyás/kedvező vélemény visszavonása/felfüggesztése.

3.1.3 Az IFT/FEB-nek a vizsgálatvezető naprakész önéletrajza és/vagy más, az IFT/FEB által kért dokumentum alapján meg kell vizsgálnia, hogy a vizsgálatvezető rendelkezik-e a tervezett klinikai vizsgálat elvégzéséhez szükséges képesítésekkel.

3.1.4 Az IFT/FEB minden egyes folyamatban lévő vizsgálatot köteles rendszeresen ellenőrizni a vizsgált személyekre irányuló kockázat mértékének megfelelő időközönként, de legalább évente egyszer.

3.1.5 Az IFT/FEB kérheti, hogy a vizsgált személyeknek a 4.8.10 bekezdésben részletezett tájékoztatáson túlmenő információkat is megadjanak, ha – az IFT/FEB megítélése szerint – e további információk lényegesen hozzájárulhatnak a vizsgált személyek jogainak, biztonságának és jólétének védelméhez.

3.1.6 Ha a vizsgált személy törvényes képviselőjének (lásd a 4.8.12 és a 4.8.14 pontot) beleegyezésével nem terápiás célú vizsgálatot kívánnak lefolytatni, az IFT/FEB-nek meg kell győződnie arról, hogy a javasolt vizsgálati terv és/vagy egyéb dokumentum(ok) megfelelő módon figyelembe veszik-e a felmerülő etikai aggályokat, és megfelelnek-e az ilyen vizsgálatok esetében alkalmazandó hatósági előírásoknak.

3.1.7 Amennyiben a vizsgálati terv azt jelzi, hogy a vizsgált személy vagy törvényes képviselőjének előzetes beleegyezése nem szerzhető meg (lásd a 4.8.15 pontot), az

IFT/FEB feladata annak meghatározása, hogy a javasolt vizsgálati terv és/vagy egyéb dokumentum(ok) megfelelő módon figyelembe veszik-e a felmerülő etikai aggályokat és megfelelnek-e az ilyen vizsgálatok esetében (azaz vészhelyzetek esetében) alkalmazandó hatósági előírásoknak.

- 3.1.8 Az IFT/FEB köteles megvizsgálni a vizsgált személyeknek nyújtható fizetség összegét és kifizetésének módját egyaránt, annak biztosítása érdekében, hogy azok egyike se gyakorolhasson kényszert vagy nem engedett befolyást a vizsgált személyre. A vizsgált személyeknek adott fizetségnek [a vizsgálatban való részvétel teljesülésének mértéke szerint] arányosan felosztottnak kell lennie, és nem szabad teljes mértékben függenie attól, hogy a kérdéses személyek a vizsgálat egészét teljesítették-e.
- 3.1.9 Az IFT/FEB köteles biztosítani, hogy a vizsgált személyeknek adandó fizetségre vonatkozó tájékoztatást – beleértve a vizsgált személyeknek nyújtandó fizetség módját, összegét és ütemezését – az írásos beleegyezési nyilatkozatban és más, a vizsgált személyeknek szánt írásbeli tájékoztatásban rögzítsék. Ugyanott meg kell határozni a fizetség arányos felosztásának módját is.

## **3.2 Összetétel, feladatkör és működés**

- 3.2.1 Az IFT/FEB-nek ésszerű számú tagból kell állnia, akik együttesen rendelkeznek a tervezett vizsgálat tudományos, orvosi és etikai szempontjainak felülvizsgálatához és értékeléséhez szükséges képesítéssel és szakértelemmel. Ajánlott, hogy az IFT/FEB

- a) legalább öt tagból álljon,
- b) legalább egy olyan taggal rendelkezzen, akinek az elsődleges érdeklődési köre valamely nem tudományos területre esik,
- c) legalább egy olyan taggal rendelkezzen, aki független a vizsgálatot folytató intézménytől/vizsgálati helyszíntől.

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

Az IFT/FEB tagjairól és azok képesítéséről listát kell vezetni.

- 3.2.2 Az IFT/FEB-nek feladatait írásos működési szabályzat szerint kell ellátnia, tevékenységéről írásos feljegyzéseket, üléseiről pedig jegyzőkönyvet kell vezetnie, és be kell tartania a Helyes Klinikai Gyakorlat irányelveit valamint a vonatkozó hatósági előírás(ka)t.
- 3.2.3 Az IFT/FEB döntéseit meghirdetett üléseken köteles meghozni, amelyeken legalább az írásos működési szabályzatban előírt, határozatképességhez szükséges legkisebb létszám jelen van.
- 3.2.4 Csak azok a tagok szavazhatnak/nyilváníthatnak véleményt és/vagy tehetnek javaslatot, akik részt vesznek az IFT/FEB által végzett értékelésben és vitában.
- 3.2.5 A vizsgálatvezető a vizsgálat bármely vonatkozásáról tájékoztatást adhat, de nem vehet részt az IFT/FEB határozathozatali folyamatában, sem pedig az IFT/FEB általi szavazásban/véleménynyilvánításban.

3.2.6 Az IFT/FEB igénybe veheti olyan, az egyes szakterületeken szakértelemmel rendelkező személyek segítségét is, akik a testületnek nem tagjai.

### **3.3 Eljárások**

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

3.3.1 A testület összetételének meghatározása (a tagok neve és képesítése), valamint a testület létrejöttének jogcíme.

3.3.2 Az ülések ütemezése, a tagok azokról való értesítése, valamint az ülések levezetése.

3.3.3 A vizsgálatok kezdeti és folytatólagos értékelésének lefolytatása.

3.3.4 A folytatólagos értékelés gyakoriságának meghatározása a klinikai vizsgálatnak megfelelően.

3.3.5 Az IFT/FEB jóváhagyásával/kedvező véleményével rendelkező, folyamatban lévő vizsgálatokban végrehajtott kisebb változtatások gyorsított értékelése és a jóváhagyás/kedvező vélemény megadása a vonatkozó jogszabályi követelményeknek megfelelően.

3.3.6 Annak rögzítése, hogy egyetlen személyt sem szabad bevonni egy vizsgálatba azt megelőzően, hogy az IFT/FEB kiadná az adott vizsgálatra vonatkozó írásos jóváhagyását/kedvező véleményét.

3.3.7 Annak rögzítése, hogy a vizsgálati tervtől semmilyen eltérést vagy a vizsgálati terv semmilyen megváltoztatását nem szabad kezdeményezni az IFT/FEB által a megfelelő változtatásra vonatkozóan előzetesen megadott írásbeli jóváhagyás/kedvező vélemény nélkül, kivéve, ha ez a vizsgált személyekre irányuló közvetlen veszély elhárításához szükséges, vagy ha a kérdéses változtatás(ok) kizárólag a vizsgálat logisztikai vagy adminisztratív vonatkozásait érinti(k) (pl. a monitor(ok) vagy telefonszám(ok) megváltozása) (lásd a 4.5.2 pontot).

3.3.8 Annak rögzítése, hogy a vizsgálatvezető haladéktalanul köteles jelenteni az IFT/FEB-nek a következőket:

a) A vizsgálati tervtől való azon eltéréseket vagy a vizsgálati terv azon módosításait, amelyek a vizsgált személyekre irányuló közvetlen veszély elhárítása érdekében szükségesek (lásd a 3.3.7, 4.5.2 és 4.5.4 pontokat).

b) A vizsgált személyekre irányuló kockázatot növelő és/vagy a vizsgálat lefolytatását jelentős mértékben befolyásoló változtatásokat (lásd a 4.10.2 pontot).

c) Minden olyan nemkívánatos gyógyszerhatást, amely egyszerre súlyos és váratlan.

d) Azokat az új információkat, amelyek kedvezőtlenül befolyásolhatják a vizsgált személyek biztonságát vagy a vizsgálat lefolytatását.

3.3.9 Annak biztosítása, hogy az IFT/FEB késelem nélkül írásban értesíti a vizsgálatvezetőt/intézményt az alábbiakról:

- a) a vizsgálattal összefüggő döntéseiről/véleményeiről,
- b) döntései/véleményei indokairól,
- c) a döntései/véleményei megfellebbezésére igénybe vehető eljárásokról.

#### **3.4 Feljegyzések**

Az IFT/FEB köteles minden vonatkozó feljegyzését (pl. írásos működési szabályzat, tagnévsorok, a tagok foglalkozásának/munkahelyének nyilvántartása, benyújtott dokumentumok, ülések jegyzőkönyvei, valamint levelezés) a vizsgálat befejezését követően legalább 3 éven át megőrizni és azokat a felügyeleti hatóság(ok) kérésére hozzáférhetővé tenni.

A vizsgálatvezetők, a megbízók vagy a felügyeleti hatóságok kérhetik az IFT/FEB-től, hogy írásos működési szabályzatát és tagnyilvántartását bocsássa rendelkezésükre.

## **4. VIZSGÁLATVEZETŐ**

### **4.1. A vizsgálatvezető képesítései és jóváhagyásai**

- 4.1.1. A vizsgálatvezetőnek megfelelő képzettséggel, gyakorlattal és tapasztalatokkal kell rendelkeznie ahhoz, hogy a vizsgálat megfelelő lebonyolításáért felelősséget tudjon vállalni. Rendelkeznie kell a vonatkozó hatósági előírásokban megállapított valamennyi képesítéssel, és friss szakmai önéletrajz és/vagy a megbízó, az Intézményi Felülvizsgáló Testület / Független Etikai Bizottság (IFT/FEB) és/vagy a felügyeleti hatóság(ok) által előírt más megfelelő okiratok révén bizonyítani kell, hogy ezen képesítésekkel rendelkezik.
- 4.1.2. A vizsgálatvezetőnek alaposan ismernie kell a vizsgálati készítmény(ek) megfelelő – a vizsgálati tervben, az érvényes vizsgálói kézikönyvben, a termékre vonatkozó tájékoztatóban és más, a megbízó által rendelkezésre bocsátott információforrásban leírt – használatát.
- 4.1.3. A vizsgálatvezetőnek ismernie kell és be kell tartania a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP) irányelveit és a vonatkozó hatósági előírásokat.
- 4.1.4. A vizsgálatvezetőnek / intézménynek jóvá kell hagynia, hogy a vizsgálatot a megbízó monitorozza és ellenőrizze (auditálja), valamint, hogy azt az illetékes felügyeleti hatóság(ok) helyszíni szemle (inspekció) útján ellenőrizzék.
- 4.1.5. A vizsgálatvezetőnek listát kell vezetnie azokról a megfelelő képesítésekkel rendelkező személyekről, akikre a vizsgálatot kapcsolatos jelentős feladatokat átruházott.

### **4.2. Megfelelő erőforrások**

- 4.2.1. A vizsgálatvezetőnek képesnek kell lennie annak (pl. retrospektív adatok alapján történő) bizonyítására, hogy a megállapodás szerinti toborzási időn belül képes megfelelő számú alkalmas személyt bevonni a vizsgálatba.
- 4.2.2. A vizsgálatvezetőnek elegendő idővel kell rendelkeznie ahhoz, hogy a vizsgálatot a megállapodás szerinti vizsgálati időszak alatt megfelelően lefolytassa és befejezze.
- 4.2.3. A vizsgálatvezetőnek a vizsgálat előrelátható időtartamára megfelelő létszámú, képezett személyzettel és megfelelő körülményekkel kell rendelkeznie a vizsgálat helyes és biztonságos lebonyolításához.
- 4.2.4. A vizsgálatvezetőnek biztosítania kell, hogy a vizsgálat kivitelezésében segédkező valamennyi személy megfelelő tájékoztatásban részesüljön a vizsgálati tervvel, a vizsgálati készítménnyel vagy készítményekkel, valamint saját, a vizsgálatot kapcsolatos feladataival és szerepével kapcsolatban.

### **4.3. A vizsgált személyek orvosi ellátása**

- 4.3.1. A vizsgálatot kapcsolatos minden orvosi (vagy fogorvosi) döntés meghozatala annak a megfelelő szakképesítéssel rendelkező orvosnak (vagy megfelelő esetben fogorvosnak) a feladata, aki az adott vizsgálat vizsgálatvezetője vagy társvizsgálója.

- 4.3.2. A vizsgálatvezetőnek / intézménynek biztosítania kell, hogy a vizsgált személy a vizsgálattal összefüggő bárminemű nemkívánatos esemény esetén – beleértve a laboratóriumi értékek klinikailag Jelentős változásait is – megfelelő orvosi ellátásban részesüljön mind a vizsgálatban való részvétele során, mind azt követően. A vizsgálatvezetőnek / intézménynek tájékoztatnia kell a vizsgált személyt, ha olyan egyidejűleg előforduló betegség(ek) jut(nak) a tudomására, amely(ek) miatt a vizsgált személy orvosi ellátásra szorul.
- 4.3.3. Ajánlatos, hogy a vizsgálatvezető tájékoztassa a vizsgált személy családorvosát az adott személy vizsgálatban való részvételéről, amennyiben a vizsgált személynek van családorvosa, és ha a vizsgált személy ezen orvos tájékoztatásához hozzájárul.
- 4.3.4. Noha a vizsgált személy nem köteles megindokolni, ha idő előtt kilép egy vizsgálatból, a vizsgálatvezetőnek – a vizsgált személy jogainak teljes tiszteletben tartása mellett – meg kell tenni a tőle ésszerűen elvárható erőfeszítéseket annak érdekében, hogy megismerje ez(eke)t az indoko(ka)t.

#### 4.4. Kapcsolattartás az Intézményi Felülvizsgáló Testülettel / Független Etikai Bizottsággal (IFT/FEB)

- 4.4.1. Egy vizsgálat megkezdése előtt a vizsgálatvezetőnek / intézménynek rendelkeznie kell az IFT/FEB vizsgálati tervre, az írásos beleegyezési nyilatkozatra, a beleegyezési nyilatkozat esetleges módosításaira, a vizsgált személyek toborzására szolgáló eljárásokra (pl. hirdetések) és minden egyéb, a vizsgált személyeknek átadandó írásos információra vonatkozó írásos és dátummal ellátott jóváhagyásával / kedvező véleményével.
- 4.4.2. A vizsgálatvezető/intézmény által az IFT/FEB-hez benyújtandó írásos kérelem részeként a vizsgálatvezető/intézmény köteles az IFT/FEB rendelkezésére bocsátani a vizsgálók kézikönyvének legutolsó változatát. Ha a vizsgálók kézikönyve a vizsgálat időtartama alatt módosításra kerül, a vizsgálatvezető/intézmény köteles a módosított változat egy példányát az IFT/FEB rendelkezésére bocsátani.
- 4.4.3. A vizsgálat tartama alatt a vizsgálatvezető/intézmény köteles az IFT/FEB rendelkezésére bocsátani minden ellenőrzésköteles dokumentumot.

#### 4.5. A vizsgálati terv betartása

- 4.5.1. A vizsgálatvezető/intézmény a vizsgálatot a megbízó és – erre vonatkozó kötelezettség esetén – az illetékes felügyeleti hatóság(ok) által jóváhagyott vizsgálati terv szerint köteles lefolytatni, amely vizsgálati tervhez az IFT/FEB hozzájárult, illetve arról kedvező véleményt adott. A jóváhagyás megerősítése céljából a vizsgálati tervet – vagy egy alternatív megállapodást – a vizsgálatvezetőnek/intézménynek és a megbízónak alá kell írnia.
- 4.5.2. A vizsgálatvezető a vizsgálati tervtől nem térhet el és azt nem változtathatja meg a megbízó hozzájárulása és a vizsgálati terv módosításának IFT/FEB általi előzetes ellenőrzése és dokumentált jóváhagyása/kedvező véleménye nélkül, kivéve ha ez a vizsgált személyekre irányuló közvetlen veszély(ek) elhárításához szükséges, illetve ha a



változtatás(ok) kizárólag a vizsgálat logisztikai vagy adminisztratív vonatkozásait érintik [pl. monitor(ok) megváltozása, telefonszám(ok) megváltozása].

- 4.5.3. A vizsgálatvezető – vagy a vizsgálatvezető által kijelölt személy – a jóváhagyott vizsgálati tervtől való minden eltérést köteles dokumentálni és megindokolni.
- 4.5.4. A vizsgálatvezető az IFT/FEB előzetes jóváhagyása/kedvező véleménye nélkül is eltérhet a vizsgálati tervtől vagy megváltoztathatja azt, ha ez a vizsgált személyekre irányuló közvetlen veszély(ek) elhárításához szükséges. Az eltérést vagy változtatást, annak indoklását és – megfelelő esetben – a vizsgálati terv javasolt módosítását vagy módosításait a következőknek kell megküldeni:
- a) az IFT/FEB-nek ellenőrzésre és jóváhagyásra/kedvező véleményezésre;
  - b) a megbízónak jóváhagyás céljából, és – erre vonatkozó kötelezettség esetén –
  - c) a felügyeleti hatóság(ok)nak.

#### **4.6. Vizsgálati készítmény(ek)**

- 4.6.1. A vizsgálati készítménnyel vagy készítményekkel a vizsgálati helyszín(ek)en történő elszámolásért a vizsgálatvezető/intézmény a felelős.
- 4.6.2. Ha ez megengedett/szükséges, a vizsgálatvezető/intézmény átruházhatja / köteles átruházni a vizsgálati készítménnyel vagy készítményekkel a vizsgálat helyszínén (vagy helyszínein) történő elszámolásra vonatkozó kötelezettségeinek egy részét vagy azok összességét egy megfelelő gyógyszerészre vagy más megfelelő személyre, aki a vizsgálatvezető/intézmény felügyelete alatt tevékenykedik.
- 4.6.3. A vizsgálatvezető/intézmény és/vagy egy, a vizsgálatvezető/intézmény által kijelölt gyógyszerész vagy más megfelelő személy köteles nyilvántartást vezetni a készítmény vizsgálati helyszínre történő érkezéséről, annak a vizsgálati helyszínen található készleteiről, a vizsgálati készítmény egyes vizsgált személyek általi felhasználásáról, valamint a fel nem használt készítmény(ek) megbízónak való visszajuttatásáról vagy az azzal (azokkal) kapcsolatos egyéb intézkedésről. E nyilvántartásnak tartalmaznia kell a dátumokat, mennyiségeket, a gyártási tétel- vagy sorozatszámokat, (megfelelő esetben) a lejáratidőket, valamint a vizsgálati készítmény(ek)nek és a vizsgált személyeknek adott egyedi kódszámokat.

A vizsgálatvezetőknek olyan feljegyzéseket kell vezetniük, amelyek megfelelően dokumentálják, hogy a vizsgált személyek a vizsgálati tervben előírt adagokat megkapták, és amelyek minden, a megbízótól átvett vizsgálati készítménnyel elszámolnak.

- 4.6.4. A vizsgálati készítmény(ek)e)t a megbízó előírásai szerint (lásd az 5.13.2. és 5.14.3. pontot) és a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban kell tárolni.
- 4.6.5. A vizsgálatvezető köteles biztosítani, hogy a vizsgálati készítmény(ek)e)t kizárólag a jóváhagyott vizsgálati terv szerint használják fel.

4.6.6. A vizsgálatvezető vagy a vizsgálatvezető/intézmény által kijelölt személy köteles minden vizsgált személynek elmagyarázni a vizsgálati készítmény(ek) helyes használatát, és az adott vizsgálat esetében megfelelő időközönként köteles meggyőződni arról, hogy az utasításokat minden vizsgált személy megfelelően követi-e.

#### **4.7. Randomizálási eljárások és a vak jelleg megszüntetése**

A vizsgálatvezető köteles betartani a vizsgálat randomizálási eljárásait – ha ilyenek vannak –, és köteles biztosítani, hogy a kódot kizárólag a vizsgálati tervvel összhangban törjék fel. Ha a vizsgálat vak jellegű, a vizsgálatvezető köteles haladéktalanul dokumentálni és a megbízónak megindokolni a vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozó vak jelleg bármely esetleges idő előtti megszüntetését (pl. a vak jelleg véletlen megszüntetése, a vak jelleg súlyos nemkívánatos esemény miatti megszüntetése).

#### **4.8. A vizsgált személyek tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozata**

4.8.1. A beleegyező nyilatkozat megszerzése és dokumentálása során a vizsgálatvezető köteles betartani a vonatkozó hatósági előírás(oka)t, és követnie kell a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP) irányelveit, valamint a Helsinki Nyilatkozatból eredeztethető etikai alapelveket. A vizsgálat megkezdése előtt a vizsgálatvezetőnek meg kell szereznie az IFT/FEB írásos jóváhagyását/kedvező véleményét az írásos beleegyező nyilatkozatra és minden más, a vizsgált személyeknek szánt írásos információra vonatkozóan.

4.8.2. Amikor a vizsgált személyek önkéntes beleegyezését esetleg érintő fontos új információ válik hozzáférhetővé, felül kell vizsgálni az írásos beleegyező nyilatkozatot és a vizsgált személyeknek szánt minden más írásos információt. Megváltoztatott írásos beleegyező nyilatkozat űrlap és más írásos információ csak az IFT/FEB jóváhagyásának/kedvező véleményének előzetes megszerzése után használható. A vizsgált személyt vagy annak törvényes képviselőjét időben értesíteni kell arról, ha olyan új információ válik hozzáférhetővé, amely lényeges lehet a vizsgált személy vizsgálatban való további részvételi hajlandósága szempontjából. Ezen információ közlését dokumentálni kell.

4.8.3. Sem a vizsgálatvezető, sem a vizsgálat lebonyolításában részt vevő személyzet nem kényszerítheti a vizsgált személyeket a vizsgálatban való részvételre vagy e részvétel folytatására, és e cél elérése érdekében nem gyakorolhat azokra megengedhetetlen befolyást.

4.8.4. A vizsgálatra vonatkozó szóbeli és írásos információk egyike sem – az írásos beleegyező nyilatkozatot is beleértve – tartalmazhat olyan kifejezőmódot, melynek hatására a vizsgált személy vagy annak törvényes képviselője lemond vagy lemondani látszik bármilyen törvény adta jogáról, vagy amely felmenti vagy felmenteni látszik a vizsgálatvezetőt, az intézményt, a megbízót vagy azok képviselőit a gondatlanság miatti felelősség alól.

4.8.5. A vizsgálatvezető vagy egy általa kijelölt személy köteles teljes körűen tájékoztatni a vizsgált személyt vagy – amennyiben a vizsgált személy képtelen beleegyező nyilatkozatot adni – a vizsgált személy törvényes képviselőjét a vizsgálat minden lényeges vonatkozásáról, beleértve az írásos tájékoztatást és az IFT/FEB általi jóváhagyást/kedvező véleményezést.

- 4.8.6. A vizsgálatra vonatkozó szóbeli és írásbeli tájékoztatást – beleértve az írásos beleegyezési nyilatkozatot – a lehetőségekhez mérten nem szaknyelven kell megfogalmazni, és annak érthetőnek kell lennie a vizsgált személy vagy annak törvényes képviselője és – megfelelő esetben – a pártatlan tanú számára.
- 4.8.7. A beleegyezési nyilatkozat megszerzése előtt a vizsgálatvezető vagy az általa kijelölt személy köteles a vizsgált személy vagy annak törvényes képviselője számára bőséges időt és alkalmat adni arra, hogy információt szerezhessen a vizsgálat részleteiről és döntést hozhasson a vizsgálatban való részvételről vagy részt nem vételről. A vizsgálatlal kapcsolatos minden kérdésre olyan választ kell adni, amely a vizsgálatba bevonandó személy vagy annak törvényes képviselője számára kielégítő.
- 4.8.8. A vizsgálatban való részvételt megelőzően az írásos beleegyezési nyilatkozatot a vizsgált személy vagy annak törvényes képviselője, valamint a beleegyezési nyilatkozattal kapcsolatos beszélgetést vezető személy köteles aláírni és saját kezűleg dátummal ellátni.
- 4.8.9. Amennyiben a vizsgálatba bevonandó személy vagy annak törvényes képviselője nem tud olvasni, egy pártatlan tanúnak a beleegyezési nyilatkozat megadására vonatkozó beszélgetés teljes időtartama alatt jelen kell lennie. Miután az írásos beleegyezési nyilatkozatot és a vizsgált személyeknek átadandó bármely más írásos információt felolvasták és elmagyarázták a vizsgált személynek vagy törvényes képviselőjének, és miután a vizsgált személy vagy törvényes képviselője megadta szóbeli beleegyezését a vizsgált személy vizsgálatban való részvételéhez, és – ha erre képes – aláírta és saját kezűleg dátummal látta el a beleegyezési nyilatkozatot, a tanúnak is alá kell írnia és saját kezűleg dátummal kell ellátnia a beleegyezési nyilatkozatot. A beleegyezési nyilatkozat aláírásával a tanú azt igazolja, hogy a beleegyezési nyilatkozatban szereplő információkat és minden más írásos információt pontosan elmagyaráztak a vizsgált személynek vagy a vizsgált személy törvényes képviselőjének, aki azt szemmel láthatólag megértette, továbbá, hogy a vizsgált személy vagy annak törvényes képviselője szabad akaratából adta meg beleegyezési nyilatkozatát.
- 4.8.10. A beleegyezési nyilatkozat megadásával kapcsolatos beszélgetésnek, az írásos beleegyezési nyilatkozatnak és a vizsgált személyek számára adandó minden más, írásos információnak el kell magyaráznia a következőket:
- Azt, hogy a vizsgálat tudományos kutatás része.
  - A vizsgálat célját.
  - A vizsgálat során alkalmazandó kezelés(ek)e)t, valamint az egyes kezelési csoportokba történő véletlenszerű besorolás valószínűségét.
  - A vizsgált személy által követendő vizsgálati eljárásokat, beleértve minden invazív eljárást.
  - A vizsgált személyek kötelelességeit.
  - A vizsgálat kísérletes vonatkozásait.
  - A vizsgált személy és – adott esetben – egy embrió, magzat vagy csecsemő számára jelentkező, ésszerűen előrelátható kockázatokat vagy kényelmetlenségeket.

- h) Az ésszerűen várható előnyöket. Ha a vizsgált személy számára klinikai előny a vizsgálatból nem várható, e tény a vizsgált személy tudomására kell hozni.
- i) A vizsgált személy számára esetleg szóba jöhető alternatív kezelési eljárás(oka)t vagy módo(ka)t és azok lényeges lehetséges előnyeit és kockázatait.
- j) A vizsgált személy számára a vizsgálatral összefüggő károsodás esetén nyújtható kártalanítást és/vagy kezelést.
- k) A vizsgált személy számára a vizsgálatban való részvételért járó várható, [a részvétel teljesülésének mértéke szerint] arányosan felosztott fizetséget, ha van ilyen.
- l) A vizsgált személy számára a vizsgálatban való részvétellel összefüggésben felmerülő várható költségeket, ha vannak ilyenek.
- m) Azt, hogy a vizsgált személynek a vizsgálatban való részvétele önkéntes, és hogy a vizsgált személy a vizsgálatban való részvételt megtagadhatja és a vizsgálatból bármikor kiléphet anélkül, hogy ezért hátrány érne vagy elvesztené azokat az előnyöket, amelyekre egyébként jogosult.
- n) Azt, hogy a monitor(ok), auditor(ok), az IFT/FEB és az illetékes felügyeleti hatóságok számára a vizsgált személy eredeti orvosi adataihoz közvetlen hozzáférést fognak biztosítani a klinikai vizsgálat eljárásainak és/vagy adatainak hitelesítése érdekében, a vizsgált személyre vonatkozó titkosság megsértése nélkül, a vonatkozó törvények és jogszabályok által engedélyezett mértékben, valamint azt, hogy az írásos beleegyezési nyilatkozat aláírásával a vizsgált személy vagy a vizsgált személy törvényes képviselője e hozzáféréshez beleegyezését adja.
- o) Azt, hogy a vizsgált személy azonosítására alkalmas adatokat bizalmasan fogják kezelni és – a vonatkozó törvények és jogszabályok által engedélyezett mértékben – nem fogják a nyilvánosság számára hozzáférhetővé tenni. A vizsgálat eredményeinek publikálása esetén a vizsgált személy személyazonossága titokban marad.
- p) Azt, hogy a vizsgált személyt vagy a vizsgált személy törvényes képviselőjét időben tájékoztatni fogják, ha olyan információ válik hozzáférhetővé, amely lényeges lehet a vizsgált személynek vizsgálatban való további részvételi hajlandósága szempontjából.
- q) Az(oka)t a személy(eke)t, akivel (akikkel) a vizsgálatra és a vizsgált személyek jogaira vonatkozó további információért, valamint a vizsgálatral összefüggésben fellépett károsodás esetén kapcsolatba kell lépni.
- r) Azokat az előrelátható körülményeket és/vagy okokat, amelyek miatt a vizsgált személynek a vizsgálatban való részvétele megszakadhat.
- s) A vizsgált személy vizsgálatban való részvételének várható időtartamát.
- t) A vizsgálatban részt vevő vizsgált személyek hozzávetőleges számát.

4.8.11. A vizsgálatban való részvételt megelőzően a vizsgált személynek vagy a vizsgált személy törvényes képviselőjének meg kell kapnia az aláírt és dátummal ellátott írásos beleegyezési nyilatkozat és a vizsgált személyeknek adandó minden más írásos információ egy példányát. A vizsgált személy vizsgálatban történő részvétele során a vizsgált személynek vagy a vizsgált személy törvényes képviselőjének meg kell kapnia a beleegyezési nyilatkozat újabb adatokkal kiegészített, aláírt és dátummal ellátott egy

példányát valamint a vizsgált személyek rendelkezésére bocsátott írásos információk bármilyen módosításainak egy példányát.

- 4.8.12. Ha egy (terápiás vagy nem terápiás célú) klinikai vizsgálatban olyan vizsgált személyek vesznek részt, akik csak a vizsgált személy törvényes képviselője hozzájárulásával vonhatók be a vizsgálatba (pl. kiskorúak vagy súlyos demenciában szenvedők), a vizsgált személyt a felfogóképességével összhangban levő mértékben kell tájékoztatni a vizsgálatról, és a vizsgált személynek – amennyiben erre képes – saját kezűleg alá kell írnia és dátummal kell ellátnia az írásos beleegyezési nyilatkozatot.
- 4.8.13. A 4.8.14. pontban leírtak kivételével a nem terápiás vizsgálatokat (vagyis az olyan vizsgálatokat, amelyek nem járnak előrelátható közvetlen klinikai előnnyel a vizsgált személy számára) olyan vizsgált személyek bevonásával kell elvégezni, akik személyesen adják beleegyezésüket, és akik aláírják és dátummal látják el az írásos beleegyezési nyilatkozatot.
- 4.8.14. Nem terápiás vizsgálatok a törvényes képviselő beleegyezésével akkor végezhetők el vizsgált személyeken, ha az alábbi feltételek teljesülnek:
- a) A vizsgálat célkitűzései nem érhetők el olyan vizsgált személyek bevonásával végzett vizsgálat révén, akik személyesen képesek megadni tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozatukat.
  - b) A vizsgált személyek szempontjából felmerülő előrelátható kockázatok csekélyek.
  - c) A vizsgált személy jólétére gyakorolt káros hatás a lehető legkisebb mértékűre csökkentett és csekély.
  - d) A vizsgálatot törvény nem tiltja.
  - e) Az IFT/FEB jóváhagyását/kedvező véleményét ilyen személyek bevonására konkrétan kikéri, és az írásos jóváhagyás/kedvező vélemény is kitér erre a szempontra.

Az ilyen vizsgálatokat – az indokolt kivételekről eltekintve – olyan betegségben szenvedő vagy olyan állapotban levő betegek bevonásával kell végezni, amely betegség vagy állapot elleni kezelésre a vizsgálati készítményt szánják. Az ilyen vizsgálatokba bevont személyeket különlegesen gondos ellenőrzés alatt kell tartani, és azokat a vizsgálatból ki kell vonni, ha úgy tűnik, hogy az elfogadható mértéken felüli kényelmetlenséget állnak ki.

- 4.8.15. Vészhelyzetekben – amikor a vizsgált személy előzetes beleegyezését nem lehet megszerezni – a vizsgált személy törvényes képviselőjének hozzájárulását kell kikérni, ha a törvényes képviselő jelen van. Ha a vizsgált személy előzetes hozzájárulásának megszerzése nem lehetséges és a vizsgált személy törvényes képviselője nincs jelen, az érintett személy vizsgálatba való bevonásához a vizsgálati tervben és/vagy máshol leírt eljárásokra van szükség – az IFT/FEB dokumentált hozzájárulása/kedvező véleménye mellett – a vizsgált személy jogainak, biztonságának és jólétének védelme és a vonatkozó hatósági előírások betartása érdekében. A vizsgált személyt vagy a vizsgált személy törvényes képviselőjét a lehető leghamarabb tájékoztatni kell a vizsgálatról, és

ki kell kérni a vizsgálat folytatásához való hozzájárulását és/vagy – megfelelő esetben – egyéb hozzájárulását (lásd 4.8.10.).

#### **4.9. Nyilvántartások és jelentések**

- 4.9.1. A vizsgálatvezetőnek biztosítani kell, hogy az egyéni adatlapokon, továbbá valamennyi előírt jelentésben a megbízó számára jelentett adatok pontosak, teljesek, olvashatóak legyenek és az adatok jelentése időben megtörténjen.
- 4.9.2. Az egyéni adatlapon jelentett és a forrásdokumentumokból származó adatoknak összhangban kell lenniük a forrásdokumentumokkal, vagy az eltéréseket meg kell magyarázni.
- 4.9.3. Az adatlapon végzett bármilyen változtatást és javítást dátummal és kézjeggyel kell ellátni, azt (ha szükséges) meg kell indokolni, és annak nem szabad elfednie az eredeti bejegyzést (vagyis a papírósvényt fenn kell tartani); ez vonatkozik mind az írásos, mind az elektronikus változtatásokra és javításokra [lásd az 5.18.4. (n) pontot]. A megbízóknak útmutatást kell adniuk a vizsgálatvezetők és/vagy a vizsgálatvezetők megbízott képviselői számára a javítások módjára vonatkozóan. A megbízóknak írásos eljárásokkal kell rendelkezniük annak biztosítására, hogy a megbízók kijelölt képviselői által az adatlapokon végzett változtatások és javítások dokumentálásra kerülnek, szükségesek, és azokat a vizsgálatvezető jóváhagyta. A vizsgálatvezetőnek a változtatásokra és javításokra vonatkozó feljegyzéseket meg kell őriznie.
- 4.9.4. A vizsgálatvezetőnek/intézménynek a vizsgálat dokumentumait olyan módon kell megőriznie, ahogyan azt a klinikai vizsgálatok lebonyolításához nélkülözhetetlen dokumentumok (lásd 8. pont) és a vonatkozó hatósági előírások megszabják. A vizsgálatvezető/intézmény köteles intézkedéseket fogantatosítani a dokumentumok véletlen vagy idő előtti megsemmisülésének megakadályozása érdekében.
- 4.9.5. A nélkülözhetetlen dokumentumokat egy ICH régióban beadott forgalomba hozatali engedély iránti kérelem utolsó jóváhagyása után legalább két évig, de mindaddig meg kell őrizni, amíg egy ICH régióban már nincsenek folyamatban levő vagy beadni tervezett forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek, illetve addig, amíg legalább két év el nem telt a vizsgálati készítmény klinikai fejlesztésének hivatalos abbahagyása óta. Ezen dokumentumokat azonban még hosszabb ideig meg kell őrizni, ha ezt a vonatkozó hatósági előírások vagy egy, a megbízóval kötött megállapodás megköveteli. A megbízó feladata, hogy tájékoztassa a vizsgálatvezetőt/intézményt arról, hogy mely időponttól kezdve nem szükséges e dokumentumokat tovább megőrizni (lásd az 5.5.12. pontot).
- 4.9.6. A vizsgálat pénzügyi vonatkozásait a megbízó és a vizsgálatvezető/intézmény közötti megállapodásban kell rögzíteni.
- 4.9.7. A monitor, az auditor, az IFT/FEB vagy a felügyeleti hatóság kérésére a vizsgálatvezető/intézmény köteles közvetlen hozzáférést biztosítani a vizsgálatral összefüggő minden feljegyzéshez.

#### **4.10. Helyzetjelentések**

- 4.10.1. A vizsgálatvezető köteles az IFT/FEB számára évente, illetve – az IFT/FEB ilyen irányú kérése esetén – ennél gyakrabban írásos összefoglalót benyújtani a vizsgálat állásáról.
- 4.10.2. A vizsgálatvezető köteles haladéktalanul írásos jelentéseket benyújtani a megbízónak, az IFT/FEB-nek (lásd a 3.3,8. pontot) és – erre vonatkozó kötelezettség esetén – az intézménynek mindazokról a változtatásokról, amelyek jelentékeny mértékben érintik a vizsgálat lebonyolítását és/vagy növelik a vizsgált személyekre irányuló kockázatot.

#### **4.11. Biztonsági jelentések**

- 4.11.1. Minden súlyos nemkívánatos eseményt (SNE) azonnal jelenteni kell a megbízónak, kivéve azokat a SNE-eket, amelyek a vizsgálati terv vagy más dokumentum (pl. a vizsgálók kézikönyve) szerint nem igényelnek azonnali bejelentést. Az azonnali jelentést hamarosan részletes írásos jelentésnek kell követnie. Az azonnali és az azokat követő jelentésekben a vizsgált személyeket a számukra kiadott egyedi kódszámokkal kell megjelölni, nem pedig nevükkel, személyi számukkal és/vagy címükkel. A vizsgálatvezetőnek emellett be kell tartania azokat a hatósági előírásokat is, amelyek a váratlan súlyos nemkívánatos gyógyszerhatások felügyeleti hatóság(ok)nak és az IFT/FEB-nek való bejelentésére vonatkoznak.
- 4.11.2. A vizsgálati tervben a biztonságossági értékelések szempontjából kritikus fontosságúként meghatározott nemkívánatos eseményeket és/vagy laboratóriumi eltéréseket a megbízó által a vizsgálati tervben rögzített bejelentési követelmények szerint és az ott megjelölt határidőn belül jelenteni kell a megbízónak.
- 4.11.3. A bejelentett halálesetek esetében a vizsgálatvezető köteles a megbízó és az IFT/FEB rendelkezésére bocsátani minden további kért információt (pl. boncolási felszólítók és boncjegyzőkönyvek).

#### **4.12. A vizsgálat idő előtti megszakítása vagy felfüggesztése**

Ha a vizsgálatot bármely okból idő előtt megszakítják vagy felfüggesztik, a vizsgálatvezető/intézmény köteles haladéktalanul tájékoztatni a vizsgált személyeket, biztosítani azok megfelelő gyógykezelését és utánkövetését, és – amikor azt a vonatkozó hatósági előírások megkívánják – tájékoztatnia kell a felügyeleti hatóság(oka)t is. Ezen felül:

- 4.12.1. Ha a vizsgálatvezető a megbízó előzetes jóváhagyása nélkül szakít meg vagy függeszt fel egy vizsgálatot, a vizsgálatvezetőnek erre vonatkozó kötelezettség esetén tájékoztatnia kell az intézményt, a vizsgálatvezető/intézmény pedig köteles haladéktalanul tájékoztatni a megbízót és az IFT/FEB-t, és köteles a megbízó és az IFT/FEB számára írásban részletesen megindokolni a vizsgálat megszakítását vagy felfüggesztését.
- 4.12.2. Ha a vizsgálatot a megbízó szakítja meg vagy függeszti fel (lásd az 5.21. pontot), a vizsgálatvezető – erre vonatkozó kötelezettség esetén – köteles haladéktalanul tájékoztatni az intézményt, a vizsgálatvezető/intézmény pedig köteles haladéktalanul tájékoztatni az IFT/FEB-t, és köteles az IFT/FEB Számára írásban részletesen megindokolni a vizsgálat megszakítását vagy felfüggesztését.

4.12.3. Ha az IFT/FEB a vizsgálatra vonatkozó jóváhagyását/kedvező véleményét visszavonja vagy felfüggeszti (lásd a 3.1.2. és a 3.3.9. pontot), a vizsgálatvezető – erre vonatkozó kötelezettség esetén – köteles erről tájékoztatni az intézményt, a vizsgálatvezető/intézmény pedig köteles haladéktalanul értesíteni a megbízót, és köteles a megbízó számára Írásban részletesen megindokolni a vizsgálat megszakítását vagy felfüggesztését.

#### **4.13. A vizsgálatvezető által készített összefoglaló jelentés(ek)**

A vizsgálat befejezésekor a vizsgálatvezető – erre vonatkozó kötelezettség esetén – köteles tájékoztatni az intézményt, a vizsgálatvezető/intézmény pedig köteles az IFT/FEB-nek összefoglaló jelentést benyújtani a vizsgálat kimeneteléről, a felügyeleti hatóság(ok) számára pedig köteles benyújtani minden olyan jelentést, amelyet azok kérnek.



## **5. MEGBÍZÓ**

### **5.1. Minőségbiztosítás és minőség-ellenőrzés**

- 5.1.1. A megbízó köteles írott szabványos műveleti előiratai (SZME) alkalmazásán alapuló minőségbiztosítási és minőségellenőrzési rendszert létrehozni és működtetni annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálatok lebonyolítása, valamint az adatok nyérése, dokumentálása (nyilvántartása) és jelentése a vizsgálati tervnek, a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP) előírásainak és a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően történjen.
- 5.1.2. A megbízó köteles valamennyi érintett fél jóváhagyását megszerezni ahhoz, hogy a vizsgálattal összefüggő minden helyszínhez, forrásadathoz / dokumentumhoz és jelentéshez közvetlen hozzáférést (lásd az 1.21. pontot) biztosítson a megbízó számára monitorozás és audit, a hazai és külföldi felügyeleti hatóságok számára pedig helyszíni szemle céljából.
- 5.1.3. Az adatkezelés minden szakaszában minőségellenőrzést kell végezni annak érdekében, hogy minden adat megbízható legyen, és azokat helyesen dolgozzák fel.
- 5.1.4. A megbízó által a vizsgálatvezetővel/intézménnyel és a klinikai vizsgálatban érintett bármely más féllel kötött megállapodásokat írásban kell rögzíteni, a vizsgálati terv részeként vagy külön megállapodásban.

### **5.2. Szerződéses kutatási szervezet (SZKSZ)**

- 5.2.1. A megbízó a vizsgálattal kapcsolatos kötelességeinek és feladatainak egy részét vagy összességét átruházhatja egy SZKSZ-re, de a vizsgálati adatok minőségéért és integritásáért végső soron mindig a megbízó marad felelős. A SZKSZ-nek minőségbiztosítási és minőségellenőrzési rendszert kell működtetnie.
- 5.2.2. A SZKSZ-re átruházott és az SZKSZ által átvállalt minden, a vizsgálattal kapcsolatos kötelességet és feladatot írásban kell meghatározni.
- 5.2.3. Mindazok a vizsgálattal kapcsolatos kötelességek és feladatok a megbízó hatáskörében maradnak, amelyek nem kerülnek konkrétan átruházásra egy SZKSZ-re és amelyeket egy SZKSZ konkrétan nem vállal át.
- 5.2.4. A jelen irányelvekben a megbízóra tett minden hivatkozás a SZKSZ-re is vonatkozik abban a mértékben, amekkora mértékben a SZKSZ átvállalta a megbízó vizsgálattal kapcsolatos kötelességeit és feladatait.

### **5.3. Orvosi szakértelem**

A megbízó köteles megfelelő szakképzettséggel rendelkező orvosi személyzetet kijelölni, akik rendelkezésre állnak, hogy tanácsot adjanak a vizsgálattal összefüggő

orvosi kérdésekkel vagy problémákkal kapcsolatban. Szükség esetén e célra külső tanácsadó(ka)t is ki lehet jelölni.

#### **5.4. A vizsgálat megtervezése**

5.4.1. A megbízónak a vizsgálat valamennyi szakaszában megfelelő szakképzettséggel rendelkező személyek (pl. biostatistikusok, klinikai farmakológusok és orvosok) közreműködését kell igénybe vennie, a vizsgálati terv és az adatlapok összeállításától és az elemzések megtervezésétől kezdve az elemzések elvégzéséig és a köztes és összefoglaló klinikai vizsgálati jelentések elkészítéséig.

5.4.2. További iránymutatás: Klinikai vizsgálatok terve és annak módosítása(i) (lásd a 6. pontot), az ICH *Structure and Content of Clinical Study Reports* c. irányelve, valamint az ICH egyéb megfelelő útmutatásai a vizsgálatok tervezésével, a vizsgálati tervvel és a vizsgálatok lebonyolításával kapcsolatban.

#### **5.5. A vizsgálatok irányítása, adatkezelés és adatnyilvántartás**

5.5.1. A megbízónak megfelelő szakképzettséggel rendelkező személyek közreműködését kell igénybe vennie a vizsgálat általános lebonyolításának felügyeletére, az adatok kezelésére, az adatok hitelesítésére, a statisztikai elemzések elvégzésére, valamint a vizsgálati jelentések elkészítésére.

5.5.2. A megbízó megfontolhatja egy független adatfigyelő bizottság (FAB) létrehozását a klinikai vizsgálat előrehaladásának értékelése céljából – a biztonsági adatok és a kritikus hatékonysági (végpont) adatok időszakonkénti értékelését is beleértve –, valamint abból a célból, hogy a megbízó felé javaslatot tegyen a vizsgálat folytatására, módosítására vagy leállítására vonatkozóan. Az FAB-nek írásos műveleti eljárásokkal kell rendelkeznie, és minden tanácskozásról írásos feljegyzéseket kell vezetnie.

5.5.3. Elektronikus vizsgálati adatkezelés és/vagy távoli elektronikus vizsgálati adatkezelési rendszerek alkalmazása esetén a megbízó köteles:

- a) biztosítani és dokumentálni, hogy az elektronikus adatfeldolgozó rendszer(ek) megfelel(nek) a megbízó által meghatározott követelményeknek teljesség, pontosság, megbízhatóság és az elérni kívánt, folyamatosan megfelelő teljesítmény szempontjából (ti. validálás);
- b) szabványos műveleti előiratokat (SZME) fenntartani e rendszerek alkalmazásához;
- c) biztosítani a rendszerek olyan kialakítását, hogy azok lehetővé tegyék az adatváltoztatások dokumentált végrehajtását, és azt, hogy a bevitt adatok nem kerülnek törlésre (vagyis a papírösvény, az adatok és a javítások követhetőségének fenntartását);
- d) olyan biztonsági rendszert fenntartani, amely meggátolja az adatokhoz való illetéktelen hozzáférést;
- e) nyilvántartást vezetni azokról a személyekről, akik jogosultak az adatokban változtatásokat eszközölni (lásd a 4.1.5. és a 4.9.3. pontot);

- f) az adatokból megfelelő biztonsági tartalékként szolgáló állományt fenntartani;
  - g) megóvni a vak jelleget, ha ilyen van (pl. biztosítani a vak jelleget az adatok bevitele és feldolgozása során).
- 5.5.4. Ha a feldolgozás során az adatok átalakításra kerülnek, az eredeti adatoknak és megfigyeléseknek mindenkor összevethetőeknek kell maradniuk a feldolgozott adatokkal.
- 5.5.5. A megbízónak egyértelmű személyazonosító kódot (lásd 1.58.) kell alkalmaznia, amely lehetővé teszi az egyes vizsgált személyek összes jelentett adatának azonosítását.
- 5.5.6. A megbízó vagy az adatok más tulajdonosa köteles a vizsgálatra vonatkozó minden nélkülözhetetlen, megbízó-specifikus dokumentumot megőrizni (lásd a 8. pontot: Klinikai vizsgálatok lebonyolításához nélkülözhetetlen dokumentumok).
- 5.5.7. A megbízó köteles minden nélkülözhetetlen, megbízó-specifikus dokumentumot azon ország(ok) vonatkozó hatósági előírásaival összhangban megőrizni, ahol a vizsgálati készítményt engedélyezték, és/vagy ahol a megbízó annak engedélyezéséért folyamodni szándékozik.
- 5.5.8. Ha a megbízó abbahagyja egy vizsgálati készítmény klinikai fejlesztését (egy vagy minden javallat, alkalmazási mód vagy adagolási mód esetében), a megbízó köteles minden nélkülözhetetlen, megbízó-specifikus dokumentumot a fejlesztés hivatalos abbahagyása után legalább két évig, illetve a vonatkozó hatósági előírásokban megszabott ideig megőrizni.
- 5.5.9. Ha a megbízó egy vizsgálati készítmény klinikai fejlesztését abbahagyja, erről köteles a vizsgálatban részt vevő valamennyi vizsgálatvezetőt/intézményt és felügyeleti hatóságot értesíteni.
- 5.5.10. Az adatok tulajdonjogának bármilyen átruházását a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően az illetékes hatóság(ok)nak be kell jelenteni.
- 5.5.11. A nélkülözhetetlen megbízó-specifikus dokumentumokat egy ICH régióban beadott forgalomba hozatali engedély iránti kérelem utolsó jóváhagyása után legalább két évig, de mindaddig meg kell őrizni, amíg egy ICH régióban már nincsenek folyamatban levő vagy beadni tervezett, forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek, illetve addig, amíg legalább két év el nem telt a vizsgálati készítmény klinikai fejlesztésének hivatalos abbahagyása óta. Ezen dokumentumokat azonban még hosszabb ideig meg kell őrizni, ha ezt a vonatkozó hatósági előírások megkövetelik vagy a megbízó szükségesnek tartja.
- 5.5.12. A megbízó feladata, hogy a vizsgálatvezető(ke)t/intézmény(eke)t írásban tájékoztassa a feljegyzések megőrzésének szükségességéről. A megbízónak írásban értesítenie kell a vizsgálatvezető(ke)t/intézmény(eke)t arról, hogy mely időponttól kezdve nem szükséges a vizsgálattal összefüggő dokumentumokat tovább megőrizni.

## **5.6. A vizsgálatvezető kiválasztása**

- 5.6.1. A vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) kiválasztásáért a megbízó felelős. Minden vizsgálatvezetőnek megfelelő szakképzettséggel és tapasztalatokkal, valamint megfelelő

erőforrásokkal (lásd 4.1., 4.2.) kell rendelkeznie annak a vizsgálatnak a megfelelő lebonyolításához, amelynek vizsgálatvezetőjeként kiválasztják. Ha multicentrikus vizsgálatokban koordináló bizottság megszervezésére és/vagy koordinátorként tevékenykedő vizsgálatvezető(k) kiválasztására kerül sor, azok megszervezése és/vagy kiválasztása a megbízó feladata.

5.6.2. A megbízó, mielőtt egy vizsgálat lebonyolítására megállapodást köt egy vizsgálatvezetővel/intézménnyel, köteles a vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) rendelkezésére bocsátani a vizsgálati tervet és a vizsgálók kézikönyve naprakész példányát; elegendő időt kell továbbá biztosítani a vizsgálatvezető/intézmény számára a vizsgálati terv és a kapott információk áttekintésére.

5.6.3. A megbízónak meg kell szereznie a vizsgálatvezető/intézmény kötelezettségvállalását az alábbiakra nézve:

a) hogy a vizsgálatot a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP) irányelvei, a vonatkozó hatósági előírások (lásd a 4.1.3. pontot) és a megbízó által jóváhagyott és az IFT/FEB által jóváhagyott/kedvezően véleményezett vizsgálati terv (lásd a 4.5.1. pontot) szerint bonyolítja le;

b) hogy betartja az adatok rögzítésére és jelentésére előírt eljárásokat;

c) hogy megengedi a vizsgálat monitorozását, ellenőrzését (audit) és helyszíni szemléjét (inspekció) (lásd a 4.1.4. pontot);

d) hogy mindaddig megőrzi a vizsgálatmal kapcsolatos nélkülözhetetlen dokumentumokat, amíg a megbízó nem tájékoztatja a vizsgálatvezetőt/intézményt arról, hogy e dokumentumokra a továbbiakban már nincs szükség (lásd a 4.9.4. és 5.5.12. pontot).

E megállapodás megerősítése érdekében a megbízónak és a vizsgálatvezetőnek / intézménynek a vizsgálati tervet vagy valamely más megfelelő dokumentumot alá kell írnia.

## **5.7. A feladatok elosztása**

A vizsgálat megkezdése előtt a megbízónak a vizsgálatmal összefüggő valamennyi köteletséget és feladatot meg kell állapítania, meg kell határozni és el kell osztania.

5.8. A vizsgált személyeknek és a vizsgálatvezetőknek nyújtott kártalanítás

5.8.1. Ha ezt a vonatkozó hatósági előírások megszabják, a megbízó a vizsgálatvezetőt/intézményt köteles biztosítani vagy előre mentesíteni (jogi és pénzügyi értelemben) a vizsgálatmal kapcsolatban felmerülő kártalanítási igényekkel szemben, az orvosi műhiba és/vagy gondatlanság miatt felmerülő kártalanítási igények kivételével.

5.8.2. A megbízó által követett irányelveknek és alkalmazott eljárásoknak a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban rendelkezniük kell a vizsgált személyek vizsgálatmal összefüggésben elszenvedett károsodása esetén szükségessé váló kezelésének költségeiről.

5.8.3. Ha a vizsgált személyek kártalanításban részesülnek, a kártalanítás módjának összhangban kell lennie a vonatkozó hatósági előírásokkal.

## **5.9. Költségviselés**

A vizsgálat pénzügyi vonatkozásait a megbízó és a vizsgálatvezető / intézmény között létrejött megállapodásban kell rögzíteni.

5.10. A felügyeleti hatóság(ok) értesítése / hatósági beadványok

A klinikai vizsgálat(ok) megkezdése előtt a megbízó (vagy – amennyiben a vonatkozó hatósági előírások így rendelkeznek – a megbízó és a vizsgálatvezető) köteles a vizsgálat(ok) megkezdésével kapcsolatosan előírt kérelmet ellenőrzésre, elfogadásra és/vagy engedélyezésre az illetékes hatóság(ok)hoz benyújtani (amint azt a vonatkozó hatósági előírások megszabják). Az értesítéseket és beadványokat dátummal kell ellátni, és azoknak a vizsgálati terv azonosításához elegendő információt kell tartalmazniuk.

5.11. Az IFT/FEB általi felülvizsgálat igazolása

5.11.1. A megbízónak a vizsgálatvezetőtől/intézménytől meg kell szereznie a következőket:

- a) A vizsgálatvezető/intézmény IFT/FEB-jének nevét és címét.
- b) Az IFT/FEB által kiadott nyilatkozatot, mely szerint az a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP), valamint a vonatkozó törvények és előírások szerint került megszervezésre és a szerint működik.
- c) Az IFT/FEB dokumentált jóváhagyását/kedvező véleményét és – ha a megbízó azt kéri – a vizsgálati terv, az írásos beleegyezési nyilatkozat(ok) és bármely más, a vizsgált személyeknek átadandó írásos információ, a vizsgált személyek toborzására szolgáló eljárások, a vizsgált személyek számára rendelkezésre álló fizetségekkel és kártérítésekkel kapcsolatos okiratok, valamint bármely más, az IFT/FEB által esetleg legkövetelt dokumentum legutolsó változatát.

5.11.2. Ha az IFT/FEB jóváhagyása/kedvező véleménye kiadásának feltételeként előírja a vizsgálat bármely vonatkozásának megváltoztatását, például a vizsgálati terv, az írásos beleegyezési nyilatkozat vagy bármely más, a vizsgált személyek rendelkezésére bocsátandó írásos információ és/vagy más eljárások módosítását vagy módosításait, a megbízónak meg kell szereznie a vizsgálatvezetőtől/intézménytől az elvégzett módosítás(ok) egy példányát és azt a dátumot, amikor az IFT/FEB megadta jóváhagyását/kedvező véleményét.

5.11.3. A megbízónak a vizsgálatvezetőtől/intézménytől meg kell szereznie minden IFT/FEB által végzett, kedvező véleményt eredményező ismételt jóváhagyás/újraértékelés, valamint a jóváhagyás/kedvező vélemény minden visszavonásának és felfüggesztésének dokumentumait és dátumát.

## **5.12. A vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozó információ**

- 5.12.1. A vizsgálatok tervezésekor a megbízónak biztosítania kell, hogy nem-klinikai és/vagy klinikai vizsgálatok alapján elegendő biztonsági és hatékonysági adat álljon rendelkezésre az adott vizsgálati készítmény emberekben történő alkalmazásának alátámasztására a használni kívánt alkalmazási mód, adagolás, kezelési időtartam és vizsgálandó populáció tekintetében.
- 5.12.2. Ha fontos új információk válnak hozzáférhetővé, a megbízónak a vizsgálok kézikönyvét fel kell frissítenie (lásd a 7. pontot: Vizsgálok kézikönyve).

## **5.13. A vizsgálati készítmény(ek) gyártása, csomagolása, címkézése és kódolása**

- 5.13.1. A megbízónak biztosítania kell, hogy a vizsgálati készítmény(ek) [beleértve – megfelelő esetben – az összehasonlítási célból használt aktív vizsgálati készítmény(ek)et és placebót] jellemzői megfelelnek az adott termék(ek) fejlesztési szakaszának; gyártása a vonatkozó Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) szerint történik, kódolása és címkézése pedig olyan módon, amely alkalmas a vak jelleg megőrzésére, ha ez szükséges. Emellett a címkézésnek meg kell felelnie a vonatkozó hatósági előírásoknak.
- 5.13.2. A megbízó köteles a vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozóan meghatározni az elfogadható tárolási hőmérsékleteket, tárolási feltételeket (pl. fénytől való védelem), tárolási időket, a feloldásra szolgáló folyadékokat és feloldási eljárásokat, valamint a termék infúzióban történő beadására szolgáló eszközöket, amennyiben ilyenek vannak. A megbízónak ezekről az előírásokról minden érintett felet (pl. monitorokat, vizsgálatvezetőket, gyógyszerészeket, raktárvezetőket) tájékoztatnia kell.
- 5.13.3. A vizsgálati készítmény(ek)et úgy kell csomagolni, hogy a szállítás és a raktározás során a szennyeződés és elfogadhatatlan minőségromlás megakadályozható legyen.
- 5.13.4. Vak jellegű vizsgálatokban a vizsgálati készítmény(ek) kódolási rendszerének olyan mechanizmust kell tartalmaznia, amely [a vizsgált személy] orvosi ellátásában bekövetkező vészhelyzetben lehetővé teszi a készítmény(ek) gyors azonosítását, de nem engedi meg a vak jelleg kimutathatatlan feltörését.
- 5.13.5. Ha a klinikai fejlesztés során a vizsgálati készítmény(ek) vagy az összehasonlításra szolgáló készítmény(ek) formulálásában jelentős változtatások történnek, akkor klinikai vizsgálatokban való felhasználásuk előtt rendelkezésre kell állniuk a formulált készítmény(ek) minden olyan további vizsgálatából származó eredményeknek (pl. stabilitás, kioldódás mértéke, biológiai hasznosulás), amelyek szükségesek annak elbírálásához, hogy e változtatások jelentősen befolyásolják-e a készítmény(ek) farmakokinetikai tulajdonságait.

## **5.14. A vizsgálati készítmény(ek) rendelkezésre bocsátása és kezelése**

- 5.14.1. A vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) vizsgálati készítménnyel (készítmények- kel) való ellátása a megbízó feladata.

5.14.2. A megbízó a vizsgálati készítmény(ek)e)t nem bocsáthatja a vizsgálatvezető/intézmény rendelkezésére mindaddig, amíg az összes szükséges dokumentumot [pl. az IFT/FEB és a felügyeleti hatóság(ok) jóváhagyását/kedvező véleményét] be nem szerzi.

5.14.3. A megbízónak gondoskodnia kell arról, hogy írásos eljárások tartalmazzák azokat az utasításokat, amelyeket a vizsgálatvezetőnek/intézménynek követnie kell a vizsgálati készítmény(ek) vizsgálat során történő kezelése és tárolása, valamint ez utóbbiak dokumentálása során. Az eljárásoknak tartalmazniuk kell a készítmény(ek) megfelelő és biztonságos átvételét, kezelését, tárolását, kiadását, a fel nem használt készítmény(ek) vizsgált személyektől való visszavételezését, valamint a fel nem használt vizsgálati készítmény(ek) megbízónak történő visszajuttatását (illetve az azokról történő egyéb rendelkezést, ha ezt a megbízó engedélyezi, és ha e rendelkezés összhangban van a vonatkozó hatósági előírásokkal).

5.14.4. A megbízó köteles:

- a) biztosítani a vizsgálati készítmény(ek) időben történő kiszállítását a vizsgálatvezető(k) számára;
- b) olyan nyilvántartásokat vezetni, amelyek dokumentálják a vizsgálati készítmény(ek) szállítását, átvételét, az arról (azokról) történő rendelkezést, a vizsgálati készítmény(ek) visszaszállítását és megsemmisítését (lásd a 8. pontot: A klinikai vizsgálatok lebonyolításához nélkülözhetetlen dokumentumok);
- c) a vizsgálati készítmények visszahívására és e visszahívás dokumentálására szolgáló rendszert működtetni (pl. a hibás készítmények visszahívása, a készítményeknek a vizsgálat befejezését követő visszakérése, a lejárt készítmények visszakérése);
- d) a fel nem használt vizsgálati készítmény(ek)ről történő intézkedésre és ezen intézkedés dokumentálására szolgáló rendszert működtetni.

5.14.5. A megbízó köteles:

- a) lépéseket tenni annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálati készítmény(ek) a felhasználási idő folyamán stabilak maradjanak;
- b) megfelelő mennyiséget megőrizni a vizsgálatokban használt vizsgálati készítmény(ek)ből a minőségi tulajdonságok ismételt megerősítése érdekében, amennyiben ez szükségessé válik, valamint nyilvántartást vezetni az egyes tételekből származó minták elemzéséről és azok jellemzőiről. A stabilitás által lehetővé tett mértékben a mintákat vagy a vizsgálati adatok elemzésének befejezéséig, vagy a vonatkozó hatósági előírások által megkövetelt ideig meg kell őrizni (a kettő közül azt kell választani, amelyik a hosszabb megőrzési időnek felel meg).

## **5.15. A feljegyzésekhez való hozzáférés**

5.15.1. A megbízónak gondoskodnia kell arról, hogy a vizsgálati terv vagy más írásos megállapodás rögzítse azt, hogy a vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) köteles(ek) a forrásadatokhoz/dokumentumokhoz közvetlen hozzáférést biztosítani a vizsgálatl

összefüggő monitorozás, ellenőrzés (audit), IFT/FEB általi felülvizsgálat és a felügyeleti hatóságok által végzett helyszíni szemle (inspekció) céljából.

5.15.2. A megbízó köteles meggyőződni arról, hogy minden vizsgáit személy írásban hozzájárult-e a saját eredeti egészségügyi feljegyzéseihez való közvetlen hozzáféréshez a vizsgálattal összefüggő monitorozás, ellenőrzés (audit), IFT/FEB általi felülvizsgálat és a felügyeleti hatóságok által végzett helyszíni szemle (inspekció) céljából.

## **5.16. Biztonsági adatok**

5.16.1. A vizsgálati készítmény(ek) folyamatos biztonsági értékelése a megbízó feladata.

5.16.2. A megbízó köteles haladéktalanul értesíteni minden érintett vizsgálatvezetőt / intézményt és a felügyeleti hatóság(ka)t minden olyan észlelésről, amely kedvezőtlenül befolyásolhatja a vizsgálatba bevont személyek biztonságát, kihathat a vizsgálat lebonyolítására, vagy megváltoztathatja az IFT/FEB vizsgálat folytatására vonatkozó jóváhagyását/kedvező véleményét.

## **5.17. A nemkívánatos gyógyszerhatások jelentése**

5.17.1. A megbízó köteles mindazon nemkívánatos gyógyszerhatásokat, melyek egyszerre súlyosak és váratlanok, gyorsított eljárással jelenteni valamennyi érintett vizsgálatvezetőnek/intézménynek, erre vonatkozó kötelezettség esetén az IFT/FEB-(k)nek, továbbá a felügyeleti hatóságoknak.

5.17.2. A gyorsított eljárású jelentéseknek meg kell felelniük a vonatkozó hatósági előírás(ok)nak, valamint a *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting* ICH irányelv útmutatásainak.

5.17.3. A megbízó a vonatkozó hatósági előírás(ok) szerint köteles a biztonsági adatok minden frissítését (*safety update*) és az időszaki jelentéseket (*periodic safety report*) a felügyeleti hatóság(ok)nak benyújtani.

## **5.18. A vizsgálat menetének követése (monitorozás)**

5.18.1. Cél:

A vizsgálat monitorozásának célja annak igazolása, hogy:

- a) a vizsgálatba bevont személyek jóléte és jogai védettek;
- b) a vizsgálatról jelentett adatok pontosak, teljesek és a forrásdokumentumok alapján hitelesíthetők;
- c) a vizsgálat lebonyolítása összhangban van a jelenleg érvényes, jóváhagyott vizsgálati tervvel / annak módosításával (módosításaival), a Helyes Klinikai Gyakorlattal (GCP), valamint a vonatkozó hatósági előírásokkal.

5.18.2. A monitorok kiválasztása és képesítései

- a) A monitorokat a megbízónak kell kijelölnie.



- b) A monitoroknak megfelelően képzetteknek kell lenniük, és rendelkezniük kell a vizsgálat megfelelő monitorozásához szükséges tudományos és/vagy klinikai ismeretekkel. A monitor képzettségét dokumentálni kell.
- c) A monitoroknak alaposan ismerniük kell a vizsgálati készítmény(eke)t, a vizsgálati tervet, az írásos beleegyezési nyilatkozatot és minden más, a vizsgálatba bevont személyek rendelkezésére bocsátandó írásos információt, a megbízó szabványos műveleti előiratait, a Helyes Klinikai Gyakorlatot (GCP), valamint a vonatkozó hatósági előírásokat.

#### 5.18.3. A vizsgálat monitorozásának mértéke és jellege

A megbízónak biztosítani kell a vizsgálatok megfelelő monitorozását. A monitorozás megfelelő mértékét és jellegét a megbízónak kell meghatározni. A monitorozás mértékének és jellegének meghatározásánál olyan szempontokat kell alapul venni, mint a vizsgálat célja, tárgya, elrendezése, összetettsége, a jellege, mérete és végpontjai. Általában helyszíni monitorozásra van szükség a vizsgálat előtt, közben és után. Kivételes esetekben azonban a megbízó úgy is dönthet, hogy más eljárásokkal (mint pl. a vizsgálatvezetőknek tartott megbeszélés és továbbképzés) összekötött központi monitorozás valamint részletes írásos útmutatások biztosíthatják a vizsgálat Helyes Klinikai Gyakorlat szerinti lebonyolítását. A hitelesítendő adatok kiválogatására a statisztikai mintavétel elfogadható módszer lehet.

#### 5.18.4. A monitor feladatai

A monitor(ok) – a megbízó által megszabott követelményekkel összhangban – a következő tevékenységek révén köteles(ek) biztosítani a vizsgálat megfelelő lebonyolítását és dokumentálását, amennyiben e tevékenységek a vizsgálat és a vizsgálati helyszín szempontjából lényegesek és szükségesek:

- a) A megbízó és a vizsgálatvezető közötti fő kapcsolattartási láncszemként szerepel.
- b) Meggyőződik arról, hogy a vizsgálatvezető rendelkezik a megfelelő képesítésekkel és erőforrásokkal (lásd a 4.1., 4.2. és 5.6. pontokat) és hogy azok megfelelőek maradnak a vizsgálat teljes időtartama során; hogy a létesítmények – beleértve a laboratóriumokat, műszereket és a személyzetet – megfelelőek a vizsgálat biztonságos és megfelelő lebonyolításához, és hogy azok megfelelőek maradnak a vizsgálat teljes időtartama során.
- c) A vizsgálati készítmény(ek) tekintetében meggyőződik a következőkről:
  - i) arról, hogy a tárolási idők és feltételek elfogadhatók, és hogy a készletek a vizsgálat teljes időtartamára elegendőek;
  - ii) arról, hogy a vizsgálati készítmény(eke)t kizárólag azok a vizsgálatba bevont személyek kapják – a vizsgálati tervben előírt adagban – akik erre jogosultak;
  - iii) arról, hogy a vizsgálatba bevont személyeket ellátják a szükséges utasításokkal a vizsgálati készítmény(ek) megfelelő használatára, kezelésére, tárolására és visszaszolgáltatására vonatkozóan;

- iv) arról, hogy a vizsgálati készítmény(ek)nek a vizsgálati helyszíneken történő átvétele, felhasználása és visszaszolgáltatása megfelelő ellenőrzés és dokumentálás mellett történik;
- v) arról, hogy a fel nem használt vizsgálati készítmény(ek)ről a vizsgálati helyszínen történő intézkedés a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően és a megbízó által jóváhagyott módon történik.
- d) Meggyőződik arról, hogy a vizsgálatvezető követi-e a jóváhagyott vizsgálati tervet és annak valamennyi jóváhagyott módosítását, ha ilyenek vannak.
- e) Meggyőződik arról, hogy minden vizsgált személytől a vizsgálatban való részvételét megelőzően megszerezték az írásos be leegyezési nyilatkozatot.
- f) Biztosítja, hogy a vizsgálatvezető megkapja a vizsgálók kézikönyve legfrissebb változatát, minden dokumentumot és minden olyan anyagot, amely a vizsgálat megfelelő lebonyolításához és a vonatkozó hatósági előírások betartásához szükséges.
- g) Biztosítja, hogy a vizsgálatvezető és a vizsgálatvezető irányítása alatt dolgozó vizsgálati személyzet megfelelő tájékoztatást kapjon a vizsgálatról.
- h) Meggyőződik arról, hogy a vizsgálatvezető és a vizsgálatvezető irányítása alatt dolgozó vizsgálati személyzet a vizsgálati tervvel valamint a megbízó és a vizsgálatvezető/intézmény között létrejött bármely más írott megállapodással összhangban látja el a vizsgálatban meghatározott feladatait, és e feladatokat nem ruházta át arra jogosulatlan személyekre.
- i) Meggyőződik arról, hogy a vizsgálatvezető kizárólag alkalmas személyeket sorol be a vizsgálatba.
- j) Jelentést tesz a vizsgált személyek toborzásának üteméről.
- k) Meggyőződik arról, hogy a forrásdokumentumok és más vizsgálati feljegyzések pontosak, teljesek, naprakészek és azokat megfelelően vezetik.
- l) Meggyőződik arról, hogy a vizsgálatvezető minden előírt jelentést, értesítést, kérelmet és beadványt elkészít, és hogy e dokumentumok pontosak, teljesek, időben elkészültek, olvashatók, dátummal ellátottak, és a vizsgálatot azonosítják.
- m) Az adatlap, a forrásdokumentumok és a vizsgálattal összefüggő más feljegyzések egymással való összevetésével ellenőrzi az azokon szereplő feljegyzések pontosságát és teljességét. A monitornak konkrétan is ellenőriznie kell a következőket:
  - i) azt, hogy a vizsgálati tervben előírt adatok az adatlapokon pontosan szerepelnek, és a forrásdokumentumokkal összhangban vannak;
  - ii) azt, hogy az adag(ok) és/vagy a kezelés bármely módosítása a vizsgálatba bevont személyek mindegyike esetében megfelelően dokumentálva van;

- iii) azt, hogy a nemkívánatos eseményeket, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket és a társult betegségeket a vizsgálati terv szerint feljegyzik az adatlapokon;
  - iv) azt, hogy a vizsgálatba bevont személyek által elmulasztott vizitek, valamint az el nem végzett tesztek és vizsgálatok az adatlapokon egyértelműen feltüntetésre kerülnek mint meg nem történt vizitek, tesztek és vizsgálatok;
  - v) azt, hogy a vizsgálatba bevont személyek vizsgálatból való kilépése és kiesése az adatlapokon minden esetben jelentésre és indoklásra kerül.
- n) Tájékoztatja a vizsgálatvezetőt az adatlapokon tett minden hibás bejegyzésről, adatok feljegyzésének minden egyes elmulasztásáról és minden olvashatatlan bejegyzésről. A monitornak biztosítania kell, hogy a megfelelő javítások, kiegészítések vagy törlések megtörténjenek, azokat dátummal lássa el, indokolja (ha ez szükséges), és azokat kézjegyével lássa el a vizsgálatvezető vagy a vizsgálati személyzet egy olyan tagja, aki jogosult a vizsgálatvezető helyett kézjegyével ellátni az adatlapon tett változtatásokat. E jogosultságot dokumentálni kell.
- o) Megállapítja, hogy minden nemkívánatos eseményt megfelelően jelentettek-e a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP), a vizsgálati terv, az IFT/FEB, a megbízó és a vonatkozó hatósági előírások által megszabott határidőn belül.
- p) Meggyőződik arról, hogy a vizsgálatvezető vezeti-e a nélkülözhetetlen dokumentumokat (lásd a 8. pontot: Klinikai vizsgálatok lebonyolításához nélkülözhetetlen dokumentumok).
- q) Közli a vizsgálatvezetővel a vizsgálati tervtől, a szabványos műveleti előiratoktól, a Helyes Klinikai Gyakorlattól és a vonatkozó hatósági előírásoktól való eltéréseket, és megteszi a megfelelő intézkedéseket a kimutatott eltérések ismételt előfordulásának megakadályozása érdekében.

#### 5.18.5. A vizsgálat monitorozására szolgáló eljárások

A monitor(ok)nak követnie (követniük) kell a megbízó elfogadott írásos szabványos műveleti előiratait, valamint a megbízó által az adott vizsgálat monitorozására meghatározott eljárásokat.

#### 5.18.6. A monitor jelentése

- a) A monitor a vizsgálati helyszínen tett minden látogatást vagy minden, a vizsgálatlal összefüggő megbeszélést/közlést követően köteles írásos jelentést tenni a megbízónak.
- b) A jelentéseknek tartalmazniuk kell a dátumot, a helyszínt, a monitor nevét, valamint a vizsgálatvezető vagy más megkeresett személy(ek) nevét.
- c) A jelentéseknek összefoglalást kell tartalmazniuk arról, hogy a monitor mit ellenőrzött, valamint tartalmazniuk kell a monitor megállapításait a jelentős megfigyelésekkel/tényekkel, eltérésekkel és hiányosságokkal, következtetésekkel,

foganatosított vagy foganatosítandó intézkedésekkel és/vagy az előírások betartásának biztosítása érdekében javasolt intézkedésekkel kapcsolatban.

- d) A monitor jelentésének a megbízó általi áttanulmányozását és utánkövetését a megbízó kijelölt képviselőjének dokumentálnia kell.

## **5.19. A klinikai vizsgálat ellenőrzése (Audit)**

Ha és amikor a megbízók a minőségbiztosítási rendszer működtetésének részeként auditot végeznek, a következő szempontokat kell figyelembe venniük:

### 5.19.1. Az audit célja

A megbízó által végzett audit – amely független és különálló a rutinszerű monitorozástól és a minőségellenőrzési funkcióktól – célja, hogy értékelje a vizsgálat végzését és a vizsgálati terv, a szabványos műveleti előiratok, a Helyes Klinikai Gyakorlat és a vonatkozó hatósági előírások betartását.

### 5.19.2. Az auditorok kiválasztása és képzései

- a) A megbízónak a klinikai vizsgálatoktól/rendszerektől független személyeket kell kineveznie az auditok végzésére.
- b) A megbízónak biztosítania kell, hogy az auditorok rendelkezzenek az auditok megfelelő lebonyolításához szükséges szakképzettséggel és tapasztalatokkal. Az auditorok képzéseit dokumentálni kell.

### 5.19.3. Ellenőrzési (audit) eljárások

- a) A megbízónak biztosítania kell, hogy a klinikai vizsgálatok/rendszerek ellenőrzése a megbízó írásos eljárásai szerint történjen, mely eljárások rögzítik, hogy mit és hogyan kell ellenőrizni, milyen gyakorisággal kell az ellenőrzést végezni, és milyen formában és tartalommal kell összeállítani az ellenőrzésről szóló jelentést.
- b) A megbízó ellenőrzési tervét és a vizsgálat ellenőrzésére szolgáló eljárásokat a vizsgálatnak a felügyeleti hatóságokhoz benyújtott kérelmekben való fontossága, a vizsgálatba bevont személyek száma, a vizsgálat típusa és összetettsége, a vizsgálatba bevont személyekre irányuló kockázat mértéke, valamint az esetleg felismert probléma (problémák) alapján kell meghatározni.
- c) Az auditor(ok) megfigyeléseit és észleléseit dokumentálni kell.
- d) Az ellenőrzési funkció függetlenségének és értékének megőrzése érdekében a felügyeleti hatóság(ok)nak nem szabad rutinszerűen elkérnie (elkérniük) az ellenőrzési jelentéseket. A felügyeleti hatóság(ok) eseti alapon kérheti(k) az ellenőrzési jelentéshez való hozzáférést, abban az esetben, ha bizonyíték van a Helyes Klinikai Gyakorlat irányelveinek súlyos megsértésére, illetve peres eljárás esetén.

- e) Ha ezt a vonatkozó törvények vagy jogszabályok előírják, a megbízó az auditról köteles bizonylatot kiállítani.

## **5.20. Az előírásoktól való eltérés**

- 5.20.1. Ha valamely vizsgálatvezető/intézmény vagy a megbízó személyzetének tagja(i) nem tartják be a vizsgálati tervet, a szabványos műveleti előiratokat, a Helyes Klinikai Gyakorlatot és/vagy a vonatkozó hatósági előírásokat, a megbízónak haladéktalanul intézkednie kell az előírások betartásának biztosítása érdekében.
- 5.20.2. Ha a vizsgálat menetének monitorozása és/vagy a vizsgálat ellenőrzése (audit) azt állapítja meg, hogy valamely vizsgálatvezető/intézmény súlyos mértékben és/vagy tartósan nem tartja be az előírásokat, a megbízónak le kell állítania a vizsgálatvezető/intézmény vizsgálatban való részvételét. Ha egy vizsgálatvezető/intézmény vizsgálatban való részvételét az előírások be nem tartása miatt szüntetik meg, a megbízónak erről haladéktalanul értesítenie kell a felügyeleti hatóságo(ka)t.

## **5.21. A vizsgálat idő előtti leállítása vagy felfüggesztése**

Egy vizsgálat idő előtti leállítása vagy felfüggesztése esetén a megbízónak a leállításról vagy felfüggesztésről a vizsgálatvezetőket/intézményeket és az illetékes felügyeleti hatóságo(ka)t haladéktalanul értesíteni kell, megjelölve a leállítás vagy felfüggesztés indokát vagy indokait is. A vonatkozó hatósági előírásokban meghatározott módon a megbízó vagy a vizsgálatvezető/intézmény köteles haladéktalanul értesíteni az IFT/FEB-et is, megjelölve a leállítás vagy felfüggesztés indokát vagy indokait.

## **5.22. Klinikai vizsgálati jelentések**

Függetlenül attól, hogy a vizsgálatot befejezik vagy idő előtt leállítják-e, a megbízó köteles gondoskodni arról, hogy a klinikai vizsgálati jelentéseket a vonatkozó hatósági előírásoknak megfelelően elkészítsék és az illetékes felügyeleti hatóság(ok)nak benyújtsák. A megbízónak azt is biztosítania kell, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmekben szereplő klinikai vizsgálati jelentések megfeleljenek a *Structure and Content of Clinical Study Reports* ICH irányelv normáinak. (MEGJEGYZÉS: A *Structure and Content of Clinical Study Reports* c. ICH irányelv szerint bizonyos esetekben rövidített vizsgálati jelentések is elfogadhatók).

## **5.23. Multicentrikus vizsgálatok**

Multicentrikus vizsgálatok esetében a megbízónak biztosítania kell, hogy:

- 5.23.1. A vizsgálatot minden vizsgálatvezető a megbízó és – szükség esetén – az illetékes felügyeleti hatóság(ok) által jóváhagyott és az IFT/FEB jóváhagyásával/kedvező véleményezésével rendelkező vizsgálati terv Szigorú betartása mellett végezze.
- 5.23.2. Az adatlapok megfelelően legyenek megtervezve ahhoz, hogy a multicentrikus vizsgálat összes helyszínén összegyűjtsék az előírt adatokat. A további adatokat gyűjtő vizsgálatvezetők számára kiegészítő adatlapokat is rendelkezésre kell bocsátani, melyek alkalmasak-e további adatok regisztrálására.

- 5.23.3. A koordináló vizsgálatvezető(k) és a vizsgálatban részt vevő további vizsgálatvezetők feladatai a vizsgálat megkezdése előtt dokumentálásra kerüljenek.
- 5.23.4. Minden vizsgálatvezető utasítást kapjon a vizsgálati terv betartására, a klinikai és laboratóriumi eredmények egységes szabványok szerinti értékelésének követésére, valamint az adatlapok kitöltésére vonatkozóan.
- 5.23.5. A vizsgálatvezetők közötti kommunikáció támogatást kapjon.

## **6. A KLINIKAI VIZSGÁLATOK TERVE ÉS ANNAK MÓDOSÍTÁSA(I)**

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

### **6.1. Általános információk**

- 6.1.1. A vizsgálati terv címe, azonosító száma és dátuma. Az esetleges módosítás(ok)on szintén fel kell tüntetni a módosítás számát és a dátumát.
- 6.1.2. A megbízó és a monitor neve és címe (ha az nem azonos a megbízóéval).
- 6.1.3. A megbízó nevében a vizsgálati tervet és annak módosítását (módosításait) aláírnival jogosult személy(ek) neve és rangja (titulusa).
- 6.1.4. A megbízó adott vizsgálatért felelős orvos- (vagy megfelelő esetben fogorvos) szakértőjének neve, rangja, címe és telefonszáma(i).
- 6.1.5. A vizsgálat lebonyolításáért felelős vizsgálatvezető(k) neve és rangja, valamint a vizsgálati helyszín(ek) címe és telefonszáma(i).
- 6.1.6. Annak a képesített orvosnak (vagy megfelelő esetben fogorvosnak) a neve, rangja, címe és telefonszáma(i), aki a vizsgálati helyszínnel kapcsolatos valamennyi orvosi (vagy fogorvosi) döntésért felelős (ha e személy nem azonos a vizsgálatvezetővel).
- 6.1.7. A vizsgálatban részt vevő klinikai laboratórium(ok) és más orvosi és/vagy szakrészleg(ek) és/vagy intézmények neve(i) és címe(i).

### **6.2. Háttér-információk**

- 6.2.1. A vizsgálati készítmény(ek) neve és leírása.
- 6.2.2. Az esetlegesen klinikai jelentőséggel bíró nem-klinikai vizsgálatok eredményeinek és az adott vizsgálat szempontjából lényeges klinikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalása.
- 6.2.3. A vizsgálatba bevont személyek szempontjából felmerülő ismert és lehetséges kockázatok és előnyök összefoglalása (ha ilyenek vannak).
- 6.2.4. Az alkalmazási mód, adag, adagolási rend és kezelési időtartam(ok) leírása és indoklása.
- 6.2.5. Nyilatkozat, mely szerint a vizsgálatot a vizsgálati terv, a Helyes Klinikai Gyakorlat és a vonatkozó hatósági előírások szerint fogják lebonyolítani.
- 6.2.6. A vizsgálandó populáció leírása.

6.2.7. A vizsgálat szempontjából fontos és a vizsgálat háttéréül szolgáló irodalomra és adatokra történő hivatkozások.

### **6.3. A vizsgálat tárgya és célja**

A vizsgálat tárgyának és célkitűzéseinek részletes leírása.

### **6.4. A vizsgálati elrendezés (*design*)**

A vizsgálat tudományos integritása és a vizsgálatból származó adatok hitelessége jelentős mértékben a vizsgálati elrendezésen múlik. A vizsgálati elrendezés leírásának a következőket kell tartalmaznia:

6.4.1. A vizsgálat során mérendő elsődleges végpontok és – ha vannak ilyenek – másodlagos végpontok konkrét meghatározása.

6.4.2. Az elvégzendő Vizsgálat típusának/elrendezésének leírása (pl. kettősvak, placebo-kontrollos, párhuzamos elrendezésű), valamint a vizsgálati elrendezés, a vizsgálati eljárások és vizsgálati szakaszok vázlatos képi ábrázolása.

6.4.3. A befolyásolhatóság (*bias*) minimalizálása/elkerülése érdekében tett intézkedések leírása, pl.:

a) Randomizálás.

b) Vak technika.

6.4.4. A vizsgálat során alkalmazott kezelés(ek), valamint a vizsgálati készítmény(ek) adagjának és adagolási rendjének leírása. Tartalmaznia kell a vizsgálati készítmény(ek) adagolási módjának, csomagolásának és címkézésének leírását is.

6.4.5. A vizsgált személyek vizsgálatban való részvételének várható időtartama, továbbá valamennyi vizsgálati időszak sorrendjének és tartamának leírása, az utánkövetéssel együtt, ha ilyen van.

6.4.6. Az egyes vizsgált személyekre, a vizsgálat egyes részeire és annak egészére vonatkozó „leállítási szabályok” vagy „kiesési kritériumok” leírása.

6.4.7. A vizsgálati készítménnyel (készítményekkel) való elszámolásra szolgáló eljárások, a placebo(ka)t és az összehasonlításra szolgáló készítmény(eke)t is beleértve, ha ilyenek vannak.

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

6.4.9. A közvetlenül az adatlapokra feljegyzendő és forrásadatnak tekintendő adatok azonosítása (vagyis azoké az adatoké, amelyekről nincsenek előzetes írásos vagy elektronikus feljegyzések).



## **6.5. A vizsgált személyek kiválasztása és a vizsgálatból történő kivonása**

6.5.1. A vizsgált személyekre vonatkozó bevonási kritériumok.

6.5.2. A vizsgált személyekre vonatkozó kizárási kritériumok.

6.5.3. A vizsgált személyeknek a vizsgálatból való kivonására vonatkozó kritériumok (vagyis azok a kritériumok, amelyek leállítják a vizsgálati készítménnyel való kezelést/vizsgálati kezelést) és eljárások, konkrétan megjelölve a következőket:

- a) Mikor és hogyan kell a vizsgált személyeket a vizsgálatból/vizsgálati készítménnyel történő kezeléssel kivonni.
- b) A vizsgálatból kivont vizsgált személyek esetében összegyűjtendő adatok típusa és az adatgyűjtés időzítése.
- c) Kell-e pótolni a vizsgálatból kivont személyeket, és ha igen, hogyan.
- d) A vizsgálati készítménnyel való kezeléssel/vizsgálati kezeléssel kivont vizsgált személyek utánkötése.

## **6.6. A vizsgálatba bevont személyek kezelése**

6.6.1. Az alkalmazandó kezelés(ek), beleértve valamennyi készítmény nevét, adagját, adagolási menetrendjét, alkalmazási útját/módját és a kezelés időtartamát, beleértve az utánkötés időtartamát is, minden egyes vizsgálati készítménnyel való kezelés/ kezelési csoport /vizsgálati kar vonatkozásában.

6.6.2. A vizsgálat előtt és/vagy közben engedélyezett és nem engedélyezett gyógykezelés(ek)/kezelés(ek) [a szükség esetén alkalmazandó tüneti (*rescue*) kezeléseket is beleértve].

6.6.3. Eljárások annak ellenőrzésére, hogy a vizsgált személyek betartják-e a kezelési utasításokat.

## **6.7. A hatékonyság értékelése**

6.7.1. A hatékonysági paraméterek meghatározása.

6.7.2. A hatékonysági paraméterek mérésére, feljegyzésére és elemzésére szolgáló módszerek és menetrend.

6.8. A biztonságosság értékelése

6.8.1. A biztonsági paraméterek meghatározása.

6.8.2. A biztonsági paraméterek mérésére, feljegyzésére és elemzésére szolgáló módszerek és menetrend.

6.8.3. A nemkívánatos eseményekre és társult betegségekre vonatkozó jelentések megszerzésére és a nemkívánatos események és társult betegségek feljegyzésére és jelentésére szolgáló eljárások.

6.8.4. A vizsgált személyek nemkívánatos eseményeket követő utánkövetésének jellege és időtartama.

## **6.9. Statisztika**

6.9.1. Az alkalmazandó statisztikai módszerek leírása, a tervezett köztes elemzés(ek) időzítését is beleértve, ha ilyen(ek) van(nak).

6.9.2. A vizsgálatba bevonni tervezett személyek száma. Multicentrikus vizsgálatok esetén meg kell jelölni az egyes vizsgálati helyszíneken előreláthatólag bevonásra kerülő vizsgált személyek számát. A választott mintaméret indoklása, beleértve a vizsgálat statisztikai erejére és klinikai indoklására vonatkozó megjegyzéseket (vagy számításokat).

6.9.3. Az alkalmazandó szignifikancia-szint.

6.9.4. A vizsgálat leállításának kritériumai.

6.9.5. A hiányzó, fel nem használt és hibás/ nem hitelesíthető adatokkal való elszámolásra szolgáló eljárások.

6.9.6. Az eredeti statisztikai tervtől való bármintemű eltérés jelentésére szolgáló eljárások (az eredeti statisztikai tervtől való minden eltérést a vizsgálati tervben és/vagy – megfelelő esetben – a klinikai vizsgálati jelentésben le kell írni és meg kell indokolni).

6.9.7. Az elemzésekbe bevonandó vizsgált személyek kiválasztása (pl. minden randomizált vizsgált személy, minden kezelt vizsgált személy, minden alkalmas vizsgált személy, az értékelhető vizsgált személyek).

## **6.10. A forrásadatokhoz/forrásdokumentumokhoz való közvetlen hozzáférés**

A megbízónak gondoskodnia kell arról, hogy a vizsgálati terv vagy egyéb írásos megállapodás rögzítse azt, hogy a vizsgálatvezető(k)/intézmény(ek) lehetővé fogja (fogják) tenni a vizsgálat monitorozását, auditját, a vizsgálat IFT/FEB általi felülvizsgálatát és a felügyeleti hatóságok által végzett helyszíni szemlét (inspekciót) úgy, hogy a forrásadatokhoz/forrásdokumentumokhoz közvetlen hozzáférést biztosítanak.

## **6.11. Minőségellenőrzés és minőségbiztosítás**

## **6.12. Etikai alapelvek**

A vizsgálatokkal kapcsolatos etikai megfontolások leírása.

## **6.13. Adatkezelés és nyilvántartás**

#### **6.14. Költségviselés és biztosítás**

A költségviselés és a biztosítás leírása, ha azt külön megállapodás nem tárgyalja.

#### **6.15. Az adatok megjelentetésével kapcsolatos irányelvek**

Az adatok megjelentetésével kapcsolatos irányelvek, ha azt külön megállapodás nem tárgyalja.

#### **6.16. Kiegészítő információk**

(MEGJEGYZÉS: Mivel a vizsgálati terv és a klinikai vizsgálati jelentés szorosan összefügg, további lényeges információk találhatóak a *Structure and Content of Clinical Study Reports* című ICH irányelvben).

## 7. VIZSGÁLÓK KÉZIKÖNYVE

### 7.1. Bevezetés

A vizsgálók kézikönyve (VK) a vizsgálati készítmény(ek)re vonatkozó olyan klinikai és nem-klinikai adatok gyűjteménye, melyek lényegesek a készítmény(ek) embereken történő vizsgálata szempontjából. Rendeltetése, hogy olyan információkkal lássa el a vizsgálatvezetőket és a vizsgálatban részt vevő más személyeket, melyek elősegítik, hogy azok megértsék és betartsák a vizsgálati terv számos kulcsfontosságú elemét, mint pl. a gyógyszeradagot, az adagolás gyakoriságát és az adagolási időközt, az alkalmazási módot, valamint a készítmény biztonságosságának követésére szolgáló eljárásokat. A VK olyan adatokat is szolgáltat, melyek segítik a vizsgálatba bevont személyek klinikai kezelését a klinikai vizsgálat folyamán. Az információt tömör, egyszerű, objektív, kiegyensúlyozott és nem reklámjellegű formában kell közölni, amely lehetővé teszi, hogy egy klinikus – vagy egy leendő vizsgálatvezető – megértse azt, és annak alapján elkészítse saját kockázat/előny értékelését a javasolt vizsgálat megfelelőségével kapcsolatban. Ennek érdekében a VK szerkesztésében általában egy orvosi képesítéssel rendelkező személynek kell részt vennie, de a VK tartalmát a leírt adatokat létrehozó szaktudományok [képviselőinek] is jóvá kell hagyniuk.

A jelen irányelvek a VK minimálisan szükséges információtartalmát határozzák meg, és javaslatokat tesznek a VK szerkezetére vonatkozóan is. A rendelkezésre álló információ jellege és terjedelme a vizsgálati készítmény fejlesztésének szakaszától függően várhatóan eltérő lesz. Ha a vizsgálati készítmény már forgalomban van és annak gyógyszeres tulajdonságait a gyakorló orvosok széles körben ismerik, nem feltétlenül van szükség részletes VK-re. Ha az illetékes felügyeleti hatóságok ezt engedélyezik, egy alapvető termékismertető prospektus, a dobozban levő betegtájékoztató, alkalmazási előirat vagy címkeszöveg megfelelő alternatívát jelenthet, feltéve, hogy a vizsgálati készítmény minden olyan vonatkozásával kapcsolatban naprakész, átfogó és részletes információkat tartalmaz, melyek lényegesek lehetnek a vizsgálatvezető számára. Ha egy már forgalomban levő készítményt új alkalmazási területen (pl. új javallat esetén) próbálnak ki, olyan új VK-t kell készíteni, amely konkrétan erre az új alkalmazási területre vonatkozik. A VK-t legalább évente felül kell vizsgálni és szükség szerint - a megbízó írásos eljárásainak megfelelően - át kell dolgozni. A fejlesztés szakaszától és a releváns új információk felmerülésétől függően a fenténél gyakoribb átdolgozásra is szükség lehet. Előfordulhat azonban, hogy – a Helyes Klinikai Gyakorlattal összhangban – a lényeges új információ olyan fontos, hogy azt a vizsgálatvezetőkkel és esetleg az Intézményi Felülvizsgáló Testületekkel (IFT-k)/Független Etikai Bizottságokkal (FEB-k) és/vagy a felügyeleti hatóságokkal már azt megelőzően közölni kell, hogy azokat az átdolgozott VK-be belefoglalják.

Általában a megbízó feladata annak biztosítása, hogy a vizsgálatvezető(k) naprakész VK-t kapjon (kapjanak), és a vizsgálatvezetők feladata, hogy a naprakész VK-t eljuttassák a felelős IFT/FEB-knek. Olyan vizsgálat esetén, ahol a megbízó a vizsgálatvezető, a megbízó-vizsgálatvezetőnek kell meggyőződnie arról, hogy a kereskedelmi gyártótól beszerezhető-e a vizsgálók kézikönyve. Ha a vizsgálati készítményt a megbízó-vizsgálatvezető bocsátja rendelkezésre, ebben az esetben az ő feladata, hogy a vizsgálati személyzetet ellássa a szükséges információkkal. Azokban az esetekben, amikor hivatalos VK készítése nem lehetséges, a megbízó-vizsgálatvezető

feladata, hogy helyette bővebb háttér-információt adjon a vizsgálati tervben, amely tartalmazza a jelen irányelvekben leírt minimális naprakész információkat.

## **7.2. Általános szempontok**

A VK-nek a következőket kell tartalmaznia:

### **7.2.1. Címoldal**

A címoldalon fel kell tüntetni a megbízó nevét, valamennyi vizsgálati készítmény azonosító adatait [kutatási szám, kémiai vagy elfogadott gyártmánynev (generikus név) és márkanev (kereskedelmi név) (nevek), amennyiben ez jogilag megengedett és a megbízó ezt kívánja], valamint felszabadításának dátumát. Javasolt továbbá feltüntetni egy kiadási számot, valamint egy hivatkozást annak a kiadásnak a számára és dátumára, amelyet a jelen kiadás felvált. A címoldal egy mintáját lásd az 1. mellékletben.

### **7.2.2. Titkossági nyilatkozat**

A megbízó megkívánhatja egy olyan nyilatkozat vizsgálók kézikönyvébe való belefoglalását, amely arra utasítja a vizsgálatvezetőt és a vizsgálók kézikönyvét kézhez kapó személyeket, hogy a VK-t bizalmas dokumentumként kezeljék, amely kizárólag a vizsgálatvezető munkacsoportja és az IFT/FEB tájékoztatására és az általuk történő felhasználásra szolgál.

## **7.3. A vizsgálók kézikönyvének tartalma**

A VK-nek a következő részekből kell állnia, amely részek mindegyikének – megfelelő esetben – irodalmi hivatkozásokat kell tartalmaznia:

### **7.3.1. Tartalomjegyzék**

A tartalomjegyzék egy mintáját a 2. melléklet tartalmazza.

### **7.3.2. Összefoglalás**

A VK-nek tartalmaznia kell egy rövid (lehetőleg két oldalt nem meghaladó terjedelmű) összefoglalást, amely kiemeli azokat a rendelkezésre álló fontos fizikai, kémiai, gyógyszerészeti, gyógyszerertani, toxikológiai, farmakokinetikai, metabolizmussal kapcsolatos és klinikai információkat, amelyek a vizsgálati készítmény adott klinikai fejlesztési szakaszában lényegesek.

### **7.3.3. Bevezetés**

Rövid bevezető ismertetésben kell összefoglalni a vizsgálati készítmény(ek) kémiai nevét [és jóváhagyott gyártmánynev (generikus) és márkanev (kereskedelmi név) esetén e neveket], valamennyi hatóanyagát, a vizsgálati készítmény(ek) gyógyszerertani kategóriáját és a készítmény(ek) e kategórián belül elfoglalt várható pozícióját (pl. előnyök), a vizsgálati készítménnyel (készítményekkel) folytatott kutatás indoklását,

valamint a készítmény(ek) előrelátható megelőző, terápiás vagy diagnosztikai javallatát (javallatait). A bevezető ismertetésnek végül meg kell adnia a vizsgálati készítmény értékelése során követendő általános eljárást.

#### 7.3.4. Fizikai, kémiai és gyógyszerészeti tulajdonságok és gyógyszerforma

Leírást kell adni a vizsgálati készítmény anyagáról (anyagairól) [beleértve a kémiai és/vagy szerkezeti képlet(ek)et], és röviden össze kell foglalni a készítmény lényeges fizikai, kémiai és gyógyszerészeti tulajdonságait.

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

Meg kell említeni más ismert vegyületekhez való minden szerkezeti hasonlóságot, ha ilyenek léteznek.

#### 7.3.5. Nem-klinikai vizsgálatok

Bevezetés:

Minden lényeges nem-klinikai gyógyszerészeti, toxikológiai, farmakokinetikai és a vizsgálati készítmény metabolizmusára vonatkozó vizsgálat eredményeit összefoglaló formában meg kell adni. Az összefoglalásnak ki kell térnie az alkalmazott módszerekre, az eredményekre, valamint tárgyalnia kell a kapott eredmények jelentőségét a vizsgálati készítmény embereken kifejtett, tanulmányozott terápiás hatása és esetleges nemkívánatos és nem szándékolt hatásai szempontjából.

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

- A vizsgált fajok
- Az egyes csoportokban levő állatok száma és neme
- Az adag egysége [pl. milligramm/kilogramm (mg/kg)]
- Adagolási időköz
- Alkalmazási mód
- Az adagolás időtartama
- A szervezetben történő eloszlásra vonatkozó adatok
- A kezelés utáni nyomonkövetés időtartama

• Eredmények, beleértve a következő szempontokat:

- A gyógyszeres hatások jellege és gyakorisága
- A gyógyszeres hatások súlyossága vagy intenzitása
- A hatások megjelenéséig eltelt idő
- A hatások reverzibilitása
- A hatások időtartama
- Dózisfüggés

Az áttekinthetőség elősegítése érdekében az adatokat táblázatos formában / felsorolásszerűen kell közölni minden olyan esetben, amikor az csak lehetséges.

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

#### a) Nem-klinikai farmakológia

A vizsgálati készítmény és – megfelelő esetben – a vizsgálati készítmény állatkísérletekben vizsgált jelentős metabolitjainak gyógyszeres jellemzőit össze kell foglalni. Az összefoglalásban szerepelniük kell azoknak a vizsgálatoknak, amelyek a potenciális terápiás aktivitást értékelik (pl. hatékonysági modellek, receptorokhoz történő kötődés, specificitás), valamint azoknak is, amelyek az ártalmatlanságot értékelik [pl. a szándékolt terápiás hatás(ko)n kívüli gyógyszeres hatások értékelésére szolgáló különleges vizsgálatok].

#### b) A készítmény farmakokinetikája és metabolizmusa állatokban

Össze kell foglalni a vizsgálati készítmény minden tanulmányozott állatfajban mutatott farmakokinetikáját, biológiai átalakulását és sorsát a szervezetben. Az eredmények megbeszélése során ki kell térni a vizsgálati készítmény és metabolitjai felszívódására, helyi és szisztémás biológiai hatására, valamint ezen eredményeknek az állatokon kapott gyógyszeres és toxikológiai eredményekkel való összefüggésére.

#### c) Toxikológia

A különféle állatfajokon végzett releváns vizsgálatok során észlelt toxikológiai hatásokat – megfelelő esetben – a következő címszavak alatt kell összefoglalni:

- Egyszeri dózis
- Ismételt dózis
- Rákkeltő hatás
- Különleges vizsgálatok (pl. irritáló és érzékenyítő hatás)
- Reprodukív toxicitás
- Genotoxikus (mutagén) hatás

### 7.3.6. Embereken kiváltott hatások

Bevezetés:

Részletesen tárgyalni kell a vizsgálati készítmény(ek) embereken kifejtett ismert hatásait, beleértve a farmakokinetikára, metabolizmusra, farmakodinámiára, dózisfüggésre, ártalmatlanságra, hatékonyságra és más gyógyszeres aktivitásokra vonatkozó információkat. Lehetőség szerint össze kell foglalni minden egyes befejezett klinikai vizsgálat eredményeit is. Információt kell adni a vizsgálati készítmény(ek) klinikai vizsgálatokon kívüli esetleges felhasználása során kapott eredményekről is, pl. a forgalmazás során nyert tapasztalatokról.

#### a) A készítmény farmakokinetikája és metabolizmusa embereken

- Össze kell foglalni a vizsgálati készítmény(ek) farmakokinetikájára vonatkozó információkat, beleértve a következő adatokat is, ha azok rendelkezésre állnak:
  - Farmakokinetika (beleértve – megfelelő esetben – a metabolizmust, valamint a felszívódást, a plazmafehérjékhez való kötődést, az eloszlást és a kiürülést).
  - A vizsgálati készítmény biológiai hasznosulása (abszolút – ha ez lehetséges – és/vagy relatív) referencia-dózisforma alkalmazása esetén.
  - Populáció-alcsoportok (pl. nem, kor és csökkent működőképességű szervek szerint).
  - Kölcsönhatások (pl. készítmény-készítmény kölcsönhatások és a táplálék hatásai).
  - Más farmakokinetikai adatok [pl. a klinikai vizsgálat(ok) keretében végzett populációs vizsgálatok eredményei].

#### b) Biztonságosság és hatékonyság

Össze kell foglalni a vizsgálati készítmény(ek) (beleértve – megfelelő esetben – azok metabolitjait) biztonságosságát, farmakodinámiáját, hatékonyságát és dózis-válasz tulajdonságait az embereken (egészséges önkénteseken és/vagy betegeken) végzett korábbi vizsgálatok eredményei alapján. Meg kell tárgyalni ezen információk jelentőségét. Olyan esetekben, amikor már több befejezett klinikai vizsgálat áll



rendelkezésre, a biztonsági és hatékonysági adatok több vizsgálatra vonatkozó, javallatok szerinti alcsoportok való összefoglalása növelheti az adatok áttekinthetőségét. Hasznos az összes klinikai vizsgálatban (köztük a vizsgált javallatok mindegyikére vonatkozó vizsgálatokban) észlelt nemkívánatos gyógyszerhatások táblázatos formában történő összefoglalása. Tárgyalni kell a nemkívánatos gyógyszerhatások mintázata/előfordulási gyakorisága tekintetében az egyes javallatok vagy alcsoportok esetében észlelhető lényeges különbségeket. A VK-nek le kell írnia a vizsgálati készítménnyel és a vele rokon készítményekkel kapcsolatos korábbi tapasztalatok alapján várható lehetséges kockázatokat és nemkívánatos gyógyszerhatásokat. Le kell írni a készítmény(ek) vizsgálattal kapcsolatos felhasználásának részeként foganatosítandó óvintézkedéseket vagy a végzendő különleges ellenőrzéseket is.

c) A forgalmazás során szerzett tapasztalatok

A VK-ben meg kell jelölni azokat az országokat, ahol a vizsgálati készítmény már forgalomban van vagy forgalmazását engedélyezték. A forgalmazás során történő felhasználás kapcsán felmerülő minden lényeges információt össze kell foglalni (pl. formulációk, adagok, alkalmazási módok, nemkívánatos gyógyszerhatások). A VK-ben meg kell nevezni továbbá mindazokat az országokat is, amelyekben a vizsgálati készítmény nem kapta meg a forgalomba hozatali vagy törzskönyvezési engedélyt, illetve amelyekben azt a forgalomból vagy törzskönyvezési eljárásból visszavonták.

7.3.7. Az adatok összefoglalása és útmutatás a vizsgálatvezető számára

A szakasznak a nem-klinikai és klinikai adatok általános megbeszélését kell tartalmaznia, és amikor csak lehetséges, össze kell foglalnia a vizsgálati készítmény(ek) különböző vonatkozásaival kapcsolatos, különféle forrásokból származó információkat. Ez lehetővé teszi, hogy a rendelkezésre álló adatokat a leginformatívabb értelmezésben bocsássuk a vizsgálatvezető rendelkezésére, egyúttal értékelve az információ jelentőségét a jövőben végzendő klinikai vizsgálatok szempontjából.

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

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

## 7.4. 1. MELLÉKLET

CÍMOLDAL (Minta)

A MEGBÍZÓ NEVE

**Termék:**

**Kutatási szám:**

**Név (nevek):** Kémiai név, gyártmánynév (ha jóváhagyott)  
Márkanév (kereskedelmi név) (nevek) (ha ezt a  
jogszabályok lehetővé teszik és a megbízó kéri)

### VIZSGÁLÓK KÉZIKÖNYVE

A kiadás száma:

A kiadás dátuma:

A vizsgálók kézikönyve által felváltott korábbi kiadás száma:

Dátuma:

## 7.5. 2. MELLÉKLET

### A VIZSGÁLÓK KÉZIKÖNYVE TARTALOMJEGYZÉKE (Minta)

- Titkossági nyilatkozat (szabadon választható)

- Aláírásra szolgáló oldal (szabadon választható)

1. Tartalomjegyzék

2. Összefoglalás

3. Bevezetés

4. Fizikai, kémiai, gyógyszerészeti tulajdonságok és gyógyszerforma

5. Nem-klinikai vizsgálatok

5.1. Nem-klinikai farmakológia

5.2. A készítmény farmakokinetikája és metabolizmusa állatokban

5.3. Toxikológia

6. Embereken kiváltott hatások

6.1. A készítmény farmakokinetikája és metabolizmusa embereken

6.2. Ártalmatlanság és hatékonyság

6.3. A forgalmazás során szerzett tapasztalatok

7. Az adatok összefoglalása és útmutatás a vizsgálatvezető számára

MEGJEGYZÉS: Hivatkozások

1. Közlemények

2. Jelentések

Ezen hivatkozásoknak minden fejezet végén szerepelniük kell.

Mellékletek (ha vannak)

## **8. A KLINIKAI VIZSGÁLATOK LEBONYOLÍTÁSÁHOZ NÉLKÜLÖZHETETLEN DOKUMENTUMOK**

### **8.1. Bevezetés**

A nélkülözhetetlen dokumentumok külön-külön és együttesen lehetővé teszik egy vizsgálat lebonyolításának és a nyert adatok minőségének értékelését. E dokumentumok igazolják, hogy a vizsgálatvezető, a megbízó és a monitor a Helyes Klinikai Gyakorlat normáit és valamennyi vonatkozó hatósági előírást betartja.

A nélkülözhetetlen dokumentumoknak több más fontos rendeltetése is van. A nélkülözhetetlen dokumentumoknak a vizsgálatvezető/intézmény és a megbízó általi naprakész vezetése és iktatása nagymértékben elősegítheti a vizsgálat vizsgálatvezető, megbízó és monitor általi sikeres lebonyolítását. E dokumentumok egyben azok, amelyeket a megbízó független ellenőrzési (audit) hatásköre keretében rendszerint ellenőriz és a felügyeleti hatóság(ok) helyszíni szemle (inspekció) során megismer (nek) azon folyamat részeként, melynek célja a vizsgálat hitelességének és a gyűjtött adatok integritásának igazolása.

A minimálisan szükséges nélkülözhetetlen dokumentumok felsorolása a következő oldalakon szerepel. A különféle dokumentumok három csoportba sorolhatók a vizsgálat azon szakasza szerint, amelyben rendes körülmények között keletkeznek, úgy mint: (1) a vizsgálat klinikai fázisának megkezdése előtt; (2) a vizsgálat klinikai lebonyolítása során; és (3) a vizsgálat befejezése vagy abbahagyása után. Leírásra kerül valamennyi dokumentum rendeltetése, valamint az is, hogy a kérdéses dokumentumot a vizsgálatvezető/intézmény vagy a megbízó – illetve mindkettő – iratai között kell-e iktatni. A dokumentumok egy részének összevonása elfogadható, feltéve, hogy azok egyedi elemei könnyen azonosíthatók.

A vizsgálat kezdetén mind a vizsgálatvezető/intézmény telephelyén, mind a megbízó irodájában vizsgálati fődossziét kell létrehozni. A vizsgálatot véglegesen csak akkor lehet lezárni, ha a monitor megvizsgálta mind a vizsgálatvezető/intézmény, mind pedig a megbízó aktáit, és megerősítette, hogy a megfelelő aktákban minden szükséges dokumentum megtalálható.

A jelen irányelvekben említett dokumentumok bármelyikét és mindegyikét ellenőrizheti a megbízó auditora és megvizsgálhatják a felügyeleti hatóság(ok); a dokumentumokat e célból hozzáférhetővé kell tenni.

## 8.2. A vizsgálat klinikai szakaszának megkezdése előtt

E tervezési szakaszban a következő dokumentumokat kell létrehozni, amelyeknek a vizsgálat hivatalos megkezdése előtt már az iratok között rendelkezésre kell állniuk.

A dokumentum címe	Rendeltetés	Ki őrzi?	
		Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
8.2.1. VIZSGÁLÓK KÉZIKÖNYVE	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálatvezető megfelelő és naprakész tudományos információt kapott a vizsgálati készítményről	X	X
8.2.2. ALÁÍRT VIZSGÁLATI TERV, ANNAK ESETLEGES MÓDOSÍTÁSAI ÉS AZ ADATLAP MINTÁJA	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálatvezető és a megbízó jóváhagyta a vizsgálati tervet/annak módosítását (módosításait) és az adatlapot	X	X
8.2.3. A VIZSGÁLT SZEMÉLYNEK ADOTT TÁJÉKOZTATÁS			
- BELEEGYEZÉSI NYILATKOZAT (összes szükséges fordításával együtt)	A tájékoztatás utáni beleegyezés dokumentálása	X	X
- BÁRMILYEN EGYÉB ÍRÁSOS INFORMÁCIÓ	Annak dokumentálása, hogy a vizsgált személyek (tartalom és megfogalmazás szempontjából egyaránt) megfelelő írásos tájékoztatást fognak kapni a beleegyezési nyilatkozat teljes tájékoztatás utáni megadására való képességük megalapozása céljából	X	X
- A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK TOBORZÁSÁRA HASZNÁLT HIRDETÉS (ha ilyet használnak)	Annak dokumentálása, hogy a toborzási tevékenység megfelelő és nem kényszerítő jellegű	X	

	A dokumentum címe	Rendeltetés	Ki őrzi?	
			Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
8.2.4.	<b>A VIZSGÁLAT PÉNZÜGYI VONATKOZÁSAI</b>	A vizsgálatvezető/intézmény és a megbízó között a vizsgálattal kapcsolatban létrejött pénzügyi megállapodás dokumentálása	X	X
8.2.5.	<b>A BIZTOSÍTÁSSAL KAPCSOLATOS YILATKOZAT</b> (ahol ez szükséges)	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálattal összefüggésben elszenvedett egészség károsodásért a vizsgálatba bevont személyek számára kártérítés fizethető	X	X
8.2.6.	<b>AZ ÉRINTETT FELEK KÖZÖTT ALÁÍRT MEGÁLLAPODÁSOK,</b> pl.:  - a vizsgálatvezető/intézmény és a megbízó között  - a vizsgálatvezető/intézmény és a szerződéses kutatási szervezet között  - a megbízó és a szerződéses kutatási szervezet között  - a vizsgálatvezető/intézmény és a hatóság(ok) között (ha szükséges)	A megállapodások dokumentálása	X  X  X	X  X (ha szükséges)  X  X

A dokumentum címe	Rendeltetés	Ki őrzi?	
		Vizgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
<b>8.2.7. AZ INTÉZMÉNYI FELÜLVIZSGÁLÓ TESTÜLET (IFT) / FÜGGETLEN ETIKAI BIZOTTSÁG (FEB) DÁTUMMAL ELLÁTOTT, DOKUMENTÁLT JÓVAHAGYÁSA/KEDVEZŐ VÉLEMÉNYE A KÖVETKEZŐKKEL KAPCSOLATBAN:</b> - vizsgálati terv és bármely módosítása - egyéni adatlap (megfelelő esetben) - beleegyezési nyilatkozat(ok) - a vizsgált személy(ek)nek adandó bármilyen más írásos információ - a vizsgált személyek toborzására szolgáló hirdetés (ha ilyet használnak) - a vizsgált személyeknek nyújtott kártalanítás (ha ilyen van) - bármely más, jóváhagyott/ kedvezően véleményezett dokumentum	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálatot az IFT/FEB ellenőrizte és jóváhagyta / kedvezően véleményezte. A dokumentum(ok) verziószámának és dátumának azonosítása	X	X
<b>8.2.8. AZ INTÉZMÉNYI FELÜLVIZSGÁLÓ TESTÜLET/FÜGGETLEN ETIKAI BIZOTTSÁG ÖSSZETÉTELE</b>	Annak dokumentálása, hogy az IFT/FEB összetétele megfelel a Helyes Klinikai Gyakorlat előírásainak	X	X (ha szükséges)

A dokumentum címe		Rendeltetés	Ki őrzi?	
			Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
8.2.9.	<b>A FELÜGYELETI HATÓSÁG(OK) ENGEDÉLYE / JÓVÁHAGYASA / ÉRTESÍTÉSE A VIZSGÁLATI TERVVEL KAPCSOLATBAN</b> (ahol szükséges)	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálati tervet a felügyeleti hatóság(ok) megfelelően engedélyezték vagy jóváhagyták, vagy arról a felügyeleti hatóság(ok)at megfelelően értesítették a vizsgálat megkezdése előtt a vonatkozó hatósági előírásokkal összhangban	X (ahol szükséges)	X (ahol szükséges)
8.2.10.	<b>A VIZSGÁLATVEZETŐ(K) ÉS A TÁRSVIZSGÁLÓ(K) SZAKMAI ÖNÉLETRAJZA ÉS/VAGY A SZAKKÉPZETTSÉGÜKET BIZONYÍTÓ MÁS MEGFELELŐ DOKUMENTUM</b>	Annak dokumentálása, hogy az érintett személyek rendelkeznek a vizsgálat lebonyolításához és/vagy a vizsgálatba bevont személyek orvosi felügyeletéhez szükséges képesítésekkel, és alkalmasak e feladatokra	X	X
8.2.11.	<b>A VIZSGÁLATI TERVBEN SZEREPLŐ ORVOSI / LABORATORIUMI / TECHNIKAI ELJÁRÁS(OK) ÉS/VAGY TESZTEK NORMÁL ÉRTÉKE(I) / NORMÁLÉRTÉK-TARTOMÁNYA(I)</b>	Az egyes vizsgálatok normál értékének és/vagy normálérték-tartományának dokumentálása	X	X



A dokumentum címe	Rendeltetés	Ki őrzi?	
		Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
<b>8.2.12. ORVOSI / LABORATÓRIUMI / TECHNIKAI ELJÁRÁSOK / VIZSGÁLATOK</b> - tanúsítás vagy - akkreditálás vagy - elfogadott minőségellenőrzés és/vagy külső minőségvizsgálat vagy - egyéb validálás (ahol szükséges)	Annak dokumentálása, hogy az adott létesítmény képes elvégezni a szükséges vizsgálato(ka)t. Az eredmények megbízhatóságának alátámasztása	X (ha szükséges)	X
<b>8.2.13. A VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNYT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÓESZKÖZ(ÖK) CÍMKÉJÉNEK MINTÁJA</b>	A vonatkozó címkézési előírások betartásának, valamint a vizsgált személyeknek adott utasítások megfelelőségének dokumentálása		X
<b>8.2.14. A VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNY(EK) ÉS A VIZSGÁLATTAL ÖSSZEFÜGGŐ ANYAGOK KEZELÉSÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK</b> (ha nem szerepelnek a vizsgálati tervben vagy a vizsgálók kézikönyvében)	A vizsgálati készítmények és a vizsgálattal összefüggő anyagok megfelelő tárolásának, csomagolásának, kiadásának és további kezelésének biztosításához szükséges utasítások dokumentálása	X	X
<b>8.2.15. A VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNY(EK) ÉS A VIZSGÁLATTAL ÖSSZEFÜGGŐ ANYAGOK SZÁLLÍTÁSI DOKUMENTUMAI</b>	A vizsgálati készítmény(ek) és a vizsgálattal összefüggő anyagok szállítási dátumainak, tétel- számainak és szállítási módjának dokumentálása. Lehetővé teszi a készítmény tételek szerinti nyomon követését, a szállítási feltételek ellenőrzését és a készítménnyel való elszámolást	X	X

A dokumentum címe		Rendeltetés	Ki őrzi?	
			Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
8.2.16.	<b>A SZÁLLÍTOTT VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNY(EK) ANALITIKAI BIZONYLATA(I)</b>	A vizsgálat során használandó vizsgálati készítmény(ek) azonosságának, tisztaságának és hatáserősségének dokumentálása		X
8.2.19.	<b>A VAK VIZSGÁLATOK ESETÉBEN ALKALMAZOTT DEKÓDOLÁSI ELJÁRÁSOK</b>	Annak dokumentálása, hogy vészhelyzet esetén hogyan lehet megállapítani a vak vizsgálati készítmény azonosságát anélkül, hogy a többi vizsgált személy kezelésére vonatkozó vak jelleget megszüntetnék	X	X (megfelelő esetben harmadik fél)
8.2.18.	<b>RANDOMIZÁLÁSI TÖRZSLISTA</b>	A vizsgálati populációnál alkalmazott randomizálási módszer dokumentálása		X (megfelelő esetben harmadik fél)
8.2.19.	<b>VIZSGÁLAT ELŐTTI MONITORI JELENTÉS</b>	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálati helyszín alkalmas a vizsgálatra (összevonható a 8.2.20. ponttal)		X
8.2.20.	<b>MONITORI JELENTÉS A VIZSGÁLAT MEGKEZDÉSEKOR</b>	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálati eljárások a vizsgálatvezetővel és a vizsgálatvezető személyzetével áttekintésre kerültek (összevonható a 8.2.19. ponttal)	X	X

### 8.3. A vizsgálat klinikai lebonyolítása során

A fenti dokumentumok megléte mellett a vizsgálat során az alábbiakat kell az iratokhoz csatolni annak bizonyítására, hogy minden új és lényeges információ dokumentálásra kerül, amikor hozzáférhetővé válik.

A dokumentum címe	Rendeltetés	Ki őrzi?	
		Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
8.3.1. <b>A VIZSGÁLÓK KÉZIKÖNYVE FRISSÍTÉSEI</b>	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálatvezető időben hozzájut minden lényeges információhoz, amint az hozzáférhetővé válik	X	X
8.3.2. <b>A KÖVETKEZŐ DOKUMENTUMOK BÁRMELY ÁTDOLGOZÁSA:</b>  - vizsgálati terv/módosítása(i) és adatlap - beleegyezési nyilatkozat - vizsgált személyeknek adandó bármely más írásos információ - a vizsgált személyek toborzására használt hirdetés (ha ilyet használnak)	A vizsgálattal összefüggő, itt felsorolt dokumentumok vizsgálat során hatályba lépő átdolgozásainak dokumentálása	X	X

A dokumentum címe	Rendeltetés	Ki őrzi?	
		Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
<b>8.3.3. AZ INTÉZMÉNYI FELÜLVIZSGÁLÓ TESTÜLET (IFT) / FÜGGETLEN ETIKAI BIZOTTSÁG (FEB) DÁTUMMAL ELLÁTOTT ÉS DOKUMENTÁLT JÓVÁHAGYÁSA / KEDVEZŐ VÉLEMÉNYE A KÖVETKEZŐKRŐL:</b> - a vizsgálati terv módosítása(i) - a következők átdolgozott változatai: - beleegyezési nyilatkozat - a vizsgált személyeknek adandó bármilyen más írásos információ - a vizsgált személy toborzására használt hirdetés (ha ilyet használnak) - bármely más, jóváhagyott/kedvezően véleményezett dokumentum - a vizsgálat folytatólagos felülvizsgálata (ha szükséges)	Annak dokumentálása, hogy e dokumentumok módosítását (módosításait) és/vagy átdolgozását (átdolgozásait) az IFT/FEB megvizsgálta és jóváhagyta / kedvezően véleményezte. A dokumentum(ok) verziószámának és dátumának azonosítása	X	X
<b>8.3.4. A FELÜGYELETI HATÓSÁG(OK) ENGEDÉLYE / JÓVÁHAGYÁSA / ÉRTESÍTÉSE (HA SZÜKSÉGES) AZ ALÁBBIK ESETÉBEN:</b> - a vizsgálati terv módosítása(i) és más dokumentumok	A vonatkozó hatósági előírások betartásának dokumentálása	X (ha szükséges)	X

A dokumentum címe		Rendeltetés	Ki őrzi?	
			Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
8.3.5.	<b>AZ ÚJ VIZSGÁLATVEZETŐ(K) ÉS/VAGY TÁRSVIZSGÁLÓ(K) SZAKMAI ÖNÉLETRAJZA</b>	(lásd a 8.2.10. pontot)	X	X
8.3.6.	<b>A VIZSGÁLATI TERVBEN SZEREPLŐ ORVOSI / LABORATÓRIUMI / TECHNIKAI ELJÁRÁS(OK) / VIZSGÁLAT(OK) NORMÁL ÉRTÉKÉNEK / NORMÁLÉRTÉK- TARTOMÁNYÁNAK FRISSÍTÉSEI</b>	Azon normál értékek és normálérték-tartományok dokumentálása, amelyek a vizsgálat során módosításra kerülnek (lásd a 8.2.11. pontot)	X	X
8.3.7.	<b>ORVOSI / LABORATÓRIUMI / TECHNIKAI ELJÁRÁSOK / VIZS- GÁLATOK FRISSÍTÉSE</b> - tanúsítás vagy - akkreditálás vagy - elfogadott minőségellenőrzés és/vagy külső minőségvizsgálat vagy - egyéb validálás (ahol szükséges)	Annak dokumentálása, hogy az eljárások megfelelőek maradnak a vizsgálati időszak teljes tartama folyamán (lásd a 8.2.12. pontot)	X (ahol szükséges)	X
8.3.8.	<b>A VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNY(EK) ÉS A VIZSGALATTAL ÖSSZEFÜGGŐ ANYAGOK SZÁLLÍTÁSÁNAK DOKUMENTÁLÁSA</b>	(lásd a 8.2.15. pontot)	X	X

A dokumentum címe		Rendeltetés	Ki őrzi?	
			Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
8.3.9.	<b>A VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNYEK ÚJ TÉTELEINEK ANALITIKAI BIZONYLATA(I)</b>	(lásd a 8.2.16. pontot)		X
8.3.10.	<b>A MONITOR LÁTOGATÁSAIRÓL SZÓLÓ JELENTÉSEK</b>	A monitor által a helyszínen tett látogatások és az azok során tett észlelések dokumentálása		X
8.3.11.	<b>A HELYSZÍNEEN TETT LÁTOGATÁSOKON KÍVÜLI EGYÉB LÉNYEGES KÖZLÉSEK / MEGBESZÉLÉSEK</b> - levelek - megbeszélésekről készült feljegyzések - telefonbeszélgetések feljegyzése	A vizsgálat lefolytatásával, a vizsgálati tervtől való eltérésekkel, a vizsgálat vezetésével és a nemkívánatos események jelentésével kapcsolatos megállapodások vagy fontos megbeszélések dokumentálása	X	X
8.3.12.	<b>ALÁÍRT BELEEGYEZÉSI NYILATKOZATOK</b>	Annak dokumentálása, hogy a vizsgált személyek beleegyezését a Helyes Klinikai Gyakorlat és a vizsgálati terv előírásainak megfelelően szerezték meg, az egyes vizsgált személyek vizsgálatban való részvételét megelőzően. További rendeltetés: az adatokhoz való közvetlen hozzáférés engedélyezésének dokumentálása (lásd a 8.2.3. pontot)	X	
8.3.13.	<b>FORRÁSDOKUMENTUMOK</b>	A vizsgált személy létezésének dokumentálása és a gyűjtött vizsgálati adatok integritásának alátámasztása. A forrásdokumentumoknak tartalmazniuk kell a vizsgálatról, az orvosi kezeléssel és a vizsgált személy kórtörténetével kapcsolatos eredeti dokumentumokat	X	
8.3.14.	<b>ALÁÍRT, DÁTUMMAL ELLÁTOTT ÉS KITÖLTÖTT ADATLAPOK</b>	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálatvezető vagy a vizsgálatvezető személyzetének erre feljogosított tagja a feljegyzett megfigyeléseket igazolja	X (másolat)	X (eredeti)

A dokumentum címe		Rendeltetés	Ki őrzi?	
			Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
8.3.15.	<b>AZ ADATLAPON VÉGZETT JAVÍTÁSOK DOKUMENTÁLÁSA</b>	A kezdeti adatfelvétel után az adatlapokon végzett minden változtatás/kiegészítés vagy javítás dokumentálása	X (másolat)	X (eredeti)
8.3.16.	<b>AZ ÉSZLELŐ VIZSGÁLÓ ÁLTAL A MEGBÍZÓNAK KÜLDÖTT ÉRTEŚÍTÉS SÚLYOS NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEKRŐL ÉS AZ EZZEL ÖSSZEFÜGGŐ JELENTÉSEK</b>	Az észlelő vizsgálo által a megbízónak küldött értesítés súlyos nemkívánatos eseményekről, és az ezzel összefüggő jelentések a 4.11. ponttal összhangban	X	X
8.3.17.	<b>A FELÜGYELETI HATÓSÁG(OK) ÉS AZ IFT(-k)/FEB(-ek) MEGBÍZÓ ÉS/VAGY – AHOL SZÜKSÉGES – VIZSGÁLATVEZETŐ ÁLTALI ÉRTEŚÍTÉSE VÁRATLAN, SÚLYOS NEMKÍVÁNATOS GYÓGYSZERHATÁSOKRŐL ÉS MÁS BIZTONSÁGGAL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓKRŐL</b>	A felügyeleti hatóság(ok) és az IFT-k/FEB-ek megbízó és/vagy – ahol szükséges – vizsgálatvezető általi értesítése a váratlan, súlyos nemkívánatos gyógyszerhatásokról az 5.17. és a 4.11.1. ponttal összhangban, valamint más biztonsággal kapcsolatos információkról az 5.16.2. ponttal összhangban	X (ahol szükséges)	X
8.3.18.	<b>A VIZSGÁLATVEZETŐK MEGBÍZÓ ÁLTALI ÉRTEŚÍTÉSE A BIZTONSÁGGAL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓKRŐL</b>	A vizsgálatvezetők megbízó általi értesítése a biztonsággal kapcsolatos információkról az 5.16.2. ponttal összhangban	X	X
8.3.19.	<b>AZ IFT/FEB-NEK ÉS A HATÓSÁG(OK)NAK KÜLDÖTT IDŐKÖZI ÉS ÉVES JELENTÉSEK</b>	Az IFT/FEB-nek a 4.10. ponttal és a hatóság(ok)nak az 5.17.3. ponttal összhangban küldött időközi és éves jelentések	X	X (ahol szükséges)

A dokumentum címe		Rendeltetés	Ki őrzi?	
			Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
8.3.20.	<b>A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK SZŰRÉSI NAPLÓJA</b>	A vizsgálatot megelőző szűrővizsgálatba belépett személyek azonosításának dokumentálása	X	X (ahol szükséges)
8.3.21.	<b>A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK AZONOSÍTÓ KÓDJÁNAK LISTÁJA</b>	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálatvezető/intézmény titkosan kezelt listán nyilvántartja minden, a vizsgálatba való belépéskor kódszámmal ellátott személy nevét. Lehetővé teszi a vizsgálatvezető/intézmény számára, hogy felfedje bármely vizsgált személy személyazonosságát	X	
8.3.22.	<b>A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK BEVONÁSÁT RÖGZÍTŐ NAPLÓ</b>	A vizsgált személyek bevonásának dokumentálása kronológiai sorrendben, vizsgálati számok alapján	X	
8.3.23.	<b>A VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNYEK ELSZÁMOLÁSA A VIZSGÁLAT HELYSZÍNÉN</b>	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálati készítmény(eke)t a vizsgálati terv szerint használták fel	X	X
8.3.24.	<b>ALÁÍRÁSMINTÁK</b>	Mindazon személyek aláírásának és kézjegyének dokumentálása, akik jogosultak az adatlapokra adatokat feljegyezni és/vagy azokon változtatásokat tenni	X	X
8.3.25.	<b>A MEGŐRZÖTT TESTNEDV- ÉS SZÖVETMINTÁK NYILVÁNTARTÁSA (HA ILYENEK VANNAK)</b>	A megőrzött minták helyének és azonosító adatainak dokumentálása arra az esetre, ha a meghatározásokat meg kellene ismételni	X	X



#### 8.4. A vizsgálat befejezését vagy abbahagyását követően

A vizsgálat befejezését vagy leállítását követően a 8.2. és 8.3. szakaszban meghatározott dokumentumok mindegyikének az iratok között kell lennie, a következőkkel együtt:

A dokumentum címe		Rendeltetés	Ki őrzi?	
			Vizsgálat-vezető / Intézmény	Megbízó
8.4.1.	<b>A VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNY(EK) ELSZÁMOLÁSA A VIZSGÁLATI HELYSZÍNESEN</b>	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálati készítmény(ek)et a vizsgálati tervnek megfelelően használták fel. A vizsgálati helyszínen átvett, a vizsgált személyeknek kiadott, a vizsgált személyek által visszaszolgáltatót, valamint a megbízónak visszajuttatott vizsgálati készítmény(ek)kel való végleges elszámolás dokumentálása	X	X
8.4.2.	<b>A VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNY MEGSEMISÍTÉSÉNEK DOKUMENTÁLÁSA</b>	A fel nem használt vizsgálati készítmények megbízó általi vagy a vizsgálati helyszínen történő megsemmisítésének dokumentálása	X (a helyszínen történő megsemmisítés esetén)	X
8.4.3.	<b>A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK AZONOSÍTÁSI KÓDJÁNAK TELJES LISTÁJA</b>	A vizsgálatba bevont összes vizsgált személy azonosításának lehetővé tétele arra az esetre, ha utánkövetésre van szükség. A listát bizalmasan kell kezelni és a megállapodás szerinti ideig meg kell őrizni	X	
8.4.4.	<b>AUDIT BIZONYLAT</b> (ha rendelkezésre áll)	Annak dokumentálása, hogy a klinikai vizsgálat ellenőrzésére (audit) sor került		X
8.4.5.	<b>JELENTÉS A VIZSGÁLAT LEZÁRÁSAKOR VÉGZETT MONITOROZASRÓL</b>	Annak dokumentálása, hogy a vizsgálat lezárásához szükséges valamennyi tevékenység befejeződött, és hogy a nélkülözhetetlen dokumentumok a megfelelő aktákban vannak		X

A dokumentum címe	Rendeltetés	Ki őrzi?	
		Vizsgálat- vezető / Intézmény	Megbízó
<b>8.4.6. A KEZELÉSI CSOPORTOKBA SOROLÁS ÉS A DEKÓDOLÁS DOKUMENTÁLÁSA</b>	Visszaküldendő a megbízónak minden esetlegesen előfordult dekódolás dokumentálására		X
<b>8.4.7. A VIZSGÁLATVEZETŐ ÖSSZEFOGLALÓ JELENTÉSE AZ IFT/FEB SZÁMÁRA – HA EZ ELŐÍRÁS – ÉS – AHOL SZÜKSÉGES – A FELÜGYELETI HATÓSÁG(OK) SZÁMÁRA</b>	A vizsgálat befejezésének dokumentálása	X	
<b>8.4.8. KLINIKAI VIZSGÁLATI JELENTÉS</b>	A vizsgálat eredményeinek és azok értelmezésének dokumentálása	X (ha szükséges)	X