

**Starptautiskā cilvēkiem paredzēto zāļu tehnisko prasību
harmonizācijas padome (SHP)**

**INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF
TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR
HUMAN USE (ICH)**

SHP harmonizētās vadlīnijas

ICH HARMONISED GUIDELINE

**INTEGRĒTAIS SHP 6. IZDEVUMA (R1):
LABAS KLĪNISKĀS PRAKSES PAPILDINĀJUMS**

**INTEGRATED ADDENDUM TO ICHE6(R1):
GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE**

E6(R2)

**Pašreizējā 4. etapa versija
2016. gada 9. novembris**

**Current Step 4 version
dated 9 November 2016**

E6(R1) Dokumenta versiju vēsture E6(R1) Document History

Sākotnējais kods First Codification	Versiju vēsture History	Datums Date	Jaunais kods 2005. gada novembris New Codification November 2005
E6	Koordinācijas komisija apstiprina dokumentu 2. etapa ietvaros, dokuments nodots publiskai apspriešanai Approval by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	1995. gada 27. aprīlis 27 April 1995	E6
E6	Koordinācijas komisija apstiprina dokumentu 4. etapa ietvaros, rekomendē pieņemšanai trīs SHP normatīvā regulējuma struktūrām Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommended for adoption to the three ICH regulatory bodies	1996. gada 1. maijs 1 May 1996	E6

E6(R1) 4. etapa versija E6(R1) Step 4 version

E6	Koordinācijas komisija apstiprina pēc 4. etapa veiktos redakcionālos labojumus Approval by the Steering Committee of Post-Step 4 editorial corrections	1996. gada 10. jūnijs 10 June 1996	E6 (R1)
----	---	---------------------------------------	---------

Pašreizējā E6(R2) papildinājuma 4. etapa versija Current E6(R2) Addendum Step 4 version

Kods Code	Versiju vēsture History	Datums Date
E6(R2)	SHP asamblejas biedri pieņem dokumentu 4. etapa ietvaros. SHP E6(R1) dokumentā integrēts papildinājums. Izmaiņas tiešā veidā integrētas iepriekšējās vadlīniju versijas šādās sadaļās: 1.63., 1.64., 1.65., 2.10., 2.13., 4.2.5., 4.2.6., 4.9.0., 5.0., 5.0.1., 5.0.2., 5.0.3., 5.0.4., 5.0.5., 5.0.6., 5.0.7., 5.2.2., 5.5.3.(a), 5.5.3.(b), 5.5.3.(h), 5.18.3., 5.18.6.(e), 5.18.7., 5.20.1., 8.1 Adoption by the Regulatory Members of the ICH Assembly under Step 4. Integrated Addendum to ICH E6(R1) document. Changes are integrated directly into the following sections of the parental Guideline: ievads/introduction, 1.63., 1.64., 1.65., 2.10., 2.13., 4.2.5., 4.2.6., 4.9.0., 5.0., 5.0.1., 5.0.2., 5.0.3., 5.0.4., 5.0.5., 5.0.6., 5.0.7., 5.2.2., 5.5.3.(a), 5.5.3.(b), 5.5.3.(h), 5.18.3., 5.18.6.(e), 5.18.7., 5.20.1., 8.1.	2016. gada 9. novembris 9 November 2016

Izmantojot šajā dokumentā publicēto informāciju, obligāti jānorāda informācijas avots.

Legal notice: This document is protected by copyright and may be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided. The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document. The above - mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.

SATURS

TABLE OF CONTENTS

IEVADS	7
INTRODUCTION.....	7
1. TERMINOLOĢIJA.....	8
1. GLOSSARY.....	8
2. STARPTAUTISKĀS HARMONIZĀCIJAS KONFERENCES (SHK) LABAS KLĪNISKĀS PRAKSES PAMATPRINCIPI	22
2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP	22
3. IESTĀDES UZRAUDZĪBAS PADOME (IUP) / NEATKARĪGĀ ĒTIKAS KOMITEJA (NĒK)	24
3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD / INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB / IEC).....	24
3.1. Atbildība	24
3.1 Responsibilities	24
3.2. Sastāvs, funkcijas un darbība	26
3.2 Composition, Functions and Operations	26
3.3. Procedūras.....	27
3.3 Procedures.....	27
3.4. Dokumenti.....	29
3.4 Records	29
4. PĒTNIEKS	29
4. INVESTIGATOR	29
4.1. Pētnieka kvalifikācija un vienošanās	29
4.1 Investigator's Qualifications and Agreements.....	29
4.2. Atbilstoši resursi	30
4.2 Adequate resources	30
4.3. Pētāmo personu medicīniskā aprūpe.....	31
4.3 Medical care of Trial Subjects	31
4.4. Sadarbība ar IUP / NĒK.....	31
4.4 Communication with IRB / IEC	31
4.5. Protokola ievērošana	32
4.5 Compliance with Protocol.....	32
4.6. Pētāmās zāles	33
4.6 Investigational Product(s)	33
4.7. Nejaušības nodrošināšanas procedūra un atkodēšana	34
4.7 Randomization Procedures and Unblinding	34
4.8. Pētāmās personas informēta piekrišana	34
4.8 Informed Consent of Trial Subjects	34
4.9. Pieraksti un ziņojumi	41
4.9 Records and Reports	41
4.10. Progresā ziņojumi	42
4.10 Progress Reports	42
4.11. Ziņojumi par lietošanas drošumu.....	43
4.11 Safety Reporting	43
4.12. Pētījuma priekšlaicīga pārtraukšana vai apturēšana	43
4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial.....	43
4.13. Pētnieka ziņojums klīniskā pētījuma nobeigumā.....	44
4.13 Final Report(s) by Investigator	44
5. SPONSORS	45

5. SPONSOR.....	45
5.0. Kvalitātes vadība.....	45
5.0 Quality Management.....	45
5.1. Kvalitātes nodrošināšana un kontrole	47
5.1 Quality Assurance and Quality Control	47
5.2. Pētniecības līgumorganizācija (PL)	48
5.2 Contract Research Organization (CRO)	48
5.3. Medicīniskā ekspertīze.....	49
5.3 Medical Expertise	49
5.4. Pētījuma dizains	49
5.4 Trial Design	49
5.5. Pētījuma vadīšana, datu apstrāde, dokumentu glabāšana	49
5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping.....	49
5.6. Pētnieku izvēle	52
5.6 Investigator Selection.....	52
5.7. Atbildības sadalīšana	53
5.7 Allocation of Responsibilities.....	53
5.8. Pētāmām personām un pētniekiem paredzētā kompensācija	53
5.8 Compensation to Subjects and Investigators	53
5.9. Finansēšana	54
5.9 Financing.....	54
5.10. Pētījuma pieteikšana / dokumentu iesniegšana pārvaldes institūcijās	54
5.10 Notification / Submission to Regulatory Authority(ies).....	54
5.11. Apstiprinājums par izskatīšanu IUP / NĒK	54
5.11 Confirmation of Review by IRB / IEC	54
5.12. Informācija par pētāmām zālēm.....	55
5.12 Information on Investigational Product(s)	55
5.13. Pētāmo zāļu ražošana, iepakojums, marķējums un kodēšana.....	56
5.13 Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investigational Product(s).....	56
5.14. Pētāmo zāļu piegāde un darbības ar tām.....	57
5.14 Supplying and Handling Investigational Product(s)	57
5.15. Datu pieejamība	58
5.15 Record Access.....	58
5.16. Informācija par lietošanas drošumu	58
5.16 Safety Information	58
5.17. Ziņojumi par zāļu izraisītām nevēlamām blaknēm	59
5.17 Adverse Drug Reaction Reporting.....	59
5.18. Monitorēšana.....	59
5.18 Monitoring	59
5.19. Audits	66
5.19 Audit	66
5.20. Neatbilstība	67
5.20 Noncompliance	67
5.21. Klīniskā pētījuma priekšlaicīga pārtraukšana	68
5.21 Premature Termination or Suspension of a Trial.....	68
5.22. Ziņojumi par klīnisko pētījumu	68
5.22 Clinical Trial / Study Reports	68
5.23. Daudzcentru pētījumi.....	68
5.23 Multicentre Trials.....	68
6. KLĪNISKO PĒTĪJUMU PROTOKOLS UN TĀ GROZĪJUMI	69
6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)	69

6.1. Vispārīga informācija.....	69
6.1 General Information.....	69
6.2. Pamatinformācija	70
6.2 Background Information.....	70
6.3. Pētījuma uzdevumi un mērķi	71
6.3 Trial Objectives and Purpose	71
6.4. Pētījuma dizains	71
6.4 Trial Design	71
6.5. Pētāmo personu izvēle un izslēgšana	72
6.5 Selection and Withdrawal of Subjects	72
6.6. Pētāmo personu ārstēšana	73
6.6 Treatment of Subjects	73
6.7. Iedarbības vērtēšana.....	73
6.7 Assessment of Efficacy.....	73
6.8. Lietošanas drošuma vērtēšana.....	73
6.8 Assessment of Safety	73
6.9. Statistika.....	74
6.9 Statistics	74
6.10. Tieša pieeja primāriem datiem / dokumentiem.....	74
6.10 Direct Access to Source Data / Documents	74
6.11. Kvalitātes kontrole un kvalitātes nodrošināšana.....	75
6.11 Quality Control and Quality Assurance	75
6.12. Ētika	75
6.12 Ethics.....	75
6.13. Datu apstrāde un dokumentu glabāšana.....	75
6.13 Data Handling and Record Keeping	75
6.14. Finansēšana un apdrošināšana	75
6.14 Financing and Insurance	75
6.15. Publicēšanas kārtība.....	75
6.15 Publication Policy.....	75
6.16. Papildinājumi	75
6.16 Supplements.....	75
7. PĒTNIEKA BROŠŪRA	75
7. INVESTIGATOR'S BROCHURE.....	75
7.1. Ievads	75
7.1 Introduction.....	75
7.2. Vispārīgie apsvērumi	77
7.2 General Considerations.....	77
7.2.1. Titullapa	77
7.2.1 Title Page	77
7.2.2. Konfidencialitātes apliecinājums	77
7.2.2 Confidentiality Statement	77
7.3. Pētnieka brošūras saturs	78
7.3 Contents of the Investigator's Brochure	78
7.3.1. Saturs.....	78
7.3.1 Table of Contents.....	78
7.3.2. Kopsavilkums	78
7.3.2 Summary	78
7.3.3. Ievads	78
7.3.3 Introduction.....	78
7.3.4. Fizikālās, ķīmiskās un farmaceitiskās īpašības un zāļu forma.....	78

7.3.4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation	78
7.3.5. Preklīniskie pētījumi	79
7.3.5 Nonclinical Studies	79
7.3.6. Iedarbība uz cilvēkiem	81
7.3.6 Effects in Humans	81
7.3.7. Datu apkopojums un norādījumi pētniekam	83
7.3.7 Summary of Data and Guidance for the Investigator	83
7.4. 1. PIELIKUMS	84
7.4 APPENDIX 1	84
7.5. 2. PIELIKUMS	84
7.5 APPENDIX 2	84
8. KLĪNISKĀ PĒTĪJUMA VEIKŠANAI NEPIECIEŠAMIE	
PAMATDOKUMENTI	85
8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL	85
8.1. Ievads	85
8.1 Introduction	85
8.2. Dokumenti pirms klīniskā pētījuma sākšanas	88
8.2 Before the Clinical Phase of the Trial Commences	93
8.3. Dokumenti klīniskā pētījuma norises laikā	97
8.3 During the Clinical Conduct of the Trial	102
8.4. Dokumenti pēc klīniskā pētījuma beigšanas vai pārtraukšanas	107
8.4 After Completion or Termination of the Trial	109

IEVADS

Laba klīniskā prakse (LKP) ir starptautisks ētikas un kvalitātes standarts, kas izveidots, lai plānotu, vadītu, dokumentētu un ziņotu par klīniskajiem pētījumiem, kuros iesaistīti cilvēki. Darbība atbilstoši šiem standartiem nodrošina sabiedrības uzticību, ka pētāmo peronu tiesības, drošība un labklājība ir aizsargāta atbilstoši principiem, kas izveidoti, balstoties uz Helsinku deklarāciju, un ka klīniskā pētījuma dati ir ticami.

Starptautiskās harmonizācijas konferences izstrādātās LKP nolūks ir izveidot vienotu klīnisko pētījumu standartu Eiropas Savienības valstīs, Japānā, Amerikas Savienotajās Valstīs, lai veicinātu klīnisko pētījumu datu savstarpēju atzīšanu šo valstu pārvaldes institūcijās.

Norādījumi par Labu klīnisko praksi (LKP) izveidoti, balstoties uz pastāvošo LKP ne vien Eiropas Savienības valstīs, Japānā un Amerikas Savienotajās Valstīs, bet arī Austrālijā, Kanādā, Ziemeļvalstīs un Pasaules veselības organizācijā (PVO).

LKP normas jāievēro, ja klīniskā pētījumā tiek iegūti dati, kas paredzēti iesniegšanai pārvaldes institūcijās.

Šais norādījumos izstrādātie principi var attiekties arī uz citiem klīniskiem pētījumiem, kas jebkādā veidā var ietekmēt cilvēku drošību un labklājību.

PAPILDINĀJUMS

Kopš Starptautiskās harmonizācijas konferences (SHK) LKP vadlīniju izveides ir palielinājies gan klīnisko pētījumu mērogs, gan to sarežģītība un izmaksas. Tehnoloģiju un riska vadības procesu attīstība sniedz jaunas iespējas palielināt efektivitāti un koncentrēties uz būtiskajām darbībām. Laikā, kad tika sagatavots oriģinālais SHK E6(R1) teksts,

INTRODUCTION

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

The objective of this ICH GCP Guideline is to provide a unified standard for the European Union (EU), Japan and the United States to facilitate the mutual acceptance of clinical data by the regulatory authorities in these jurisdictions.

The guideline was developed with consideration of the current good clinical practices of the European Union, Japan, and the United States, as well as those of Australia, Canada, the Nordic countries and the World Health Organization (WHO).

This guideline should be followed when generating clinical trial data that are intended to be submitted to regulatory authorities.

The principles established in this guideline may also be applied to other clinical investigations that may have an impact on the safety and well-being of human subjects.

ADDENDUM

Since the development of the ICH GCP Guideline, the scale, complexity, and cost of clinical trials have increased. Evolutions in technology and risk management processes offer new opportunities to increase efficiency and focus on relevant activities. When the original ICH E6(R1) text was prepared, clinical trials were performed in a

klīniskie pētījumi lielākoties tika veikti, balstoties uz papīra dokumentāciju. Progress elektroniskā datu pierakstīšanā un ziņošanā ir veicinājis cita veida pieeju īstenošanu. Piemēram, centralizēta monitorēšana šobrīd var sniegt lielākus ieguvumus plašākam klīnisko pētījumu klāstam, nekā norādīts oriģinālajā vadlīniju tekstā. Tādēļ šajās vadlīnijās veiktas izmaiņas, lai veicinātu uzlabotu un efektīvāku pieeju īstenošanu attiecībā uz klīnisko pētījumu dizainu, veikšanu, uzraudzību, dokumentēšanu un ziņošanu, vienlaikus turpinot nodrošināt pētāmo personu aizsardzību un pētījumu rezultātu ticamību. Tāpat ir atjaunoti arī elektronisko pierakstu un pamatdokumentu standarti ar nolūku uzlabot klīnisko pētījumu kvalitāti un efektivitāti.

Šīs vadlīnijas jālasa kopā ar citām SHK vadlīnijām, kas attiecināmas uz klīnisko pētījumu veikšanu (piem., E2A (klīnisko drošuma datu pārvaldība), E3 (klīnisko pētījumu ziņošana), E7 (geriatrikās populācijas), E8 (vispārēji apsvērumi par klīniskajiem pētījumiem), E9 (statistikas principi) un E11 (pediatrikās populācijas)).

Šis SHK LKP vadlīniju integrētais papildinājums sniedz vienotu standartu Eiropas Savienībā, Japānā, Amerikas Savienotajās Valstīs, Kanādā un Šveicē, lai veicinātu savstarpēju klīnisko pētījumu datu akceptēšanu starp šajās jurisdikcijās esošajām pārvaldes institūcijām. Gadījumā, ja rodas jebkāda pretruna starp E6(R1) tekstu un E6(R2) papildinājuma tekstu, par prioritāru uzskatāms E6(R2) papildinājuma teksts.

largely paper-based process. Advances in use of electronic data recording and reporting facilitate implementation of other approaches. For example, centralized monitoring can now offer a greater advantage, to a broader range of trials than is suggested in the original text. Therefore, this guideline has been amended to encourage implementation of improved and more efficient approaches to clinical trial design, conduct, oversight, recording and reporting while continuing to ensure human subject protection and reliability of trial results. Standards regarding electronic records and essential documents intended to increase clinical trial quality and efficiency have also been updated.

This guideline should be read in conjunction with other ICH guidelines relevant to the conduct of clinical trials (e.g., E2A (clinical safety data management), E3 (clinical study reporting), E7 (geriatric populations), E8 (general considerations for clinical trials), E9 (statistical principles), and E11 (pediatric populations)).

This ICH GCP Guideline Integrated Addendum provides a unified standard for the European Union, Japan, the United States, Canada, and Switzerland to facilitate the mutual acceptance of data from clinical trials by the regulatory authorities in these jurisdictions. In the event of any conflict between the E6(R1) text and the E6(R2) addendum text, the E6(R2) addendum text should take priority.

1. TERMINOLOĢIJA

1.1. Nevēlama zāļu izraisīta blakne (NZB)

Pirms zāļu reģistrācijas iegūtās klīniskās pieredzes ietvaros, lietojot kādas jaunas zāles vai lietojot tās jaunu indikāciju gadījumā, sevišķi ja terapeitiskās devas

1. GLOSSARY

1.1 Adverse Drug Reaction (ADR)

In the pre-approval clinical experience with a new medicinal product or its new usages, particularly as the therapeutic dose(s) may not be established: all

vēl nav noteiktas, - visas kaitīgas un neparedzētas reakcijas uz zālēm, neatkarīgi no devas, jāuzskata par nevēlamām zāļu izraisītām blaknēm. Jēdziens "zāļu izraisīta blakne" nozīmē, ka cēloņsakarība starp lietoto medikamentu un nevēlamo gadījumu ir vismaz iespējama, t.i., to savstarpējo sakarību nevar izslēgt.

Attiecībā uz reģistrētām zālēm: kaitīga un neparedzēta zāļu darbība, kas rodas, lietojot devas, kādas parasti ordinē cilvēkiem slimību profilakses, diagnostikas vai ārstēšanas nolūkā vai fizioloģisko funkciju mainīšanai (sk. SHK norādījumus par klīniskās drošības datu vadīšanu: paātrināta ziņojuma definīcijas un standarti).

1.2. Nevēlams notikums (NN)

Jebkura nelabvēlīga medicīniska izpausme, ko pacientam vai klīniskā pētījumā iesaistītai personai konstatē pēc zāļu lietošanas un kam nav obligātas cēloņsakarības ar šo ārstēšanu. Nevēlams notikums (NN) tāād var būt jebkura nevēlama un neparedzēta pazīme (arī patoloģiski mainīti laboratoriski dati), jebkurš symptoms vai slimība, kas laika ziņā sakrīt ar medikamenta (pētāmo zāļu) lietošanu, neatkarīgi no tā, vai ir saistība ar medikamentu (pētāmām zālēm) vai nav (sk. SHK norādījumus par klīniskās drošības datu vadīšanu: paātrināta ziņojuma definīcijas un standarti).

1.3. Protokola grozījums

Sk. "Protokola grozījums".

1.4. Normatīvā(-ās) prasība(-as)

Visi likumi un noteikumi, kas attiecas uz klīniskiem pētījumiem ar pētāmām zālēm.

1.5. Apstiprinājums (attiecībā uz

noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions. The phrase responses to a medicinal product means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e. the relationship cannot be ruled out.

Regarding marketed medicinal products: a response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases or for modification of physiological function (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

1.2 Adverse Event (AE)

Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

1.3 Amendment (to the protocol)

See Protocol Amendment.

1.4 Applicable Regulatory Requirement(s)

Any law(s) and regulation(s) addressing the conduct of clinical trials of investigational products.

1.5 Approval (in relation to

iestādes uzraudzības padomēm IUP)**Institutional Review Boards)**

IUP atzinīgs lēmums par to, ka klīniskais pētījums ir izskatīts, un, ka pētījumu var veikt noteiktā iestādē, ievērojot padomes un iestādes norādījumus, Labas klīniskās prakses (LKP) un attiecīgās normatīvās prasības.

The affirmative decision of the IRB that the clinical trial has been reviewed and may be conducted at the institution site within the constraints set forth by the IRB, the institution, Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirements.

1.6. Audits**1.6 Audit**

Sistemātiska un neatkarīga ar klīnisko pētījumu saistīto darbību un dokumentu pārbaude, lai noteiktu, vai vērtētās ar klīnisko pētījumu saistītās darbības, datu dokumentēšana, analīze un precīza ziņošana tiek veikta atbilstoši protokolam, sponsora darba standartprocedūrām (DSP), Labas klīniskās prakses (LKP) normām un attiecīgām normatīvām prasībām.

A systematic and independent examination of trial related activities and documents to determine whether the evaluated trial related activities were conducted, and the data were recorded, analyzed and accurately reported according to the protocol, sponsor's standard operating procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirements(s).

1.7. Audita apliecība**1.7 Audit Certificate**

Auditora apstiprinājums, ka ir veikts audits.

A declaration of confirmation by the auditor that an audit has taken place.

1.8. Audita ziņojums**1.8 Audit Report**

Sponsora norīkota auditora rakstveida vērtējums par audita rezultātiem.

A written evaluation by the sponsor's auditor of the results of the audit.

1.9. Auditējamo datu izsekojamības pieraksti**1.9 Audit Trail**

Dokumentācija, kas ļauj izsekot notikumu norisei.

Documentation that allows reconstruction of the course of events.

1.10. Kodēšana / maskēšana**1.10 Blinding / Masking**

Procedūra, kas nodrošina, ka vienai vai vairākām pētījumā iesaistītām pusēm nav zināma klīniskajā pētījumā iesaistīto personu piederība pie noteiktas terapijas grupas. Vienpusēji slēptā pētījumā pētāmā/s persona/as parasti nezina, kādu ārstēšanu tā (tās) saņem. Abpusēji slēptā pētījumā par piederību pie kādas noteiktas terapijas grupas nezina ne pētāmā/s persona/as, ne pētnieks(-i), ne monitors,

A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s).

bet dažos gadījumos - arī persona(-as), kas veic datu analīzi.

1.11. Datu reģistrācijas forma (DRF)

Rakstveida, optisks vai elektronisks dokuments, kurā dokumentē par katru pētāmo personu pētījuma protokolā paredzēto informāciju, kas jāziņo sponzoram.

1.11 Case Report Form (CRF)

A printed, optical, or electronic document designed to record all of the protocol required information to be reported to the sponsor on each trial subject.

1.12. Klīniskais pētījums / izpēte

Visi ar cilvēkiem veiktie pētījumi, lai atklātu vai pārbaudītu pētāmo zāļu klīnisko, farmakoloģisko un / vai citu farmakodinamisko darbību, un / vai noteiktu pētāmo zāļu nevēlamās blaknes, un / vai pētītu to uzsūkšanos, sadali organismā, metabolismu un izvadīšanu, lai noteiktu šo zāļu lietošanas drošumu un / vai efektivitāti. Termins "klīniskā izpēte" un "klīniskais pētījums" ir sinonīmi.

1.12 Clinical Trial / Study

Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and / or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and / or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and / or study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and / or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous.

1.13. Ziņojums par klīnisko pētījumu / izpēti

Rakstveida ziņojums par klīnisko pētījumu / izpēti ar ārstniecisku, profilaktisku vai diagnostisku vielu, kas lietota cilvēkiem. Šai ziņojumā pilnībā apkopo klīnisko un statistisko parametru aprakstu, prezentācijas un analīzi (sk. SHK norādījumus par klīniskā pētījuma ziņojumu saturu un struktūru).

1.13 Clinical Trials / Study Report

A written description of a trial / study of any therapeutic, prophylactic, or diagnostic agent conducted in human subjects, in which the clinical and statistical description, presentations, and analyses are fully integrated into a single report (see the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports).

1.14. Salīdzinājuma zāles

Pētāmas vai reģistrētas zāles (t.i., aktīva kontrole), vai placebo, ko klīniskos pētījumos izmanto atsaucei.

1.14 Comparator (Product)

An investigational or marketed product (i.e., active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.

1.15. Atbilstība (attiecībā uz pētījumu)

Visu ar klīnisko pētījumu saistīto prasību, Labas klīniskās prakses (LKP) un attiecīgo normatīvo prasību ievērošana.

1.15 Compliance (in relation to trials)

Adherence to all the trial-related requirements, Good Clinical Practice (GCP) requirements, and the applicable regulatory requirements.

1.16. Konfidencialitāte

Sponsora īpašumā esošo datu un pētāmo personu identitātes neizpaušana, izņemot attiecīgi pilnvarotām personām.

1.16 Confidentiality

Prevention of disclosure, to other than authorized individuals, of a sponsor's proprietary information or of a subject's identity.

1.17. Līgums

Datēta un parakstīta rakstveida vienošanās starp divām vai vairākām pētījumā iesaistītām pusēm, kurā ietvertas visas norunas par uzdevumu un pienākumu sadali, un vajadzības gadījumā – par finansiāliem nosacījumiem. Līgumam par pamatu var būt protokols.

1.17 Contract

A written, dated, and signed agreement between two or more involved parties that sets out any arrangements on delegation and distribution of tasks and obligations and, if appropriate, on financial matters. The protocol may serve as the basis of a contract.

1.18. Koordinācijas komiteja

Komiteja, ko var izveidot sponsors, lai koordinētu daudzcentru pētījumu.

1.18 Coordinating Committee

A committee that a sponsor may organize to coordinate the conduct of a multicentre trial.

1.19. Koordinējošais pētnieks

Pētnieks, kas atbildīgs par pētnieku koordinēšanu dažādos centros daudzcentru pētījumā.

1.19 Coordinating Investigator

An investigator assigned the responsibility for the co-ordination of investigators at different centres participating in a multicentre trial.

1.20. Pētniecības līgumorganizācija (PL)

Persona vai institūcija (komerciāla, akadēmiska vai cita), ar ko sponsors noslēdzis līgumu par vienu vai vairāku ar klīnisko pētījumu saistītu pienākumu un uzdevumu veikšanu.

1.20 Contract Research Organization (CRO)

A person or an organization (commercial, academic, or other) contracted by the sponsor to perform one or more of a sponsor's trial-related duties and functions.

1.21. Tieša pieeja

Atļauja vērtēt, analizēt, pārbaudīt un pavairot visus pierakstus un ziņojumus, kas ir svarīgi klīniskā pētījuma vērtēšanai. Visām pusēm (piem., vietējām un ārzemju pārvaldes institūcijām, sponsora norīkotiem monitoriem un auditoriem), kam ir tiesības izmantot tiešu pieeju, jāievēro visi piesardzības pasākumi, ko nosaka attiecīgās normatīvās prasības, lai saglabātu pētāmo personu identitātes un

1.21 Direct Access

Permission to examine, analyze, verify, and reproduce any records and reports that are important to evaluation of a clinical trial. Any party (e.g., domestic and foreign regulatory authorities, sponsor's monitors and auditors) with direct access should take all reasonable precautions within the constraints of the applicable regulatory requirement(s) to maintain the confidentiality of subjects'

sponsora īpašumā esošas informācijas konfidencialitāti.

identities and sponsor's proprietary information.

1.22. Dokumentācija

Visu formu pieraksti (ieskaitot rakstveida, elektroniski, magnētiski un optiski skenēti pieraksti, rentgenuzņēmumi un elektrokardiogrammas, bet neaprobežojoties ar šo uzskaitījumu), kas apraksta vai dokumentē klīniskā pētījuma metodes, norisi un / vai rezultātus, faktorus, kas ietekmē pētījumu un veiktās darbības.

1.22 Documentation

All records, in any form (including, but not limited to, written, electronic, magnetic, and optical records, and scans, x-rays, and electrocardiograms) that describe or record the methods, conduct, and / or results of a trial, the factors affecting a trial, and the actions taken.

1.23. Pamatdokumenti

Dokumenti, kas atsevišķi un visi kopā ļauj vērtēt pētījuma norisi un iegūto datu kvalitāti (sk. 8. nodaļu: Klīnisko pētījumu veikšanai nepieciešamie pamatdokumenti).

1.23 Essential Documents

Documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a study and the quality of the data produced (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

1.24. Laba klīniskā prakse (LKP)

Klīniskās izpētes plānošanas, vadīšanas, izpildes, monitorēšanas, auditēšanas, dokumentēšanas, analizēšanas un ziņošanas standarts, kas nodrošina datu un ziņoto rezultātu ticamību un precizitāti, kā arī aizsargā pētāmo personu tiesības, neaizskaramību un konfidencialitāti.

1.24 Good Clinical Practice (GCP)

A standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected.

1.25. Neatkarīga datu monitorēšanas komiteja (NDMK) (Datu un drošības monitorēšanas padome, monitorēšanas komiteja, datu monitorēšanas komiteja)

Neatkarīga datu monitorēšanas komiteja, ko var izveidot sponsors, lai periodiski vērtētu klīniskā pētījuma norisi, pētījuma drošumu un galvenos efektivitātes mērķa parametrus, lai varētu sponsoram sniegt ieteikumu par klīniskā pētījuma turpināšanu, pārmaiņām vai pārtraukšanu.

1.25 Independent data-Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee. Data Monitoring Committee)

An independent data-monitoring committee that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial.

1.26. Neatkarīgs liecinieks

Persona, kas nav saistīta ar klīnisko pētījumu un ko pētījumā iesaistītās personas nevar negodīgi ietekmēt; tā piedalās pētāmās personas informētas piekrišanas procesā un, ja pētāmā persona vai tā likumīgais aizbildnis nav spējīgs lasīt, nolasa tam informētas piekrišanas veidlapas tekstu un arī visu pārējo rakstveida informāciju, kas paredzēta pētāmai personai.

1.26 Impartial Witness

A person, who is independent of the trial, who cannot be unfairly influenced by people involved with the trial, who attends the informed consent process if the subject or the subject's legally acceptable representative cannot read, and who reads the informed consent form and any other written information supplied to the subject.

1.27. Neatkarīgā ētikas komiteja (NĒK)

Neatkarīga institūcija (pārbaudes padome vai resoru, reģionāla, valsts vai starptautiska komiteja), kurā ir profesionāli medicīnas darbinieki un personas, kas nav mediķi, un kuras pienākums ir nodrošināt pētījumos iesaistīto cilvēku tiesību, drošības un labklājības aizsardzību un sabiedrības uzticību. To nodrošina izskatot un apstiprinot / sniedzot atzinīgu vērtējumu par pētījuma protokolu, par pētnieka(-u) piemērotību, aprīkojumu, kā arī metodēm un materiāliem, ko izmanto, lai saņemtu un dokumentētu pētāmo personu informētu piekrišanu. NĒK juridiskais statuss, sastāvs, funkcijas, darbība un normatīvie noteikumi dažādu valstu NĒK var būt atšķirīgi, bet tiem jānodrošina NĒK darbība atbilstoši LKP normām, kas ir minētas šais norādījumos.

1.27 Independent Ethics Committee (IEC)

An independent body (a review board or a committee, institutional, regional, national, or supranational), constituted of medical professionals and non-medical members, whose responsibility it is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection, by, among other things, reviewing and approving / providing favourable opinion on, the trial protocol, the suitability of the investigator(s), facilities, and the methods and material to be used in obtaining and documenting informed consent of the trial subjects. The legal status, composition, function, operations and regulatory requirements pertaining to Independent Ethics Committees may differ among countries, but should allow the Independent Ethics Committee to act in agreement with GCP as described in this guideline.

1.28. Informēta piekrišana

Procedūra, kad persona brīvprātīgi apstiprina savu piekrišanu piedalīties kādā konkrētā klīniskā pētījumā pēc tam, kad tā ir tikusi iepazīstināta ar visiem klīniskā pētījuma aspektiem, kas varētu būt nozīmīgi, lai lemtu par piedalīšanos pētījumā. Informēta piekrišana tiek

1.28 Informed Consent

A process by which a subject voluntarily confirms his or her willingness to participate in a particular trial, after having been informed of all aspects of the trial that are relevant to the subject's decision to participate. Informed consent is documented by means of a

dokumentēta rakstveidā, veidlapa tiek parakstīta un datēta. written, signed and dated informed consent form.

1.29. Inspekcija

1.29 Inspection

Pārvaldes institūcijas(-u) darbība, oficiāli pārbaudot dokumentus, aprīkojumu, pierakstus un visus pārējos materiālus, ko tā (tās) uzskata par saistītiem ar klīnisko izpēti un kas var atrasties pētījuma vietā, pie sponsora un / vai pētniecības līgumorganizācijā (PL), vai citās iestādēs, ko valsts pārvaldes institūcija uzskata par iesaistītām.

The act by a regulatory authority(ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources that are deemed by the authority(ies) to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor's and / or contract research organization's (CRO's) facilities, or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority(ies).

1.30. Medicīniska iestāde

1.30 Institution (medical)

Jebkura valsts vai privāta vienība vai struktūra, vai ārstniecības vai zobārstniecības kabinets, kur veic klīnisko izpēti.

Any public or private entity or agency or medical or dental facility where clinical trials are conducted.

1.31. Iestādes uzraudzības padome (IUP)

1.31 Institutional review Board (IRB)

Neatkarīga institūcija, kuras sastāvā ir medicīnas un zinātnes darbinieki, kā arī ar zinātni nesaistītas personas, un kuras pienākums ir nodrošināt pētījumos iesaistīto cilvēku tiesību, drošības un labklājības aizsardzību un sabiedrības uzticību. To nodrošina, izskatot, apstiprinot un pārskatot pētījuma protokolu, protokola grozījumus, kā arī metodes un materiālus, ko izmanto, lai saņemtu un dokumentētu pētāmo personu informētu piekrišanu un citus dokumentus.

An independent body constituted of medical, scientific, and non-scientific members, whose responsibility is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial by, among other things, reviewing, approving, and providing continuing review of trial protocol and amendments and of the methods and material to be used in obtaining and documenting informed consent of the trial subjects.

1.32. Starpziņojums par klīnisko pētījumu / izpēti

1.32 Interim Clinical Trial / Study Report

Ziņojums par starpposma rezultātiem un to vērtējums. Tam par pamatu ir izpētes gaitā veiktā analīze.

A report of intermediate results and their evaluation based on analyses performed during the course of a trial.

1.33. Pētāmās zāles

1.33 Investigational Product

Aktīvās vielas vai placebo zāļu forma, ko vērtē vai izmanto atsaucēm klīniskā

A pharmaceutical form of an active ingredient or placebo being tested or

pētījumā, arī jau reģistrētas zāles, ja tās lieto vai komplektē (zāļu forma vai iesaiņojums) atšķirīgi no apstiprinātās zāļu formas vai lieto kādas iepriekš vēl neapstiprinātas indikācijas gadījumā, vai arī lai iegūtu papildinformāciju par jau apstiprinātu lietošanas veidu.

used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorization when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the approved form, or when used for an unapproved indication, or when used to gain further information about an approved use.

1.34. Pētnieks

Persona, kas atbildīga par klīniskās pētījuma norisi pētījuma vietā. Ja pētījuma vietā izpēti veic personu grupu, pētnieks ir atbildīgais grupas vadītājs un viņu var saukt arī par atbildīgo pētnieku. Attiecīgi sk. arī: "Pētnieka palīgs".

1.34 Investigator

A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator. See also Subinvestigator.

1.35. Pētnieks / iestāde

Pētnieks un / vai iestāde atbilstoši attiecīgām normatīvām prasībām.

1.35 Investigator / Institution

An expression meaning "the investigator and / or institution, where required by the applicable regulatory requirements".

1.36. Pētnieka brošūra

Apkopojums par pētāmāmo zāļu klīniskiem un preklīniskiem datiem, kas ir nozīmīgi zāļu izpētē ar cilvēkiem (sk. 7. nodaļu: "Pētnieka brošūra").

1.36 Investigator's Brochure

A compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) which is relevant to the study of the investigational product(s) in human subjects (see 7. Investigator's Brochure).

1.37. Likumīgais pārstāvis

Fiziska vai juridiska persona vai institūcija, kas atbilstoši spēkā esošai likumdošanai pilnvarota pētāmās personas vārdā piekrist tās dalībai klīniskā pētījumā.

1.37 Legally Acceptable Representative

An individual or juridical or other body authorized under applicable law to consent, on behalf of a subject, to the subject's participation in the clinical trial.

1.38. Monitorēšana

Klīniskā pētījuma norises pārraudzība un arī nodrošinājums, ka pētījumu veic, datus pieraksta un par tiem ziņo atbilstoši protokolam, darba standartprocedūrām (DSP), Labai klīniskai praksei (LKP) un attiecīgām normatīvām prasībām.

1.38 Monitoring

The act of overseeing the progress of a clinical trial, and of ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, Standard Operating Procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the

applicable regulatory requirement(s).

1.39. Monitorēšanas ziņojums

Monitora rakstveida ziņojums sponsoram, ko saskaņā ar sponsora darba standartprocedūru (DSP) sniedz pēc katra pētījumu centra apmeklējuma un / vai citas ar pētījumu saistītas sazināšanās.

1.39 Monitoring Report

A written report from the monitor to the sponsor after each site visit and / or other trial-related communication according to the sponsor's SOPs.

1.40. Daudzcentru pētījums

Klīniskais pētījums, kas noris atbilstoši vienam protokolam, bet vairāk nekā vienā pētījuma vietā, un tāpēc to veic vairāk nekā viens pētnieks.

1.40 Multicentre Trial

A clinical trial conducted according to a single protocol but at more than one site, and therefore, carried out by more than one investigator.

1.41. Preklīniskais pētījums

Biomedicīniski pētījumi, ko neveic ar cilvēkiem.

1.41 Nonclinical Study

Biomedical studies not performed on human subjects.

1.42. Atzinums (attiecībā uz Neatkarīgo ētikas komiteju)

Vērtējums un / vai ieteikums, ko sniedz Neatkarīgā ētikas komiteja (NĒK).

1.42 Opinion (in relation to Independent Ethics Committee)

The judgement and / or the advice provided by an Independent Ethics Committee (IEC).

1.43. Oriģināli medicīniskie pieraksti

Sk. Primārie dokumenti.

1.43. Original Medical Record

See Source Documents.

1.44. Protokols

Dokuments, kur izklāstīts pētījuma mērķis(-i), dizains, metodika, statistiskie apsvērumi un organizācija. Protokolā parasti ir izklāstīts pētījuma cēlonis un pamatojums, taču šī informācija var būt arī citos dokumentos, kas norādīti protokolā. SHK – LKP norādījumos termins “protokols” apzīmē protokolu un tā grozījumus.

1.44 Protocol

A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could be provided in other protocol referenced documents. Throughout the ICH GCP Guideline the term protocol refers to protocol and protocol amendments.

1.45. Protokola grozījums

Rakstveida dokuments par protokolā veiktajām pārmaiņām vai oficiāls protokola skaidrojums.

1.45 Protocol Amendment

A written description of a changes(s) to or formal clarification of a protocol.

1.46. Kvalitātes nodrošināšana (KN)

Visas plānotās un sistemātiskās darbības, kas ieviestas, lai nodrošinātu pētījuma norisi, datu iegūšanu, dokumentēšanu (pierakstus) un ziņojumus atbilstoši Labas klīniskās prakses (LKP) normām un attiecīgām normatīvām prasībām.

1.46 Quality Assurance (QA)

All those planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and the data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and the applicable regulatory requirement(s).

1.47. Kvalitātes kontrole (KK)

Darba metodes un pasākumi, kas veikti kvalitātes nodrošināšanas sistēmas ietvaros, lai pārlicinātos, vai ir ievērotas ar pētījumu saistīto darbību kvalitātes prasības.

1.47 Quality Control (QC)

The operational techniques and activities undertaken within the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled.

1.48. Randomizācija

Process, kurā pētāmās personas nejaušināti iedala ārstniecības vai kontroles grupās, lai mazinātu neobjektivitāti.

1.48 Randomization

The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.

1.49. Kompetentas institūcijas

Institūcijas, kam ir reglamentējošas tiesības. SHK – LKP norādījumos termins “kompetentas institūcijas” attiecas uz institūcijām, kas pārbauda iesniegtos klīniskos datus un veic inspekcijas (sk. 1.29.). Šīs iestādes reizēm sauc par kompetentām institūcijām.

1.49 Regulatory Authorities

Body having the power to regulate. In the ICH GCP guideline the expression Regulatory Authorities includes the authorities that review submitted clinical data and those that conduct inspections (see 1.29.). These bodies are sometimes referred to as competent authorities.

1.50. Nopietns nevēlams notikums (NNN) vai Nopietna nevēlama zāļu izraisīta blakne (Nopietna NZB)

Visi nevēlami medicīniski notikumi, kas neatkarīgi no zāļu devas:

- izraisa nāvi,
- apdraud dzīvību,
- rada nepieciešamību hospitalizēt pētāmo personu vai paildzina hospitalizācijas laiku
- rada paliekamus vai nopietnus veselības traucējumus / darbnespēju vai
- izraisa iedzimtus defektus / dzemdību

1.50 Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)

Any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death,
- is life – threatening,
- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability / incapacity, or
- is a congenital anomaly / birth defect

patoloģiju.

(Sk. SHK norādījumus par klīniskās drošības datu vadīšanu: Paātrināta ziņojuma definīcijas un standarti.)

(see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

1.51. Primārie dati

Visa informācija pierakstu oriģinālos un to apstiprinātās kopijās par klīniskā pētījuma atklājumiem, novērojumiem vai citām darbībām klīniskā pētījuma laikā, kas vajadzīgas, lai izsekotu un vērtētu pētījumu. Primārie dati ietverti primāros dokumentos (pierakstu oriģinālos un to apstiprinātās kopijās).

1.51 Source Data

All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies).

1.52. Primārie dokumenti

Dokumentu, datu un pierakstu oriģināli (piem., stacionāra slimnieka medicīniskā karte, citas medicīniskās kartes, laboratoriskie dati, darba pieraksti, pētāmo personu dienasgrāmatas un aptaujas lapas, medikamentu izsniegšanas pieraksti, automātisku iekārtu datu pieraksti, apstiprinātas kopijas vai noraksti, mikrokartotēkas, foto negatīvi, mikrofilmas vai magnētiskie datu nesēji, rentgenuzņēmumi, pētāmo personu lietas un pieraksti, kas glabājas klīniskajā pētījumā iesaistītā aptiekā, laboratorijās un medicīniski tehniskajās nodaļās).

1.52 Source Documents

Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial).

1.53. Sponsors

Persona, uzņēmēj sabiedrība, iestāde vai institūcija, kas uzņemas atbildību par klīniskā pētījuma sākšanu, vadīšanu un / vai finansēšanu.

1.53 Sponsor

An individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and / or financing of a clinical trial.

1.54. Sponsors pētnieks

Persona, kas viena pati vai kopā ar citiem sāk un vada klīnisko pētījumu un šās personas tiešā vadībā pētāmās zāles ievada vai izsniedz lietošanai pētāmai personai. Šis termins attiecas tikai uz fiziskām personām (t.i., tas neattiecas uz korporācijām vai aģentūrām). Sponsors pētnieks uzņemas gan sponsora, gan

1.54 Sponsor – Investigator

An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject. The term does not include any person other than an individual (e.g., it does not include a corporation or an

pētnieka pienākumus.

agency). The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator.

1.55. Darba standartprocedūra (DSP)

1.55 Standard Operating Procedures (SOPs)

Sīki izstrādātas, rakstveida instrukcijas, lai panāktu konkrētas darbības vienveidīgu veikšanu.

Detailed written instructions to achieve uniformity of the performance of a specific function.

1.56. Pētnieka palīgs

1.56 Subinvestigator

Jebkurš klīniskā pētījuma grupas dalībnieks, ko pētījuma vietā izvēlas un uzrauga pētnieks, lai veiktu svarīgas klīniskā pētījuma procedūras un / vai pieņemtu svarīgus ar pētījumu saistītus lēmumus (piem., līdzstrādnieki, rezidenti, stipendiāti). Attiecīgi sk. arī: "Pētnieks".

Any individual member of the clinical trial team designated and supervised by the investigator at a trial site to perform critical trial-related procedures and / or to make important trial-related decisions (e.g., associates, residents, research fellows). See also Investigator.

1.57. Persona / Pētāmā persona

1.57 Subject / Trial Subject

Persona, kas piedalās klīniskajā pētījumā un saņem pētāmās zāles vai ir kontrolgrupā.

An individual who participates in a clinical trial, either as a recipient of the investigational product(s) or as a control.

1.58. Pētāmās personas identifikācijas kods

1.58 Subject Identification Code

Atpazīšanas zīme, kas ir atšķirīga katrai pētāmāi personai un ko piešķir pētnieks, lai aizsargātu pētāmās personas identitāti, un to izmanto personas vārda vietā pētnieka ziņojumos par nevēlamiem notikumiem un / vai citiem ar pētījumu saistītiem datiem.

A unique identifier assigned by the investigator to each trial subject to protect the subject's identity and used in lieu of the subject's name when the investigator reports adverse events and / or other trial related data.

1.59. Pētījuma centrs

1.59 Trial Site

Vieta(-as), kur noris ar klīnisko izpēti saistītas darbības.

The location(s) where trial-related activities are actually conducted.

1.60. Neparedzēta nevēlama zāļu izraisīta blakne

1.60 Unexpected Adverse Drug Reaction

Zāļu izraisīta blakne, kas pēc savas iedabas vai smaguma pakāpes neatbilst esošai informācijai par zālēm (piem., pētnieka brošūrā – vēl neregistrētām pētāmām zālēm vai iepakojumam

An adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g., Investigator's Brochure for an unapproved investigational product or

pievienotajā informācijā pacientam / zāļu aprakstā – reģistrētām zālēm).

(Sk. SHK norādījumus par klīniskās drošības datu vadīšanu: Paātrināta ziņojuma definīcijas un standarti.)

package insert / summary of product characteristics for an approved product) (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

1.61. Neaizsargātas personas

Personas, kuru brīvprātīgu dalību klīniskajā pētījumā var pārmērīgi ietekmēt pamatoti vai nepamatoti apsvērumi par ieguvumu, kas saistīts ar piedalīšanos, vai augstāku amatpersonu represijas atteikšanās gadījumā. Šai kategorijā ietilpst hierarhiskas struktūras locekļi, piem., medicīnas, farmācijas, zobārstniecības studenti un studenti, kas strādā par medicīnas māsām, pakļautībā esoši slimnīcu un laboratoriju darbinieki, farmācijas darbinieki, karavīri un personas, kas atrodas apcietinājumā. Neaizsargātas personas ir arī pacienti ar neārstējamām slimībām, pansionātu iemītnieki, bezdarbnieki vai trūcīgi cilvēki, pacienti kritiskā stāvoklī, etnisko minoritāšu pārstāvji, bezpajumtnieki, kļaidoņi, bēgļi, nepilngadīgie un tie, kas paši nespēj dot piekrišanu.

1.61 Vulnerable Subjects

Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental, and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces, and persons kept in detention. Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors, and those incapable of giving consent.

1.62. Pētāmo personu labklājība

Klīniskos pētījumos iesaistīto cilvēku fiziska un garīga neaizskaramība.

1.62 Well-being (of the trial subjects)

The physical and mental integrity of the subjects participating in a clinical trial.

PAPILDINĀJUMS

1.63. Apstiprināta kopija

Oriģinālā ieraksta kopija (neatkarīgi no izmantotā datu formāta veida) ar apstiprinājumu (t.i., kopija ir datēta un parakstīta vai izveidota ar validēta procesa starpniecību), ka tā satur tādu pašu informāciju, tostarp kontekstu, saturu un struktūru aprakstošos datus, kā oriģinālais ieraksts.

ADDENDUM

1.63 Certified Copy

A copy (irrespective of the type of media used) of the original record that has been verified (i.e., by a dated signature or by generation through a validated process) to have the same information, including data that describe the context, content, and structure, as the original.

1.64. Monitorēšanas plāns

Dokuments, kurā aprakstīta pētījuma monitorēšanas stratēģija, metodes, atbildība un prasības.

1.64 Monitoring Plan

A document that describes the strategy, methods, responsibilities, and requirements for monitoring the trial.

1.65. Datorizēto sistēmu validācija

Process, ar kura palīdzību tiek noskaidrots un dokumentēts fakts, ka datorizētās sistēmas specifiskās prasības var tikt konsekventi izpildītas no sistēmas izveides līdz ekspluatācijas pārtraukšanai vai pārejai uz jaunu sistēmu. Pieeja validācijai jābalsta uz riska novērtējumu, kurā tiek ņemts vērā sistēmas paredzētais pielietojums un sistēmas potenciālā ietekme uz pētāmo personu aizsardzību un pētījumu rezultātu ticamību.

1.65 Validation of Computerized Systems

A process of establishing and documenting that the specified requirements of a computerized system can be consistently fulfilled from design until decommissioning of the system or transition to a new system. The approach to validation should be based on a risk assessment that takes into consideration the intended use of the system and the potential of the system to affect human subject protection and reliability of trial results.

**2. STARPTAUTISKĀS
HARMONIZĀCIJAS
KONFERENCES (SHK) LABAS
KLĪNISKĀS PRAKSES
PAMATPRINCIPI**

2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP

2.1. Klīniskie pētījumi veicami atbilstoši ētikas principiem, kas izriet no Helsinku deklarācijas norādījumiem un atbilst Labas klīniskās prakses normām un attiecīgām normatīvām prasībām.

2.1 Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).

2.2. Pirms zāļu klīniskā pētījuma jāvērtē gaidāmais ieguvums katrai atsevišķai pētāmai personai un sabiedrībai kopumā un paredzamais risks un neērtības, kam tiek pakļauta pētāmā persona. pētījums sākams un turpināms tikai tad, ja paredzamais ieguvums attaisno risku.

2.2 Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.

2.3. Pētāmo personu tiesību, drošības un labklājības nodrošināšana ir klīniskās izpētes pamatnosacījumi, un tiem jāprevalē pār zinātnes un sabiedrības interesēm.

2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.

2.4. Pieteiktais klīniskais pētījums

2.4 The available nonclinical and

jāpamato ar pietiekamu informāciju par pētāmām zālēm, kas iegūta iepriekšējos prekliniskos un klīniskos pētījumos.	clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.
2.5. Klīniskajām izpētēm jābūt zinātniski pamatotām, un tās jāapraksta skaidri formulētā, detalizētā protokolā.	2.5 Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.
2.6. Klīniskā pētījuma norisei pilnībā jāatbilst protokolam, par ko pozitīvu atzinumu sniegusi Neatkarīgā ētikas komiteja (NĒK) / Iestādes uzraudzības padome (IUP).	2.6 A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB) / independent ethics committee (IEC) approval / favourable opinion.
2.7. Kvalificēts ārsts vai zobārsts vienmēr ir atbildīgs par pētāmās personas medicīnisko aprūpi un visiem medicīniskiem lēmumiem, kas saistīti ar pētījuma norisi.	2.7 The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist.
2.8. Lai veiktu noteiktus uzdevumus, visām personām, kas veic klīnisko izpēti, jābūt ar atbilstošu izglītību, speciālu papildapmācību un pieredzi attiecīgajā nozarē.	2.8 Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).
2.9. No katras pētāmās personas, pirms tā tiek iesaistīta klīniskajā pētījumā, jāsaņem brīvprātīgi sniegta informēta piekrišana.	2.9 Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation.
2.10. Visi klīniskā pētījuma dati jādokumentē, jāapstrādā un jāglabā tā, lai būtu iespējama precīza datu ziņošana, vērtēšana un pārbaude.	2.10 All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.

PAPILDINĀJUMS

Šis princips attiecināms uz jebkuriem datiem, kas minēti šajās vadlīnijās neatkarīgi no izmantotā datu formāta veida.

2.11. Jānodrošina datu, kas dod iespēju identificēt pētāmās personas, konfidencialitāti, ievērojot īpašuma tiesību un konfidencialitātes likumus un attiecīgas normatīvas prasības.

ADDENDUM

This principle applies to all records referenced in this guideline, irrespective of the type of media used.

2.11 The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

2.12. Pētāmās zāles jāražo, tās jāglabā un darbības ar tām jāveic atbilstoši Labas ražošanas prakses (LRP) principiem. Tās jālieto atbilstoši apstiprinātajam protokolam.

2.13. Jāievieš pasākumu sistēma, kas nodrošinātu visu klīniskās izpētes aspektu kvalitāti.

2.12 Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable good manufacturing practice (GMP). They should be used in accordance with the approved protocol.

2.13 Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

PAPILDINĀJUMS

Šādām sistēmām jābūt vērstām uz klīnisko pētījumu aspektiem, kas ir būtiski pētāmo personu aizsardzības un pētījumu rezultātu ticamības nodrošināšanai.

ADDENDUM

Aspects of the trial that are essential to ensure human subject protection and reliability of trial results should be the focus of such systems.

3. IESTĀDES UZRAUDZĪBAS PADOME (IUP) / NEATKARĪGĀ ĒTIKAS KOMITEJA (NĒK)

3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD / INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB / IEC)

3.1. Atbildība

3.1 Responsibilities

3.1.1. IUP / NĒK jānodrošina pētāmās personas tiesības, drošība un labklājība. Īpaša uzmanība jāpievērš pētījumiem, kuros varētu būt iesaistītas neaizsargātas personas.

3.1.1 An IRB / IEC should safeguard the rights, safety, and well-being of all trial subjects. Special attention should be paid to trials that may include vulnerable subjects.

3.1.2. IUP / NĒK jāsaņem šāda dokumentācija:

- pētījuma protokoli / grozījumi,
- personas informētas piekrišanas veidlapas un to pārstrādātas redakcijas, ko pētnieks ierosina izmantot pētījumā,
- informācija par personu rekrutēšanu (piem., sludinājumi),
- rakstveida informācija, kas paredzēta pētāmai personai,
- pētnieka brošūra (PB),
- pieejamā informācija par lietošanas drošumu
- informācija par maksājumiem un kompensāciju, kas paredzēti pētāmai personai,
- pētnieka *curriculum vitae* un / vai cita dokumentācija, kas apliecina viņa kvalifikāciju,
- un visi citi dokumenti, kas

3.1.2 The IRB / IEC should obtain the following documents:

- trial protocol(s) / amendment(s),
- written informed consent form(s) and consent form updates that the investigator proposes for use in the trial,
- subject recruitment procedures (e.g. advertisements),
- written information to be provided to subjects,
- Investigator's Brochure (IB),
- available safety information,
- information about payments and compensation available to subjects,
- the investigator's current curriculum vitae and / or other documentation evidencing qualifications,
- and any other documents that the

nepieciešami IUP / NĒK, lai tā veiktu savas funkcijas.

IRB / IEC may need to fulfil its responsibilities.

IUP / NĒK attiecīgā periodā jāizskata plānotais klīniskais pētījums un jāinformē par savu viedokli rakstveidā, precīzi identificējot pētījumu, izskatīto dokumentāciju un datumus attiecībā par

The IRB / IEC should review a proposed clinical trial within a reasonable time and document its views in writing, clearly identifying the trial, the documents reviewed and the dates for the following:

- apstiprinājumu / atzinīgu vērtējumu,
- nepieciešamām korekcijām pirms tā apstiprinājuma / atzinīga vērtējuma,
- noliegumu / negatīvu vērtējumu un
- jebkura iepriekšēja apstiprinājuma / atzinīga vērtējuma atcelšanu / noraidīšanu.

- approval / favourable opinion;
- modifications required prior to its approval / favourable opinion;
- disapproval / negative opinion; and
- termination / suspension of any prior approval / favourable opinion.

3.1.3. IUP / NĒK jāvērtē paredzētā klīniskā pētījuma pētnieka kvalifikācija, izmantojot viņa *curriculum vitae* un / vai visu citu būtisku dokumentāciju, ko pieprasa IUP / NĒK.

3.1.3 The IRB / IEC should consider the qualifications of the investigator for the proposed trial, as documented by a current curriculum vitae and / or by any other relevant documentation the IRB / IEC requests.

3.1.4. Ikvienu klīnisko pētījumu, kas tiek veikts, IUP / NĒK jāpārskata attiecīgos laika intervālos, kas atkarīgi no riska pakāpes pētāmai personai, tomēr minētā pārskatīšana veicama ne retāk kā reizi gadā.

3.1.4 The IRB / IEC should conduct continuing review of each ongoing trial at intervals appropriate to the degree of risk to human subjects, but at least once per year.

3.1.5. IUP / NĒK ir tiesīga pieprasīt, lai pētāmai personai tiktu nodota arī papildinformācija, ne tikai tā, kas norādīta 4.8.10. punktā, ja IUP / NĒK šķiet, ka tas būtiski palielinātu personu tiesību, drošības un / vai labklājības aizsardzību.

3.1.5 The IRB / IEC may request more information than is outlined in paragraph 4.8.10. be given to subject when, in the judgement of the IRB / IEC, the additional information would add meaningfully to the protection of the rights, safety and / or well-being of the subjects.

3.1.6. Ja paredzēts veikt neterapeitisku pētījumu ar pētāmās personas likumīgā pārstāvja piekrišanu (sk. 4.8.12., 4.8.14), IUP / NĒK jāseko, lai paredzētais pētījuma protokols un / vai cita dokumentācija atbilstu ētikas normām un attiecīgām normatīvām prasībām, kas reglamentē noteiktu pētījuma veidu.

3.1.6 When a non-therapeutic trial is to be carried out with the consent of the subject's legally acceptable representative (see 4.8.12., 4.8.14.), the IRB / IEC should determine that the proposed protocol and / or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials.

3.1.7. Ja protokolā norādīts, ka iepriekš

3.1.7 Where the protocol indicates that

nav iespējams saņemt pētāmās personas vai personas likumīgā pārstāvja piekrišanu (sk. 4.8.15.), IUP / NĒK jāseko, lai paredzētais protokols un / vai cita dokumentācija atbilstu būtiskām ētikas normām un attiecīgām normatīvām prasībām, kas reglamentē noteiktu pētījuma veidu (piem., neatliekamās gadījumos).

prior consent of the trial subject or the subject's legally acceptable representative is not possible (see 4.8.15.), the IRB / IEC should determine that the proposed protocol and / or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials (i.e. in emergency situations).

3.1.8. IUP / NĒK jāizskata pētāmām personām veicamo maksājumu kārtība un apjoms, lai nodrošinātu, ka nav personu nevēlamas ietekmēšanas vai piespiešanas. Maksājumi pētāmai personai jāsadala proporcionāli, un tiem jābūt neatkarīgiem no tā, vai persona pētījumu pabeidz vai ne.

3.1.8 The IRB / IEC should review both the amount and method of payment to subjects to assure that neither presents problems of coercion or undue influence on the trial subjects. Payments to a subject should be prorated and not wholly contingent on completion of the trial by the subject.

3.1.9. IUP / NĒK jāseko, lai pētāmām personām paredzēto maksājumu apjoms, maksāšanas kārtība un biežums tiktu noteikti personu informētas piekrišanas veidlapā vai citos rakstveida dokumentos, kas paredzēti pētāmām personām. Maksājumu veids un sadalījums jāprecizē.

3.1.9 The IRB / IEC should ensure that information regarding payment to subjects, including the methods, amounts, and schedule of payment to trial subjects, is set forth in the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects. The way payment will be prorated should be specified.

3.2. Sastāvs, funkcijas un darbība

3.2 Composition, Functions and Operations

3.2.1. IUP / NĒK sastāvā jābūt atbilstošam locekļu skaitam, kuriem visiem ir nepieciešamā kvalifikācija un pieredze, lai izskatītu un vērtētu pētījuma zinātniskos, medicīniskos un ētikas aspektus. Tiek ieteikts, ka IUP / NĒK sastāvā jābūt:

- vismaz pieciem locekļiem,
- vismaz vienam loceklim, kura primārās intereses ir ar zinātni nesaistītā nozarē,
- vismaz vienam loceklim, kas ir neatkarīgs no institūcijas / pētījuma centra.

Tikai tie IUP / NĒK locekļi, kas ir neatkarīgi no pētnieka un sponsora, ir tiesīgi piedalīties balsojumā vai sniegt savu atzinumu par jautājumu, kas saistīts ar pētījumu.

3.2.1 IRB / IEC should consist of a reasonable number of members, who collectively have the qualifications and experience to review and evaluate the science, medical aspects, and ethics of the proposed trial. It is recommended that the IRB / IEC should include:

- At least five members.
- At least one member whose primary area of interest is in a nonscientific area.
- At least one member who is independent of the institution / trial site.

Only those IRB / IEC members who are independent of the investigator and the sponsor of the trial should vote / provide opinion on a trial-related matter.

Jāizveido saraksts par visiem IUP / NĒK locekļiem un viņu kvalifikāciju.	A list of IRB / IEC members and their qualifications should be maintained.
3.2.2. IUP / NĒK sava darbība jāveic atbilstoši rakstveida darba standartprocedūrām, rakstveidā jādokumentē ziņojumi par aktivitātēm un sēžu protokoli un darbībai jāatbilst Labas klīniskās prakses (LKP) normām un attiecīgām normatīvām prasībām.	3.2.2 The IRB / IEC should perform its functions according to written operating procedures, should maintain written records of its activities and minutes of its meetings, and should comply with GCP and with the applicable regulatory requirement(s).
3.2.3. IUP / NĒK lēmumi jāpieņem iepriekš izziņotās sēdēs, kurās piedalās vismaz locekļu kvorums, kāds noteikts rakstveida darba standartprocedūrās.	3.2.3 An IRB / IEC should make its decisions at announced meetings at which at least a quorum, as stipulated in its written operating procedures, is present.
3.2.4. Tikai tiem IUP / NĒK locekļiem, kas piedalās izskatīšanā un pārrunās, jāpiedalās balsojumā vai jāpauž savs viedoklis un / vai jāsniedz ieteikumi.	3.2.4 Only members who participate in the IRB / IEC review and discussion should vote / provide their opinion and / or advise.
3.2.5. Pētnieks var sniegt informāciju par jebkuru ar pētījumu saistītu aspektu, bet viņam nav tiesību piedalīties IUP / NĒK apspriedēs vai balsojumā / viedokļa paušanā.	3.2.5 The investigator may provide information on any aspect of the trial, but should not participate in the deliberations of the IRB / IEC or in the vote / opinion of the IRB / IEC.
3.2.6. IUP / NĒK var pieaicināt personas, kas ir kompetentas kādā īpašā jomā.	3.2.6. An IRB / IEC may invite nonmembers with expertise in special areas for assistance.

3.3. Procedūras

3.3 Procedures

IUP / NĒK jāizveido savas darbības principi, tie rakstveidā jādokumentē un attiecīgi jāievēro. Tajos jābūt ietvertiem šādiem aspektiem:	The IRB / IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include:
3.3.1. IUP / NĒK sastāvs (locekļu vārdi un kvalifikācija) un iestāde, kuras pakļautībā IUP / NĒK izveidota.	3.3.1 Determining its composition (names and qualifications of the members) and the authority under which it is established.
3.3.2. Sēžu kalendārs, locekļu informēšanas un sēžu vadīšanas kārtība.	3.3.2 Scheduling, notifying its member of, and conducting its meetings.
3.3.3. Klīnisko pētījumu izskatīšana pirms pētījuma sākšanas un turpmāk.	3.3.3 Conducting initial and continuing review of trials.
3.3.4. Turpmākās izskatīšanas biežuma	3.3.4 Determining the frequency of

noteikšana, ja tāda paredzēta.

continuing review, as appropriate.

3.3.5. Atbilstoši attiecīgo pārvaldes institūciju normām paātrināta izskatīšana un apstiprinājums / atzinīgs vērtējums par mazsvarīgām pārmaiņām jau notiekošu pētījumu sakarā, kuru veikšanai saņemts IUP / NĒK apstiprinājums / atzinīgs vērtējums.

3.3.5 Providing, according to the applicable regulatory requirements, expedited review and approval / favourable opinion of minor change(s) in ongoing trials that have the approval / favourable opinion of the IRB / IEC.

3.3.6. Precizējums, ka neviena pētāmā persona netiek iesaistīta klīniskajā pētījumā, pirms nav saņemts IUP / NĒK rakstveida apstiprinājums / atzinīgs vērtējums pētījuma veikšanai.

3.3.6 Specifying that no subject be admitted to a trial before the IRB / IEC issues its written approval / favourable opinion of the trial.

3.3.7. Precizējums, ka nekādas novirzes vai grozījumus protokolā nevar veikt bez IUP / NĒK rakstveida apstiprinājuma / atzinīga vērtējuma par atbilstošu grozījumu veikšanu, izņemot gadījumus, kad tie nepieciešami, lai izvairītos no tiešas pētāmās personas pakļaušanas riskam, vai ja pārmaiņām piemīt vienīgi loģistisks vai administratīvs raksturs (piem., monitora, tālruņa numura maiņa) (sk. 4.5.2.).

3.3.7 Specifying that no deviations from, or changes of, the protocol should be initiated without prior written IRB / IEC approval / favourable opinion of an appropriate amendment, except when necessary to eliminate immediate hazards to the subjects or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), telephone number(s)) (see 4.5.2).

3.3.8. Norādījums, ka pētniekam nekavējoties jāinformē IUP / NĒK par:

3.3.8 Specifying that the investigator should promptly report to the IRB / IEC:

- a) novirzēm un grozījumiem protokolā, lai izvairītos no tiešas pētāmās personas pakļaušanas riskam (sk. 3.3.7., 4.5.2.),
- b) pārmaiņām, kas palielina risku pētāmā personai un / vai būtiski ietekmē pētījuma veikšanu (sk. 4.10.2.),
- c) visām nevēlamām zāļu izraisītām blaknēm, kas ir nopietnas un neparedzētas,
- d) jaunu informāciju, kas var nevēlami ietekmēt pētāmās personas drošību vai klīniskā pētījuma norisi.

- a) Deviations from, or changes of, the protocol to eliminate immediate hazards to the trial subjects (see 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
- b) Changes increasing the risk to subjects and / or affecting significantly the conduct of the trial (see 4.10.2).
- c) All adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected.
- d) New information that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial.

3.3.9. Apliecinājums, ka IUP / NĒK nekavējoties rakstveidā informē pētnieku / institūciju par:

3.3.9 Ensuring that the IRB / IEC promptly notify in writing the investigator / institution concerning:

- a) pētījuma sakarā pieņemtiem lēmumiem / viedokļiem,
- b) pieņemto lēmumu / viedokļu

- a) Its trial-related decisions / opinions.
- b) The reasons for its decisions /

- | | |
|---|--|
| <p>pamatojumu,
c) kārtību, kādā pārsūdzami pieņemtie lēmumi / viedokļi.</p> | <p>opinions.
c) Procedures for appeal of its decisions / opinions.</p> |
|---|--|

3.4. Dokumenti

IUP / NĒK jāglabā visi būtiskie dokumenti (piem., rakstveida darba apraksti, IUP / NĒK locekļu saraksts, viņu profesiju un darbvietu saraksti, iesniegtie dokumenti, sēžu protokoli un korespondence) ne mazāk kā trīs gadus pēc klīniskā pētījuma pabeigšanas, un tie jānodod pēc pieprasījuma attiecīgo pārvaldes institūciju rīcībā.

Pētnieki, sponsors vai pārvaldes institūcijas var pieprasīt no IUP / NĒK rakstveida darba aprakstus un darbinieku sarakstus.

3.4 Records

The IRB / IEC should retain all relevant records (e.g., written procedures, membership lists, lists of occupations / affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings, and correspondence) for a period of at least 3 years after completion of the trial and make them available upon request from the regulatory authority(ies).

The IRB / IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists.

4. PĒTNIEKS

4.1. Pētnieka kvalifikācija un vienošanās

4.1.1. Lai, veicot klīnisko pētījumu, pētnieks varētu uzņemties atbildību, viņam jābūt atbilstoši izglītībai, jābūt apmācītam un ar pieredzi, jāatbilst attiecīgās normatīvās prasībās precizētai kvalifikācijai un jāapliecina sava kvalifikācija ar pašreizējo *curriculum vitae* un / vai citas sponsora, IUP / NĒK un / vai pārvaldes institūciju pieprasītās būtiskas dokumentācijas palīdzību.

4.1.2. Pētniekam pamatīgi jāzina pētāmo zāļu atbilstoša lietošana, kā tas aprakstīts protokolā, aktuālā pētnieka brošūrā, zāļu aprakstā un citos sponsora iesniegtos dokumentos.

4.1.3. Pētniekam jāpārzina un jāievēro LKP un attiecīgās normatīvās prasības.

4.1.4. Pētniekam / institūcijai jāļauj

4. INVESTIGATOR

4.1 Investigator's Qualifications and Agreements

4.1.1 The investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial, should meet all the qualifications specified by the applicable regulatory requirement(s), and should provide evidence of such qualifications through up-to-date curriculum vitae and / or other relevant documentation requested by the sponsor, the IRB / IEC, and / or the regulatory authority(ies).

4.1.2 The investigator should be thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational product(s), as described in the protocol, in the current Investigator's Brochure, in the product information and in other information sources provided by the sponsor.

4.1.3 The investigator should be aware of, and should comply with, GCP and the applicable regulatory requirements.

4.1.4 The investigator / institution

sponsoram veikt monitorēšanu un auditu un attiecīgām pārvaldes institūcijām - inspekciju.

should permit monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by the appropriate regulatory authority(ies).

4.1.5. Pētniekam jāizveido to attiecīgi kvalificēto personu saraksts, kuriem ir deleģēti ar klīnisko pētījumu saistīti svarīgi uzdevumi.

4.1.5 The investigator should maintain a list of appropriately qualified persons to whom the investigator has delegated significant trial-related duties.

4.2. Atbilstoši resursi

4.2 Adequate resources

4.2.1. Pētniekam jāspēj uzskatāmi parādīt (piem., balstoties uz retrospektīviem datiem) piemērotu pētāmo personu rekrutēšanas iespējas iepriekš noteiktā personu rekrutēšanas perioda laikā.

4.2.1 The investigator should be able to demonstrate (e.g., based on retrospective data) a potential for recruiting the required number of suitable subjects within the agreed recruitment period.

4.2.2. Pētniekam jābūt pietiekami daudz laika, lai klīnisko pētījumu veiktu pareizi un to pabeigtu iepriekš noteiktā laikā.

4.2.2 The investigator should have sufficient time to properly conduct and complete the trial within the agreed trial period.

4.2.3. Lai varētu droši un pareizi veikt klīnisko pētījumu, pētnieka rīcībā jābūt pietiekamam skaitam kvalificētu darbinieku un atbilstošam aprīkojumam visā paredzētajā pētījuma periodā.

4.2.3 The investigator should have available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct of the trial properly and safety.

4.2.4. Pētniekam jāgarantē, lai visi pētījumā iesaistītie darbinieki būtu informēti par protokolu, pētāmām zālēm un saviem ar klīnisko pētījumu saistītajiem pienākumiem un funkcijām.

4.2.4 The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.

PAPILDINĀJUMS

ADDENDUM

4.2.5. Pētnieks ir atbildīgs par uzraudzības nodrošināšanu jebkurai personai vai pusei, kurai pētnieks deleģē ar pētījumu saistītus pienākumus un funkcijas, kas veicami pētījuma centrā.

4.2.5 The investigator is responsible for supervising any individual or party to whom the investigator delegates trial-related duties and functions conducted at the trial site.

4.2.6. Ja pētnieks/iestāde slēdz līgumu ar kādu personu vai pusi par ar pētījumu saistītu pienākumu vai funkciju veikšanu, pētniekam/iestādei jānodrošina, ka šī persona vai puse ir kvalificēta veikt attiecīgos ar pētījumu saistītos pienākumus un funkcijas, un jāīsteno

4.2.6 If the investigator/institution retains the services of any individual or party to perform trial-related duties and functions, the investigator/institution should ensure this individual or party is qualified to perform those trial-related duties and functions and should

pasākumi, lai nodrošinātu veikto ar pētījumu saistīto pienākumu un funkciju un jebkuru iegūto datu integritāti.

implement procedures to ensure the integrity of the trial-related duties and functions performed and any data generated.

4.3. Pētāmo personu medicīniskā aprūpe

4.3 Medical care of Trial Subjects

4.3.1. Kvalificēts ārsts (vai attiecīgi zobārsts), kas ir pētnieks vai pētnieka palīgs, ir atbildīgs par visiem ar pētījumu saistītajiem medicīniskās dabas (vai ar zobārstniecību saistītiem) lēmumiem.

4.3.1 A qualified physician (or dentist, when appropriate), who is an investigator or a sub-investigator for the trial, should be responsible for all trial-related medical (or dental) decisions.

4.3.2. Laikā, kamēr pētāmā persona piedalās pētījumā, pētniekam / institūcijai jāgarantē, ka pētāmai personai tiek veikta atbilstoša medicīniskā aprūpe, kas saistīta ar visiem nevēlamiem notikumiem klīniskā pētījumā, un arī laboratorisko rādītāju noteikšana. Pētniekam / institūcijai jāinformē pētāmā persona, ja konstatētas kādas slimības, kuru gadījumā nepieciešama medicīniskā aprūpe.

4.3.2 During and following a subject's participation in a trial, the investigator / institution should ensure that adequate medical care is provided to a subject for any adverse events, including clinically significant laboratory values, related to the trial. The investigator / institution should inform a subject when medical care is needed for intercurrent illness(es) of which the investigator becomes aware.

4.3.3. Tiek ieteikts, lai pētnieks informētu ģimenes ārstu par pētāmās personas piedalīšanos klīniskā pētījumā, ja pētāmai personai ir ģimenes ārsts un tā šādu informēšanu atzīst.

4.3.3 It is recommended that the investigator inform the subject's primary physician about the subject's participation in the trial if the subject has a primary physician and if the subject agrees to the primary physician being informed.

4.3.4. Lai gan pētāmai personai nav jāsniedz paskaidrojumi, tā priekšlaikus pārtrauc savu līdzdalību klīniskajā pētījumā, pētniekam pēc iespējas jācenšas noskaidrot iemeslus, tai pašā laikā pilnībā respektējot personas tiesības.

4.3.4 Although a subject is not obliged to give his / her reason(s) for withdrawing prematurely from a trial, the investigator should make a reasonable effort to ascertain the reason(s), while fully respecting the subject's rights.

4.4. Sadarbība ar IUP / NĒK

4.4 Communication with IRB / IEC

4.4.1. Pirms klīniskā pētījuma sākšanas pētnieka / institūcijas rīcībā jābūt datētam un apstiprinātam IUP / NĒK apstiprinājumam / atzinīgam vērtējumam par pētījuma protokolu, pacienta rakstveida informētas piekrišanas veidlapu un tās pārstrādātām redakcijām, par

4.4.1 Before initiating a trial, the investigator / institution should have written and dated approval / favourable opinion from the IRB / IEC for the trial protocol, written informed consent form, consent form updates, subject recruitment procedures (e.g.,

personu rekrutēšanas procedūru (piem., sludinājumiem) un citu rakstveida informāciju, kas paredzēta pētāmai personai.

4.4.2. Bez citiem pētnieka / institūcijas rakstveida dokumentiem, kas iesniedzami IUP / NĒK, pētniekam / institūcijai jāiesniedz IUP / NĒK arī pētnieka brošūras aktuāls redakcijas eksemplārs. Ja pētījuma laikā pētnieka brošūrā tiek veikti grozījumi, pētniekam / institūcijai jāiesniedz IUP / NĒK arī mainītās pētnieka brošūras redakcijas kopija.

4.4.3. Pētījuma laikā pētniekam / institūcijai jāiesniedz IUP / NĒK visa izskatāmā dokumentācija.

4.5. Protokola ievērošana

4.5.1. Pētniekam / institūcijai klīnisko pētījumu jāveic atbilstoši protokolam, kas saskaņots ar sponsoru un vajadzības gadījumā arī ar attiecīgām pārvaldes institūcijām un kam apstiprinājumu / atzinīgu vērtējumu devusi IUP / NĒK. Lai apstiprinātu vienošanos, pētniekam / institūcijai, un arī sponsoram jāparaksta pētījuma protokols vai alternatīvs dokuments.

4.5.2. Pētnieks nedrīkst veikt nekādas novirzes no protokola vai pārmaiņas, ja tās nav saskaņotas ar sponsoru, un pirms nav veikta paredzamo grozījumu izskatīšana un saņemts dokumentēts IUP / NĒK apstiprinājums / atzinīgs vērtējums, izņemot gadījumus, ja tas nepieciešams, lai novērstu tūlītēju risku pētāmai personai, vai labojumiem piemīt vienīgi loģistisks vai administratīvs raksturs (piem., monitora vai tālruņa numura maiņa).

4.5.3. Pētniekam vai pētnieka noteiktai personai jādokumentē un jāpaskaidro jebkura novirze no apstiprinātā protokola.

advertisements), and any other written information to be provided to subjects.

4.4.2 As part of the investigator's / institution's written application to the IRB / IEC, the investigator / institution should provide the IRB / IEC with a current copy of the Investigator's Brochure. If the Investigator's Brochure is updated during the trial, the investigator / institution should supply a copy of the updated Investigator's Brochure to the IRB / IEC.

4.4.3 During the trial the investigator / institution should provide to the IRB / IEC all documents subject to review.

4.5 Compliance with Protocol

4.5.1 The investigator / institution should conduct the trial in compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies) and which was given approval / favourable opinion by the IRB / IEC. The investigator / institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm agreement.

4.5.2 The investigator should not implement any deviation from, or changes of the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval / favourable opinion from the IRB / IEC of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects, or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change in monitor(s), change of telephone number(s)).

4.5.3 The investigator, or person designated by the investigator, should document and explain any deviation from the approved protocol.

4.5.4. Lai novērstu tūlītēju risku pētāmai personai, pētnieks var novirzīties no protokola vai veikt tajā pārmaiņas bez iepriekšēja IUP / NĒK apstiprinājuma / atzinīga vērtējuma saņemšanas. Veiktās protokola novirzes vai pārmaiņas un to pamatojums un, ja nepieciešams, arī ierosinātie protokola grozījumi pēc iespējas ātrāk jāiesniedz:

- a) IUP / NĒK izskatīšanai un apstiprinājuma / atzinīga vērtējuma saņemšanai,
- b) sponsoram saskaņošanai un, ja nepieciešams,
- c) attiecīgām pārvaldes institūcijām.

4.6. Pētāmās zāles

4.6.1. Pētījuma centrā par pētāmo zāļu uzskaiti ir atbildīgs pētnieks / institūcija.

4.6.2. Ja tas pieļaujams vai nepieciešams, pētnieks / institūcija drīkst / ir pienākums daļēji vai pilnībā deleģēt savus pienākumus attiecībā uz pētāmo zāļu uzskaiti pētījuma centrā attiecīgajam farmaceitam vai citai personai, kas darbojas pētnieka / institūcijas pārraudzībā.

4.6.3. Pētniekam / institūcijai un / vai farmaceitam vai citai piemērotai personai, ko noteicis pētnieks / institūcija, jādokumentē zāļu piegāde pētījuma centram, pētāmo zāļu uzskaitē pētījuma centrā, zāļu, ko lietojusi katra pētāmā persona, uzskaitē un neizlietoto zāļu atpakaļatdošana sponsoram vai alternatīvai institūcijai. Šais dokumentos jānorāda datumi, daudzums, zāļu partijas / sērijas numuri, derīguma termiņa beigas (ja noteikts) un pētāmām personām un pētāmām zālēm piešķirtie identifikācijas kodu numuri. Pētniekiem jābūt pierakstiem, kur atbilstoši dokumentēts, ka pētāmām personām tika ordinētas devas,

4.5.4 The investigator may implement a deviation from, or a change of, the protocol to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects without prior IRB / IEC approval / favourable opinion. As soon as possible, the implemented deviation or change, the reasons for it, and, if appropriate, the proposed protocol amendment(s) should be submitted:

- a) to the IRB / IEC for review and approval / favourable opinion,
- b) to the sponsor for agreement and, if required,
- c) to the regulatory authority(ies).

4.6 Investigational Product(s)

4.6.1 Responsibility for investigational product(s) accountability at the trial site(s) rests with the investigator / institution.

4.6.2 Where allowed / required, the investigator / institution may / should assign some or all of the investigator's / institution's duties for investigational product(s) accountability at the trial site(s) to an appropriate pharmacist or another appropriate individual who is under the supervision of the investigator / institution.

4.6.3 The investigator / institution and / or a pharmacist or other appropriate individual, who is designated by the investigator / institution, should maintain records of the product's delivery to the trial site, the inventory at the site, the use by each subject, and the return to the sponsor or alternative disposition of unused product(s). These records should include dates, quantities, batch / serial numbers, expiration dates (if applicable), and the unique code numbers assigned to the investigational product(s) and trial subjects. Investigators should maintain records that document adequately that the

kas atbilst protokolam, un pētāmo zāļu daudzumam pierakstos jāatbilst kopējam daudzumam, kas saņemts no sponsora.

subjects were provided the doses specified by the protocol and reconcile all investigational product(s) received from the sponsor.

4.6.4. Pētāmās zāles jāglabā atbilstoši sponsora norādījumiem (sk. 5.13. un 5.14.3.) un attiecīgām normatīvām prasībām.

4.6.4 The investigational product(s) should be stored as specified by the sponsor (see 5.13.2. and 5.14.3.) and in accordance with applicable regulatory requirement(s).

4.6.5. Pētniekam jāgarantē, ka pētāmās zāles tiek lietotas tikai atbilstoši apstiprinātam protokolam.

4.6.5 The investigator should ensure that the investigational product(s) are used only in accordance with the approved protocol.

4.6.6. Pētniekam vai pētnieka / institūcijas noteiktai personai katrai pētāmai personai jāizskaidro pētāmo zāļu pareiza lietošanas kārtība un klīniskā pētījuma attiecīgos intervālos regulāri jāseko, vai katra pētāmā persona pareizi izpilda instrukcijas.

4.6.6 The investigator, or a person designated by the investigator / institution, should explain the correct use of the investigational product(s) to each subject and should check, at intervals appropriate for the trial, that each subject is following the instructions properly.

4.7. Nejaušības nodrošināšanas procedūra un atkodēšana

4.7 Randomization Procedures and Unblinding

Pētniekam jāievēro klīniskā pētījuma nejaušības nodrošināšanas procedūra, ja tāda noteikta, un jāgarantē, ka atkodēšana notiek tikai atbilstoši protokolam. Ja pētījums ir maskēts, pētniekam nekavējoties jādokumentē un jāpaskaidro sponoram jebkurš priekšlaicīgas atkodēšanas gadījums (piem., nejauša atkodēšana, atkodēšana nopietna nevēlama notikuma dēļ, kas radies pēc pētāmo zāļu lietošanas).

The investigator should follow the trial's randomization procedures, if any, and should ensure that the code is broken only in accordance with the protocol. If the trial is blinded, the investigator should promptly document and explain to the sponsor any premature unblinding (e.g., accidental unblinding, unblinding due to a serious adverse event) of the investigational product(s).

4.8. Pētāmās personas informēta piekrišana

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

4.8.1. Saņemot un dokumentējot informētu piekrišanu, pētniekam jārikojas atbilstoši attiecīgām normatīvām prasībām, jāievēro LKP normas un ētikas principi, kas definēti Helsinku deklarācijā. Pirms klīniskā pētījuma sākšanas pētnieka rīcībā jābūt IUP / NĒK rakstveida apstiprinājumam / atzinīgam vērtējumam

4.8.1 In obtaining and documenting informed consent, the investigator should comply with the applicable regulatory requirement(s), and should adhere to GCP and to the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki. Prior to the beginning of the trial, the investigator

par rakstisku informētas piekrišanas veidlapu un jebkuru citu rakstveida informāciju, kas paredzēta pētāmai personai.

should have the IRB / IEC's written approval / favourable opinion of the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects.

4.8.2. Informētas piekrišanas veidlapa, kā arī visa cita rakstveida informācija, kas paredzēta pētāmai personai, jāpārstrādā, kad tiek iegūta jauna svarīga informācija, kas var būt būtiska personas piekrišanai. Par visām pārstrādātām informētas piekrišanas veidlapām un visu rakstveida informāciju, kas paredzēta pētāmai personai, pirms tiek sākta to lietošana, jāsaņem IUP / NĒK apstiprinājums / atzinīgs vērtējums. Persona vai tās likumīgais pārstāvis laikus jāinformē, ja tiek iegūta jauna informācija, kas varētu būt būtiska personas piekrišanai turpināt piedalīties klīniskajā pētījumā. Šādas informācijas paziņošana jādokumentē.

4.8.2 The written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should be revised whenever important new information become available that may be relevant to the subject's consent. Any revised written informed consent form, and written information should receive the IRB / IEC's approval / favourable opinion in advance of use. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed in a timely manner if new information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial. The communication of this information should be documented.

4.8.3. Ne pētniekam, ne arī pētījumā iesaistītajam personālam nav tiesību pētāmai personai piespiest vai uzstājīgi uzspiest piedalīties, vai turpināt līdzdalību klīniskajā pētījumā.

4.8.3 Neither the investigator, nor the trial staff, should coerce or unduly influence a subject to participate or to continue to participate in a trial.

4.8.4. Nekāda ar pētījumu saistītā mutvārdu un rakstveida informācija, arī informētas piekrišanas veidlapa, nedrīkst ietvert formulējumus, kas pētāmai personai vai tās likumīgajam pārstāvim ir nesaprotami un kas var būt par iemeslu, lai apšaubītu viņu juridiskās tiesības vai neatbilstu tām, vai arī atbrīvotu pētnieku, organizāciju, sponsoru vai to pārstāvjus no atbildības par nolaidību.

4.8.4 None of the oral and written information concerning the trial, including the written informed consent form, should contain any language that causes the subject or the subject's legally acceptable representative to waive or to appear to waive any legal rights, or that releases or appears to release the investigator, the institution, the sponsor, or their agents from liability for negligence.

4.8.5. Pētnieka vai viņa noteiktas personas pienākums ir pilnībā informēt personu vai, ja prona pati nav spējīga dot piekrišanu, tās likumīgo pārstāvi par visiem pētījuma aspektiem, arī rakstveida informāciju un IUP / NĒK sniegto apstiprinājumu / atzinīgu vērtējumu.

4.8.5 The investigator, or a person designated by the investigator, should fully inform the subject or, if the subject is unable to provide informed consent, the subject's legally acceptable representative, of all pertinent aspects of the trial including the written information and approval / favourable

opinion by the IRB / IEC.

4.8.6. Valodai, kas izmantota ar pētījumu saistītajā mutvārdu un rakstveida informācijā, arī informētas piekrišanas veidlapā, jābūt saprotamai pētāmai personai vai tās likumīgajam pārstāvim un neatkarīgajam pieaicinātajam, ja tāds noteikts, un tai nevajadzētu saturēt specifiskus formulējumus.

4.8.6 The language used in the oral and written information about the trial, including the written informed consent form, should be as non-technical as practical and should be understandable to the subject or the subject's legally acceptable representative and the impartial witness, where applicable.

4.8.7. Pirms informētas piekrišanas iegūšanas pētniekam vai viņa noteiktai personai jāļauj pētāmai personai vai tās likumīgajam pārstāvim pietiekami ilgā laikā iepazīties ar pētījuma detaļām un pieņemt lēmumu piedalīties vai nepiedalīties klīniskajā pētījumā. Ir vispusīgi jāatbild uz visiem jautājumiem par klīnisko pētījumu, kas radušies personai vai tās likumīgajam pārstāvim.

4.8.7 Before informed consent may be obtained, the investigator, or a person designated by the investigator, should provide the subject or the subject's legally acceptable representative ample time and opportunity to inquire about details of the trial and to decide whether or not to participate in the trial. All questions about the trial should be answered to the satisfaction of the subject or the subject's legally acceptable representative.

4.8.8. Pirms persona sāk dalību klīniskajā pētījumā, persona vai tās likumīgais pārstāvis, kā arī persona, kas vadīja informētas piekrišanas sarunu, personiski paraksta un datē rakstveidā noformēto informētas piekrišanas veidlapu.

4.8.8 Prior to a subject's participation in the trial, the written informed consent form should be signed and personally dated by the subject or by the subject's legally acceptable representative, and by the person who conducted the informed consent discussion.

4.8.9. Ja pētāmā persona vai tās likumīgais pārstāvis nav spējīgs lasīt, neatkarīgam lieciniekam jāpiedalās visā diskusijas par informētu piekrišanu laikā. Pēc tam, kad rakstveida informētas piekrišanas veidlapa un visa cita rakstveida informācija, kas paredzēta pētāmai personai, nolasīta priekšā un izskaidrota pētāmai personai un tās likumīgam pārstāvim, un pēc tam, kad persona vai tās likumīgais pārstāvis mutvārdos devis piekrišanu piedalīties klīniskajā pētījumā un, ja iespējams, personiski parakstījis un datējis veidlapu, lieciniekam personiski jāparaksta un jādatē piekrišanas veidlapa. Parakstot informētas piekrišanas veidlapu, liecinieks apliecina, ka šī un cita rakstveida informācija tika precīzi izskaidrota personai un tās likumīgajam pārstāvim un

4.8.9 If a subject is unable to read or if a legally acceptable representative is unable to read, an impartial witness should be present during the entire informed consent discussion. After the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, is read and explained to the subject or the subject's legally acceptable representative, and after the subject or the subject's legally acceptable representative has orally consented to the subject's participation in the trial and, if capable of doing so, has signed and personally dated the informed consent form, the witness should sign and personally date the consent form. By signing the consent form, the witness attests that the

viņi to acīmredzami sapratuši, ka persona vai personas likumīgais pārstāvis labprātīgi devis piekrišanu līdzdalībai klīniskajā pētījumā.

information in the consent form and any other written information was accurately explained to, and apparently understood by, the subject or the subject's legally acceptable representative, and that informed consent was freely given by the subject or the subject's legally acceptable representative.

4.8.10. Gan informētas piekrišanas iegūšanas diskusijā, gan informētas piekrišanas rakstveida veidlapā un visā citā rakstveida informācijā, kas paredzēta pētāmai personai, jābūt izskaidrotai šādi informācijai:

4.8.10 Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should include explanations of the following:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> a) ka klīniskais pētījums ir pētniecības darbs, b) klīniskā pētījuma mērķis, c) ārstēšana klīniskā pētījuma laikā un iespējamība nejaušam iedalījumam noteiktā ārstniecības grupā, d) klīniskā pētījuma procedūras, kas jāievēro, arī visas invazīvās procedūras, e) pētāmās personas pienākumi, f) klīniskā pētījuma eksperimentālie aspekti, g) iespējamais paredzamais risks vai neērtības pētāmai personai un, ja tas attiecināms uz konkrēto gadījumu, embrijam, auglim vai ar zīdāmam bērnam, h) paredzamais gaidāmais ieguvums. Ja klīniskais ieguvums pētāmai personai nav paredzams, pētāmai personai par to jābūt informētai, i) alternatīvas procedūras vai ārstēšanas metodes, kas var būt iespējamās (pieejamās) pētāmai personai, un to būtiskais potenciālais ieguvums un risks, j) kompensācija un / vai ārstēšana, kas pieejama pētāmai personai, ja rodas kaitējums veselībai, kas saistīts ar klīnisko pētījumu, k) Pētāmai personai paredzētais iepriekš proporcionāli sadalītais maksājums par piedalīšanos pētījumā (ja tāds paredzēts), l) paredzamie pētāmās personas | <ul style="list-style-type: none"> a) That the trial involves research. b) The purpose of the trial. c) The trial treatment(s) and the probability for random assignment to each treatment. d) The trial procedures to be followed, including all invasive procedures. e) The subject's responsibilities. f) Those aspects of the trial that are experimental. g) The reasonably foreseeable risks or inconveniences to the subject and, when applicable, to an embryo, fetus, or nursing infant. h) The reasonably expected benefits. When there is no intended clinical benefit to the subject, the subject should be made aware of this. i) The alternative procedure(s) or course(s) of treatment that may be available to the subject, and their important potential benefits and risks. j) The compensation and / or treatment available to the subject in the event of trial-related injury. k) The anticipated prorated payment, if any, to the subject for participating in the trial. l) The anticipated expenses, if any, to |
|--|---|

- izdevumi, kas saistīti ar piedalīšanos pētījumā (ja tādi paredzēti),
- m) apliecinājums, ka pētāmās personas piedalīšanās klīniskajā pētījumā ir brīvprātīga un tā tiesīga jebkurā brīdī atsaukt vai pārtraukt savu līdzdalību klīniskajā pētījumā, un tam nebūs nekādu negatīvu seku vai tas nekādā veidā neietekmēs esošās pētāmās personas tiesības,
- n) apliecinājums, ka monitoriem, auditoriem, IUP / NĒK un pārvaldes institūcijām, nepārkāpjot pētāmās personas datu konfidencialitātes tiesības, netiks liegta pieeja pētāmās personas medicīnisko dokumentu oriģināliem, lai veiktu klīniskā pētījuma procedūru un / vai datu pārbaudi atbilstoši attiecīgiem pastāvošiem likumiem un noteikumiem, un arī ka pētāmā persona vai tās likumīgais pārstāvis devis attiecīgu atļauju, parakstot informētas piekrišanas veidlapu,
- o) apliecinājums, ka dati, kas ļauj identificēt pētāmo personu, tiks glabāti slepenībā atbilstoši attiecīgiem pastāvošiem likumiem un normām un nebūs publiski pieejami. Ja klīniskā pētījuma rezultāti tiek publicēti, pētāmās personas identitāte netiek izpausta,
- p) apliecinājums, ka pētāmā persona vai tās likumīgais pārstāvis tiks laikus informēts, ja kļūs zināma jebkāda informācija, kas varētu būt būtiska, lai pētāmā persona arī turpmāk piekristu piedalīties klīniskajā pētījumā,
- q) kontaktpersonas, kas var sniegt pētāmai personai papildinformāciju par klīnisko pētījumu un pētāmās personas tiesībām un ar ko var kontaktēties, ja radies kaitējums veselībai, kas saistīts ar klīnisko pētījumu,
- r) paredzamie apstākļi / iemesli, kuru dēļ personas līdzdalība pētījumā var tikt pārtraukta,
- s) paredzamais ilgums personas
- the subject for participating in the trial.
- m) That the subject's participation in the trial is voluntary and that the subject may refuse to participate or withdraw from the trial, at any time, without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled.
- n) That the monitor(s), the auditor(s), the IRB / IEC, and the regulatory authority(ies) will be granted direct access to the subject's original medical records for verification of clinical trial procedures and / or data, without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable laws and regulations and that, by signing a written informed consent form, the subject or the subject's legally acceptable representative is authorizing such access.
- o) That records identifying the subject will be kept confidential and, to the extent permitted by the applicable laws and / or regulations, will not be made publicly available. If the results of the trial are published, the subject's identity will remain confidential.
- p) That the subject or the subject's legally acceptable representative will be informed in a timely manner if information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial.
- q) The person(s) to contact for further information regarding the trial and the rights of trial subjects, and whom to contact in the event of trial-related injury.
- r) The foreseeable circumstances and / or reasons under which the subject's participation in the trial may be terminated.
- s) The expected duration of the

līdzdalībai pētījumā,	subject's participation in the trial.
t) klīniskā pētījumā iesaistīto personu aptuvenais skaits.	t) The approximate number of subjects involved in the trial.
4.8.11. Pirms pētāmā persona sāk līdzdalību pētījumā, tai vai tās likumīgajam pārstāvim jāsaņem parakstīts un datēts pētāmās personas informētas piekrišanas veidlapas eksemplārs, kā arī jebkura cita rakstveida informācija, kas paredzēta pētāmai personai. Laikā, kamēr pētāmā persona piedalās pētījumā, pētāmai personai vai tās likumīgajam pārstāvim jāsaņem parakstīts un datēts pētāmai personai paredzēts koriģētas informētas piekrišanas veidlapas eksemplārs un citas rakstveida informācijas grozījumu eksemplārs.	4.8.11 Prior to participation in the trial, the subject or the subject's legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated written informed consent form and any other written information provided to the subjects. During a subject's participation in the trial, the subject or the subject's legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated consent form updates and copy of any amendments to the written information provided to subjects.
4.8.12. Ja klīniskajā pētījumā (terapeitiskā vai neterapeitiskā) piedalās pētāmās personas, ko pētījumā var iesaistīt tikai ar likumīgā pārstāvja piekrišanu (piem., nepilngadīgie vai pacienti ar smagiem psihiskiem traucējumiem), pētāmā persona iespēju robežās jāinformē par klīnisko pētījumu un, ja tas iespējams, pētāmai personai personiski jāparaksta un jādatē informētas piekrišanas veidlapa.	4.8.12 When a clinical trial (therapeutic or non-therapeutic) includes subjects who can only be enrolled in the trial with the consent of the subject's legally acceptable representative (e.g., minors, or patients with severe dementia), the subject should be informed about the trial to the extent compatible with the subject's understanding and, if capable, the subject should sign and personally date the written informed consent.
4.8.13. Izņemot gadījumus, kas minēti 4.8.14. punktā, neterapeitiskus pētījumus (piem., klīniskos pētījumus, kad pētāmā persona no tā negūst ārstniecisku labumu), var veikt tikai ar tādām pētāmām personām, kas personiski apliecina savu piekrišanu un paraksta informētas piekrišanas veidlapu.	4.8.13 Except as described in 4.8.14, a non-therapeutic trial (i.e. a trial in which there is no anticipated direct clinical benefit to the subject), should be conducted in subjects who personally give consent and who sign and date the written informed consent form.
4.8.14. Neterapeitiskus pētījumus var veikt ar pētāmās personas likumīgā pārstāvja piekrišanu, ja ir šādi nosacījumi:	4.8.14 Non-therapeutic trials may be conducted in subjects with consent of a legally acceptable representative provided the following conditions are fulfilled:
a) klīniskā pētījuma mērķus nevar sasniegt, ja pētījumu veic ar pētāmām personām, kas pašas var dot piekrišanu līdzdalībai pētījumā,	a) The objectives of the trial can not be met by means of a trial in subjects who can give informed consent personally.
b) paredzamais risks pētāmām personām ir mazs,	b) The foreseeable risks to the subjects are low.

- | | |
|---|---|
| <p>c) nevēlama ietekme uz pētāmo personu labklājību maksimāli mazināta un ir maza,</p> <p>d) pētījums nav aizliegts ar likumu,</p> <p>e) lai šādas pētāmās personas iesaistītu pētījumā, IUP / NĒK apstiprinājums / atzinīgs vērtējums tiek prasīts īpaši, un šis aspekts tiek ietverts rakstveida apstiprinājumā / atzinīgā vērtējumā.</p> | <p>c) The negative impact on the subject's well-being is minimized and low.</p> <p>d) The trial is not prohibited by law.</p> <p>e) The approval / favourable opinion of the IRB / IEC is expressly sought on the inclusion of such subjects, and the written approval / favourable opinion covers this aspect.</p> |
|---|---|

Šāda veida pētījumi jāveic ar pacientiem, kuru slimība un stāvoklis atbilst pētāmo zāļu indikācijām, izņemot attaisnotus izņēmumus. Šādos klīniskos pētījumos pētāmo personu uzraudzība jāveic īpaši uzmanīgi un to līdzdalība pētījumā jāpārtrauc, ja pētījums ir pārāk apgrūtināošs.

Such trials, unless an exception is justified, should be conducted in patients having a disease or condition for which the investigational product is intended. Subjects in these trials should be particularly closely monitored and should be withdrawn if they appear to be unduly distressed.

4.8.15. Ārkārtas gadījumos, kad nav iespējams saņemt pētāmās personas iepriekšēju piekrišanu, to pieprasa no pētāmās personas likumīgā pārstāvja, ja tāds personai ir. Ja nav iespējams saņemt pētāmās personas iepriekšēju piekrišanu un pētāmās personas likumīgais pārstāvis nav pieejams, lai nodrošinātu pētāmās personas tiesības, drošību un labklājību, un atbilstību attiecīgām normatīvām prasībām, pētāmās personas iesaistīšanai pētījumā jānotiek atbilstoši aprakstam protokolā un / vai citos dokumentos, par ko ir IUP / NĒK rakstveida apstiprinājums / atzinīgs vērtējums. Pētāmā persona vai tās likumīgais pārstāvis par pētījumu jāinformē pēc iespējas ātrāk, un, lai turpinātu pētījumu, jāprasa pētāmās personas piekrišana. Attiecīgā gadījumā (sk. 4.8.10.) jāprasa vēl cita piekrišana.

4.8.15 In emergency situations, when prior consent of the subject is not possible, the consent of the subject's legally acceptable representative, if present, should be requested. When prior consent of the subject is not possible, and the subject's legally acceptable representative is not available, enrolment of the subject should require measures described in the protocol and / or elsewhere, with documented approval / favourable opinion by the IRB / IEC, to protect the rights, safety and well-being of the subject and to ensure compliance with applicable regulatory requirements. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed about the trial as soon as possible and consent to continue and other consent as appropriate (see 4.8.10) should be requested.

4.9. Pieraksti un ziņojumi**4.9 Records and Reports****PAPILDINĀJUMS****ADDENDUM**

4.9.0. Pētniekam/iestādei jāglabā atbilstoši un precīzi primārie dokumenti un pētījuma pieraksti, kas ietver visus attiecīgos novērojumus par visām pētījuma centra pētāmajām personām. Primārajiem datiem jābūt attiecināmiem, salasāmiem, aktuāliem, oriģināliem, precīziem un pilnīgiem. Izmaiņām primārajos datos jābūt izsekojamām, tās nedrīkst aizsegst oriģinālos ierakstus un nepieciešamības gadījumā tās jāpaskaidro (piem., ar veikto darbību izsekojamību).

4.9.0 The investigator/institution should maintain adequate and accurate source documents and trial records that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. Source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry, and should be explained if necessary (e.g., via an audit trail).

4.9.1. Pētniekam jānodrošina sponsoram sniegto datu precizitāte, pilnība, salasāmība un aktualitāte, kas ietverti datu reģistrācijas formā (DRF) un visos citos pieprasītos ziņojumos.

4.9.1 The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports.

4.9.2. Datiem DRF, kas iegūti no primāriem dokumentiem, jāatbilst primāriem dokumentiem, vai jebkura neatbilstība jāpamato.

4.9.2 Data reported on the CRF, that are derived from source documents, should be consistent with the source documents or the discrepancies should be explained.

4.9.3. Jebkura DRF pārmaiņa vai labojums jādatē, jāparaksta un jāpaskaidro (ja nepieciešams), tas nedrīkst radīt nesalasāmu oriģinālierakstu (t.i., jā saglabā veikto darbību izsekošanas iespējamība); tas attiecas gan uz rakstveida, gan elektroniskām datu pārmaiņām un labojumiem [sk. 5.18.4. (n)]. Sponsoram jāsniedz pētniekam vai viņa noteiktajai personai ieteikumi korekciju veikšanai. Sponsoram jābūt rakstveidā noformētām darba standartprocedūrām, lai nodrošinātu to, ka DRF veiktās pārmaiņas, ko veic sponsora noteikts pārstāvis, tiek dokumentētas un to veikšana nepieciešama, kā arī to, ka pētnieks labojumu atrunā un apstiprina ar savu parakstu. Pētniekam jāglabā veikto pārmaiņu un labojumu pieraksti.

4.9.3 Any change or correction to a CRF should be dated, initialed, and explained (if necessary) and should not obscure the original entry (i.e. an audit trail should be maintained); this applies to both written and electronic changes or corrections (see 5.18.4(n)). Sponsors should provide guidance to investigators and / or the investigator's designated representatives on making such corrections. Sponsors should have written procedures to assure that changes or corrections in CRFs made by sponsor's designated representatives are documented, are necessary, and are endorsed by the investigator. The investigator should retain records of the changes and corrections.

4.9.4. Pētniekam / institūcijai jāglabā ar klīnisko pētījumu saistītie dokumenti, kas

4.9.4 The investigator / institution should maintain the trial documents as

norādīti šā dokumenta nodaļā “Klīniskā pētījuma veikšanai nepieciešamie pamatdokumenti” (sk. 8. nodaļu) un kā tas noteikts attiecīgās normatīvās prasībās. Pētniekam / institūcijai jāveic pasākumi, lai nepieļautu nejaušu vai priekšlaicīgu šo dokumentu iznīcināšanu.

specified an Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial (see 8.) and as required by the applicable regulatory requirement(s). The investigator / institution should take measures to prevent accidental or premature destruction of these documents.

4.9.5. Pamatdokumenti jāglabā vismaz divus gadus pēc medikamenta reģistrācijas SHK darbības reģionā vai tik ilgi, līdz medikamenta reģistrācijā SHK darbības reģionā netiek pieteikti jauni nenoskaidroti apsvērumi, vai divus gadus pēc oficiālas klīniskā pētījuma beigšanas. Šie dokumenti jāglabā ilgāku laiku, ja tas noteikts attiecīgo pārvaldes institūciju prasībās vai ar sponsoru noslēgtā līgumā. Sponsora pienākums ir informēt pētnieku / institūciju, ja šos dokumentus ilgāk glabāt nav nepieciešams (sk. 5.5.12.).

4.9.5 Essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirements or by an agreement with the sponsor. It is the responsibility of the sponsor to inform the investigator / institution as to when these documents no longer need to be retained (see 5.5.12).

4.9.6. Pētījuma finansiālie nosacījumi jādokumentē līgumā, kas tiek noslēgts starp sponsoru un pētnieku / institūciju.

4.9.6 The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator / institution.

4.9.7. Pēc monitora, auditora, IUP / NĒK vai pārvaldes institūciju pieprasījuma pētniekam / institūcijai jānodrošina tieša pieeja visiem pieprasītajiem pētījuma dokumentiem.

4.9.7 Upon request of the monitor, auditor, IRB / IEC, or regulatory authority, the investigator / institution should make available for direct access all requested trial-related records.

4.10. Progresā ziņojumi

4.10 Progress Reports

4.10.1. Pētniekam jāiesniedz IUP / NĒK ikgadējs (vai biežāk, ja IUP/NĒK pieprasa) rakstveida pārskats par klīniskā pētījuma norisi.

4.10.1 The investigator should submit written summaries of the trial status to the IRB / IEC annually, or more frequently, if requested by the IRB / IEC.

4.10.2. Pētniekam nekavējoties jāiesniedz sponsoram, IUP / NĒK (sk. 3.3.8.) un, ja noteikts, institūcijām rakstveida ziņojumi par jebkurām pārmaiņām, kas būtiski ietekmē klīniskā pētījuma norisi un / vai

4.10.2 The investigator should promptly provide written reports to the sponsor, the IRB / IEC (see 3.3.8) and, where applicable, the institution on any changes significantly affecting the

palielina risku pētāmām personām.

conduct of the trial, and / or increasing the risk to subjects.

4.11. Ziņojumi par lietošanas drošumu

4.11 Safety Reporting

4.11.1. Nekavējoties jāziņo sponsoram par visiem nopietniem nevēlamiem notikumiem (NNN), izņemot NNN, par ko protokolā vai citos dokumentos (piem., pētnieka brošūrā) norādīts, ka par tiem nav jāziņo nekavējoties. Pēc steidzamā ziņojuma, cik ātri vien iespējams, ir jānosūta detalizēts rakstveida ziņojums. Steidzamos un turpmākos ziņojumos pētāmās personas jāidentificē, izmantojot tām piešķirtos identifikācijas numurus, bet ne to vārdus, personas koda numurus un / vai adreses. Pētniekam jārīkojas atbilstoši attiecīgo pārvaldes institūciju prasībām, ziņojot par neparedzētām nopietnām zāļu izraisītām blaknēm pārvaldes institūcijām un IUP / NĒK.

4.11.1 All serious adverse events (SAEs) should be reported immediately to the sponsor except for those SAEs that the protocol or other document (e.g., Investigator's Brochure) identifies as not needing immediate reporting. The immediate reports should be followed promptly by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports should identify subjects by unique code numbers assigned to the trial subjects rather than by the subject's names, personal identification numbers, and / or addresses. The investigator should also comply with the applicable regulatory requirement(s) related to the reporting of unexpected serious adverse drug reactions to the regulatory authority(ies) and the IRB / IEC.

4.11.2. Par nevēlamiem notikumiem un / vai laboratorisko rādītāju novirzēm, kas atbilstoši protokolam uzskatāmas par kritiskām attiecībā uz lietošanas drošumu, sponsors jāinformē atbilstoši prasībām par ziņojumiem, un tas jāveic sponsora noteiktā periodā, kāds atzīmēts protokolā.

4.11.2 Adverse events and / or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to safety evaluations should be reported to the sponsor according to the reporting requirements and within the time periods specified by the sponsor in the protocol.

4.11.3. Ziņojot par nāves gadījumiem, pētniekam jāiesniedz sponsoram un IUP / NĒK visa papildus pieprasītā informācija (piem., autopsijas rezultāti un medicīniski nobeiguma ziņojumi).

4.11.3 For reported deaths, the investigator should supply the sponsor and the IRB / IEC with any additional requested information (e.g., autopsy reports and terminal medical reports).

4.12. Pētījuma priekšlaicīga pārtraukšana vai apturēšana

4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial

Ja pētījums jebkāda iemesla dēļ tiek pārtraukts vai apturēts, pētniekam / institūcijai par to nekavējoties jāinformē pētāmā persona un jānodrošina, ka pētāmā persona saņem attiecīgu medicīnisko aprūpi un turpmāko novērošanu, un, ja ir attiecīgas normatīvās prasības, pētniekam / institūcijai jāinformē attiecīgās pārvaldes

If the trial is prematurely terminated or suspended for any reason, the investigator / institution should promptly inform the trial subjects, should assure appropriate therapy and follow-up for the subjects, and, where required by the applicable regulatory requirement(s), should inform the

institūcijas.
Bez tam:

regulatory authority(ies).
In addition:

4.12.1. Ja pētnieks pārtrauc vai aptur pētījumu bez iepriekšējas sponsora piekrišanas, pētniekam jāinformē institūcija, ja noteikts, un pētniekam / institūcijai nekavējoties jāinformē sponsors un IUP / NĒK un jāsniedz sponsoram un IUP / NĒK detalizēts rakstveida paskaidrojums par pētījuma pārtraukšanas vai apturēšanas iemesliem.

4.12.1 If the investigator terminates or suspends a trial without prior agreement of the sponsor, the investigator should inform the institution where applicable, and the investigator / institution should promptly inform the sponsor and the IRB / IEC, and should provide the sponsor and the IRB / IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.12.2. Ja sponsors pārtrauc vai aptur klīnisko pētījumu (sk. 5.21.), pētniekam nekavējoties jāinformē institūcija, ja noteikts, un pētniekam / institūcijai nekavējoties jāinformē IUP / NĒK un jāsniedz IUP / NĒK detalizēts rakstveida paskaidrojums par pētījuma pārtraukšanas vai apturēšanas iemesliem.

4.12.2 If the sponsor terminates or suspends a trial (see 5.21), the investigator should promptly inform the institution where applicable and the investigator / institution should promptly inform the IRB / IEC and provide the IRB / IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.12.3. Ja IUP / NĒK atceļ vai atsauc savu apstiprinājumu / atzinīgo vērtējumu par pētījumu (sk. 3.1.2. un 3.3.9.), pētniekam jāinformē institūcija, ja noteikts, un pētniekam / institūcijai nekavējoties jāinformē sponsors un jāiesniedz tam detalizēts rakstveida paskaidrojums par pētījuma pārtraukšanas vai apturēšanas iemesliem.

4.12.3 If the IRB / IEC terminates or suspends its approval / favourable opinion of trial (see 3.1.2 and 3.3.9), the investigator should inform the institution where applicable and the investigator / institution should promptly notify the sponsor and provide the sponsor with a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.13. Pētnieka ziņojums klīniskā pētījuma nobeigumā

4.13 Final Report(s) by Investigator

Pētniekam, ja noteikts, jāpaziņo institūcijai par klīniskā pētījuma pabeigšanu; pētniekam / institūcijai jāiesniedz IUP / NĒK pētījuma rezultātu apkopojums un pārvaldes institūcijām visi pieprasītie ziņojumi.

Upon completion of the trial, the investigator, where applicable, should inform the institution; the investigator / institution should provide the IRB / IEC with a summary of the trial's outcome, and the regulatory authority(ies) with any reports required.

5. SPONSORS

PAPILDINĀJUMS

5.0. Kvalitātes vadība

Sponsoram jāievieš kvalitātes vadības sistēma visos pētījuma procesa etapos.

Sponsoriem jākoncentrējas uz pētījuma darbībām, kas ir būtiskas pētāmo personu aizsardzības un pētījuma datu ticamības nodrošināšanai. Kvalitātes vadība ietver efektīvu klīnisko pētījumu protokolu izveidi un efektīvu rīku un procedūru izveidi datu vākšanai un apstrādei, kā arī lēmumu pieņemšanai nepieciešamās informācijas iegūšanai.

Pētījuma kvalitātes nodrošināšanas un kontroles metodēm ir jābūt proporcionālām riskam, ko ietver pētījums, un iegūtās informācijas svarīgumam. Sponsoram jānodrošina, ka visi klīniskā pētījuma aspekti ir izpildāmi, un jāizvairās no nevajadzīgas pētījuma sarežģītības, procedūrām un datu iegūšanas. Protokoliem, gadījumu ziņojumu veidlapām un citiem darba dokumentiem jābūt skaidriem, lakoniskiem un konsekventiem.

Kvalitātes vadības sistēmas ietvaros jāizmanto tālāk aprakstītā, uz risku balstītā pieeja.

5.0.1. Kritisko procesu un datu identifikācija

Protokola izstrādes laikā sponsoram jāidentificē kritiskie procesi un dati, kas nepieciešami pētāmo personu aizsardzības un pētījuma rezultātu ticamības nodrošināšanai.

5.0.2. Riska identificēšana

Sponsoram jāidentificē pētījuma kritisko

5. SPONSOR

ADDENDUM

5.0 Quality Management

The sponsor should implement a system to manage quality throughout all stages of the trial process.

Sponsors should focus on trial activities essential to ensuring human subject protection and the reliability of trial results. Quality management includes the design of efficient clinical trial protocols and tools and procedures for data collection and processing, as well as the collection of information that is essential to decision making.

The methods used to assure and control the quality of the trial should be proportionate to the risks inherent in the trial and the importance of the information collected. The sponsor should ensure that all aspects of the trial are operationally feasible and should avoid unnecessary complexity, procedures, and data collection. Protocols, case report forms, and other operational documents should be clear, concise, and consistent.

The quality management system should use a risk-based approach as described below.

5.0.1 Critical Process and Data Identification

During protocol development, the sponsor should identify those processes and data that are critical to ensure human subject protection and the reliability of trial results.

5.0.2 Risk Identification

The sponsor should identify risks to

procesu un datu riski. Riski jāapsver gan sistēmas līmenī (piem., standartprocedūras, datorizētas sistēmas, personāls) un klīniskā pētījuma līmenī (piem., pētījuma dizains, datu iegūšana, informētās piekrišanas process).

critical trial processes and data. Risks should be considered at both the system level (e.g., standard operating procedures, computerized systems, personnel) and clinical trial level (e.g., trial design, data collection, informed consent process).

5.0.3. Riska izvērtēšana

5.0.3 Risk Evaluation

Sponsoram jāizvērtē identificētie riski salīdzinājumā ar pastāvošo risku kontroli, apsverot:

The sponsor should evaluate the identified risks, against existing risk controls by considering:

- (a) kļūdu pieļaušanas iespējamību;
- (b) cik lielā mērā šādas kļūdas būtu nosakāmas;
- (c) šādu kļūdu ietekme uz pētāmo personu aizsardzību un pētījuma datu ticamību.

- (a) The likelihood of errors occurring.
- (b) The extent to which such errors would be detectable.
- (c) The impact of such errors on human subject protection and reliability of trial results.

5.0.4. Riska kontrole

5.0.4 Risk Control

Sponsoram jāizlemj, kuri riski ir jāmazina un/vai, kuri riski ir pieņemami. Pieejai riska mazināšanai līdz pieņemamam līmenim jābūt proporcionālai riska būtiskumam. Riska mazināšanas pasākumi var tikt iestrādāti protokola dizainā un īstenošanā, monitorēšanas plānos, vienošanās par lomu un atbildības sadalījumu starp pusēm, sistemātiskos drošuma pasākumos, lai nodrošinātu atbilstību standartprocedūrām, un apmācībās par procesiem un procedūrām.

The sponsor should decide which risks to reduce and/or which risks to accept. The approach used to reduce risk to an acceptable level should be proportionate to the significance of the risk. Risk reduction activities may be incorporated in protocol design and implementation, monitoring plans, agreements between parties defining roles and responsibilities, systematic safeguards to ensure adherence to standard operating procedures, and training in processes and procedures.

Lai atklātu sistemātiskas problēmas, kas var ietekmēt pētāmo personu drošību vai pētījuma rezultātu ticamību, nepieciešams ieviest iepriekš definētas pieņemamas kvalitātes pielādes robežas, ņemot vērā mainīgo lielumu medicīnisko un statistisko būtību, kā arī pētījuma statistisko dizainu. Noviržu no iepriekš definētajām pieņemamajām kvalitātes pielādes robežām gadījumā uzsākama vērtēšana, lai noteiktu, vai nepieciešamas kādas darbības.

Predefined quality tolerance limits should be established, taking into consideration the medical and statistical characteristics of the variables as well as the statistical design of the trial, to identify systematic issues that can impact subject safety or reliability of trial results. Detection of deviations from the predefined quality tolerance limits should trigger an evaluation to determine if action is needed.

5.0.5. Riska komunikācija

5.0.5 Risk Communication

Sponsoram jādokumentē kvalitātes

The sponsor should document quality

vadības darbības. Lai atvieglotu risku vērtēšanu un pastāvīgus uzlabojumus klīniskā pētījuma veikšanas laikā, sponsoram jānodrošina saziņa par kvalitātes vadības darbībām ar personām, kas ir iesaistītas šādās darbībās vai kuras varētu skart šādas darbības.

management activities. The sponsor should communicate quality management activities to those who are involved in or affected by such activities, to facilitate risk review and continual improvement during clinical trial execution.

5.0.6. Riska vērtēšana

5.0.6 Risk Review

Sponsoram periodiski jāveic riska kontroles pasākumu vērtēšana, lai noteiktu, vai piemērotās kvalitātes vadības darbības joprojām ir efektīvas un būtiskas, ņemot vērā jaunas zināšanas un pieredzi.

The sponsor should periodically review risk control measures to ascertain whether the implemented quality management activities remain effective and relevant, taking into account emerging knowledge and experience.

5.0.7. Riska ziņošana

5.0.7 Risk Reporting

Sponsoram klīniskā pētījuma ziņojumā jāapraksta pētījumā īstenotā kvalitātes vadības pieeja un jāapkopo būtiskas novirzes no iepriekš definētajām pieņemamajām kvalitātes pielaižu robežām un veiktās koriģējošās darbības (SHK E3, sadaļa 9.6. Datu kvalitātes nodrošināšana).

The sponsor should describe the quality management approach implemented in the trial and summarize important deviations from the predefined quality tolerance limits and remedial actions taken in the clinical study report (ICH E3, Section 9.6 Data Quality Assurance).

5.1. Kvalitātes nodrošināšana un kontrole

5.1 Quality Assurance and Quality Control

5.1.1. Sponsors ir atbildīgs par kvalitātes nodrošināšanas un kvalitātes kontroles sistēmas ieviešanu un darbību, kas noteikta darba standartprocedūru aprakstos, lai nodrošinātu, ka pētījums tiek veikts un tā dati tiek iegūti, dokumentēti (pierakstīti) un ziņoti atbilstoši protokolam, Labas klīniskās prakses normām un attiecīgām normatīvām prasībām.

5.1.1 The sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

5.1.2. Sponsors ir atbildīgs par to, lai būtu panākta vienošanās starp visām pētījumā iesaistītām pusēm, kas tādējādi garantētu tiešu pieeju (sk. 1.21.) visām ar pētījumu saistītajām vietām, primāriem datiem / primāriem dokumentiem un ziņojumiem, lai sponsors varētu veikt monitorēšanu un auditu, bet attiecīgās vietējās un ārvalstu pārvaldes institūcijas – inspekciju.

5.1.2 The sponsor is responsible for securing agreement from all involved parties to ensure direct access (see 1.21.) to all trial related sites, source data / documents, and reports for the purpose of monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by domestic and foreign regulatory authorities.

5.1.3. Lai garantētu, ka visi dati ir ticami un korekti apstrādāti, kvalitātes kontrolei jābūt katrā datu apstrādes posmā.

5.1.3 Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.

5.1.4. Starp sponsoru un pētnieku / institūciju un citām pētījumā iesaistītām pusēm noslēgtās vienošanās jānoformē rakstveidā vai nu kā protokola daļu, vai kā atsevišķu vienošanos.

5.1.4 Agreements, made by the sponsor with the investigator / institution and any other parties involved with the clinical trial, should be in writing, as part of the protocol or in a separate agreement.

5.2. Pētniecības līgumorganizācija (PL)

5.2 Contract Research Organization (CRO)

5.2.1. Sponsors ir tiesīgs pilnībā vai daļēji uzticēt savus pienākumus un funkcijas pētniecības līgumorganizācijai (PL), bet par klīniskā pētījuma datu kvalitāti un ticamību vienmēr ir atbildīgs sponsors. PL jāievieš kvalitātes nodrošināšanas un kontroles sistēma.

5.2.1 A sponsor may transfer any or all of the sponsor's trial-related duties and functions to a CRO, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor. The CRO should implement quality assurance and quality control.

5.2.2. Visi pienākumi un funkcijas, kas saistīti ar klīnisko pētījumu un uzticēti PL un par ko PL uzņēmusies atbildību, jāprecizē rakstveidā.

5.2.2 Any trial-related duty and function that is transferred to and assumed by a CRO should be specified in writing.

PAPILDINĀJUMS

ADDENDUM

Sponsoram jānodrošina uzraudzība pār visām ar pētījumu saistītajām darbībām un funkcijām, kas tiek veiktas sponsora vārdā, tostarp ar pētījumu saistītiem pienākumiem un funkcijām, kuras veic citas puses saskaņā ar apakšlīgumu, kas noslēgts ar sponsora nolīgto(-ajām) PL.

The sponsor should ensure oversight of any trial-related duties and functions carried out on its behalf, including trial-related duties and functions that are subcontracted to another party by the sponsor's contracted CRO(s).

5.2.3. Par visiem ar klīnisko pētījumu saistītajiem pienākumiem un funkcijām, kuru uzticēšana nav precizēta vai PL nav uzņēmusies atbildību par to veikšanu, atbildīgs ir sponsors.

5.2.3 Any trial-related duties and functions not specifically transferred to and assumed by a CRO are retained by the sponsor.

5.2.4. Visas atsauksmes, kas šais norādījumos attiecas uz sponsoru, tādā mērā attiecas uz PL, kādā tā ir uzņēmusies atbildību par klīniskā pētījuma sponsora pienākumiem un funkcijām.

5.2.4 All references to a sponsor in this guideline also apply to a CRO to the extent that a CRO has assumed the trial related duties and functions of a sponsor.

5.3. Medicīniskā ekspertīze

Sponsoram jānosaka attiecīgi kvalificēts medicīniskais personāls, kas ir viegli pieejams, lai prasītu padomu par pētījuma medicīniskiem jautājumiem vai problēmām. Ja nepieciešams, šim nolūkam var pieaicināt konsultantus.

5.3 Medical Expertise

The sponsor should designate appropriately qualified medical personnel who will be readily available to advise on trial related medical questions or problems. If necessary, outside consultant(s) may be appointed for this purpose.

5.4. Pētījuma dizains

5.4.1. Visu klīniskā pētījuma stadiju laikā, sākot no protokola un datu reģistrācijas formas koncepcijas un pētījuma analīzes plānošanas līdz statistiskai vērtēšanai un klīniskā pētījuma starpziņojumu un nobeiguma ziņojumu sagatavošanai, sponsoram jāizmanto kvalificēti speciālisti (piem., biostatistikas speciālisti, klīniskie farmakologi, ārsti).

5.4 Trial Design

5.4.1 The sponsor should utilize qualified individuals (e.g. biostatisticians, clinical pharmacologists, and physicians) as appropriate, throughout all stages of the trial process, from designing the protocol and CRFs and planning the analyses to analyzing and preparing interim and final clinical trial reports.

5.4.2. Citi ieteikumi: klīniskā pētījuma protokols un tā grozījumi (sk. 6. nodaļu), SHK norādījumi par klīniskā pētījuma ziņojumu saturu un struktūru, kā arī citi attiecīgie SHK norādījumi par klīniskā pētījuma dizainu, protokolu un veikšanu.

5.4.2 For further guidance: Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s) (see 6.), the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports, and other appropriate ICH guidance on trial design, protocol and conduct.

5.5. Pētījuma vadīšana, datu apstrāde, dokumentu glabāšana

5.5.1. Lai pārraudzītu pētījuma norisi kopumā, rīkotos ar datiem un veiktu datu pārbaudi un statistisko analīzi, un arī sagatavotu pētījuma ziņojumus, sponsoram pētījumā jāiesaista attiecīgi kvalificēti speciālisti.

5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping

5.5.1 The sponsor should utilize appropriately qualified individuals to supervise the overall conduct of the trial, to handle the data, to verify the data, to conduct the statistical analyses, and to prepare the trial reports.

5.5.2. Sponsors var izveidot Neatkarīgu datu monitorēšanas komiteju (NDMK), lai noteiktos intervālos vērtētu klīniskā pētījuma progresu, arī datus par lietošanas drošumu un efektivitātes galvenos mērķa parametrus, lai sponsoram varētu sniegt ieteikumus, vai klīnisko pētījumu turpināt, veikt tajā grozījumus vai to pārtraukt. NDMK jābūt rakstveidā noformētām darba standartprocedūrām un visu

5.5.2 The sponsor may consider establishing an independent data-monitoring committee (IDMC) to assess the progress of a clinical trial, including the safety data and the critical efficacy endpoints at intervals, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial. The IDMC should have written operating procedures and maintain written records

sanāksmju protokoliem.

of all its meetings.

5.5.3. Ja klīniskā pētījumā tiek izmantota elektroniska datu apstrāde un / vai elektronisku datu pārvades sistēmas, sponsoram:

a) jāseko un jādokumentē, lai elektronisko datu apstrādes sistēmas atbilst sponsora prasībām, lai tās būtu pilnīgas, precīzas, ticamas un standartizētas (t.i., validētas).

5.5.3 When using electronic trial data handling and / or remote electronic trial data systems, the sponsor should:

a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation).

PAPILDINĀJUMS

Sponsoram sava pieeja šādu sistēmu validācijai jābalsta uz riska novērtējumu, kurā tiek ņemts vērā sistēmas paredzētais pielietojums un sistēmas potenciālā ietekme uz pētāmo personu aizsardzību un pētījuma rezultātu ticamību.

b) lai lietotu šīs sistēmas, jābūt darba standartprocedūru aprakstiem.

ADDENDUM

The sponsor should base their approach to validation of such systems on a risk assessment that takes into consideration the intended use of the system and the potential of the system to affect human subject protection and reliability of trial results.

b) Maintains SOPs for using these systems.

PAPILDINĀJUMS

Standartprocedūru aprakstiem ir jāietver sistēmu uzstādīšana, ieviešana un lietošana. Standartprocedūrās jāapraksta sistēmu validācija un funkcionālītes testēšana, datu iegūšana un apstrāde, sistēmu uzturēšana, sistēmu drošības pasākumi, izmaiņu kontrole, datu rezerves kopijas, datu atgūšana, darba nepārtrauktības nodrošināšanas plāns un ekspluatācijas pārtraukšana. Sponsora, pētnieka un citu pušu pienākumiem attiecībā uz datorizēto sistēmu izmantošanu ir jābūt skaidri definētiem, un sistēmu lietotājiem jānodrošina apmācība par to lietošanu.

ADDENDUM

The SOPs should cover system setup, installation, and use. The SOPs should describe system validation and functionality testing, data collection and handling, system maintenance, system security measures, change control, data backup, recovery, contingency planning, and decommissioning. The responsibilities of the sponsor, investigator, and other parties with respect to the use of these computerized systems should be clear, and the users should be provided with training in their use.

c) jāgarantē, ka sistēmas veidotas tā, ka iespējams veikt datu pārmaiņas tādā veidā, ka šīs pārmaiņas tiek dokumentētas un iepriekš ievadītos datus nevar izdzēst (t.i., tiktu saglabāta iespēja izsekot veiktajām darbībām, datiem un korekcijām),

d) jārada drošības sistēma, kas pasargā no neakceptētas pieejas datiem,

e) jānoteic personu saraksts, kuras ir

c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail).

d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data.

e) Maintain a list of the individuals who

tiesīgas veikt datu pārmaiņas,

are authorized to make data changes (see 4.1.5 and 4.9.3).

f) jāizveido attiecīga datu dublēšana,

f) Maintain adequate backup of the data.

g) jānodrošina maskēšana, ja tāda izveidota (piem., datu ievadīšanas un apstrādes laikā).

g) Safeguard the blinding, if any (e.g. maintain the blinding during data entry and processing).

PAPILDINĀJUMS

ADDENDUM

h) jānodrošina datu, tostarp jebkuru datu, kas apraksta kontekstu, saturu un struktūru, integritāte. Tas ir sevišķi būtiski gadījumā, ja tiek veiktas izmaiņas datorizētajās sistēmās, piemēram, programmatūras atjauninājumi vai datu migrācija.

(h) Ensure the integrity of the data including any data that describe the context, content, and structure. This is particularly important when making changes to the computerized systems, such as software upgrades or migration of data.

5.5.4. Ja dati to apstrādes laikā tiek pārveidoti, vienmēr jābūt iespējai salīdzināt oriģināldatus un novērojumus ar apstrādātajiem datiem.

5.5.4 If data are transformed during processing, it should always be possible to compare the original data and observations with the processed data.

5.5.5. Sponsoram katrai pētāmai personai jāizmanto atšķirīgs identifikācijas kods (sk. 1.58.), kas nodrošina visu ziņoto datu identifikāciju, kuri sniegti par katru pētāmo personu.

5.5.5 The sponsor should use an unambiguous subject identification code (see 1.58) that allows identification of all the data reported for each subject.

5.5.6. Sponsoram vai citai licencētai personai, kuras īpašumā ir dati, jā saglabā visi ar klīnisko pētījumu saistītie specifiskie sponsora pamatdokumenti (sk. 8. nodaļu: Klīniskā pētījuma veikšanai nepieciešamie pamatdokumenti).

5.5.6 The sponsor, or other owners of the data, should retain all of the sponsor-specific essential documents pertaining to the trial (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

5.5.7. Sponsoram jāglabā visi sponsora specifiskie pamatdokumenti atbilstoši normatīvām prasībām, kādas ir tajās valstīs, kurās zāles reģistrētas un / vai kurās sponsors paredz to reģistrēt.

5.5.7 The sponsor should retain all sponsor-specific essential documents in conformance with the applicable regulatory requirement(s) of the country(ies) where the product is approved, and / or where the sponsor intends to apply for approval(s).

5.5.8. Ja sponsors pārtrauc pētāmo zāļu klīnisko pētījumu (t.i., attiecībā uz kādu vai visām indikācijām, lietošanas veidu, zāļu formu vai devām), sponsoram jāglabā visi sponsora specifiskie pamatdokumenti vismaz divus gadus pēc oficiālas klīniskā pētījuma beigšanas vai atbilstoši

5.5.8 If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product (i.e. for any or all indications, routes of administration, or dosage forms), the sponsor should maintain all sponsor-specific essential documents for at least 2 years after

attiecīgām normatīvām prasībām.	formal discontinuation or in conformance with the applicable regulatory requirement(s).
---------------------------------	---

5.5.9. Ja sponsors pārtrauc pētāmo zāļu klīnisko pētījumu, sponsoram par to jāinformē visi pētnieki / institūcijas un visas attiecīgās pārvaldes institūcijas.	5.5.9 If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product, the sponsor should notify all the trial investigator / institutions and all the regulatory authorities.
--	---

5.5.10. Par datu īpašuma tiesību maiņu sponsoram jāinformē attiecīgās pārvaldes institūcijas atbilstoši attiecīgām normatīvām prasībām.	5.5.10 Any transfer of ownership of the data should be reported to the appropriate authority(ies), as required by the applicable regulatory requirement(s).
---	---

5.5.11. Visa sponsora specifiskā pamatdokumentācija jāglabā vismaz divus gadus pēc pēdējās zāļu reģistrācijas apliecības saņemšanas SHK reģionā un līdz attiecīgajā SHK reģionā nav pieprasītu vai atliktu reģistrācijas atļauju vai līdz laikam, kad pagājuši vismaz divi gadi pēc pētāmo zāļu klīniskā pētījuma oficiālas pabeigšanas. Šie dokumenti jāglabā ilgāku laiku, ja to noteic attiecīgās normatīvās prasības vai tas nepieciešams sponsoram.	5.5.11 The sponsor specific essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirement(s) or it needed by the sponsor.
--	--

5.5.12. Sponsoram rakstveidā jāinformē pētnieki / institūcijas par to, ka dokumentāciju nepieciešams saglabāt, kā arī rakstveidā jāinformē pētnieki / institūcijas par to, ka pētījuma dokumentācija vairs nav jāglabā.	5.5.12 The sponsor should inform the investigator(s) / institution(s) in writing of the need for record retention and should notify the investigator(s) / institution(s) in writing when the trial related records are no longer needed.
---	--

5.6. Pētnieku izvēle

5.6 Investigator Selection

5.6.1. Sponsors ir atbildīgs par pētnieku / institūciju izvēli. Visiem pētniekiem jābūt kvalificētiem, ko var pamatot ar apmācību un pieredzi, un viņu rīcībā jābūt atbilstošiem līdzekļiem (sk. 4.1, 4.2.), lai varētu pareizi veikt pētījumu, kam viņi izvēlēti. Ja daudzcentru pētījumā jāizmanto koordinācijas komiteja un / vai jāizvēlas koordinējošais pētnieks, sponsors ir atbildīgs par tās izveidi un / vai tā izvēli.	5.6.1 The sponsor is responsible for selecting the investigator(s) / institution(s). Each investigator should be qualified by training and experience and should have adequate resources (see 4.1, 4.2) to properly conduct the trial for which the investigator is selected. If organization of a coordinating committee and / or selection of coordinating investigator(s) are to be
---	--

utilized in multicentre trials, their organization and / or selection are the sponsor's responsibility.

5.6.2. Pirms tiek noslēgta vienošanās ar pētnieku / institūciju par pētījuma veikšanu, sponsoram jānodod pētniekam / institūcijai pētījuma protokols un pētnieka brošūras aktuālā redakcija un pētniekam / institūcijai jādod pietiekami daudz laika, lai izskatītu protokolu un citu iesniegto informāciju.

5.6.2 Before entering an agreement with an investigator / institution to conduct a trial, the sponsor should provide the investigator(s) / institution(s) with the protocol and an up-to-date Investigator's Brochure, and should provide sufficient time for the investigator / institution to review the protocol and the information provided.

5.6.3. Sponsoram jāsaņem pētnieka / institūcijas apstiprinājums:

5.6.3 The sponsor should obtain the investigator's / institution's agreement:

a) veikt pētījumu atbilstoši LKP normām, attiecīgām normatīvām prasībām (sk. 4.1.3.) un protokolam, kas saskaņots ar sponsoru un par ko saņemts IUP/NĒK apstiprinājums / atzinīgs vērtējums (sk. 4.5.1.),

a) to conduct the trial in compliance with GCP, with the applicable regulatory requirement(s) (see 4.1.3) and with the protocol agreed to by the sponsor and given approval / favourable opinion by the IRB / IEC (see 4.5.1);

b) darboties atbilstoši procedūrām, kādas paredzētas pētījuma datu dokumentēšanai un ziņošanai,

b) to comply with procedures for data recording / reporting;

c) atļaut pētījuma monitorēšanu, auditu un inspekciju (sk. 4.1.4.),

c) to permit monitoring, auditing and inspection (see 4.1.4) and

d) saglabāt visus ar klīnisko pētījumu saistītos pamatdokumentus, līdz sponsors informē pētnieku / institūciju, ka šos dokumentus ilgāk glabāt nav nepieciešams (sk. 4.9.4. un 5.5.12.).

d) to retain the trial related essential documents until the sponsor informs the investigator / institution these documents are no longer needed (see 4.9.4 and 5.5.12).

Lai apliecinātu šo vienošanos, sponsoram un pētniekam / institūcijai jāparaksta protokols vai alternatīvs dokuments.

The sponsor and the investigator / institution should sign the protocol, or an alternative document, to confirm this agreement.

5.7. Atbildības sadalīšana

5.7 Allocation of Responsibilities

Pirms pētījuma sākšanas sponsoram jāraksturo, jānosaka un jāsadala visi ar pētījumu saistītie pienākumi un funkcijas.

Prior to initiating a trial, the sponsor should define, establish, and allocate all trial-related duties and functions.

5.8. Pētāmām personām un pētniekiem paredzētā kompensācija

5.8 Compensation to Subjects and Investigators

5.8.1. Ja to noteic attiecīgās normatīvās prasības, sponsoram jāveic apdrošināšana vai jākompensē pētnieka / institūcijas (tiesiskie vai finansiālie) izdevumi, kas ir tieši saistīti ar prasībām un kuri radušies

5.8.1 If required by the applicable regulatory requirement(s), the sponsor should provide insurance or should indemnify (legal and financial coverage) the investigator / the institution against

pētījuma sakarā, izņemot gadījumus, kad prasības piesaka sakarā ar pretlikumīgu un / vai nolaidīgu rīcību.

claims arising from the trial, except for claims that arise from malpractice and / or negligence.

5.8.2. Sponsora noteikumos un procedūrās jābūt noteiktiem ārstēšanas izdevumiem par pētāmo personu veselības bojājumiem, ja tie radušies pētījuma sakarā, un šiem noteikumiem un procedūrām jāatbilst attiecīgām normatīvām prasībām.

5.8.2 The sponsor's policies and procedures should address the costs of treatment of trial subjects in the event of trial-related injuries in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

5.8.3. Ja pētāmās personas saņem kompensāciju, tās kārtībai un veidam jāatbilst attiecīgām normatīvām prasībām.

5.8.3 When trial subjects receive compensation, the method and manner of compensation should comply with applicable regulatory requirement(s).

5.9. Finansēšana

5.9 Financing

Ar pētījumu saistītie finansiālie nosacījumi jādokumentē līgumā, kas noslēgts starp sponsoru un pētnieku / institūciju.

The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator / institution.

5.10. Pētījuma pieteikšana / dokumentu iesniegšana pārvaldes institūcijās

5.10 Notification / Submission to Regulatory Authority(ies)

Pirms klīnisko pētījumu sākšanas sponsoram (vai sponsoram un pētniekam, ja to noteic attiecīgās normatīvās prasības) jāiesniedz visa prasītā dokumentācija attiecīgajās pārvaldes institūcijās, lai tiktu veikta to izskatīšana un saņemtu šo institūciju akceptu un / vai atļauju (ja tas noteikts attiecīgās normatīvās prasībās) klīniskā pētījuma uzsākšanai. Visiem pieteikumiem un iesniegumiem jābūt datētiem un jāietver pietiekama informācija, lai identificētu pētījuma protokolu.

Before initiating the clinical trial(s), the sponsor (or the sponsor and the investigator, if required by the applicable regulatory requirement(s)) should submit any required application(s) to the appropriate authority(ies) for review, acceptance, and / or permission (as required by the applicable regulatory requirement(s)) to begin the trial(s). Any notification / submission should be dated and contain sufficient information to identify the protocol.

5.11. Apstiprinājums par izskatīšanu IUP / NĒK

5.11 Confirmation of Review by IRB / IEC

5.11.1. Sponsoram no pētnieka / institūcijas jāsaņem šāda informācija:

5.11.1 The sponsor should obtain from the investigator / institution:

- a) pētnieka / institūcijas attiecīgās IUP / NĒK nosaukums un adrese,
- b) IUP / NĒK apliecinājums, ka šīs institūcijas izveidotas un darbojas atbilstoši LKP, attiecīgiem likumiem un

- a) The name and address of the investigator's / institution's IRB / IEC.
- b) A statement obtained from the IRB / IEC that it is organized and operates according to GCP and the applicable

noteikumiem,

c) dokumentēts IUP / NĒK apstiprinājums / atzinīgs vērtējums un, ja to pieprasa sponsors, aktuālā protokola kopija, rakstiskas informētas piekrišanas veidlapas, visa cita rakstveida informācija, kas paredzēta pētāmām personām, dokumentācija par personu iesaistīšanas kārtību, maksājumiem un kompensācijām pētāmām personām un visa cita informācija, ko IUP / NĒK var pieprasīt.

laws and regulations.

c) Documented IRB / IEC approval / favourable opinion and, if requested by the sponsor, a current copy of protocol, written informed consent form(s) and any other written information to be provided to subjects, subject recruiting procedures, and documents related to payments and compensation available to the subjects, and any other documents that the IRB / IEC may have requested.

5.11.2. Ja IUP / NĒK par noteikumu apstiprinājuma / atzinīga vērtējuma saņemšanai izvirza kāda klīniskā pētījuma aspekta grozījumus, piem., pētījuma protokola, rakstiskas informētās piekrišanas veidlapas un citas rakstveida informācijas grozījumus, sponsoram no pētnieka / institūcijas jāsāņem veikto grozījumu kopija, kurā norādīts datums, kad tika sniegts IUP / NĒK apstiprinājums / atzinīgs vērtējums.

5.11.2 If the IRB / IEC conditions its approval / favourable opinion upon change(s) in any aspect of the trial, such as modification(s) of the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, and / or other procedures, the sponsor should obtain from the investigator / institution a copy of the modification(s) made and the date approval / favourable opinion was given by the IRB / IEC.

5.11.3. Sponsoram no pētnieka / institūcijas jāsāņem dokumentācija un informācija par datumiem, kas attiecas uz visiem IUP / NĒK atkārtotiem apstiprinājumiem / atkārtotiem atzinīgiem vērtējumiem, kā arī par visiem apstiprinājuma / atzinīga vērtējuma atsaukšanas vai atlikšanas gadījumiem.

5.11.3 The sponsor should obtain from the investigator / institution documentation and dates of any IRB / IEC reapprovals / reevaluations with favourable opinion, and of any withdrawals or suspensions of approval / favourable opinion.

5.12. Informācija par pētāmām zālēm

5.12 Information on Investigational Product(s)

5.12.1. Plānojot klīnisko pētījumu, sponsoram jāpārliedz, ka no preklīniskiem pētījumiem un / vai klīniskiem pētījumiem pieejamie dati par lietošanas drošumu un efektivitāti ir pietiekami, lai atbalstītu pētījumu par lietošanu cilvēkiem, noteiktas populācijas iesaistīšanu, zāļu formu, devām un ārstēšanas ilgumu.

5.12.1 When planning trials, the sponsor should ensure that sufficient safety and efficacy data from nonclinical studies and / or clinical trials are available to support human exposure by the route, at the dosages, for the duration, and in the trial population to be studied.

5.12.2. Tiklīdz kļūst zināma jauna būtiska informācija, sponsoram jāpapildina pētnieka brošūra (sk. 7. nodaļu: Pētnieka brošūra).

5.12.2 The sponsor should update the Investigator's Brochure as significant new information becomes available (see 7. Investigator's Brochure).

5.13. Pētāmo zāļu ražošana, iepakojums, marķējums un kodēšana**5.13 Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investigational Product(s)**

5.13.1. Sponsoram jānodrošina, ka pētāmās zāles (attiecīgi arī aktīvas salīdzināmās zāles un placebo, ja tādas paredzētas) raksturotas atbilstoši to attīstības stadijai, ražotas atbilstoši Labas ražošanas prakses (LRP) normām, kodētas un marķētas tādā veidā, kas nodrošina maskēšanu, ja tāda tiek lietota. Bez tam zāļu marķējumam jāatbilst attiecīgām normatīvām prasībām.

5.13.1 The sponsor should ensure that the investigational product(s) (including active comparator(s) and placebo, if applicable) is characterized as appropriate to the stage of development of the product(s), is manufactured in accordance with any applicable GMP, and is coded and labelled in a manner that protects the blinding, if applicable. In addition, the labelling should comply with applicable regulatory requirement(s).

5.13.2. Sponsoram jānosaka pētāmo zāļu pieļaujamā glabāšanas temperatūra, glabāšanas nosacījumi (piem., aizsardzība no gaismas), glabāšanas laiks, piemēroti šķīdinātāji un atšķaidīšanas veids, zāļu infūzijas ierīces, ja tādas paredzētas. Sponsoram par šiem noteikumiem jāinformē visas pētījumā iesaistītās puses (monitori, pētnieki, farmaceiti, personas, kas atbildīgas par uzglabāšanu).

5.13.2 The sponsor should determine, for the investigational product(s), acceptable storage temperatures, storage conditions (e.g. protection from light), storage times, reconstitution fluids and procedures, and devices for product infusion, if any. The sponsor should inform all involved parties (e.g. monitors, investigators, pharmacists, storage managers) of these determinations.

5.13.3. Pētāmās zāles jāiesaiņo tā, lai novērstu iespējamu piesārņošanu un nevēlamu bojājumu transportēšanas un uzglabāšanas laikā.

5.13.3 The investigational product(s) should be packaged to prevent contamination and unacceptable deterioration during transport and storage.

5.13.4. Maskētu klīnisko pētījumu gadījumā pētāmo zāļu kodēšanas sistēmā jāiekļauj mehānisms, kas nodrošina ātru zāļu identifikāciju neparedzētos medicīniskos gadījumos, bet nepieļauj nepamanītu zāļu atkodēšanu.

5.13.4 In blinded trials, the coding system for the investigational product(s) should include a mechanism that permits rapid identification of the product(s) in case of a medical emergency, but does not permit undetectable breaks of the blinding.

5.13.5. Ja klīniskās attīstības laikā pētāmo vai salīdzināmo zāļu sastāvā tiek veiktas būtiskas pārmaiņas, lai varētu noteikt, vai šīs pārmaiņas būtiski ietekmēs zāļu farmakokinētiskās īpašības, tad, pirms tiek sākta zāļu jaunā sastāva izmantošana klīniskajā pētījumā, jābūt zināmiem visu

5.13.5 If significant formulation changes are made in the investigational or comparator product(s) during the course of clinical development, the results of any additional studies of the formulated product(s) (e.g. stability, dissolution rate, bioavailability) needed to assess

papildpētījumu rezultātiem par zāļu sastāvu (piem., stabilitāti, šķīdības pakāpi, biopieejamību).

whether these changes would significantly alter the pharmacokinetic profile of the product should be available prior to the use of the new formulation in clinical trials.

5.14. Pētāmo zāļu piegāde un darbības ar tām

5.14 Supplying and Handling Investigational Product(s)

5.14.1. Sponsors ir atbildīgs par pētāmo zāļu piegādi pētniekam / institūcijai.

5.14.1 The sponsor is responsible for supplying the investigator(s) / institution(s) with the investigational product(s).

5.14.2. Sponsoram pētāmās zāles pētniekam / institūcijai jāpiegādā tikai tad, kad sponsors saņēmis visu pieprasīto dokumentāciju (piem., IUP / NĒK un pārvaldes institūciju apstiprinājumu /atzinīgu vērtējumu).

5.14.2 The sponsor should not supply an investigator / institution with the investigational product(s) until the sponsor obtains all required documentation (e.g. approval / favourable opinion from IRB / IEC and regulatory authority(ies)).

5.14.3. Sponsoram jānodrošina, lai darbību procedūru aprakstos tiktu iekļauti norādījumi, kas pētniekam / institūcijai jāpilda, veicot darbības ar pētāmām zālēm, to glabāšanu klīniskā pētījuma ietvaros un dokumentējot šīs procedūras. Šais procedūrās jāizklāsta pētāmo zāļu atbilstoša un droša saņemšana, darbības ar tām, glabāšana, izsniegšanas kārtība, neizlietoto zāļu atgūšana no pētāmām personām, kā arī neizmantoto pētāmo zāļu atdošana sponsoram (vai alternatīvs veids, kā atbrīvoties no pētāmām zālēm, ja to apstiprinājis sponsors un tas atbilst attiecīgām normatīvām prasībām).

5.14.3 The sponsor should ensure that written procedures include instructions that the investigator / institution should follow for the handling and storage of investigational product(s) for the trial and documentation thereof. The procedures should address adequate and safe receipt, handling, storage, dispensing, retrieval of unused product from subjects, and return of unused investigational product(s) to the sponsor (or alternative disposition if authorized by the sponsor and in compliance with the applicable regulatory requirement(s)).

5.14.4. Sponsoram

5.14.4 The sponsor should:

a) jānodrošina savlaicīga pētāmo zāļu piegāde pētniekam,

a) Ensure timely delivery of investigational product(s) to the investigator(s).

b) jāsaglabā dokumenti par pētāmo zāļu pārvadāšanu, saņemšanu, izsniegšanu, atdošanu un iznīcināšanu (sk. 8. nodaļu: Klīniskā pētījuma veikšanai nepieciešamie pamatdokumenti),

b) Maintain records that document shipment, receipt, disposition, return, and destruction of the investigational product(s) (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

c) jāievēro pētāmo zāļu atgūšanas un šo darbību dokumentācijas kārtība (piem., nekvalitatīvu zāļu atsaukšana, zāļu atpakaļpieprasīšana pēc pētījuma

c) Maintain a system for retrieving investigational products and documenting this retrieval (e.g. for deficient product recall, reclaim after

pabeigšanas, zāļu ar nederīgu lietošanas termiņu atsaukšana),

d) jāievēro neizmantoto pētāmo zāļu iznīcināšanas un šo procesu apliecināšanas dokumentācijas kārtība.

trial completion, expired product reclaim).

d) Maintain a system for the disposition of unused investigational product(s) and for the documentation of this disposition.

5.14.5. Sponsoram

a) jāveic nepieciešamie pasākumi, lai nodrošinātu pētāmo zāļu stabilitāti to lietošanas periodā,

b) jā saglabā pietiekams skaits pētījumā izmantoto zāļu vienību, lai vajadzības gadījumā no jauna apliecinātu specifikāciju, un jā saglabā dati par sērijas paraugu analīzēm un raksturojumu. Paraugus atbilstoši to stabilitātei glabā līdz brīdim, kamēr tiek pabeigta pētījuma datu analīze vai kā noteikts attiecīgās normatīvās prasības (saistošs ir noteikums, kas nosaka ilgāku glabāšanas termiņu).

5.14.5 The sponsor should:

a) Take steps to ensure that the investigational product(s) are stable over the period of use.

b) Maintain sufficient quantities of the investigational product(s) used in the trials to reconfirm specifications, should this become necessary, and maintain records of batch sample analyses and characteristics. To the extent stability permits, samples should be retained either until the analyses of the trial data are complete or as required by the applicable regulatory requirement(s), whichever represents the longer retention period.

5.15. Datu pieejamība

5.15 Record Access

5.15.1. Sponsoram jāgarantē, lai protokolā vai citā rakstveida vienošanās dokumentā būtu noteikts, ka pētnieks / institūcija nodrošina tiešu pieeju ar pētījumu saistītiem primāriem datiem / primāriem dokumentiem monitorēšanas, audita, IUP / NĒK veiktas kontroles, attiecīgās pārvaldes institūcijas veiktas inspekcijas laikā.

5.15.1 The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s) / institution(s) provide direct access to source data / documents for trial-related monitoring, audits, IRB / IEC review, and regulatory inspection.

5.15.2. Sponsoram jāpārlicinās, ka katra pētāmā persona rakstveidā apliecinājusi, ka piekļūst tiešai pieejai tās oriģināliem medicīniskiem pierakstiem, monitorēšanas, audita, IUP / NĒK veiktas kontroles, attiecīgās pārvaldes institūcijas veiktas inspekcijas laikā.

5.15.2 The sponsor should verify that each subject has consented, in writing, to direct access to his / her original medical records for trial-related monitoring, audit, IRB / IEC review, and regulatory inspection.

5.16. Informācija par lietošanas drošumu

5.16 Safety Information

5.16.1. Sponsors ir atbildīgs par pētāmo zāļu lietošanas drošuma pastāvīgu vērtējumu.

5.16.1 The sponsor is responsible for the ongoing safety evaluation of the investigational product(s).

5.16.2. Sponsoram nekavējoties jāinformē visi iesaistītie pētnieki / institūcijas un attiecīgās pārvaldes institūcijas par novērojumiem, kas varētu negatīvi ietekmēt pētāmo personu drošību, pētījuma norisi vai varētu mainīt IUP/NĒK apstiprinājumu / atzinīgu vērtējumu par pētījuma turpināšanu.

5.16.2 The sponsor should promptly notify all concerned investigator(s) / institution(s) and the regulatory authority(ies) of findings that could affect adversely the safety of subjects, impact the conduct of the trial, or alter the (IRB / IEC's approval / favourable opinion to continue the trial.

5.17. Ziņojumi par zāļu izraisītām nevēlamām blaknēm

5.17 Adverse Drug Reaction Reporting

5.17.1. Sponsoram nekavējoties jāziņo par visām zāļu izraisītām blaknēm, kas vienlaikus ir nopietnas un neparedzētas, visiem klīniskajā pētījumā iesaistītiem pētniekiem / institūcijām, IUP / NĒK, ja pieprasīts, un pārvaldes institūcijām.

5.17.1 The sponsor should expedite the reporting to all concerned investigator(s) / institution(s), to the IRB(s) / IEC(s), where required, and to the regulatory authority(ies) of all adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected.

5.17.2. Šādi steidzami ziņojumi jāveic atbilstoši attiecīgām normatīvām prasībām un SHK norādījumiem par klīniskās drošības datu vadīšanu: Steidzama ziņojuma definīcijas un standarti.

5.17.2 Such expedited reports should comply with the applicable regulatory requirement(s) and with the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.

5.17.3. Sponsoram jāiesniedz visa informācija par lietošanas drošības datu pārmaiņām un periodiskie ziņojumi pārvaldes institūcijām, ja tas noteikts attiecīgās normatīvās prasībās.

5.17.3 The sponsor should submit to the regulatory authority(ies) all safety updates and periodic reports, as required by applicable regulatory requirement(s).

5.18. Monitorēšana

5.18 Monitoring

5.18.1. Mērķis

5.18.1 Purpose

Klīniskā pētījuma monitorēšanas mērķi ir pārbaudīt, vai

The purposes of trial monitoring are to verify that:

- a) tiek aizsargātas pētāmās personas tiesības un labklājība,
- b) ziņotie dati ir precīzi, pilnīgi un pārbaudāmi primāros dokumentos,
- c) klīniskais pētījums tiek veikts atbilstoši aktuālam apstiprinātam protokolam / tā grozījumiem, LKP normām un attiecīgām normatīvām prasībām.

- a) The rights and well-being of human subjects are protected.
- b) The reported trial data are accurate, complete, and verifiable from source documents.
- c) The conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol / amendment(s), with GCP, and with the applicable regulatory requirement(s).

5.18.2. Monitoru izvēle un kvalifikācija:

5.18.2 Selection and Qualifications of

- | | |
|--|--|
| <p>a) monitori jāizvēlas sponsoram,</p> <p>b) monitoriem jābūt attiecīgi apmācītiem, un, lai varētu atbilstoši pārraudzīt klīnisko pētījumu, viņiem jābūt zinātniskām un / vai klīniskām zināšanām. Monitora kvalifikācijai jābūt dokumentētai;</p> <p>c) monitoriem pilnībā jāpārzina pētāmās zāles, pētījuma protokols, informētās piekrišanas veidlapa un visa cita pētāmai personai paredzētā rakstveida dokumentācija, sponsora darba standartprocedūras, LKP normas un attiecīgās normatīvās prasības.</p> | <p>Monitors</p> <p>a) Monitors should be appointed by the sponsor.</p> <p>b) Monitors should be appropriately trained, and should have the scientific and / or clinical knowledge needed to monitor the trial adequately. A monitor's qualifications should be documented.</p> <p>c) Monitors should be thoroughly familiar with the investigational product(s), the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, the sponsor's SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).</p> |
|--|--|

5.18.3. Monitorēšanas apjoms un veids

Sponsoram jānodrošina, lai pētījums tiktu attiecīgi monitorēts. Sponsoram jānoteic nepieciešamais pārraudzības apjoms un veids. Monitorēšanas apjoms un veids tiek noteikts, balstoties uz tādiem apsvērumiem kā pētījuma mērķis, nolūks, dizains, komplicētība, maskēšana, apjoms un pētījuma mērķa parametri. Parasti monitorēšanu nepieciešams veikt pētījuma vietā pirms un pēc pētījuma un arī tā norises laikā; izņēmuma gadījumā sponsors var noteikt centralizētu monitorēšanu, kas notiek vienlaikus ar tādām procedūrām kā, piem., pētnieku apmācību un sanāksmēm, ja rakstveida detalizēti norādījumi pamato darbību atbilstību LKP. Statistiski kontrolēta gadījumu izvēle uzskatāma par pieņemamu, lai izvēlētos pārbaudāmos datus.

5.18.3 Extent and Nature of Monitoring

The sponsor should ensure that the trials are adequately monitored. The sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring. The determination of the extent and nature of monitoring should be based on considerations such as the objective, purpose, design, complexity, blinding, size, and endpoints of the trial. In general there is a need for on-site monitoring, before, during, and after the trial; however in exceptional circumstances the sponsor may determine that central monitoring in conjunction with procedures such as investigators' training and meetings, and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP. Statistically controlled sampling may be an acceptable method for selecting the data to be verified.

PAPILDINĀJUMS

Sponsoram jāizveido sistemātiska, uz prioritātēm un risku balstīta pieeja klīnisko pētījumu monitorēšanā. Šajā sadaļā minētās monitorēšanas apjoma un būtības pielāgojamība paredzēta, lai

ADDENDUM

The sponsor should develop a systematic, prioritized, risk-based approach to monitoring clinical trials. The flexibility in the extent and nature of monitoring described in this section is

pieļautu dažādas pieejas monitorēšanas efektivitātes un produktivitātes uzlabošanā. Sponsors var izvēlēties veikt monitorēšanu klātienē pētījuma centrā, klātienē un centralizētas monitorēšanas kombināciju vai piemērotos gadījumos – centralizētu monitorēšanu. Sponsoram jāsniedz izvēlētas monitorēšanas stratēģijas pamatojums (piem., monitorēšanas plānā).

intended to permit varied approaches that improve the effectiveness and efficiency of monitoring. The sponsor may choose on-site monitoring, a combination of on-site and centralized monitoring, or, where justified, centralized monitoring. The sponsor should document the rationale for the chosen monitoring strategy (e.g., in the monitoring plan).

Monitorēšana klātienē tiek veikta pētījuma centros, kuros tiek veikts klīniskais pētījums. Centralizēta monitorēšana ir iegūto datu attālināta novērtēšana, kas tiek veikta savlaicīgi un kuru nodrošina atbilstoši kvalificētas un apmācītas personas (piem., datu pārvaldītāji, biostatistiķi).

On-site monitoring is performed at the sites at which the clinical trial is being conducted. Centralized monitoring is a remote evaluation of accumulating data, performed in a timely manner, supported by appropriately qualified and trained persons (e.g., data managers, biostatisticians).

Centralizēti monitorēšanas procesi sniedz papildu monitorēšanas iespējas, kas var papildināt monitorēšanu klātienē pētījumu centros un samazināt tās apjomu un/vai biežumu, kā arī palīdzēt atšķirt ticamus datus no potenciāli neticamiem datiem.

Centralized monitoring processes provide additional monitoring capabilities that can complement and reduce the extent and/or frequency of on-site monitoring and help distinguish between reliable data and potentially unreliable data.

Centralizētās monitorēšanas ietvaros iegūto datu vērtēšana, kas var ietvert to statistisko analīzi, var tikt izmantota, lai:

Review, that may include statistical analyses, of accumulating data from centralized monitoring can be used to:

a) identificētu trūkstošus datus, pretrunīgus datus, datu anomālijas, neparedzētu datu mainības trūkumu un novirzes no protokola;

(a) identify missing data, inconsistent data, data outliers, unexpected lack of variability and protocol deviations.

b) pētītu datu tendences, piemēram, datu intervālus, konsekventumu un datu mainību pētījumu centru ietvaros un starp tiem;

(b) examine data trends such as the range, consistency, and variability of data within and across sites.

c) vērtētu sistemātiskas vai būtiskas kļūdas datu iegūšanā un ziņošanā pētījuma centrā vai starp tiem, vai iespējamu manipulāciju ar datiem vai datu integritātes problēmas;

(c) evaluate for systematic or significant errors in data collection and reporting at a site or across sites; or potential data manipulation or data integrity problems.

d) analizētu pētījuma centru raksturojošus datus un darbības raksturlielumus;

(d) analyze site characteristics and performance metrics.

e) izvēlētos pētījuma centrus un/vai procesus mērķētai pētījuma centra monitorēšanai klātienē.

(e) select sites and/or processes for targeted on-site monitoring.

5.18.4. Monitora atbildība

5.18.4 Monitor's Responsibilities

Atbilstoši sponsora prasībām monitoram jānodrošina, lai klīniskais pētījums tiek veikts un dokumentēts pareizi, veicot šādus uzdevumus, kas attiecas uz klīnisko pētījumu un pētījuma centru:

The monitor(s) in accordance with the sponsor's requirements should ensure that the trial is conducted and documented properly by carrying out the following activities when relevant and necessary to the trial and the trial site:

- | | |
|---|---|
| <p>a) monitors darbojas par galveno starpnieku starp sponsoru un pētnieku;</p> <p>b) monitoram jāpārlicinās, vai pētniekam ir atbilstoša kvalifikācija un viņa rīcībā klīniskā pētījuma laikā ir atbilstoši resursi (sk. 4.1., 4.2., 5.6.); ka iekārtojums, arī laboratorijas, aparātūra, personāls, ir piemērots, lai klīnisko pētījumu veiktu droši un pareizi un lai šādi nosacījumi būtu visu pētījuma laiku;</p> <p>c) jāpārlicinās attiecībā uz pētāmām zālēm:</p> <p style="margin-left: 20px;">i) to glabāšanas laiks un apstākļi ir pieļaujami, un pētāmās zāles ir pietiekamā daudzumā visu pētījuma laiku,</p> <p style="margin-left: 20px;">ii) pētāmās zāles tiek piegādātas vienīgi pētāmām personām, kam tas paredzēts, un atbilstoši pētījuma protokolā noteiktai devai,</p> <p style="margin-left: 20px;">iii) pētāmā persona saņem nepieciešamo informāciju par pareizu pētāmā zāļu lietošanu, rīkošanos ar tām, glabāšanu un atdošanu,</p> <p style="margin-left: 20px;">iv) pētāmo zāļu saņemšana, lietošana un atdošana pētījuma vietā tiek atbilstoši kontrolēta un dokumentēta,</p> <p style="margin-left: 20px;">v) darbības ar neizmantotām pētāmām zālēm pētījuma vietā notiek atbilstoši attiecīgām normatīvām prasībām un sponsora prasībām;</p> <p>d) jāpārlicinās, vai pētnieks rīkojas atbilstoši apstiprinātam pētījuma protokolam un visiem tā</p> | <p>a) Acting as the main line of communication between the sponsor and the investigator.</p> <p>b) Verifying that the investigator has adequate qualifications and resources (see 4.1, 4.2, 5.6) and remain adequate throughout the trial period, that facilities, including laboratories, equipment, and staff, are adequate to safely and properly conduct the trial and remain adequate throughout the trial period.</p> <p>c) Verifying, for the investigational product(s):</p> <p style="margin-left: 20px;">i) That storage times and conditions are acceptable, and that supplies are sufficient throughout the trial.</p> <p style="margin-left: 20px;">ii) That the investigational product(s) are supplied only to subjects who are eligible to receive it and at the protocol specified dose(s).</p> <p style="margin-left: 20px;">iii) That subjects are provided with necessary instruction on properly using, handling, storing, and returning the investigational product(s).</p> <p style="margin-left: 20px;">iv) That the receipt, use, and return of the investigational product(s) at the trial sites are controlled and documented adequately.</p> <p style="margin-left: 20px;">v) That the disposition of unused investigational product(s) at the trial sites complies with applicable regulatory requirement(s) and is in accordance with the sponsor.</p> <p>d) Verifying that the investigator follows the approved protocol and all approved amendment(s), if any.</p> |
|---|---|

- apstiprinātiem grozījumiem, ja tādi pastāv;
- e) jāpārlicinās, vai informēta piekrišana tika saņemta no katras pētāmās personas pirms tās iesaistīšanās pētījumā;
 - f) jānodrošina, ka pētnieks saņem aktuālo pētnieka brošūru, visus dokumentus un visus materiālus, kas nepieciešami pētījuma veikšanai, lai klīnisko pētījumu varētu veikt pareizi un atbilstoši attiecīgām normatīvām prasībām;
 - g) jānodrošina, lai pētnieks un pētījumā iesaistītais personāls būtu pietiekami informēts par pētījumu;
 - h) jāpārlicinās, vai pētnieks un pētījumā iesaistītais personāls izpilda pētījumā noteiktās funkcijas, kas atbilst pētījuma protokolam un visiem citiem rakstveidā noslēgtiem līgumiem starp sponsoru un pētnieku / institūciju, un ka šīs funkcijas netiek uzticētas nepilnvarotām personām;
 - i) jāpārlicinās, ka pētnieks pētījumā iesaista tikai piemērotas personas;
 - j) jāziņo par pētāmo personu rekrutēšanas norisi;
 - k) jāpārlicinās, vai primārie dokumenti un cita ar pētījumu saistītā dokumentācija ir pareiza, pilnīga, tiek pastāvīgi aktualizēta un glabāta;
 - l) jāpārlicinās, ka pētnieks iesniedz visus prasītos pārskatus, ziņojumus, pieteikumus un iesniegumus un ka šie dokumenti ir pareizi, pilnīgi, laikus sagatavoti, skaidri salasāmi, datēti un identificē klīnisko pētījumu;
 - m) jāsalīdzina, vai ieraksti datu reģistrācijas formā ir pareizi un pilnīgi un atbilst primāriem dokumentiem un citiem ar pētījumu saistītiem dokumentiem. Monitoram īpaša uzmanība jāpievērš:
 - i.) vai protokolā noteiktie dati tiek pareizi dokumentēti datu reģistrācijas formā un tie atbilst primāriem dokumentiem,
 - ii.) vai jebkuras devas un / vai
- e) Verifying that written informed consent was obtained before each subject's participation in the trial.
 - f) Ensuring that the investigator receives the current Investigator's Brochure, all documents, and all trial supplies needed to conduct the trial properly and to comply with the applicable regulatory requirement(s).
 - g) Ensuring that the investigator and the investigator's trial staff are adequately informed about the trial.
 - h) Verifying that the investigator and the investigator's trial staff are performing the specified trial functions, in accordance with the protocol and any other written agreement between the sponsor and the investigator / institution, and have not delegated these functions to unauthorized individuals.
 - i) Verifying that the investigator is enrolling only eligible subjects.
 - j) Reporting the subject recruitment rate.
 - k) Verifying that source documents and other trial records are accurate, complete, kept up-to-date and maintained.
 - l) Verifying that the investigator provides all the required reports, notifications, applications, and submissions, and that these documents are accurate, complete, timely, legible, dated, and identify the trial.
 - m) Checking the accuracy and completeness of the CRF entries, source documents and other trial-related records against each other. The monitor specifically should verify that:
 - i.)The data required by the protocol are reported accurately on the CRFs and are consistent with the source documents.
 - ii.)Any dose and / or therapy

- | | |
|--|---|
| <p>ārstēšanas pārmaiņas katrai pētāmai personai ir labi dokumentētas,</p> <p>iii.) vai datu reģistrācijas formā atbilstoši protokolam iekļauti visi ziņojumi par nevēlamiem notikumiem, vienlaikus lietotiem medikamentiem un interkurentām slimībām,</p> <p>iv.) vai datu reģistrācijas formā ir skaidri dokumentētas vizītes, kurās pētāmā persona neierodas, testi un izmeklējumi, kas netiek veikti,</p> <p>v.) vai datu reģistrācijas formā tiek ziņoti un paskaidroti visi gadījumi, kad pētījumā iesaistītās pētāmās personas priekšlaicīgi atsauc savu piekrišanu un izstājas no pētījuma;</p> | <p>modifications are well documented for each of the trial subjects.</p> <p>iii.) Adverse events, concomitant medications and intercurrent illnesses are reported in accordance with the protocol on the CRFs.</p> <p>iv.) Visits that the subjects fail to make, tests that are not conducted, and examinations that are not performed are clearly reported as such on the CRFs.</p> <p>v.) All withdrawals and dropouts of enrolled subjects from the trial are reported and explained on the CRFs.</p> |
|--|---|
-
- | | |
|--|--|
| <p>n) monitoram jāinformē pētnieks par visām datu reģistrācijas formā konstatētām kļūdām, izlaistu informāciju vai nesalasāmu ierakstu. Monitoram jāpārlicinās, vai tiek veikti attiecīgi labojumi, papildinājumi vai svītrojumi, vai tie ir datēti, paskaidroti (ja nepieciešams) un tos ar saviem iniciāļiem parakstījis pētnieks vai pētnieku grupas dalībnieks, kas pētnieka vārdā pilnvarots veikt pārmaiņas datu reģistrācijas formā. Šāda veida pilnvarojumam jābūt dokumentētam;</p> <p>o) jākonstatē, vai visi nevēlami notikumi ir atbilstoši ziņoti noteiktā periodā, kā to prasa LKP noteikumi, pētījuma protokols, IUP / NĒK, sponsors un attiecīgās normatīvās prasības;</p> <p>p) jāpārlicinās, vai pētnieks saglabā pamatdokumentus (sk. 8. nodaļu: Klīniskā pētījuma veikšanai nepieciešamie pamatdokumenti);</p> <p>q) ar pētnieku jāpārrunā novirzes no protokola, darba standartprocedūrām, LKP normām un attiecīgām normatīvām prasībām, un jāveic attiecīgi pasākumi, lai novērstu konstatēto noviržu atkātošanos.</p> | <p>n) Informing the investigator of any CRF entry error, omission, or illegibility. The monitor should ensure that appropriate corrections, additions, or deletions are made, dated, explained (if necessary), and initialled by the investigator or by a member of the investigator's trial staff who is authorized to initial CRF changes for the investigator. This authorization should be documented.</p> <p>o) Determining whether all adverse events (AEs) are appropriately reported within the time periods required by GCP, the protocol, the IRB / IEC, the sponsor, and the applicable regulatory requirement(s).</p> <p>p) Determining whether the investigator is maintaining the essential documents (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).</p> <p>q) Communicating deviations from the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements to the investigator and taking appropriate action designed to prevent recurrence of the detected deviations.</p> |
|--|--|

5.18.5. Monitorēšanas procedūras

5.18.5 Monitoring Procedures

Monitoram jāievēro sponsora apstiprinātās rakstveida darba standartprocedūras, kā arī sponsora noteiktās procedūras, kas paredzētas konkrēta pētījuma monitorēšanai.

The monitor(s) should follow the sponsor's established written SOPs as well those procedures that are specified by the sponsor for monitoring a specific trial.

5.18.6. Monitora ziņojums:

- monitoram jāiesniedz rakstveida ziņojums sponsoram pēc katra pētījuma centra apmeklējuma vai kontaktiem, kas saistīti ar pētījumu,
- ziņojumā jābūt norādītam datumam, vietai, monitora vārdam un pētnieka vārdam vai citu kontaktpersonu vārdiem,
- ziņojumā jāietver kopsavilkums par to, ko monitors pārbaudījis, un monitora ziņojums par nozīmīgiem iegūtiem datiem / faktiem, novirzēm un trūkumiem, atzinumiem, veiktiem vai veicamiem pasākumiem un / vai ieteiktās veicamās darbības, lai nodrošinātu atbilstību,
- sponsora noteiktam pārstāvim jādokumentē monitora ziņojuma izskatīšana un kopā ar sponsoru veiktie turpmākie pasākumi.

5.18.6 Monitoring Report

- The monitor should submit a written report to the sponsor after each trial-site visit or trial-related communication.
- Reports should include the date, site, name of the monitor, and name of the investigator or other individual(s) contacted.
- Reports should include a summary of what the monitor reviewed and the monitor's statements concerning the significant findings / facts, deviations and deficiencies, conclusions, actions taken or to be taken and / or actions recommended to secure compliance.
- The review and follow-up of the monitoring report with the sponsor should be documented by the sponsor's designated representative.

PAPILDINĀJUMS

- klātienē veiktas vai centralizētas pētījuma centru monitorēšanas ziņojumi savlaicīgi jāsniedz sponsoram (tostarp atbilstošai vadībai un personālām, kas atbildīgs par klīniskā pētījuma un centra pārraudzību) to izvērtēšanai un tālākai uzraudzībai. Monitorēšanas darbību rezultāti jādokumentē pietiekami detalizēti, lai ļautu pārbaudīt atbilstību monitorēšanas plānam. Centralizēto monitorēšanas darbību ziņošanai ir jābūt regulārai un tā var tikt veikta neatkarīgi no pētījuma centra vizītēm.

PAPILDINĀJUMS

5.18.7. Monitorēšanas plāns

ADDENDUM

- Reports of on-site and/or centralized monitoring should be provided to the sponsor (including appropriate management and staff responsible for trial and site oversight) in a timely manner for review and follow up. Results of monitoring activities should be documented in sufficient detail to allow verification of compliance with the monitoring plan. Reporting of centralized monitoring activities should be regular and may be independent from site visits.

ADDENDUM

5.18.7 Monitoring Plan

Sponsoram jāizstrādā monitorēšanas plāns, kas pielāgots konkrētiem, ar pētījuma personu aizsardzību un datu integritāti saistītiem riskiem. Plānā jābūt aprakstītai monitorēšanas stratēģijai, visu iesaistīto pušu monitorēšanas pienākumiem, dažādām pielietotajām monitorēšanas metodēm un to lietošanas pamatojumam. Tāpat plānā jāuzsver kritisko datu un procesu monitorēšana. Sevišķa uzmanība jāpievērš aspektiem, kas atšķiras no ikdienas klīniskās prakses un kam nepieciešama papildu apmācība. Monitorēšanas plānā jāietver atsauces uz piemērojamām nostādnēm un procedūrām.

The sponsor should develop a monitoring plan that is tailored to the specific human subject protection and data integrity risks of the trial. The plan should describe the monitoring strategy, the monitoring responsibilities of all the parties involved, the various monitoring methods to be used, and the rationale for their use. The plan should also emphasize the monitoring of critical data and processes. Particular attention should be given to those aspects that are not routine clinical practice and that require additional training. The monitoring plan should reference the applicable policies and procedures.

5.19. Audits

Gadījumos, kad sponsors veic auditu, kas uzskatāms par kvalitātes kontroles daļu, uzmanība pievēršama šādiem aspektiem:

5.19 Audit

If or when sponsor perform audits, as part of implementing quality assurance, they should consider:

5.19.1. Mērķis

Sponsora veiktā audita, kas ir neatkarīgs un nodalīts no monitora rutīnas kontroles vai kvalitātes kontroles pasākumiem, mērķis ir novērtēt klīniskā pētījuma norisi un atbilstību protokolam, darba standartprocedūrām, LKP normām un attiecīgām normatīvām prasībām.

5.19.1 Purpose

The purpose of a sponsor's audit, which is independent of and separate from routine monitoring or quality control functions, should be to evaluate trial conduct and compliance with the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements.

5.19.2. Auditoru izvēle un to kvalifikācija:

- a) audita veikšanai sponsoram jāieceļ personas, kas nav saistītas ar klīnisko pētījumu / iesaistītas funkcionālās vienībās (sistēmās),
- b) sponsoram jāpārliedz, ka auditori ir apmācīti un tiem ir pieredze, lai auditu veiktu pareizi. Auditora kvalifikācijai jābūt dokumentētai.

5.19.2 Selection and Qualification of Auditors

- a) The sponsor should appoint individuals, who are independent of the clinical trials / systems, to conduct audits.
- b) The sponsor should ensure that the auditors are qualified by training and experience to conduct audits properly. An auditor's qualifications should be documented.

5.19.3 Auditēšanas procedūras:

- a) sponsoram jānodrošina, lai klīnisko pētījumu / sistēmu auditēšana tiek veikta atbilstoši sponsora rakstveida

5.19.3 Auditing Procedures

- a) The sponsor should ensure that the auditing of clinical trials / systems is conducted in accordance with the

auditēšanas procedūrām par audita saturu, formu, biežumu un audita ziņojumu formu un saturu,

- b) plānojot klīniskā pētījuma auditu un tā procedūras, sponsoram jāņem vērā klīniskā pētījuma nozīmīgums iesniegšanai pārvaldes institūcijās, pētāmo personu skaits, pētījuma veids un sarežģītības pakāpe, riska pakāpe pētāmām personām un visas citas zināmas problēmas,
- c) auditora novērojumi un atklājumi jādokumentē,
- d) lai saglabātu audita neatkarību un tā funkciju nozīmību, pārvaldes institūcijām nevajag rutīnveidā pieprasīt audita ziņojumus. Ja tiek konstatēta nopietna neatbilstība LKP normām, kā arī juridisku procedūru gadījumā, pārvaldes institūcijas atsevišķos gadījumos var lūgt pieeju audita ziņojumiem,
- e) sponsoram jāiesniedz audita sertifikāts, ja to nosaka pastāvošā likumdošana vai noteikumi.

sponsor's written procedures on what to audit, how to audit, the frequency of audits, and the form and content of audit reports.

b) The sponsor's audit plan and procedures for a trial audit should be guided by the importance of the trial to submissions to regulatory authorities, the number of subjects in the trial, the type and complexity of the trial, the level of risks to the trial subjects, and any identified problem(s).

c) The observations and findings of the auditor(s) should be documented.

d) To preserve the independence and value of the audit function, the regulatory authority(ies) should not routinely request the audit reports. Regulatory authority(ies) may seek access to an audit report on a case by case basis when evidence of serious GCP non-compliance exists, or in the course of legal proceedings.

e) When required by applicable law or regulation, the sponsor should provide an audit certificate.

5.20. Neatbilstība

5.20.1. Ja pētnieka, institūcijas vai sponsora līdzstrādnieku darbība neatbilst pētījuma protokolam, darba standartprocedūrām, LKP normām un / vai attiecīgām normatīvām prasībām, sponsoram jāveic attiecīgi pasākumi, lai tiktu ievērota atbilstība noteikumiem.

5.20 Noncompliance

5.20.1 Noncompliance with the protocol, SOPs, GCP, and / or applicable regulatory requirement(s) by an investigator / institution, or by member(s) of the sponsor's staff should lead to prompt action by the sponsor to secure compliance.

PAPILDINĀJUMS

Ja tiek atklāta neatbilstība, kas būtiski ietekmē vai potenciāli var būtiski ietekmēt pētāmo personu aizsardzību vai pētījuma rezultātu ticamību, sponsoram jāveic pamata cēloņa analīze un jāīsteno atbilstošas koriģējošas vai preventīvas darbības.

ADDENDUM

If noncompliance that significantly affects or has the potential to significantly affect human subject protection or reliability of trial results is discovered, the sponsor should perform a root cause analysis and implement appropriate corrective and preventive actions.

5.20.2. Ja monitorēšanas vai audita laikā konstatē, ka pētnieka / institūcijas darbībās

5.20.2 If the monitoring and / or auditing identifies serious and / or

ir būtiska un / vai pastāvīga neatbilstība noteikumiem, sponsoram jāpārtrauc pētnieka / institūcijas līdzdalība klīniskajā pētījumā. Ja pētnieka / institūcijas līdzdalība klīniskajā pētījumā tiek pārtraukta neatbilstības dēļ, sponsoram nekavējoties jāinformē attiecīgās pārvaldes institūcijas.

persistent noncompliance on the part of an investigator / institution, the sponsor should terminate the investigator's / institution's participation in the trial. When an investigator's / institution's participation is terminated because of noncompliance, the sponsor should notify promptly the regulatory authority(ies).

5.21. Klīniskā pētījuma priekšlaicīga pārtraukšana

Ja klīniskais pētījums tiek priekšlaikus pārtraukts vai apturēts, sponsoram par to nekavējoties jāinformē pētnieks / institūcija un pārvaldes institūcijas, norādot klīniskā pētījuma priekšlaicīgas pārtraukšanas vai apturēšanas iemeslus. Ja tas noteikts attiecīgās normatīvās prasībās, sponsoram vai pētniekam / institūcijai nekavējoties jāinformē arī IUP / NĒK, norādot klīniskā pētījuma priekšlaicīgas pārtraukšanas vai apturēšanas iemeslus.

5.21 Premature Termination or Suspension of a Trial

If a trial is prematurely terminated or suspended, the sponsor should promptly inform the investigators / institutions, and the regulatory authority(ies) of the termination or suspension and the reason(s) for the termination or suspension. The IRB / IEC should also be informed promptly and provided the reason(s) for the termination or suspension by the sponsor or by the investigator / institution, as specified by the applicable regulatory requirement(s).

5.22. Ziņojumi par klīnisko pētījumu

Ja klīniskais pētījums tiek pabeigts vai priekšlaikus pārtraukts, sponsoram jānodrošina, ka klīniskā pētījuma ziņojumi tiek sagatavoti un iesniegti attiecīgām pārvaldes iestādēm, kā tas noteikts attiecīgās normatīvās prasībās. Bez tam sponsoram jānodrošina, ka reģistrācijas dokumentācijā iekļautie klīniskā pētījuma ziņojumi atbilst SHK norādījumiem par klīniskā pētījuma ziņojumu saturu un struktūru. (PIEZĪME: atbilstoši SHK norādījumiem par klīniskā pētījuma ziņojumu saturu un struktūru, atsevišķos gadījumos akceptējami saīsināti klīnisko pētījumu ziņojumi).

5.22 Clinical Trial / Study Reports

Whether the trial is completed or prematurely terminated, the sponsor should ensure that the clinical trial reports are prepared and provided to the regulatory agency(ies) as required by the applicable regulatory requirement(s). The sponsor should also ensure that the clinical trial reports in marketing applications meet the standards of the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports. (NOTE: The ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports specifies that abbreviated study reports may be acceptable in certain cases.)

5.23. Daudzcentru pētījumi

Ja tiek veikts daudzcentru klīniskais pētījums, sponsoram jānodrošina, lai:

5.23 Multicentre Trials

For multicentre trials, the sponsor should ensure that:

5.23.1. Visi pētnieki, veicot klīnisko

5.23.1 All investigators conduct the

pētījumu, stingri ievēro ar sponsoru un, ja noteikts, ar pārvaldes institūcijām saskaņoto pētījuma protokolu, par ko IUP / NĒK devusi apstiprinājumu / atzinīgu vērtējumu.

trials in strict compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies), and given approval / favourable opinion by the IRB / IEC.

5.23.2. Datu reģistrācijas formas izveidotas tā, ka prasītos datus tajās var iekļaut visos klīniskā pētījuma centros. Pētniekiem, kas iegūst papilddatus, jāpiegādā papilddatu reģistrācijas formas, kas izveidotas tā, lai tajās iekļautu papilddatus.

5.23.2 The CRFs are designed to capture the required data at all multicentre trial sites. For those investigators who are collecting additional data, supplemental CRFs should also be provided that are designed to capture the additional data.

5.23.3. Koordinējošā pētnieka un citu pētnieku atbildība tiek dokumentēta pirms pētījuma sākšanas.

5.23.3 The responsibilities of coordinating investigator(s) and the other participating investigators are documented prior to the start of the trial.

5.23.4. Visiem pētniekiem tiek doti norādījumi, kā ievērot pētījuma protokolu, atbilstību iegūto klīnisko un laboratorisko datu vienotam vērtēšanas standartam un kā izpildīt datu reģistrācijas formas.

5.23.4 All investigators are given instructions on following the protocol, on complying with a uniform set of standards for the assessment of clinical and laboratory findings, and on completing the CRFs.

5.23.5. Tiek veicināta pētnieku sadarbība.

5.23.5 Communication between investigators is facilitated.

6. KLĪNISKO PĒTĪJUMU PROTOKOLS UN TĀ GROZĪJUMI

6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)

Klīniskā pētījuma protokolā parasti jāiekļauj šāda informācija. Pētījuma centram specifisku informāciju var pievienot kā atsevišķas protokola lappuses pielikumā vai noformēt kā atsevišķu vienošanos. Daļu no šādi turpmāk izklāstītās informācijas iespējams iekļaut citā ar protokolu saistītā dokumentā, piem., pētnieka brošūrā.

The contents of a trial protocol should generally include the following topics. However, site specific information may be provided on separate protocol page(s), or addressed in a separate agreement, and some of the information listed below may be contained in other protocol referenced documents, such as an Investigator's Brochure.

6.1. Vispārīga informācija

6.1 General Information

6.1.1. Pētījuma protokola nosaukums, identifikācijas numurs un datums. Visiem grozījumiem tāpat jābūt ar numuru un datumu.

6.1.1 Protocol title, protocol identifying number, and date. Any amendment(s) should also bear the amendment number(s) and date(s).

6.1.2. Sponsora un monitora (ja tas nav

6.1.2 Name and address of the sponsor

sponsors) nosaukums/vārds un adrese.	and monitor (if other than the sponsor).
6.1.3. To personu vārdi un amata nosaukumi, kas ir pilnvaroti parakstīt protokolu un tā grozījumus sponsora vārdā.	6.1.3 Name and title of the person(s) authorized to sign the protocol and the protocol amendment(s) for the sponsor.
6.1.4. Klīniskā pētījuma sponsora medicīniskā eksperta (vai attiecīgi zobārsta) vārds, amata nosaukums, adrese un tālrunu numuri.	6.1.4 Name, title, address and telephone number(s) of the sponsor's medical expert (or dentist when appropriate) for the trial.
6.1.5. Par pētījuma norisi atbildīgo pētnieku vārdi, amata nosaukumi, adreses un pētījuma centru tālrunu numuri.	6.1.5 Name and title of the investigator(s) who is (are) responsible for conducting the trial, and the address and telephone number(s) of the trial site(s).
6.1.6. Kvalificēta ārsta (vai attiecīgi zobārsta), kas ir atbildīgs par visiem ar pētījumu saistītiem medicīniskiem (vai zobārstniecības) lēmumiem, vārds, amata nosaukums, adrese un tālrunu numuri (gadījumā, ja viņš nav pētnieks).	6.1.6 Name, title, address, and telephone number(s) of the qualified physician (or dentist, if applicable), who is responsible for all trial-site related medical (or dental) decisions (if other than investigator).
6.1.7. Pētījumā iesaistīto klīnisko laboratoriju un citu medicīnisko un / vai tehnisko nodaļu un / vai institūciju nosaukums un adrese.	6.1.7. Name(s) and address(es) of the clinical laboratory(ies) and other medical and / or technical department(s) and / or institutions involved in the trial.
6.2. Pamatinformācija	6.2 Background Information
6.2.1. Pētāmo zāļu nosaukumi un apraksti.	6.2.1 Name and description of the investigational product(s).
6.2.2. Apkopojums par preklīnisko pētījumu rezultātiem, kas, iespējams, varētu būt klīniski nozīmīgi, un par klīnisko pētījumu rezultātiem, kas ir nozīmīgi attiecībā uz šo klīnisko pētījumu.	6.2.2 A summary of findings from nonclinical studies that potentially have clinical significance and from clinical trials that are relevant to the trial.
6.2.3. Pārskats par zināmo un iespējamo risku un lietderību, ja tādi ir, pētījumā ar cilvēkiem.	6.2.3 Summary of the known and potential risks and benefits, if any, to human subjects.
6.2.4. Zāļu lietošanas veids, devas, dozēšanas režīms un ārstēšanas ilguma apraksts un pamatojums.	6.2.4 Description of and justification for the route of administration, dosage, dosage regimen, and treatment period(s).
6.2.5. Apliecinājums, ka pētījums tiks	6.2.5 A statement that the trial will be

veikts atbilstoši pētījuma protokolam, LKP normām un attiecīgām normatīvām prasībām.

conducted in compliance with the protocol, GCP and the applicable regulatory requirement(s).

6.2.6. Pētījumā iesaistītās populācijas apraksts.

6.2.6 Description of the population to be studied.

6.2.7. Atsauces uz literatūru un datiem, kas ir būtiski attiecībā uz klīnisko pētījumu un nodrošina klīniskā pētījuma pamatojumu.

6.2.7 References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial.

6.3. Pētījuma uzdevumi un mērķi

6.3 Trial Objectives and Purpose

Detalizēts klīniskā pētījuma mērķu un nolūka apraksts.

A detailed description of the objectives and the purpose of the trial.

6.4. Pētījuma dizains

6.4 Trial Design

Klīniskā pētījuma zinātniskā integritāte un datu ticamība būtiski atkarīga no pētījuma dizaina. Pētījuma dizaina aprakstā jāietver šāda informācija:

The scientific integrity of the trial and the credibility of the data from the trial depend substantially on the trial design. A description of the trial design, should include:

6.4.1. Konkrēti jāformulē primārie un sekundārie mērķa parametri, ja tādi ir, kurus nosaka klīniskā pētījuma laikā.

6.4.1 A specific statement of the primary endpoints and the secondary endpoints, if any, to be measured during the trial.

6.4.2. Paredzamā pētījuma veida / dizaina apraksts (piem., dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlu grupu pētījums) un pētījuma shematiska diagramma, kas ilustrē pētījuma dizainu, procedūras un posmus.

6.4.2 A description of the type / design of trial to be conducted (e.g. double-blind, placebo-controlled, parallel design) and a schematic diagram of trial design, procedures and stages.

6.4.3. Pasākumu apraksts, kas paredzēts, lai mazinātu / izvairītos no neobjektivitātes, to vidū:

6.4.3 A description of the measures taken to minimize / avoid bias, including:

a) randomizācijas metode,

a) Randomization.

b) maskēšana.

b) Blinding.

6.4.4. Klīniskajā pētījumā paredzētās ārstēšanas apraksts, pētāmo zāļu devas un to lietošanas shēmas. Bez tam pētījuma projektā jāapraksta pētāmo zāļu forma, iesaiņojums un marķējums.

6.4.4 A description of the trial treatment(s) and the dosage and dosage regimen of the investigational product(s). Also include a description of the dosage form, packaging, and labelling of the investigational

	product(s).
6.4.5. Pētāmo personu plānotais līdzdalības ilgums klīniskajā pētījumā un pētījuma periodu secība un ilgums, arī novērošana pēc pētījuma, ja tāda paredzēta.	6.4.5 The expected duration of subject participation, and a description of the sequence and duration of all trial periods, including follow-up, if any.
6.4.6. Klīniskā pētījuma “apturēšanas noteikumu” vai “pārtraukšanas kritēriju” apraksts, kas attiecas uz atsevišķām pētāmām personām, pētījuma daļām un visu pētījumu kopumā.	6.4.6 A description of the “stopping rules” or “discontinuation criteria” for individual subjects, parts of trial and entire trial.
6.4.7. Pētāmo zāļu uzskaites procedūras, ieskaitot placebo un salīdzinājuma zāles, ja tādas ir.	6.4.7 Accountability procedures for the investigational product(s), including the placebo(s) and comparator(s), if any.
6.4.8. Klīniskā pētījuma terapijas veida randomizācijas kodu glabāšana un šo kodu atšifrēšanas procedūras.	6.4.8 Maintenance of trial treatment randomization codes and procedures for breaking codes.
6.4.9. Visu datu precizēšana, kas tiek dokumentēti tieši datu reģistrācijas formā (t.i., iepriekš nav rakstveida vai elektronisku datu pierakstu) un kas jāuzskata par primāriem datiem.	6.4.9 The identification of any data to be recorded directly on the CRFs (i.e. no prior written or electronic record of data), and to be considered to be source data.
6.5. Pētāmo personu izvēle un izslēgšana	6.5 Selection and Withdrawal of Subjects
6.5.1. Pētāmo personu iekļaušanas kritēriji.	6.5.1 Subject inclusion criteria.
6.5.2. Pētāmo personu neiekļaušanas kritēriji.	6.5.2 Subject exclusion criteria.
6.5.3. Pētāmo personu izslēgšanas no pētījuma kritēriji (t.i., ārstēšanas ar pētāmām zālēm pārtraukšana / klīniskā pētījuma pārtraukšana) un procedūras, norādot,	6.5.3 Subject withdrawal criteria (i.e. terminating investigational product treatment / trial treatment) and procedures specifying:
a) kad un kādā veidā pētāmās personas izslēdz no klīniskā pētījuma / pārtrauc pētāmo zāļu lietošanu, b) kādi dati un kādā periodā tiek apkopoti par pētāmām personām, kas līdzdalību pētījumā pārtraukuši,	a) When and how to withdraw subjects from the trial / investigational product treatment. b) The type and timing of the data to be collected for withdrawn subjects.

- | | |
|---|---|
| <p>c) vai un kādā veidā paredzēts aizstāt pētāmās personas,</p> <p>d) pētāmo personu novērošana pēc tam, kad tie pārtraukuši lietot pētāmās zāles / izslēgti no pētījuma.</p> | <p>c) Whether and how subjects are to be replaced.</p> <p>d) The follow-up for subjects withdrawn from investigational product treatment / trial treatment.</p> |
|---|---|

6.6. Pētāmo personu ārstēšana

6.6.1. Pētāmām personām ordinētā ārstēšana, arī visu zāļu nosaukumi, devas, lietošanas shēmas, lietošanas veidi, ārstēšanas periodi, tai skaitā pētāmo personu pēcterapijas novērošanas periodā. Tas attiecas uz katru pētāmo zāļu lietošanu / katru terapijas veida grupu / pētījuma grupu.

6.6.2. Zāles/ārstēšanas veidi (arī glābējzāles), kas ir vai nav atļauti pirms pētījuma un / vai pētījuma laikā.

6.6.3. Procedūras, kas tiek veiktas, lai uzraudzītu pētāmo personu atbilstību.

6.6 Treatment of Subjects

6.6.1 The treatment(s) to be administered, including the name(s) of all the product(s), the dose(s), the dosing schedule(s), the route / mode(s) of administration, and the treatment period(s), including the follow-up period(s) for subjects for each investigational product treatment / trial treatment group / arm of the trial.

6.6.2 Medication(s) / treatment(s) permitted (including rescue medication) and not permitted before and / or during the trial.

6.6.3 Procedures for monitoring subject compliance.

6.7. Iedarbības vērtēšana

6.7.1. Iedarbības parametru noteikšana.

6.7.2. Iedarbības parametru vērtēšanas, dokumentēšanas un analizēšanas metodes un to veikšanas laiks.

6.7 Assessment of Efficacy

6.7.1 Specification of the efficacy parameters.

6.7.2 Methods and timing for assessing, recording, and analysing of efficacy parameters.

6.8. Lietošanas drošuma vērtēšana

6.8.1. Lietošanas drošuma parametru noteikšana.

6.8.2. Lietošanas drošuma parametru vērtēšanas, dokumentēšanas un analizēšanas metodes un to veikšanas laiks.

6.8.3. Procedūras nevēlamu notikumu un interkurentu slimību noskaidrošanai, lai šos notikumus dokumentētu un par tiem ziņotu.

6.8 Assessment of Safety

6.8.1 Specification of safety parameters.

6.8.2 The methods and timing for assessing, recording, and analysing safety parameters.

6.8.3 Procedures for eliciting reports of and for recording and reporting adverse event and intercurrent illnesses.

6.8.4. Pētāmo personu turpmākās novērošanas veids un ilgums pēc nevēlamām notikumiem.

6.8.4 The type and duration of the follow-up of subjects after adverse events.

6.9. Statistika

6.9 Statistics

6.9.1. Izmantojamo statistikas metožu apraksts, arī visas plānotās starpanalīzes un to veikšanas laiks.

6.9.1 A description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analysis(es).

6.9.2. Pētāmo personu plānotais skaits. Daudzcentru pētījumā jānosaka plānotais pētāmo personu skaits katrā pētījumu centrā. Izvēlētajā skaita iemesli (vai aprēķini) par šī skaita ietekmi uz klīniskā pētījuma ticamību un klīnisko apstiprinājumu.

6.9.2 The number of subjects planned to be enrolled. In multicentre trials, the numbers of enrolled subjects projected for each trial site should be specified. Reason for choice of sample size, including reflections on (or calculations of) the power of the trial and clinical justification.

6.9.3. Paredzamā statistiskās ticamības pakāpe.

6.9.3 The level of significance to be used.

6.9.4. Kritēriji klīniskā pētījuma pabeigšanai.

6.9.4 Criteria for the termination of the trial.

6.9.5. Procedūras trūkstošu, neizmantotu un apšaubāmu datu uzskaitē.

6.9.5 Procedure for accounting for missing, unused, and spurious data.

6.9.6. Procedūra, kā tiek ziņots par jebkuru novirzīšanos no sākotnējā statistikas plāna (jebkuras novirzes no sākotnējā statistikas plāna jāapraksta un jāpamato protokolā un / vai nobeiguma ziņojumā, ja paredzēts).

6.9.6 Procedures for reporting any deviation(s) from the original statistical plan (any deviation(s) from the original statistical plan should be described and justified in protocol and / or in the final report, as appropriate).

6.9.7. Pētāmo personu, kuru dati tiek izmantoti analīzei (piem., visas randomizētās pētāmās personas, visas tās, kas saņēmušas pētāmās zāles, visas atbilstošās personas, vērtējamās personas), atlase

6.9.7 The selection of subject to be included in the analyses (e.g. all randomized subjects, all dosed subjects, all eligible subjects, evaluable subjects).

6.10. Tieša pieeja primāriem datiem / dokumentiem

Sponsoram jānodrošina, lai protokolā vai kādā citā rakstveida apstiprinājumā būtu norādīts, ka pētnieks / institūcija atļaus ar pētījumu saistītu monitorēšanu, auditu, IUP / NĒK veiktu pārbaudi un institūciju veiktu inspekciju, pie tam, nodrošinot

6.10 Direct Access to Source Data / Documents

The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s) / institution(s) will permit trial-related monitoring, audits, IRB / IEC review, and regulatory inspection(s), providing

tiešu pieeju primāriem datiem / direct access to source data / documents. dokumentiem.

6.11. Kvalitātes kontrole un kvalitātes nodrošināšana

6.11 Quality Control and Quality Assurance

6.12. Ētika

6.12 Ethics

Ar pētījumu saistīto ētisko apsvērumu apraksts.

Description of ethical considerations relating to the trial.

6.13. Datu apstrāde un dokumentu glabāšana

6.13 Data Handling and Record Keeping

6.14. Finansēšana un apdrošināšana

6.14 Financing and Insurance

Finansēšana un apdrošināšana, ja tās nav iztirzātas atsevišķā līgumā.

Financing and insurance if not addressed in a separate agreement.

6.15. Publicēšanas kārtība

6.15 Publication Policy

Publicēšanas kārtība, ja tā nav iztirzāta atsevišķā līgumā.

Publication policy, if not addressed in a separate agreement.

6.16. Papildinājumi

6.16 Supplements

(PIEZĪME: tā kā protokols un ziņojums par klīnisko pētījumu ir savstarpēji cieši saistīti, būtisku papildinformāciju iespējams rast SHK norādēs par klīnisko pētījumu ziņojumu saturu un struktūru).

(NOTE: Since the protocol and the clinical trial / study report are closely related, further relevant information can be found in the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports.)

7. PĒTNIEKA BROŠŪRA

7 INVESTIGATOR'S BROCHURE

7.1. Ievads

7.1 Introduction

Pētnieka brošūra (PB) ir klīnisko un preklīnisko datu apkopojums par pētāmām zālēm, kas ir būtiski attiecībā uz zāļu klīniskiem pētījumiem ar cilvēkiem. Tās mērķis ir sniegt pētniekiem un citām klīniskajā pētījumā iesaistītām personām informāciju, lai atvieglotu izpratni par pētījuma protokola būtību un veicinātu atbilstību vairākiem protokolā noteiktiem pamatprincipiem, piem., deva, devas lietošanas biežums / intervāls, lietošanas veids un arī lietošanas drošuma monitorēšanas procedūras. PB sniedz izpratni, kas var būt noderīga, vadot

The Investigator's Brochure (IB) is a compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) that are relevant to the study of the product(s) in human subjects. Its purpose is to provide the investigators and others involved in the trial with the information to facilitate their understanding of the rationale for, and their compliance with, many key features of the protocol, such as the dose, dose frequency / interval, methods of administration: and safety monitoring procedures. The IB also provides insight

pētāmo personu aprūpi klīniskā pētījuma laikā. Informācija jāsniedz īsā, vienkāršā, objektīvā, proporcionālā un neitrālā formā, lai veicinātu klīnikas speciālista vai iespējamā pētnieka izpratni par to, un veidotu viņam objektīvu priekšstatu par plānotā pētījuma riska pakāpi. Šai sakarā PB izstrādāšanā parasti jāpiedalās kvalificētai personai ar medicīnisku izglītību, tomēr PB saturs jāapstiprina speciālistiem, kas ieguvuši aprakstītos datus.

Šais norādēs ietvertas pamatprasības par informāciju, kas jāiekļauj pētnieka brošūrā, un ieteikumi par tās izkārtojumu. Pieļaujams, ka pieejamās informācijas veids un apjoms atkarīgs no pētāmo zāļu izpētes pakāpes. Ja pētāmās zāles ir reģistrētas un to farmakoloģija praktizējošiem ārstiem ir lielā mērā saprotama, nav nepieciešama apjomīga PB. Ja atbilstoši vietējām normatīvām prasībām tas iespējams, par alternatīvu dokumentu PB var uzskatīt zāļu aprakstu, lietošanas instrukciju vai marķējuma informāciju, pieņemot, ka tie sniedz detalizētu informāciju par pētāmo zāļu visiem aspektiem, kas pētniekam varētu būt svarīgi. Ja tiek pētīts jau reģistrētu zāļu jauns lietošanas veids (piem., jauna indikācija), jā sagatavo PB, kur speciāli aplūko šo jauno lietošanu. PB jāpārskata vismaz reizi gadā un, ja tas nepieciešams, atbilstoši sponsora noteiktajām rakstveida procedūrām tā jāpārstrādā. Atkarā no pētījuma stadijas un jaunu būtisku datu iegūšanas PB būtu jāpārskata biežāk. Atbilstoši LKP normām jauniegūtie dati var būt tik svarīgi, ka tie jāziņo pētniekiem, Iestādes uzraudzības padomei (IUP) un Neatkarīgai ētikas komitejai (NĒK) un / vai attiecīgām pārvaldes institūcijām, pirms tie tiek iekļauti pārstrādātā PB.

to support the clinical management of the study subjects during the course of the clinical trial. The information should be presented in a concise, simple, objective, balanced, and non-promotional form that enables a clinician, or potential investigator, to understand it and make his / her own unbiased risk-benefit assessment of the appropriateness of the proposed trial. For this reason, a medically qualified person should generally participate in the editing of an IB, but the contents of the IB should be approved by the disciplines that generated the described data.

This guideline delineates the minimum information that should be included in an IB and provides suggestions for its layout. It is expected that the type and extent of information available will vary with the stage of development of the investigational product. If the investigational product is marketed and its pharmacology is widely understood by medical practitioners, an extensive IB may not be necessary. Where permitted by regulatory authorities, a basic product information brochure, package leaflet, or labelling may be an appropriate alternative, provided that it includes current, comprehensive, and detailed information on all aspects of the investigational product that might be of importance to the investigator. If a marketed product is being studied for a new use (i.e., a new indication), an IB specific to that new use should be prepared. The IB should be reviewed at least annually and revised as necessary in compliance with a sponsor's written procedures. More frequent revision may be appropriate depending on the stage of development and the generation of relevant new information. However, in accordance with Good Clinical Practice, relevant new information may be so important that it should be communicated to the investigators, and possibly to the Institutional Review Boards (IRBs) / Independent Ethics

Parasti sponsors ir atbildīgs par to, lai tiktu nodrošināts, ka pētniekiem ir pieejama aktuālā PB, un pētnieks ir atbildīgs par aktuālās PB iesniegšanu attiecīgai IUP / NĒK. Ja pētījumu sponsorē pētnieks, sponsoram pētniekam jānoskaidro, vai iespējams PB iegūt no ražotāja. Ja pētāmo zāļu piegādi veic pētnieks sponsors, viņam jānodrošina pētījumā iesaistītais personāls ar nepieciešamo informāciju. Gadījumos, kad oficiālas PB izstrādāšana nav lietderīga, tās aizstāšanai sponsoram pētniekam pētījuma protokolā jāizveido izvērsta informācijas nodaļa, kas ietver vismaz šais norādēs aprakstīto aktuālo informāciju.

Committees (IECs) and / or regulatory authorities before it is included in a revised IB.

Generally, the sponsor is responsible for ensuring that an up-to-date IB is made available to the investigator(s) and the investigators are responsible for providing the up-to-date IB to the responsible IRBs / IECs. In the case of an investigator sponsored trial, the sponsor-investigator should determine whether a brochure is available from the commercial manufacturer. If the investigational product is provided by the sponsor – investigator, then he or she should provide the necessary information to the trial personnel. In cases where preparation of formal IB is impractical, the sponsor – investigator should provide, as a substitute, an expanded background information section in the trial protocol that contains the minimum current information described in this guideline.

7.2. Vispārīgie apsvērumi

7.2 General Considerations

Pētnieka brošūrā jāiekļauj šāda informācija:

The IB should include:

7.2.1. Titullapa

7.2.1 Title Page

Tajā jānorāda sponsora vārds, katru pētāmo zāļu identifikācija (t.i., pētījuma numurs, ķīmiskais vai apstiprinātais ģenēriskais nosaukums, tirdzniecības nosaukums, ja tas paredzēts likumdošanā un sponsors to vēlas) un datums, kad PB nodota publicēšanai. Ieteicams norādīt arī redakcijas numuru un atsauci uz iepriekšējās redakcijas numuru un datumu. Titullapas paraugs ir norādīts 1. pielikumā.

This should provide the sponsor's name, the identity of each investigational product (i.e., research number, chemical or approved generic name, and trade name(s) where legally permissible and desired by the sponsor), and the release date. It is also suggested that an edition number, and a reference to the number and date of the edition it supersedes, be provided. An example is given in Appendix 1.

7.2.2. Konfidencialitātes apliecinājums

7.2.2 Confidentiality Statement

Sponsors var būt ieinteresēti noformēt apliecinājumu, kurā pētniekam / dokumenta saņēmējam tiek norādīts, ka PB uzskatāma par konfidenciālu dokumentu, kas izmantojams vienīgi

The sponsor may wish to include a statement instructing the investigator / recipients to treat the IB as a confidential document for the sole information and use of the investigator's

pētnieka un viņa līdzstrādnieku, un IUP / team and the IRB / IEC.
NĒK informēšanai un lietošanai.

7.3. Pētnieka brošūras saturs

PB jāiekļauj šādas nodaļas, katrai no tām norādot izmantotos literatūras avotus, ja tādi ir:

7.3.1. Saturs

Satura rādītāja paraugs pievienots 2. pielikumā.

7.3.2. Kopsavilkums

PB jābūt īsam apkopojumam (vēlams ne garākam par divām lappusēm), norādot pētāmo zāļu svarīgākās fizikālās, ķīmiskās, farmaceitiskās, farmakoloģiskās, toksikoloģiskās, farmakokinētiskās īpašības, metabolismu un klīnisko informāciju, kas ir būtiska pētāmo zāļu klīniskās attīstības stadijai.

7.3.3. Ievads

Jābūt īsam ievadam, norādot pētāmo zāļu ķīmisko nosaukumu (arī ģenērisko un tirdzniecības nosaukumu, ja tas reģistrēts), visas aktīvās vielas, farmakoterapeitisko grupu un tā paredzamo pozīciju šai grupā (piem., priekšrocības), pamatojumu par pētījuma veikšanu ar pētāmām zālēm, paredzamās profilaktiskās, terapeitiskās un diagnostiskās indikācijas. Ievadā jānorāda arī vispārīga pieeja, kas jāievēro, veicot pētāmo zāļu vērtēšanu.

7.3.4. Fizikālās, ķīmiskās un farmaceitiskās īpašības un zāļu forma

Jāapraksta pētāmo zāļu aktīvās vielas (tai skaitā ķīmiskā un / vai struktūrformula) un

7.3 Contents of the Investigator's Brochure

The IB should contain the following sections, each with literature references where appropriate:

7.3.1 Table of Contents

An example of the Table of Contents is given in Appendix 2.

7.3.2 Summary

A brief summary (preferably not exceeding two pages) should be given, highlighting the significant physical, chemical, pharmaceutical, pharmacological, toxicological, pharmacokinetic, metabolic, and clinical information available that is relevant to the stage of clinical development of the investigational product.

7.3.3 Introduction

A brief introductory statement should be provided that contains the chemical name (and generic and trade name(s) when approved) of the investigational product(s), all active ingredients, the investigational product(s) pharmacological class and its expected position within this class (e.g. advantages), the rationale for performing research with the investigational product(s), and the anticipated prophylactic, therapeutic, or diagnostic indication(s). Finally, the introductory statement should provide the general approach to be followed in evaluating the investigational product.

7.3.4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation

A description should be provided of the investigational product substance(s)

jāsniedz šis apraksts par attiecīgām fizikālām, ķīmiskām un farmaceitiskām īpašībām.

Lai pētījuma sakarā varētu veikt nepieciešamos drošības pasākumus, jāapraksta un jāpamato lietojamā zāļu forma, arī palīgvielas, ja tās ir klīniski nozīmīgas. Jāsniedz arī norādījumi par zāļu formu glabāšanu un darbošanos ar tām.

Jāmin arī visas strukturālās līdzības ar citiem zināmiem ķīmiskiem savienojumiem.

7.3.5. Preklīniskie pētījumi

Ievads:

Apkopotā veidā jāsniedz informācija par pētāmo zāļu visu būtisko preklīnisko, farmakoloģisko, toksikoloģisko, farmakokinētisko un metabolisma pētījumu rezultātiem. Šai apkopojumā jānorāda lietotās metodes, iegūtie rezultāti un apsvērumi par rezultātu ietekmi uz pētāmiem terapeitiskiem efektiem un iespējamo nevēlamo un neparedzēto iedarbību uz cilvēkiem.

Sniegtā informācija var saturēt attiecīgi šādus datus, ja tie zināmi / pieejami:

- izpētē izmantotās dzīvnieku sugas,
- izmantoto dzīvnieku skaits un dzimums atsevišķi katrā grupā,
- devas vienība [piem., miligrami / kilogrami (mg / kg)],
- devas intervāls,
- lietošanas veids,
- devu lietošanas ilgums,
- informācija par sistēmisko sadalījumu organismā,
- novērošanas ilgums pēc zāļu lietošanas beigšanas,
- rezultāti, ietverot šādus aspektus:
 - farmakoloģiskās vai toksiskās iedarbības veids un biežums,

(including the chemical and / or structural formula(e)), and a brief summary should be given of the relevant physical, chemical, and pharmaceutical properties.

To permit appropriate safety measures to be taken in the course of the trial, a description of the formulation(s) to be used, including excipients, should be provided and justified if clinically relevant. Instructions for the storage and handling of the dosage form(s) should also be given.

Any structural similarities to other known compounds should be mentioned.

7.3.5 Nonclinical Studies

Introduction:

The results of all relevant nonclinical pharmacology, toxicology, pharmacokinetic, and investigational product metabolism studies should be provided in summary form. This summary should address the methodology used, the results, and a discussion of the relevance of the findings to the investigated therapeutic and the possible unfavourable and unintended effects in humans.

The information provided may include the following, as appropriate, if known / available:

- Species tested
- Number and sex of animals in each group
- Unit dose (e.g., milligram / kilogram (mg / kg))
- Dose interval
- Route of administration
- Duration of dosing
- Information on systemic distribution
- Duration of post-exposure follow-up
- Results, including the following aspects:
 - Nature and frequency of pharmacological or toxic

- farmakoloģiskās vai toksiskās iedarbības smaguma pakāpe un intensitāte,
 - laiks, līdz sākas medikamenta iedarbība,
 - iedarbības atgriezeniskums,
 - iedarbības ilgums,
 - iedarbības atkarība no devas.
- effects
 - Severity or intensity of pharmacological or toxic effects
 - Time to onset of effects
 - Reversibility of effects
 - Duration of effects
 - Dose response

Ja iespējams, jāizmanto tabulas / uzskaites formas, lai datu izklāsts būtu skaidrāks.

Tabular format / listings should be used whenever possible to enhance the clarity of the presentation.

Turpmākās nodaļās jāiztirzā svarīgākie izpētē iegūtie dati, arī no devas atkarīgā novērotā iedarbība, nozīmība cilvēkiem un visi citi aspekti, kas tiek pētīti cilvēkiem. Ja iespējams, jāveic arī datu salīdzinājums par darbīgo un netoksisko devu, kas iegūti vienai dzīvnieku sugai (t.i., jāapraksta terapeitiskais indekss). Šās informācijas nozīmei jāveltī uzmanība attiecībā uz humānā praksē paredzamo lietojamās devas lielumu. Ja iespējams, jāveic salīdzinājumi ne tikai attiecībā uz koncentrāciju asinīs / audos, bet arī attiecībā uz mg / kg daudzumu.

The following sections should discuss the most important findings from the studies, including the dose response of observed effects, the relevance to humans, and any aspects to be studied in humans. If applicable, the effective and nontoxic dose findings in the same animal species should be compared (i.e., the therapeutic index should be discussed). The relevance of this information to the proposed human dosing should be addressed. Whenever possible, comparisons should be made in terms of blood / tissue levels rather than on a mg / kg basis.

a) Preklīniskā farmakoloģija

Apkopojumā jāiekļauj pētāmo zāļu farmakoloģisko aspektu salīdzinājums un, ja iespējams, pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati par būtiskākiem metabolītiem. Šādā apkopojumā jāiekļauj pētījumi, kas veikti, gan lai novērtētu iespējamo terapeitisko aktivitāti (piem., efektivitātes modeļus, saistīšanos ar receptoriem un specifiskumu), gan lietošanas drošumu (piem., īpaši pētījumi, lai vērtētu tās farmakoloģiskās iedarbības, kas nav paredzami terapeitiskie efekti).

a) Nonclinical Pharmacology

A summary of the pharmacological aspects of the investigational product and, where appropriate, its significant metabolites studied in animals, should be included. Such a summary should incorporate studies that assess potential therapeutic activity (e.g. efficacy models, receptor binding, and specificity) as well as those that assess safety (e.g., special studies to assess pharmacological actions other than the intended therapeutic effect(s)).

b) Farmakokinētika un zāļu metabolisms dzīvniekiem

Jāsniedz apkopota informācija par pētāmo zāļu farmakokinētiskiem datiem un bioloģisko pārveidi, kas iegūti visām pētītām dzīvnieku sugām. Iegūtie dati jāiztirzā attiecībā uz pētāmo zāļu un to metabolītu absorbciju, lokālo un sistēmisko biopieejamību, kā arī par to

b) Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals

A summary of the pharmacokinetics and biological transformation and disposition of the investigational product in all species studied should be given. The discussion of the findings should address the absorption and the local and systemic bioavailability of the

saistību ar iegūtiem farmakoloģiskiem un toksikoloģiskiem datiem pētījumos ar dzīvniekiem.

investigational product and its metabolites, and their relationship to the pharmacological and toxicological findings in animal species.

c) Toksikoloģija

Attiecīgos pētījumos ar dažādām dzīvnieku sugām iegūto toksisko iedarbību apkopojums jāapraksta, ja lietderīgi, izmantojot šādus virsrakstus:

- vienreizējā deva,
- atkārtotā deva,
- kancerogenitāte,
- speciāli pētījumi (piem., kairinājuma un sensibilizācijas veidošanās),
- reproduktīvā toksicitāte,
- genotoksicitāte (mutagenitāte).

c) Toxicology

A summary of the toxicological effects found in relevant studies conducted in different animal species should be described under the following headings where appropriate:

- Single dose
- Repeated dose
- Carcinogenicity
- Special studies (e.g. irritancy and sensitisation)
- Reproductive toxicity
- Genotoxicity (mutagenicity)

7.3.6. Iedarbība uz cilvēkiem

Ievads:

Jāietver plašs apskats par pētāmo zāļu zināmo ietekmi uz cilvēkiem, arī informācija par farmakokinētiku, metabolismu, farmakodinamiku, iedarbību atkarā no devas, lietošanas drošumu, efektivitāti un citu farmakoloģisko iedarbību. Ja iespējams, jāsniedz apkopojums par katru pabeigto klīnisko pētījumu. Bez tam jāsniedz informācija arī par pētāmo zāļu lietošanas rezultātiem, kas nav iegūti klīniskos pētījumos, bet, piem., pieredzes rezultātā, lietojot reģistrētu medikamentu.

7.3.6 Effects in Humans

Introduction:

A thorough discussion of the known effects of the investigational product(s) in humans should be provided, including information on pharmacokinetics, metabolism, pharmacodynamics, dose response, safety, efficacy, and other pharmacological activities. Where possible, a summary of each completed clinical trial should be provided. Information should also be provided regarding results of any use of the investigational product(s) other than from in clinical trials, such as from experience during marketing.

a) Farmakokinētika un zāļu metabolisms cilvēkiem

- Jāsniedz apkopota informācija par pētāmo zāļu farmakokinētiku, arī šādi dati, ja tie pieejami:
- farmakokinētika (arī metabolisms, ja ir šādi dati, uzsūkšanās, saistība ar plazmas olbaltumiem, sadalījums organismā, izdalīšanās),
- pētāmo zāļa biopieejamība (absolūtā, ja iespējams, un / vai relatīvā), lietojot noteiktu zāļu formu,

a) Pharmacokinetics and Product Metabolism in Humans

- A summary of information on the pharmacokinetics of the investigational product(s) should be presented, including the following, if available:
- Pharmacokinetics (including metabolism, as appropriate, and absorption, plasma protein binding, distribution, and elimination).
- Bioavailability of the investigational product (absolute, where possible, and / or relative) using a reference

- populācijas apakšgrupas (piem., dzimums, vecums, traucētas orgānu funkcijas),
 - mijiedarbība (piem., mijiedarbība ar citām zālēm, uzturu),
 - citi farmakokinētiskie dati (piem., populācijas pētījumu rezultāti, kas iegūti klīniskos pētījumos).
- dosage form.
 - Population subgroups (e.g., gender, age, and impaired organ function).
 - Interactions (e.g., product-product interactions and effects of food).
 - Other pharmacokinetic data (e.g., results of population studies performed within clinical trial(s)).

b) Lietošanas drošums un efektivitāte

Jāapkopo informācija, kas iegūta iepriekšējos klīniskos pētījumos ar cilvēkiem (veseliem brīvprātīgajiem un / vai pacientiem) par pētāmām zālēm (arī metabolītu) lietošanas drošumu, farmakodinamiku, efektivitāti un iedarbības veida atkarību no devas. Jāiztirzā šās informācijas saistība ar pašreizējo klīnisko pētījumu. Ja veikti vairāki klīniskie pētījumi, uzskatāmi var atspoguļot datus, izmantojot lietošanas drošuma un efektivitātes apkopojumus, kas iegūti no daudziem pētījumiem, un sadalot tos apakšgrupās atkarībā no indikācijām. Par lietderīgu uzskatāms visu klīnisko pētījumu laikā novēroto nevēlamo zāļu izraisīto blakņu (arī attiecībā uz visām pētītajām indikācijām) tabulārs apkopojums. Jāiztirzā blakņu veidu / to rašanās biežuma būtiskas atšķirības attiecīgu indikāciju gadījumā vai apakšgrupās.

Pētnieka brošūrā jāiekļauj apraksts par iespējamo risku un nevēlamām zāļu izraisītām blaknēm, balstoties uz iepriekšējo pieredzi, kas iegūta pētījumos ar pētāmām zālēm un tām radniecīgām zālēm. Bez tam jāapraksta piesardzības pasākumi vai speciāla monitorēšana, kas jāievēro, lietojot pētāmās zāles klīniskā pētījumā.

c) Pieredze, kas iegūta ar reģistrētām zālēm

PB jānorāda valstis, kurās pētāmās zāles ir tirdzniecībā vai ir reģistrētas. Jāapkopo visa svarīgā informācija, kas iegūta, lietojot medikamentu pēc reģistrācijas (piem., zāļu formas, devas, lietošanas veids, nevēlamas zāļu izraisītas blaknes).

b) Safety and Efficacy

A summary of information should be provided about the investigational product's / products' (including metabolites, where appropriate) safety, pharmacodynamics, efficacy, and dose response that were obtained from preceding trials in humans (healthy volunteers and / or patients). The implications of this information should be discussed. In cases where a number of clinical trials have been completed, the use of summaries of safety and efficacy across multiple trials by indications in subgroups may provide a clear presentation of the data. Tabular summaries of adverse drug reactions for all the clinical trials (including those for all the studied indications) would be useful. Important differences in adverse drug reaction patterns / incidences across indications or subgroups should be discussed.

The IB should provide a description of the possible risks and adverse drug reactions to be anticipated on the basis of prior experiences with the product under investigation and with related products. A description should also be provided of the precautions or special monitoring to be done as part of the investigational use of the product(s).

c) Marketing Experience

The IB should identify countries where the investigational product has been marketed or approved. Any significant information arising from the marketed use should be summarised (e.g., formulations, dosages, routes of

PB jānorāda arī visas tās valstis, kurās netika saņemta pētāmo zāļu reģistrācijas atļauja vai to reģistrācija / izplatīšanas atļauja tika atsaukta.

administration, and adverse product reactions). The IB should also identify all the countries where the investigational product did not receive approval / registration for marketing or was withdrawn from marketing / registration.

7.3.7. Datu apkopojums un norādījumi pētniekam

Šai nodaļā vispusīgi jāiztirzā visi klīniskie un preklīniskie dati un, ja tas iespējams, jāapkopo informācija no dažādiem izziņas avotiem, kas atspoguļo dažādus pētāmo zāļu aspektus. Pētnieks šādā veidā var saņemt vispilnīgāko skaidrojumu par pieejamiem datiem un vērtējumu par informācijas izmantošanu turpmākajos klīniskajos pētījumos.

Ja tas lietderīgi, jāiztirzā publicētie ziņojumi par līdzīgām zālēm. Tas pētniekam varētu palīdzēt paredzēt nevēlamas zāļu izraisītas blaknes vai citas līdzīgas problēmas klīniskos pētījumos.

Šās nodaļas vispārīgs nolūks ir sniegt pētniekam skaidru izpratni par iespējamo risku, nevēlamām zāļu izraisītām blaknēm un par speciāliem testiem, novērojumiem un piesardzības pasākumiem, kas var būt nepieciešami klīniskā pētījuma veikšanai. Šī izpratne jābalsta uz pieejamo informāciju par pētāmo zāļu fizikālajām, ķīmiskajām, farmaceitiskajām, farmakoloģiskajām, toksikoloģiskajām un klīniskajām īpašībām. Balstoties uz iepriekšēju lietošanas pieredzi cilvēkiem un pētāmo zāļu farmakoloģiju, pētniekam jāsniedz norādījumi par iespējamās pārdozēšanas un zāļu izraisītu nevēlamu blakņu atpazīšanu un ārstēšanu.

7.3.7 Summary of Data and Guidance for the Investigator

This section should provide an overall discussion of the nonclinical and clinical data, and should summarise the information from various sources on different aspects of the investigational product(s), wherever possible. In this way, the investigator can be provided with the most informative interpretation of the available data and with an assessment of the implications of the information for future clinical trials.

Where appropriate, the published reports on related products should be discussed. This could help the investigator to anticipate adverse drug reactions or other problems in clinical trials.

The overall aim of this section is to provide the investigator with a clear understanding of the possible risks and adverse reactions, and of the specific tests, observations, and precautions that may be needed for a clinical trial. This understanding should be based on the available physical, chemical, pharmaceutical, pharmacological, toxicological, and clinical information on the investigational product(s). Guidance should also be provided to the clinical investigator on the recognition and treatment of possible overdose and adverse drug reactions that is based on previous human experience and on the pharmacology of the investigational product.

7.4. 1. PIELIKUMS

TITULLAPA (Paraugš)

SPONSORA NOSAUKUMS

Zāles:**Pētījuma numurs:**

Nosaukums: ķīmiskais, ģenēriskais
(ja apstiprināts),
tirdzniecības nosaukums
(ja tas ir likumīgi
atļauts un
sponsors to vēlas)

7.4 APPENDIX 1:

TITLE PAGE (Example)

SPONSOR'S NAME

Product:**Research Number:**

Name(s): Chemical, Generic (if
approved)
Trade Name(s) (if legally
permissible and desired by
the sponsor)

PĒTNIEKA BROŠŪRA

Redakcijas numurs:

Datums, kad nodots publicēšanai:

Iepriekšējais aizstājamais redakcijas nr.:

Datums:

INVESTIGATOR'S BROCHURE

Edition Number:

Release Date:

Replaces Previous Edition Number:

Date:

7.5. 2. PIELIKUMS**7.5 APPENDIX 2:**

PĒTNIEKA BROŠŪRAS SATURA
RĀDĪTĀJS
(Paugš)

- Konfidencialitātes apliecinājums (vēlams)
- Parakstu lapa (vēlams)

1. Satura rādītājs.
2. Apkopojums.
3. Ievads.
4. Fizikālās, ķīmiskās un farmaceitiskās īpašības un zāļu forma.
5. Preklīniskie pētījumi:
 - 5.1. Preklīniskā farmakoloģija.
 - 5.2. Farmakokinētika un zāļu metabolisms dzīvniekiem.

TABLE CONTENTS OF
INVESTIGATOR'S BROCHURE
(Example)

- Confidentiality Statement (optional)
- Signature Page (optional)

1. Table of Contents
2. Summary
3. Introduction
4. Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation
5. Nonclinical Studies
 - 5.1 Nonclinical Pharmacology
 - 5.2 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals

5.3. Toksikoloģija.	5.3 Toxicology
6. Iedarbība uz cilvēkiem:	6. Effects in Humans
6.1. Farmakokinētika un zāļu metabolisms cilvēkiem.	6.1 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Humans
6.2. Lietošanas drošums un efektivitāte.	6.2 Safety and Efficacy
6.3. Pieredze, kas iegūta, lietojot reģistrētus medikamentus.	6.3 Marketing Experience
7. Datu un norādījumu apkopojums pētniekiem.	7. Summary of Data and Guidance for the Investigator
Atsauces uz: 1. Publikācijām. 2. Ziņojumiem.	NB: References on 1. Publications 2. Reports
Šīs atsauces jānorāda katras nodaļas beigās	These references should be found at the end of each chapter
Pielikumi (ja tādi ir)	Appendices (if any)

8. KLĪNISKĀ PĒTĪJUMA VEIKŠANAI NEPIECIEŠAMIE PAMATDOKUMENTI

8.1. Ievads

Pamatdokumenti ir dokumenti, kas katrs atsevišķi vai visi kopā ļauj vērtēt klīniskā pētījuma norisi un iegūto datu kvalitāti. Šie dokumenti uzskatāmi parāda pētnieka, sponsora un monitora darbību atbilstību Labas klīniskās prakses normām un visām attiecīgām normatīvām prasībām.

Pamatdokumenti noder arī citiem svarīgiem mērķiem. Ja pētnieks / institūcija un sponsors dokumentāciju sistematizē savlaicīgi, tas var ļoti palīdzēt pētniekam, sponsoram un monitoram veikt klīnisko pētījumu sekmīgi. Šo dokumentu pārbaudi parasti veic arī sponsora noteikts neatkarīgs audīts un pārvaldes institūcijas inspekcija, un tā ir daļa no procesa, lai pārbaudītu klīniskā pētījuma validitāti un apkopoto datu integritāti.

8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL

8.1 Introduction

Essential Documents are those documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a trial and the quality of the data produced. These documents serve to demonstrate the compliance of the investigator, sponsor and monitor with the standards of Good Clinical Practice and with all applicable regulatory requirements.

Essential Documents also serve a number of other important purposes. Filing essential documents at the investigator / institution and sponsor sites in a timely manner can greatly assist in the successful management of a trial by the investigator, sponsor and monitor. These documents are also the ones which are usually audited by the sponsor's independent audit function and inspected by the regulatory

Turpmāk norādīts pamatdokumentu minimālais saraksts, kas jā sagatavo. Šie dokumenti sagrupēti trīs nodaļās atkarā no klīniskā pētījuma stadijas, kuras laikā tie parasti tiek gatavoti:

- 1) dokumenti pirms klīniskā pētījuma sākšanas,
- 2) dokumenti klīniskā pētījuma norises laikā,
- 3) dokumenti pēc klīniskā pētījuma beigšanas vai pārtraukšanas.

Tiek izklāstīts katra dokumenta mērķis un norādīts, vai tam jāatrodas pie pētnieka / institūcijā vai pie sponsora, vai abiem. Ja atsevišķi elementi saglabā savu identitāti, akceptējama dažu dokumentu apvienošana.

Klīniskā pētījuma dokumentu kopums (*Trial master files*) jā sagatavo pirms pētījuma sākšanas gan pie pētnieka / institūcijas pētījuma centrā, gan arī sponsora birojā. Pētījumu var uzskatīt par pabeigtu tikai pēc tam, kad monitors pārbaudījis gan pētnieka / institūcijas, gan sponsora dokumentu kopumu un apstiprinājis, ka visi nepieciešamie dokumenti iekļauti attiecīgajās lietās.

Norādījumos minētie dokumenti katrs atsevišķi vai visi kopā var būt sponsora norīkota audita un pārvaldes institūcijas inspekcijas objekts, un tiem jābūt pieejamiem šim nolūkam.

authority(ies) as part of the process to confirm the validity of the trial conduct and the integrity of data collected.

The minimum list of essential documents which has been developed follows. The various documents are grouped in three sections according to the stage of the trial during which they will normally be generated:

- 1) before the clinical phase of the trial commences,
- 2) during the clinical conduct of the trial, and
- 3) after completion of the trial.

A description is given of the purpose of each document, and whether it should be filed in either the investigator / institution or sponsor files, or both. It is acceptable to combine some of the documents, provided the individual elements are readily identifiable.

Trial master files should be established at the beginning of the trial, both at the investigator / institution's site and at the sponsor's office. A final close-out of a trial can only be done when the monitor has reviewed both investigator / institution and sponsor files and confirmed that all necessary documents are in the appropriate files.

Any or all the documents addressed in this guideline may be subject to, and should be available for, audit by the sponsor's auditor and inspection by the regulatory authority(ies).

PAPILDINĀJUMS**ADDENDUM**

Sponsoram un pētniekam/iestādei jādokumentē savu attiecīgo pamatdokumentu, tostarp primāro dokumentu, atrašanās vieta(s). Pētījuma laikā un arhivēšanai izmantotajai uzglabāšanas sistēmai (neatkarīgi no izmantotā datu formāta veida) jānodrošina dokumentu identifikācija, versiju vēsture, meklēšanas un atgūšanas funkcija.

The sponsor and investigator/institution should maintain a record of the location(s) of their respective essential documents including source documents. The storage system used during the trial and for archiving (irrespective of the type of media used) should provide for document identification, version history, search, and retrieval.

Pētījuma pamatdokumenti jāpapildina, vai tie var tikt pamatoti reducēti (pirms pētījuma uzsākšanas), balstoties uz konkrēto dokumentu nozīmi un būtiskumu pētījuma ietvaros.

Essential documents for the trial should be supplemented or may be reduced where justified (in advance of trial initiation) based on the importance and relevance of the specific documents to the trial.

Sponsoram jānodrošina, ka pētniekam ir pastāvīga piekļuve sponsoram ziņotajiem DRF datiem un ir kontrole pār tiem. Sponsoram nedrīkst būt ekskluzīva kontrole pār šiem datiem.

The sponsor should ensure that the investigator has control of and continuous access to the CRF data reported to the sponsor. The sponsor should not have exclusive control of those data.

Ja oriģināls dokuments (piem., primārais dokuments, DRF) tiek aizvietots ar kopiju, kopijai ir jāatbilst apstiprinātas kopijas prasībām.

When a copy is used to replace an original document (e.g., source documents, CRF), the copy should fulfill the requirements for certified copies.

Pētniekam/iestādei jābūt kontrolei pār visiem pamatdokumentiem un ierakstiem, kurus pētnieks/iestāde izveidojis(-usi) pirms pētījuma, pētījuma laikā vai pēc pētījuma.

The investigator/institution should have control of all essential documents and records generated by the investigator/institution before, during, and after the trial.

8.2. Dokumenti pirms klīniskā pētījuma sākšanas

Klīniskā pētījuma plānošanas laikā jā sagatavo šādi dokumenti, un tie jāpievieno lietai pirms oficiālas klīniskā pētījuma sākšanas.

Dokumenta nosaukums		Mērķis	Dokumenta atrašanās vieta Pētnieks / institūcija Sponsors	
8.2.1.	PĒTNIEKA BROŠŪRA	Lai dokumentētu, ka pētniekam nodota būtiska un aktuāla zinātniskā informācija par pētāmām zālēm	X	X
8.2.2.	PARAKSTĪTS PROTOKOLS UN TĀ GROZĪJUMI, JA TĀDI IR VEIKTI, UN DATU REĢISTRĀCIJAS FORMAS (DRF) PARAUGS	Lai dokumentētu, ka pētījuma protokols / grozījumi un DRF saskaņoti ar pētnieku un sponsoru	X	X
8.2.3	PĒTĀMĀM PERSONĀM IZSNIEDZAMĀ INFORMĀCIJA - INFORMĒTAS PIEKRIŠANAS VEIDLAPA (arī visi nepieciešamie tulkojumi)	Lai dokumentētu informētas piekrišanas procedūru	X	X
	- JEBKURA CITA RAKSTVEIDA INFORMĀCIJA	Lai dokumentētu, ka pētāmām personām tiks sniegta atbilstoša rakstveida informācija (saturs un redakcija), kas palielina to kompetenci, lai pilnībā dotu piekrišanu	X	X
	- SLUDINĀJUMS PAR PĒTĀMO PERSONU IESAISTĪŠANU (ja tāds izmantots)	Lai dokumentētu, ka rekrutēšana ir atbilstoša un nav lietota piespiedšana	X	
8.2.4.	KLĪNISKĀ PĒTĪJUMA FINANSIĀLIE	Lai dokumentētu starp pētnieku / institūciju un klīniskā	X	X

ASPEKTI		pētījuma sponsoru noslēgto finansiālo vienošanos		
8.2.5.	APLIECINĀJUMS PAR APDROŠINĀŠANU (ja prasīts)	Lai dokumentētu, ka pētāmām personām būs iespējams saņemt kompensāciju par kaitējumu veselībai, kas saistīts ar klīnisko pētījumu	X	X
8.2.6.	PARAKSTĪTA VIENOŠANĀS STARP PĒTĪJUMĀ IESAISTĪTĀM PUSĒM, piem.,	Lai dokumentētu noslēgtos līgumus		
	- starp pētnieku / institūciju un sponsoru		X	X
	- starp pētnieku /institūciju un PL		X	X(ja prasīts)
	- starp sponsoru un PL			X
	- starp pētnieku / institūciju un pārvaldes institūcijām (ja prasīts)		X	X
8.2.7.	DATĒTS, DOKUMENTĒTS, IESTĀDES UZRAUDZĪBAS PADOMES (IUP) / NEATKARĪGĀS ĒTIKAS KOMITEJAS (NĒK) ATZINUMS/ ATZINĪGS VĒRTĒJUMS PAR	Lai dokumentētu, ka IUP / NĒK vērtējusi klīniskā pētījuma dokumentāciju un sniegusi par to apstiprinājumu / atzinīgu vērtējumu, kā arī lai būtu iespējams identificēt dokumentu redakcijas numuru un datumu	X	X
	- pētījuma protokolu un tā grozījumiem			
	- datu reģistrācijas formu (ja pastāv)			
	- informētas piekrišanas veidlapu			
	- visu citu rakstveida informāciju, kas paredzēta pētāmām personām			
	- sludinājumu personu rekrutēšanai (ja tāds izmantots)			
	- personām paredzēto kompensāciju (ja tāda paredzēta)			
	- visiem citiem dokumentiem, par ko			

saņemts apstiprinājums / atzinīgs
vērtējums

8.2.8.	IESTĀDES UZRAUDZĪBAS PADOMES / NEATKARĪGĀS ĒTIKAS KOMITEJAS SASTĀVS	Lai dokumentētu, ka IUP / NĒK izveidota atbilstoši Labas klīniskās prakses normām	X	X (ja prasīts)
8.2.9.	PĒTĪJUMA PROTOKOLA ATĻAUJA / APSTIPRINĀJUMS / REĢISTRĀCIJA PĀRVALDES IESTĀDĒS (ja prasīts)	Lai dokumentētu, ka attiecīgās iestādēs atļauja / apstiprinājums / reģistrācija veikta pirms klīniskā pētījuma sākšanas atbilstoši attiecīgām normatīvām prasībām	X (ja prasīts)	X (ja prasīts)
8.2.10.	PĒTNIEKU UN PĒTNIEKA PALĪGU CURRICULUM VITAE VAI TAI LĪDZVĒRTĪGA PĒTNIEKU UN PĒTNIEKA PALĪGU KVALIFIKĀCIJU APLIECINOŠA DOKUMENTĀCIJA	Lai dokumentētu kvalifikāciju un spēju vadīt klīnisko pētījumu un / vai sniegt pētāmām personām medicīnisko palīdzību	X	X
8.2.11.	NORMAS VĒRTĪBAS / NORMAS VĒRTĪBU DIAPAZONS MEDICĪNISKĀM / LABORATORISKĀM / TEHNISKĀM METODEM UN / VAI TESTIEM, KAS IEKĻAUTI PĒTĪJUMA PROTOKOLĀ	Lai dokumentētu testu normas vērtības un / vai normas vērtību diapazonu	X	X
8.2.12.	MEDICĪNISKĀS / LABORATORISKĀS / TEHNISKĀS METODES / TESTI - sertifikāts vai - akreditācija vai - izveidota kvalitātes kontroles un / vai	Lai dokumentētu aprīkojuma atbilstību nepieciešamo testu veikšanai un palielinātu iegūto rezultātu ticamību	X (ja prasīts)	X

	kvalitātes ārējās kontroles vērtēšana vai - cita veida validācija (ja prasīts)			
8.2.13.	PĒTĀMO ZĀĻU IESAIŅOJUMU MARKĒJUMU PARAUGI	Lai dokumentētu zāļu marķējuma atbilstību attiecīgajiem marķēšanas noteikumiem un pētāmām personām doto norādījumu pareizību		X
8.2.14.	NORĀDĪJUMI PAR DARBOŠANOS AR PĒTĀMĀM ZĀLĒM UN AR CITIEM PĒTĪJUMA MATERIĀLIEM (ja tas nav norādīts pētījuma protokolā vai pētnieka brošūrā)	Lai dokumentētu instrukcijas, kas nepieciešamas, lai garantētu pareizu pētāmo zāļu un pētījuma materiālu glabāšanu, iesaiņošanu, izsniegšanu un iznīcināšanu	X	X
8.2.15.	PĒTĀMO ZĀĻU UN CITU PĒTĪJUMA MATERIĀLU TRANSPORTĒŠANAS DOKUMENTĀCIJA	Lai dokumentētu pētāmo zāļu un pētījuma materiālu transportēšanas datumus, sēriju numurus un izmantoto transportēšanas veidu. Tas ļauj izsekot zāļu sērijai, transportēšanas apstākļiem un uzskaiti	X	X
8.2.16.	PIEGĀDĀTO PĒTĀMO ZĀĻU ANALĪŽU SERTIFIKĀTI	Lai dokumentētu klīniskajā pētījumā izmantojamo zāļu identitāti, tīrību un stiprumu		X
8.2.17.	DEKODĒŠANAS PROCEDŪRAS MASKĒTIEM PĒTĪJUMIEM	Lai dokumentētu, kā ārkārtas gadījumā var atklāt kodēto zāļu identitāti, neatkodējot pārējo pētāmo personu ārstēšanas veidu	X	X (vai attiecīgi trešā puse)
8.2.18.	SARAKSTS NEJAUŠĪBAS NODROŠINĀŠANAI	Lai dokumentētu nejaušības nodrošināšanas metodes, kas lietotas populācijas iesaistīšanai klīniskajā pētījumā		X (vai attiecīgi trešā puse)
8.2.19.	MONITORA ZIŅOJUMS PIRMS PĒTĪJUMA SĀKŠANAS	Lai dokumentētu pētījuma centra atbilstību klīniskā pētījuma veikšanai (var apvienot ar 8.2.20.)		X

**8.2.20. MONITORA ZIŅOJUMS, SĀKOT
KLĪNISKO PĒTĪJUMU**

Lai dokumentētu, ka klīniskā pētījuma procedūras
apspriestas ar pētnieku un pētījumā iesaistīto personālu
(var apvienot ar 8.2.19.)

X**X**

8.2 Before the Clinical Phase of the Trial Commences

During this planning stage the following documents should be generated and should be on file before the trial formally starts

	Title of Document	Purpose	Located in Files of Investigator / Sponsor institution	
8.2.1	INVESTIGATOR'S BROCHURE	The document that relevant and current scientific information about the investigational product has been provided to the investigator	X	X
8.2.2	SIGNED PROTOCOL AND AMENDMENTS, IF ANY, AND SAMPLE CASE REPORT FORM (CRF)	To document investigator and sponsor agreement to the protocol / amendment(s) and CRF	X	X
8.2.3	INFORMATION GIVEN TO TRIAL SUBJECT		X	X
	- INFORMED CONSENT FORM (including all applicable translations)	To document the informed consent		
	- ANY OTHER WRITTEN INFORMATION	To document that subjects will be given appropriate written information (content and wording) to support their ability to give fully informed consent	X	X
	- ADVERTISEMENT FOR SUBJECT RECRUITMENT (if used)	To document that recruitment measures are appropriate and not coercive	X	
8.2.4	FINANCIAL ASPECTS OF THE TRIAL	To documents the financial agreement between the investigator / institution and the sponsor for the trial	X	X

8.2.5	INSURANCE STATEMENT (where required)	To document that compensation to subject(s) for trial-related injury will be available	X	X
8.2.6	SIGNED AGREEMENT BETWEEN INVOLVED PARTIES, e.g.,: - investigator / institution and sponsor - investigator / institution and CRO - sponsor and CRO - investigator / institution and authority(ies) (where required)	To document agreements	X X X	X X (where required) X X
8.2.7	DATED, DOCUMENTED APPROVAL / FAVOURABLE OPINION OF INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) / INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IEC) OF THE FOLLOWING: - protocol and any amendments - CRF (if applicable) - informed consent form(s) - any other written information to be provided to the subject(s) - advertisement for subject recruitment (if used) - subject compensation (if any) - any other documents given approval / favourable opinion	To document that the trial has been subject to IRB / IEC review and given approval / favourable opinion. To identify the version number and date of the document(s)	X	X
8.2.8	INSTITUTION REVIEW BOARD /	To document that the IRB / IEC is constituted in	X	X

	INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE COMPOSITION	agreement with GCP		(where required)
8.2.9	REGULATORY AUTHORITY(IES) AUTHORISATION / APPROVAL / NOTIFICATION OF PROTOCOL (where required)	To document appropriate authorisation / approval / notification by the regulatory authority(ies) has been obtained prior to initiation of the trial in compliance with the applicable regulatory requirement(s)	X (where required)	X (where required)
8.2.10	CURRICULUM VITAE AND / OR OTHER RELEVANT DOCUMENTS EVIDENCING QUALIFICATIONS OF INVESTIGATOR(S) AND SUBINVESTIGATOR(S)	To document qualifications and eligibility to conduct trial and / or provide medical supervision of subjects	X	X
8.2.11	NORMAL VALUE(S) / RANGE(S) FOR MEDICAL / LABORATORY / TECHNICAL / PROCEDURE(S) AND / OR TEST(S) INCLUDED IN THE PROTOCOL	To document normal values and / or ranges of the tests	X	X
8.2.12	MEDICAL / LABORATORY / TECHNICAL PROCEDURES / TESTS - certification or - accreditation or - established quality control and / or external quality assessment or - other validation (where required)	To document competence of facility to perform required test(s), and support reliability of results	X (where required)	X
8.2.13	SAMPLE OF LABEL(S) ATTACHED TO INVESTIGATIONAL PRODUCT	To document compliance with applicable labelling regulations and appropriateness of instructions provided to		X

CONTAINER(S)		the subjects		
8.2.14	INSTRUCTIONS FOR HANDLING OF INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) AND TRIAL-RELATED MATERIALS (if not included in protocol or Investigator's Brochure)	To document instructions needed to ensure proper storage, packaging, dispensing and disposition of investigational products and trial-related materials	X	X
8.2.15	SHIPPING RECORDS FOR INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) AND TRIAL-RELATED MATERIALS	To document shipment dates, batch numbers and method of shipment of investigational product(s) and trial-related materials. Allows tracking of product batch, review of shipping conditions, and accountability	X	X
8.2.16	CERTIFICATE(S) OF ANALYSIS OF INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) SHIPPED	To document identity, purity, and strength of investigational product(s) to be used in the trial		X
8.2.17	DECODING PROCEDURES FOR BLINDED TRIALS	To document how, in case of an emergency, identity of blinded investigational product can be revealed without breaking the blind for the remaining subjects' treatment	X	X (third party if applicable)
8.2.18	MASTER RANDOMISATION LIST	To document method for randomisation of trial population		X (third party if applicable)
8.2.19	PRE-TRIAL MONITORING REPORT	To document that the site is suitable for the trial (may be combined with 8.2.20.)		X
8.2.20	TRIAL INITIATION MONITORING REPORT	To document that trial procedures were reviewed with the investigator and the investigator's trial staff (may be combined with 8.2.19.)	X	X

8.3. Dokumenti klīniskā pētījuma norises laikā

Klīniskā pētījuma norises laikā papildus iepriekš minētajai dokumentācijai jāpievieno šādi dokumenti, kas apliecina, ka visa jaunā būtiskā informācija tiek dokumentēta, tiklīdz tā kļūst zināma.

	Dokumenta nosaukums	Mērķis	Dokumenta atrašanās vieta Pētnieks / Sponsors institūcija	
8.3.1.	AKTUALIZĒTA PĒTNIEKA BROŠŪRA	Lai dokumentētu, ka pētnieks būtisku informāciju saņēmis laikus, tiklīdz tā kļuvusi zināma	X	X
8.3.2.	VISAS PĀRSTRĀDĀTĀS REDAKCIJAS: - protokolam / tā grozījumiem un datu reģistrācijas formai - informētas piekrišanas veidlapai - visai citai rakstveida informācijai, kas paredzēta pētāmām personām - sludinājumam par pētāmo personu rekrutēšanu (ja tāds tiek izmantots)	Lai dokumentētu klīniskā pētījuma laikā veiktās pārmaiņas ar pētījumu saistītos dokumentos	X	X
8.3.3.	DATĒTS, DOKUMENTĒTS IESTĀDES UZRAUDZĪBAS PADOMES (IUP) / NEATKARĪGĀS ĒTIKAS KOMITEJAS (NĒK) ATZINUMS/ ATZINĪGS VĒRTĒJUMS PAR - pētījuma protokola grozījumiem	Lai dokumentētu, ka IUP / NĒK vērtējusi klīniskā pētījuma dokumentu grozījumus un pārstrādātās redakcijas un sniegusi par to apstiprinājumu / atzinīgu vērtējumu, un arī lai būtu iespējams identificēt dokumentu redakcijas numuru un datumu	X	X

- pārstrādātām redakcijām:
- informētas piekrišanas veidlapu
- visu citu rakstveida informāciju, kas paredzēta pētāmām personām
- sludinājumu pētāmo personu iesaistīšanai (ja tāds tiek izmantots)
- visiem citiem dokumentiem, par ko tiek saņemts apstiprinājums / atzinīgs vērtējums
- regulāru klīniskā pētījuma izskatīšanu (ja prasīts)

8.3.4.	ATĻAUJA / APSTIPRINĀJUMS / REĢISTRĀCIJA, JA PRASĪTS, PAR - protokola grozījumiem un citiem dokumentiem	Lai dokumentētu pētījuma atbilstību attiecīgām normatīvām prasībām	X (ja prasīts)	X
8.3.5.	NO JAUNA IESAISTĪTO PĒTNIEKU UN PĒTNIEKU PALĪGU CURRICULUM VITAE	(sk. 8.2.10.)	X	X
8.3.6.	AKTUALIZĒTAS NORMAS VĒRTĪBAS / NORMAS VĒRTĪBU DIAPAZONS MEDICĪNISKĀM / LABORATORISKĀM / TEHNISKĀM METODEM UN / VAI TESTIEM, KAS IEKĻAUTI PĒTĪJUMA PROTOKOLĀ	Lai dokumentētu normas vērtības un normas vērtību diapazonu, kas klīniskā pētījuma laikā pārstrādāts (sk. 8.2.11.)	X	X
8.3.7.	AKTUALIZĒTAS MEDICĪNISKĀS /	Lai dokumentētu, ka visu pētījuma laiku testi ir atbilstoši	X	X

	LABORATORISKĀS / TEHNISKĀS METODES / TESTI - sertifikāts vai - akreditācija vai - izveidota kvalitātes kontroles un / vai kvalitātes ārējās kontroles vērtēšana vai - cita veida validācija (ja prasīts)	(sk. 8.2. 12.)	(ja prasīts)	
8.3.8.	DOKUMENTĀCIJA PAR PĒTĀMO ZĀĻU UN PĒTĪJUMA MATERIĀLU TRANSPORTĒŠANU	(sk. 8.2.15.)	X	X
8.3.9.	PĒTĀMO ZĀĻU JAUNU SĒRIJU ANALĪŽU CERTIFIKĀTI	(sk. 8.2.16.)		X
8.3.10.	MONITORA APMEKLĒJUMU ZIŅOJUMI	Lai dokumentētu monitora apmeklējumus pētījumu centros un iegūtos datus		X
8.3.11.	BŪTISKAS KOMUNIKĀCIJAS, IZŅEMOT PĒTĪJUMA CENTRU APMEKLĒJUMUS - vēstules - sēžu protokoli - telefona sarunu pieraksti	Lai dokumentētu visas vienošanās vai nozīmīgas diskusijas par klīniskā pētījuma vadīšanu, novirzēm no protokola, klīniskā pētījuma norisi, nevēlamu notikumu ziņošanu	X	X
8.3.12.	PARAKSTĪTAS INFORMĒTAS PIEKRIŠANAS VEIDLAPAS	Lai dokumentētu, ka katras pētāmās personas piekrišana saņemta atbilstoši Labas klīniskās prakses nosacījumiem, protokolam un tā datēta pirms pētāmā persona sākusi savu līdzdalību klīniskajā pētījumā. Lai dokumentētu, ka ir atļauta tieša pieeja dokumentiem (sk. 8.2.3.)	X	

8.3.13. PRIMĀRIE DOKUMENTI	Lai dokumentētu, ka pētāmās personas eksistē, un pamatotu iegūto pētījuma datu ticamību. Lai noteiktu primāros dokumentus, kas saistīti ar pētījumu, ārstēšanu un pētāmo personu anamnēzi	X	
8.3.14. AIZPILDĪTAS, PARAKSTĪTAS UN DATĒTAS DATU REĢISTRĀCIJAS FORMAS	Lai dokumentētu, ka pētnieks vai viņa pilnvarota persona apstiprina noteikumu ievērošanu attiecībā par šo ierakstu	X (kopija)	X (oriģināls)
8.3.15. DATU REĢISTRĀCIJAS FORMU KOREKCIJU DOKUMENTĒŠANA	Lai dokumentētu visas datu reģistrācijas formā veiktās pārmaiņas / papildinājumus, kas veikti pēc primārās datu ziņošanas	X (kopija)	X (oriģināls)
8.3.16. PĒTNIEKA ZIŅOJUMS SPONSORAM PAR NOPIETNĀM ZĀĻU IZRAISĪTĀM BLAKNĒM UN AR TO SAISTĪTIE ZIŅOJUMI	Lai dokumentētu visus pētnieka ziņojumus sponsoram par nopietniem nevēlamiem notikumiem un ar to saistītiem ziņojumiem atbilstoši 4.11. punkta nosacījumiem	X	X
8.3.17. SPONSORA UN / VAI PĒTNIEKA ZIŅOJUMS ATTIECĪGAJĀM PĀRVALDES INSTITŪCIJĀM UN IUP / NĒK PAR NEPAREDZĒTĀM NOPIETNĀM ZĀĻU IZRAISĪTĀM BLAKNĒM UN CITI ZIŅOJUMI PAR LIETOŠANAS DROŠUMU	Lai dokumentētu sponsora un / vai pētnieka ziņojumus attiecīgām pārvaldes institūcijām un IUP / NĒK par nopietnām neparedzētām zāļu izraisītām blaknēm atbilstoši 5.17. un 4.11. punkta nosacījumiem un citus ziņojumus par lietošanas drošumu atbilstoši 5.16.2. punkta nosacījumiem	X (ja prasīts)	X
8.3.18. SPONSORA ZIŅOJUMI PĒTNIEKAM, KAS SAISTĪTI AR LIETOŠANAS DROŠUMA INFORMĀCIJU	Lai dokumentētu sponsora ziņojumus pētniekam par lietošanas drošumu atbilstoši 5.16.2. punkta nosacījumiem	X	X

8.3.19.	STARPZIŅOJUMI VAI IKGADĒJIE ZIŅOJUMI IUP / NĒK UN PĀRVALDES INSTITŪCIJĀM	Starpziņojumi vai ikgadēji ziņojumi IUP / NĒK atbilstoši 4.10. punkta nosacījumiem un pārvaldes institūcijām atbilstoši 5.17.3. punkta nosacījumiem	X	X (ja prasīts)
8.3.20.	PĒTĀMO PERSONU SIJĀŠANAS SARAKSTS	Lai dokumentētu to personu identificēšanu, kas tika pakļauti sijāšanas metodei pirms pētījuma	X	X (ja prasīts)
8.3.21.	PĒTĀMO PERSONU IDENTIFIKĀCIJAS KODU SARAKSTS	Lai dokumentētu, ka pētnieks / institūcija izveidojusi konfidenciālu sarakstu ar klīniskajā pētījumā iesaistīto personu vārdiem un to identifikācijas kodiem, kas tika piešķirti, iesaistot pētījumā. Tas nodrošina, ka pētnieks / institūcija var identificēt visas pētāmās personas	X	
8.3.22.	KLĪNISKAJĀ PĒTĪJUMĀ IESAISTĪTO PĒTĀMO PERSONU SARAKSTS	Lai dokumentētu pētāmo personu hronoloģisku iesaistīšanu pētījumā, piešķirot tiem pētījuma numurus	X	
8.3.23.	PĒTĀMO ZĀĻU UZSKAITE PĒTĪJUMU CENTRĀ	Lai dokumentētu, ka pētāmās zāles tiek lietotas atbilstoši protokolam	X	X
8.3.24.	PARAKSTU LAPA	Lai dokumentētu parakstus un iniciāļus tām personām, kas ir pilnvarotas veikt ierakstus un / vai labojumus datu reģistrācijas formā	X	X
8.3.25.	DOKUMENTI PAR GLABĀTIEM ORGANISMA ŠĶĪDUMIEM / AUDU PARAUGIEM (ja tādi ir)	Lai dokumentētu glabājamo paraugu atrašanās vietu un marķējumu, ja nepieciešama to atkārtota analizēšana	X	X

8.3 During the Clinical Conduct of the Trial

In addition to having on file the above documents, the following should be added to the files during the trial as evidence that all new relevant information is documented as it becomes available.

	Title of Document	Purpose	Located in Files of Investigator / Sponsor Institution	
8.3.1	INVESTIGATOR'S BROCHURE UPDATES	To document that investigator is informed in a timely manner of relevant information as it becomes available	X	X
8.3.2	ANY REVISION TO: - protocol / amendment(s) and CRF - informed consent form - any other written information provided to subjects - advertisement for subject recruitment (if used)	To document revisions of these trial related documents that take effect during trial	X	X
8.3.3	DATE, DOCUMENTED APPROVAL / FAVOURABLE OPINION OF INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) / INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IEC) OF THE FOLLOWING: - protocol amendment(s) - revision(s) of:	To document that the amendment(s) and / or revision(s) have been subject to IRB / IEC review and were given approval / favourable opinion. To identify the version number and date of the document(s)	X	X

- informed consent form
- any other written information to be provided to the subject
- advertisement for subject recruitment (if used)
- any other documents given approval / favourable opinion
- continuing review of trial (where required)

8.3.4	REGULATORY AUTHORITY(IES) AUTHORISATIONS / APPROVALS / NOTIFICATIONS / WHERE REQUIRED FOR: - protocol amendment(s) and other documents	To document compliance with applicable regulatory requirements	X (where required)	X
8.3.5	CURRICULUM VITAE FOR NEW INVESTIGATOR(S) AND / OR SUBINVESTIGATOR(S)	(see 8.2.10.)	X	X
8.3.6	UPDATES TO NORMAL VALUE(S) / RANGE(S) FOR MEDICAL / LABORATORY / TECHNICAL PROCEDURE(S) / TEST(S) INCLUDED IN THE PROTOCOL	To document normal values and ranges that are revised during the trial (see. 8.2.11.)	X	X
8.3.7	UPDATES OF MEDICAL / LABORATORY / TECHNICAL PROCEDURES / TESTS	To document that tests remain adequate throughout the trial period (see. 8.2. 12.)	X (where required)	X

- certification or
- accreditation or
- established quality control and / or external quality assessment or
- other validation (where required)

8.3.8	DOCUMENTATION OF INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) AND TRIAL-RELATED MATERIALS SHIPMENT	(see 8.2.15.)	X	X
8.3.9	CERTIFICATES(S) OF ANALYSIS FOR NEW BATCHES OF INVESTIGATIONAL PRODUCTS	(see 8.2.16.)		X
8.3.10	MONITORING VISIT REPORTS	To document site visits by, and finding of, the monitor		X
8.3.11	RELEVANT COMMUNICATIONS OTHER THAN SITE VISITS - letters - meeting notes - notes of telephone calls	To documents any agreements or significant discussions regarding trial administration, protocol violations, trial conduct, adverse event (AE) reporting	X	X
8.3.12	SIGNED INFORMED CONSENT FORMS	To documents that consent is obtained in accordance with GCP and protocol and dated prior to participation of each subject in trial. Also to document direct access permission (see 8.2.3.)	X	
8.3.13	SOURCE DOCUMENTS	To document the existence of the subject and substantiate integrity of trial data collected. To include original	X	

		documents related to the trial, to medical treatment, and history of subject		
8.3.14	SIGNED, DATED AND COMPLETED CASE REPORT FORMS (CRF)	To document that the investigator or authorised member of the investigator's staff confirms the observations recorded	X (copy)	X (original)
8.3.15	DOCUMENTATION OF CRF CORRECTIONS	To document all changes / additions or corrections made to CRF after initial data were recorded	X (copy)	X (original)
8.3.16	INVESTIGATION BY ORIGINATING INVESTIGATOR TO SPONSOR OF SERIOUS ADVERSE EVENTS AND RELATED REPORTS	Notification by originating investigator to sponsor of serious adverse events and related reports in accordance with 4.11.	X	X
8.3.17	NOTIFICATION BY SPONSOR AND / OR INVESTIGATOR, WHERE APPLICABLE , TO REGULATORY AUTHORITY(IES) AND IRB(S) / IEC(S) OF UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE DRUG REACTIONS AND OF OTHER SAFETY INFORMATION	Notification by sponsor and / or investigator, where applicable, to regulatory authorities and IRB(s) / IEC(s) of unexpected serious adverse drug reactions in accordance with 5.17. and 4.11. and of other safety information in accordance with 5.16.2.	X (ja prasīts)	X
8.3.18	NOTIFICATION BY SPONSOR TO INVESTIGATORS OF SAFETY INFORMATION	Notification by sponsor to investigators of safety information in accordance with 5.16.2.	X	X
8.3.19	INTERIM OR ANNUAL REPORTS TO IRB / IEC AND AUTHORITY(IES)	Interim or annual reports provided to IRB / IEC in accordance with 4.10. and to authority(ies) in accordance with 5.17.3.	X	X (where required)

8.3.20	SUBJECT SCREENING LOG	To document identification of subjects who entered pre-trial screening	X	X (where required)
8.3.21	SUBJECT IDENTIFICATION CODE LIST	To document that investigator / institution keeps a confidential list of names of all subjects allocated to trial numbers on enrolling in the trial. Allows investigator / institution to reveal identity of any subject	X	
8.3.22	SUBJECT ENROLMENT LOG	To document chronological enrolment of subjects by trial number	X	
8.3.23	INVESTIGATIONAL PRODUCTS ACCOUNTABILITY AT THE SITE	To document that investigational product(s) have been used according to the protocol	X	X
8.3.24	SIGNATURE SHEET	To document signatures and initials of all persons authorised to make entries and / or corrections on CRFs	X	X
8.3.25	RECORD OF RETAINED BODY FLUIDS / TISSUE SAMPLES (IF ANY)	To document location and identification of retained samples if assays need to be repeated	X	X

8.4. Dokumenti pēc klīniskā pētījuma beigšanas vai pārtraukšanas

Pēc klīniskā pētījuma beigšanas vai pārtraukšanas dokumentu kopumam jāsaturs visi dokumenti, kas noteikti 8.2. un 8.3. nodaļā, un arī šādi dokumenti.

	Dokumenta nosaukums	Mērķis	Dokumenta atrašanās vieta	
			Pētnieks / institūcija	Sponsors
8.4.1.	PĒTĀMO ZĀĻU UZSKAITE PĒTĪJUMA CENTRĀ	Lai dokumentētu, ka pētāmās zāles ir lietotas atbilstoši protokolam. Lai nobeigumā dokumentētu uzskaiti par pētāmo zāļu saņemšanu pētījuma centrā, izsniegšanu pētāmām personām, atpakaļsaņemšanu un atdošanu sponsoram	X	X
8.4.2.	PĒTĀMĀ ZĀĻU IZNĪCINĀŠANAS DOKUMENTĒŠANA	Lai dokumentētu neizlietotā pētāmo zāļu iznīcināšanu, ko veic sponsors vai kas tiek veikta pētījuma centrā	X (ja iznīcināts centrā)	X
8.4.3.	PILNĪGS PĒTĀMO PERSONU IDENTIFIKĀCIJAS KODU SARAKSTS	Lai varētu identificēt visus pētāmās personas, kas iesaistītas klīniskajā pētījumā, ja nepieciešama papildus novērošana pēc klīniskā pētījuma pabeigšanas. Šis saraksts jāglabā kā konfidenciāls dokuments visu iepriekš noteikto periodu	X	
8.4.4.	AUDITA SERTIFIKĀTS (ja pieejams)	Lai dokumentētu, ka ir veikts klīniskā pētījuma audits		X
8.4.5.	MONITORA ZIŅOJUMS KLĪNISKĀ PĒTĪJUMA NOBEIGUMĀ	Lai dokumentētu, ka ir veikti visi pasākumi, kas nepieciešami klīniskā pētījumā nobeigumā, un ka visu pamatdokumentu kopijas iekļautas attiecīgajās		X

		lietās		
8.4.6.	DOKUMENTĀCIJA PAR PIEDERĪBU PIE TERAPIJAS GRUPAS UN PAR ATKODĒŠANAS GADĪJUMIEM	Šī informācija tiek atdota sponsoram, lai dokumentētu visus atkodēšanas gadījumus		X
8.4.7.	PĒTNIEKA ZIŅOJUMS KLĪNISKĀ PĒTĪJUMA NOBEIGUMĀ IUP / NĒK, JA PRASĪTS, UN ATTIECĪGĀM PĀRVALDES INSTITŪCIJĀM	Lai dokumentētu, ka klīniskais pētījums ir pabeigts	X	
8.4.8.	ZIŅOJUMS PAR KLĪNISKO PĒTĪJUMU	Lai dokumentētu klīniskā pētījuma rezultātus un to interpretāciju	X (ja lietderīgi)	X

8.4 After Completion or Termination of the Trial

After completion or termination of the trial, all of the documents identified in sections 8.2. and 8.3. should be in the file together with the following

	Title of Documents	Purpose	Located in Files of Investigator / Sponsor institution	
8.4.1	INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) ACCOUNTABILITY AT SITE	To document that the investigational product(s) have been used according to the protocol. To documents the final accounting of investigational product(s) received at the site, dispensed to subjects, returned by the subjects, and returned to sponsor	X	X
8.4.2	DOCUMENTATION OF INVESTIGATIONAL PRODUCT DESTRUCTION	To document destruction of used investigational products by sponsor or at site	X (if destroyed at site)	X
8.4.3	COMPLETED SUBJECT IDENTIFICATION CODE LIST	To permit identification of all subjects enrolled in the trial in case follow-up is required. List should be kept in a confidential manner and for agreed upon time	X	
8.4.4	AUDIT CERTIFICATE (if available)	To document that audit performed		X
8.4.5	FINAL TRIAL CLOSE-OUT MONITORING REPORT	To document that all activities required for trial close-out are completed, and copies of essential documents are help in the appropriate files		X

8.4.6	TRETMENT ALLOCATION AND DECODING DOCUMENTATION	Returned to sponsor to document any decoding that may have occurred		X
8.4.7	FINAL REPORT BY INVESTIGATOR TO IRB / IEC WHERE REQUIRED, AND WHERE APPLICABLE, TO THE REGULATORY AUTHORITY(IES)	To document completion of the trial	X	
8.4.8	CLINICAL STUDY REPORT	To document results and interpretation of trial	X (if applicable)	X