

Navodila za prijavo raziskav na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Definicije raziskav

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (v nadaljevanju: OI) izvajamo več oblik raziskovalnega dela v vseh organizacijskih enotah. Raziskovalno delo delimo na štiri kategorije:

- predklinične raziskave,
- epidemiološke raziskave,
- klinične raziskave,
- kvalitativne raziskave (ankete, vprašalniki, intervjuji in ostale).

Predklinične raziskave so vse raziskave, ki ne vključujejo neposrednih posegov v človekovo telo. V to skupino sodijo bazične raziskave (in vitro, in vivo).

Epidemiološke raziskave so pregledne raziskave na populacijskem nivoju opazovanja. Na področju onkologije so to raziskave, ki preučujejo zbolevnost za rakom, časovne trende, prostorsko razporeditev incidence in preživetje bolnikov z rakom, uspešnost in učinkovitost programov nadzora raka itd.

Klinične raziskave so tiste, katerih namen je zbiranje podatkov o uspešnosti in varnosti posameznih diagnostičnih metod in postopkov, uporabe zdravil ter drugih načinov zdravljenj ali medicinskih orodij. Klinične raziskave so lahko preventivne, presejalne, diagnostične, terapevtske ter raziskave, ki raziskujejo kakovost življenja in predregistracijske raziskave (t.i. compassionate use trials – programi sočutne uporabe). Ločimo: **prospektivne intervencijske klinične raziskave faze I-IIIb**, **prospektivne neintervencijske (opazovalne) klinične raziskave** in **retrospektivne klinične raziskave** (na vzorcih tkiv, vključno z DNA, pregled slikovno diagnostičnih slik, popisov ipd.). Klinične raziskave se izvajajo na vzorcu oseb z jasno določenimi vključitvenimi in izključitvenimi kriteriji.

Kvalitativne raziskave so razne ankete, vprašalniki, intervjuji in ostale raziskave.

Programi sočutne uporabe zdravila ne potrebujejo obravnave na KSOPKR, ampak samo na EK OI. Pri vlogi ni potrebno izpolnjevati obrazcev po navodilih, ampak se priloži samo opis programa sočutne uporabe, informacija za bolnika in prilogo 3: Seznanjenost z raziskavo in soglasje o sodelovanju.

V kolikor bo raziskava poslana v soglasje Komisiji za medicinsko etiko, raziskovalec uporabi vse obrazce iz **Povzetka navodil Komisije za medicinsko etiko** (Povzetek navodil KME). Poleg tega mora obvezno priložiti tudi podpisano Prilogo 3 teh navodil. V primeru, da raziskava ne bo poslana v soglasje KME, se za prijavo raziskave smiselno upoštevajo predmetna navodila v nadaljevanju.

Tabela razdelitve raziskav

| KATEGORIJA | PODKATEGORIJA | VRSTE RAZISKAV |
|-------------------------|--|---|
| PREDKLINIČNE RAZISKAVE | | Raziskave na celičnih kulturah in živalih |
| EPIDEMIOLOŠKE RAZISKAVE | | Pregledne raziskave na populacijskem nivoju opazovanja |
| KLINIČNE RAZISKAVE | RETROSPEKTIVNA KLINIČNA RAZISKAVA | Analize kliničnih podatkov, ki se zbirajo za pretekla obdobja |
| | PROSPEKTIVNA NEINTERVENCIJSKA KLINIČNA RAZISKAVA | Register kliničnih podatkov, opazovalne raziskave, pri katerih se podatki zbirajo od dne potrditve raziskave naprej |
| | PROSPEKTIVNA INTERVENCIJSKA KLINIČNA RAZISKAVA | Klinične raziskave, randomizirane ali odprte, z novimi načini zdravljenja oz. novimi zdravili in novimi kombinacijami zdravil, vključno z novimi diagnostičnimi in terapevtskimi postopki |
| | FAZA I FAZA II FAZA III FAZA IIIB | |
| KVALITATIVNE RAZISKAVE | | ankete, vprašalniki, intervjuji, ostale raziskave |

Prijava raziskav

| | | Kategorije raziskav | | | | Program sočutne uporabe |
|-----|---|---------------------------|----------------------------|---|------------------------------|-------------------------------|
| | | Predklinične raziskave | Epidemiološke raziskave | Prospektivne intervencijske klinične raziskave | Kvalitativne raziskave*** | |
| 1. | Vodja oddelka/enote in vodja sektorja | X | X | X | X | X |
| 2. | Strokovni svet OI | | | X | | |
| 3. | Kolegij za ZN | X* | X* | X* | X* | |
| 4. | Multidisciplinarni tim | | | X | X | |
| 5. | Sodelujoči izvajalci v raziskavi | X | X | X | X | |
| 6. | Vodje multidisciplinarnih timov oz. org. enot | X | X | X | X | |
| 7. | Strokovni direktor | | | X | | |
| 8. | Enota za klinične raziskave (raziskovalne MS) | | | X** | X** | |
| 9. | Generalni direktor (izjava za JAZMP) | | | X** | | |
| 10. | Komisija za klinična preskušanja pri Agenciji RS za zdravila in medicinske pripomočke | | | X** | | |
| 11. | Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav | X | X** | X | X | |
| 12. | Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana | X** | X** | X | X | X |
| 13. | Komisija RS za medicinsko etiko | X** | X** | X** | X** | X** |
| 14. | FINANČNI RAZREZ (Plansko-analitska služba) | X | X | X | X | X |
| 15. | POGODBA (Pravna služba) | X** | X** | X** | X** | X** |
| 16. | VAROVANJE PODATKOV; GDPR (Pooblaščenca oseba za varstvo osebnih podatkov) | X** | X** | X** | X** | X** |
| 17. | Strokovni svet OI | X | X | X | X | X |
| 18. | Podpis generalnega direktorja | X** | X** | X** | X** | X |

*Vse raziskave s področja zdravstvene nege.

** Za raziskave, za katere je to potrebno (npr. JAZMP, pogodbe).

***Tukaj so vključene vse retrospektivne klinične raziskave, prospektivne neintervencijske klinične raziskave, ankete, vprašalniki, intervjuji in ostale raziskave

Opis postopka prijavljanja in poročanja o intervencijskih kliničnih raziskav

1. Glavni raziskovalec predstavi pobudo za raziskavo vodji oddelka/enote ter vodji sektorja in pridobi pisno privolitev.
2. Glavni raziskovalec predstavi pobudo za raziskavo na Strokovnem svetu OI, ki potrdi ali zavrne nadaljevanje postopkov.
3. Vse raziskave s področja zdravstvene nege (v nadaljevanju ZN) se predstavijo na Kolegiju ZN. Ostali postopki potekajo glede na vrsto raziskave.
4. Glavni raziskovalec in/ali naročnik predstavi pobudo za izvedbo raziskave multidisciplinarnemu timu, ki naj bi raziskavo izvajal.
5. Glavni raziskovalec pridobi pisno privolitev vseh sodelujočih izvajalcev v raziskavi.
6. Glavni raziskovalec pridobi pisno privolitev vodij multidisciplinarnega tima in vodij sodelujočih organizacijskih enot.
7. V primeru, da so potrebni podatki iz informacijskega sistema, kontaktira vodjo Informatike in pridobi njegovo odobritev.
8. V primeru, da so vključeni osebni podatki, mora raziskava v pregled Pooblaščenim osebam za varstvo osebnih podatkov.
9. V primeru, da so potrebni podatki iz državnega populacijskega registra, ki ga upravlja OIL (Register raka, register ZORA, Register DORA in Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z rakom), mora pridobiti odobritev vodje Registra.
10. Glavni raziskovalec pridobi pisno izjavo strokovnega direktorja.
11. Pobudo za raziskavo predstavi tudi Enoti za klinične raziskave (v nadaljevanju: EKR) (»raziskovalnim medicinskim sestram - MS«), se dogovori o sodelovanju ter o morebitni potrebi po zaposlitvi nove raziskovalne MS za potrebe raziskave (kar je treba upoštevati pri pripravi finančnega razreza za raziskavo). Ta služba sodeluje pri multicentričnih raziskavah. Pri internih raziskavah, ki se izvajajo le na OI, omenjena služba prevzame nalogo registracije in (če je tako predvideno) randomizacije bolnikov.
12. Za začetek postopka pri nekaterih komisijah (npr. Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju: JAZMP) potrebuje raziskovalec izjavo generalnega direktorja, da je raziskava v postopku na OI. To izjavo glavni raziskovalec pridobi na osnovi pogovora z generalnim direktorjem, kjer glavni raziskovalec in/ali naročnik pojasni glavne značilnosti in poudarke raziskave ter zagotovi, da postopek za prijavo predloga raziskave poteka tako, kot je zapisano v navodilih.

13. Glavni raziskovalec in/ali naročnik pridobi mnenje Komisije za klinična preskušanja pri JAZMP (če je potrebno).
14. Glavni raziskovalec pošlje en izvod tiskane in elektronske verzije protokola raziskave skupaj s pridobljenimi prilogami in mnenji v Enoto za raziskovalno in izobraževalno dejavnost (v nadaljevanju: ERID) skladno s temi navodili. V kolikor bo raziskava poslana v sogasje Komisiji za medicinsko etiko (KME) je potrebno vlogo pripraviti v skladu s Povzetkom navodil KME (Obrazci 1 – 5, z izjemo obrazca 2). O uvrstitvi vlog na Etično komisijo Onkološkega inštituta Ljubljana (v nadaljevanju: EK OI) odloči predstavnik raziskovalne in izobraževalne dejavnosti skupaj s predsednikom EK OI. ERID posreduje protokol raziskave (s pridobljenimi prilogami in mnenji) Komisiji za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav (KSOPKR) in kadar je le to potrebno tudi EK OI, ki pregledata vsebino protokola in predložene priloge ter podata mnenji o raziskavi. Obe komisiji posredujeta mnenji o raziskavi v ERID. ERID obvesti glavnega raziskovalca o mnenjih KSOPKR in EK OI.
15. EK OI je pristojna za obravnavanje etično manj problematičnih raziskav, kot so diplomske naloge na 1. in 2. bolonjski stopnji, kvalitativne in podobne naloge. Za raziskave, za katere je potrebna odobritev Komisije RS za medicinsko etiko (v nadaljevanju: KME) glavni raziskovalec pripravi vlogo po Povzetku navodil KME z vsemi obrazci. Za Obrazec 2 poskrbi ERID skupaj s finančno službo. ERID pošlje protokol raziskave skupaj s pridobljenimi prilogami in pozitivnimi mnenji KSOPKR in EK OI na KME.
16. Sočasno glavni raziskovalec naroči pripravo finančnega razreza raziskave. Potrditev s strani Plansko-analitske službe je nujna tudi za raziskave, ki nimajo predvidenih stroškov. Finančni razrez raziskovalec posreduje v ERID.

Ko je vloga popolna, ERID posreduje kompletno dokumentacijo pozitivno ocenjenih raziskav skupaj z nujnimi mnenji in finančnim razrezom raziskave, v tiskani in elektronski verziji, v tajništvo strokovnega direktorja.
17. V primeru, da je raziskavo potrebno poslati na KME, morajo biti sredstva za plačilo pristojbine glede na določila Uredbe o pristojbinah Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (Uradni list RS, št. 48/18), predvidena v finančnem načrtu.
18. Strokovni direktor uvrsti potrditev raziskave na sejo Strokovnega sveta OI in po obravnavi celotno dokumentacijo vrne v ERID, ki vodi arhiv raziskav.
19. V kolikor je za izvajanje raziskave potrebna pogodba, mora glavni raziskovalec poslati pogodbo v pregled Pravni službi, ki posreduje pogodbo primerno za podpis generalnega direktorja v ERID. ERID evidentira pogodbo in skupaj z mnenjem Pravne službe posreduje pogodbo v podpis generalnemu direktorju.
20. Glavni raziskovalec prijavlja resne neugodne dogodke (serious adverse event – SAE) EK OI ter v kolikor je bila raziskava odobrena s strani KME, se prijavo pošlje tudi njej, skladno s Povzetkom navodil KME in Obrazcem 5.

21. Glavni raziskovalec odda letno poročilo v ERID do 15. januarja (glej Prilogo 8). V kolikor se raziskava zaključi pred 15.12 tekočega leta, glavni raziskovalec o zaključku raziskave po elektronski pošti s priloženim zaključnim poročilom obvesti ERID v roku 14 dni.

Dokumentacija za intervencijske klinične raziskave

Glavni raziskovalec in/ali naročnik pripravi glede na kategorijo raziskave tudi vso potrebno dokumentacijo (protokol klinične raziskave ali predstavitev raziskave, priloge in spremne dopise). Glavni raziskovalec pripravi tudi povzetek raziskave po navodilu v Prilogi 1 oziroma, v kolikor bo raziskava poslana v soglasje KME, skladno s Povzetkom navodil KME in vsemi obrazci (Obrazci 1 do 5). Poleg tega raziskovalec vloži doda tudi podpisano Prilogo 3. navodil.

Vloga za prijavo raziskave naj vsebuje: vse predpisane obrazce (priloge) navedene v teh navodilih, smiselno upoštevajoč Povzetek navodil KME, v kolikor bo raziskava poslana v soglasje le tej. V nasprotnem primeru se uporabi vse obrazce skladno s prilogami teh navodil. Na prvi strani mora biti navedeno: naslov raziskave, priimek in ime glavnega raziskovalca, telefonsko številko in elektronsko pošto glavnega raziskovalca ter opredelitev tipa raziskave (predklinična/epidemiološka/klinična raziskava) (glej Prilogo 2). V nadaljevanju naj protokol vsebuje priimke in imena sodelujočih, delovišče, predstavitev problema in odprtih vprašanj, hipotezo in namen raziskave, primarne in sekundarne cilje, izbor bolnikov, vključitvena in izključitvena merila, diagnostične postopke pred vključitvijo bolnika, način(e) zdravljenja s podrobno predstavitvijo shem(-e) zdravljenja, navodila za modifikacijo terapije v primeru sopojavov med zdravljenjem, spremljanje učinka zdravljenja, spremljanje sopojavov zdravljenja, spremljanje bolnikov po koncu zdravljenja, statistično oceno z izračunom potrebnega števila bolnikov, način randomizacije, predvideno obdobje zajemanja bolnikov, pri multicentričnih raziskavah tudi predvideno število bolnikov OI, literaturo. Preiskovalec naj na koncu oceni etični vidik raziskave (možne koristi, tveganja in obremenitve za bolnike).

Priloge:

- obrazec Informacije za bolnika/obrazec Privolitev bolnika v sodelovanje v raziskavi,
- pisna informacija za osebnega zdravnika z navodili za ukrepe v primeru sopojavov zdravljenja - če gre za raziskave, ki vključujejo neregistrirana zdravila, in če zdravljenje poteka tudi ambulantno,
- obrazec Seznanjenost z raziskavo in soglasje o sodelovanju (glej Prilogo 3),
- obrazec Izjava strokovnega predstojnika (ali mentorja raziskovalca) (glej Prilogo 4),
- obrazec Izjava glavnega raziskovalca (glej Prilogo 6),
- obrazec Opis skrbi za varnost in koristi oseb v raziskavi (glavni raziskovalec) (glej Prilogo 7),
- merila in drugi dokumenti, na katere se sklicuje protokol (na primer merila za oceno stanja zmogljivosti, merila za ocenjevanje sopojavov zdravljenja),



- pri raziskavah z znanim zunanjim plačnikom Dokument o zavarovanju bolnikov v raziskavi.

Opis postopka prijavljanja in poročanja o ostalih raziskavah

Predklinične (in vitro celice, in vivo miši), epidemiološke ter ostale raziskave: **prospektivne neintervencijske klinične raziskave** in retrospektivne klinične raziskave (na vzorcih tkiv, vključno z DNA, pregled slikovno diagnostičnih slik, popisov, ipd.).

1. Glavni raziskovalec predstavi pobudo za raziskavo vodji oddelka/enote ter vodji sektorja in pridobi pisno privolitvev.
2. V primeru, da so potrebni podatki iz informacijskega sistema, kontaktira vodjo Informatike in pridobi njegovo odobritev.
3. V primeru, da so vključeni osebni podatki, mora raziskava v pregled Pooblaščenim osebam za varstvo osebnih podatkov.
4. V primeru, da so potrebni podatki iz državnega populacijskega registra, ki ga upravlja OIL (Register raka, register ZORA, Register DORA in Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z rakom), mora pridobiti pisno odobritev vodje Registra.
5. Glavni raziskovalec predstavi raziskavo vsem sodelujočim izvajalcem ter pridobi pisno privolitvev vodij multidisciplinarnega tima (če sodelujejo) ter vodij sodelujočih organizacijskih enot ter vseh sodelujočih raziskovalcev v raziskavi (če sodelujejo, Priloga 3).
6. Vse raziskave s področja ZN se predstavijo na Kolegiju ZN. Ostali postopki potekajo glede na vrsto raziskave.
7. Glavni raziskovalec pridobi vsa potrebna soglasja (npr. za laboratorijske živali: republiške etične komisije za živali in MKGP, za delo z gensko spremenjenimi organizmi: dovoljenje MOP, ipd., razen mnenja KME).
8. Glavni raziskovalec pošlje en izvod tiskane in elektronsko verzijo protokola raziskave skupaj s pridobljenimi prilogami in mnenji v ERID skladno s temi navodili in prilogami ter **Povzetkom navodil KME in vsemi obrazci** (Obrazci 1 – 5, z izjemo Obrazca 2), **v kolikor bo raziskava poslana v soglasje KME**. O uvrstitvi vlog na EK OI odloči pomočnik strokovnega direktorja za raziskovanje in izobraževanje skupaj s predsednikom EK OI. ERID posreduje protokol raziskave (s pridobljenimi prilogami in mnenji) KSOPKR in kadar je potrebno tudi EK OI, ki pregledata vsebino protokola in predložene priloge ter podata mnenji o raziskavi. Obe komisiji posredujeta mnenji o raziskavi v ERID. ERID obvesti glavnega raziskovalca o mnenjih KSOPKR in EK OI.
9. EK OI je pristojna za obravnavanje etično manj problematičnih raziskav, kot so diplomske

naloge na 1. in 2. bolonjski stopnji, kvalitativne in podobne naloge. Za raziskave za katere je potrebna odobritev KME glavni raziskovalec pripravi vlogo po Povzetku navodil KME ter vsemi obrazci. (enako kot za intervencijske raziskave) ERID pošlje protokol raziskave skupaj s pridobljenimi prilogami in pozitivnimi mnenji KSOPKR in EK OI na KME.

10. Sočasno glavni raziskovalec naroči pripravo finančnega razreza raziskave.
11. Strokovni direktor uvrsti potrditev raziskave na sejo Strokovnega sveta OI. Po obravnavi celotno dokumentacijo vrne v ERID, ki vodi arhiv raziskav.
12. V kolikor je za izvajanje raziskave potrebna pogodba, mora glavni raziskovalec poslati pogodbo v pregled Pravni službi, ki posreduje pogodbo primerno za podpis generalnega direktorja v ERID. ERID evidentira pogodbo in skupaj z mnenjem pravne službe posreduje pogodbo v podpis generalnem direktorju.
13. Za klinične raziskave glavni raziskovalec odda letno poročilo (Priloga 8) in zaključno poročilo v roku 1 meseca po zaključku raziskave v ERID. Poročilo je potrebno poslati tudi na KME (Obrazec 5 Povzetka navodil KME).
14. Glavni raziskovalec o zaključku raziskave takoj po elektronski pošti obvesti ERID.

Dokumentacija za ostale raziskave

Dokumentacijo je potrebno pripraviti po navodilu v Prilogi 1 in predložiti priloge, ki so za raziskavo smiselne (npr. anketa, obrazec Seznanjenost z raziskavo in soglasje o sodelovanju, ipd.).

Strokovni viri

Seznam sprememb dokumenta

| Št. izdaje | Pripravil/posodobil | Izdal/Potrdil |
|------------|---|--|
| 1. | Prof. dr. Nikola Bešič, dr. med., predsednik komisije za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav (KSOPKR); KSOPKR (23.11.2004 in 7.12.2004) Strokovni svet OI | Strokovni direktor OI doc. dr. Hotimir Lešničar, 23. 11. 2004, velja od: 15. 12. 2004 |
| 2. | Prof. dr. Nikola Bešič, dr. med., predsednik KSOPKR KSOPKR; | Strokovni direktor OI doc. dr. Hotimir Lešničar, 31. 5. 2006, velja od: 31. 5. 2006 |
| 3. | Znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., pomočnik strokovnega direktorja za raziskovanje in izobraževanje Katarina Lokar, prof. zdr. vzg., Pomočnica strokovnega direktorja za področje zdravstvene nege in oskrbe | Strokovni svet OI, 9. 9. 2013, velja od: 23. 9. 2013 |
| 4. | Znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., pomočnik strokovnega direktorja za raziskovanje in izobraževanje Katarina Lokar, prof. zdr. vzg., pomočnica strokovnega direktorja za področje zdravstvene nege in oskrbe | Strokovni svet OI, 17. 11. 2014, velja od: 18. 11. 2014 |
| 5. | Prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol., pomočnica strokovnega direktorja za raziskovanje in izobraževanje, KESOPKR (7. 1. 2016 in 10. 3. 2016) | Strokovni svet OI, 14. 3. 2016; velja od: 23. 3. 2016 |
| 6. | Prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol., pomočnica strokovnega direktorja za raziskovanje in izobraževanje, doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, predsednica EK OI, prof. dr. Janja Ocvirk, predsednica KSOPKR. | Strokovni svet OI, 5. 12. 2016; velja od: 13. 12. 2016 |
| 7. | Prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol., pomočnica strokovnega direktorja za raziskovanje in izobraževanje, doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, predsednica EK OI | Strokovni svet OI, 4. 9. 2017; velja od: 12. 9. 2017 |
| 8. | Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, predsednica EK OI EK OI | Strokovni svet OI, 27. 11. 2017; velja od: 1. 12. 2017 |
| 9. | Prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol., pomočnica strokovnega direktorja za raziskovanje in izobraževanje, Tjaša Pečnik, prof. zdr. vzg., vodja Enote za klinične raziskave | Strokovni svet OI, 18. 2. 2019; velja od: 5.3.2019 |
| 10. | Prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol., Dr. Simona Borštnar, dr. med., predsednica KSOPKR, izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., vodja Registra raka in dr. Sonja Tomšič, Register raka | Strokovni svet OI, 20.1. 2020; velja od: 20. 2. 2020 |



1. Povezani dokumenti

2. Podrejeni dokumenti

NAV – 614 Priloga 1: Navodilo za pripravo povzetka raziskav, ki se prijavljajo samo na OI (KSOPKR in EK OI)

OBR – 941 Priloga 2: Protokol raziskave – prva stran

OBR – 942 Priloga 3: Seznanjenost z raziskavo in soglasje o sodelovanju

OBR – 943 Priloga 4: Izjava strokovnega direktorja

OBR – 944 Priloga 5: Soglasje o sodelovanju aktivnih sodelavcev in opredelitev njihovih nalog

OBR – 945 Priloga 6: Izjava glavnega raziskovalca

OBR – 946 Priloga 7: Opis skrbi za varnost in koristi oseb v raziskavi (glavni raziskovalec)

OBR – 947 Priloga 8: Letno poročilo o poteku klinične raziskave