

## МИНИСТАРСТВО ЦИВИЛНИХ ПОСЛОВА БОСНЕ И ХЕРЦЕГОВИНЕ

21

На основу члана 56. став (4) и члана 120. став 6. Закона о лијековима и медицинским средствима ("Службени гласник БиХ", бр. 58/08), на приједлог Стручног савјета Агенције за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине, Министарство цивилних послова Босне и Херцеговине доноси

### ПРАВИЛНИК О КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ ЛИЈЕКА И МЕДИЦИНСКОГ СРЕДСТВА

#### ДИО ПРВИ - УВОДНИ ДИО

##### Члан 1.

##### (Предмет Правилника)

(1) Овим Правилником уређује се област клиничког испитивања лијека и медицинског средства у Босни и Херцеговини: поступак за клиничко испитивање лијека и медицинског средства, обавезе учесника у поступку клиничког испитивања лијека и вођење документације у поступку клиничког испитивања. У припреми клиничког испитивања морају се утврдити циљеви, проблеми као однос ризика и користи, те да ли су изабрана рјешења научно и етички оправдана.

Према одредбама Хелсиншке декларације садржане у Анексу број (VI) овог Правилника и Међународних етичких смјерница биомедицинских испитивања на људима издатим од Вијећа за међународне организације медицинских наука („Council for International Organisations of Medical Sciences-CIOMS”), клиничка испитивања морају бити спроведена сагласно основним етичким принципима и то: добровољност; поштивање права; поштивање лица; добронамјерност и нешкодљивост.

(2) Предуслов за клиничко испитивање су претклиничка испитивања која дају довољно доказа о прихватљивој потенцијалној штетности и могућој клиничкој примјени лијека.

(3) Прије испитивања потребно је утврдити начине праћења и надзора, те стандардне оперативне поступке.

## Члан 2.

### (Дефиниције)

Појмови употребљени у овом Правилнику имају следеће значење:

- а) **Добра клиничка пракса** је скуп међународно признатих етичких и стручних стандарда који се односе на квалитет планирања, извођења, документовања и извјештавања о клиничким испитивањима која се изводе на људима, што осигурава заштиту права, безбједности и добробити испитаника, као и вјеродостојност резултата клиничких испитивања;
- б) **Документација испитаника** је документација сачињена сагласно плану клиничког испитивања и садржи податке о једном испитанику сакупљене током клиничког испитивања;
- ц) **Фармакогеномика** је студија варијација карактеристика ДНА и РНА везаних за одговор на дати лијек;
- д) **Фармакогенетика** је грана фармакогеномике и дефинисана је као студија варијација у секвенцама ланца ДНА везаним за одговор на лијек;
- е) **Фармакодинамика** је студија интеракције између лијека и његових молекуларних циљева;
- ф) **Гени** су функционални сегменти генетског материјала који служе као шематски план за синтезу протеина;
- г) **Геном** је укупни генетски материјал једног организма;
- х) **Институционални етички комитет** је независно, савјетодавно тијело, чија је дужност да да оцјену о оправданости клиничког испитивања, као и могућности провођења клиничког испитивања према принципима Добре клиничке праксе, а све то ради осигурања и заштите права, безбједности и добробити испитаника укључених у клиничко испитивање;
- и) **Испитивач** је лице одговорно за извођење клиничког испитивања у институцији у којој се оно спроводи;
- ј) **Главни испитивач** је испитивач који је одговоран за спровођење клиничког испитивања лијека уколико клиничко испитивање лијека спроводи истраживачки тим;
- к) **Испитаник** је лице које у клиничком испитивању учествује као корисник лијека који се испитује, лијека са којим се лијек у испитивању пореди или плацеба;

л) **Извјештај о клиничком испитивању** је писани извјештај о току клиничког испитивања било којег терапијског, профилактичког или дијагностичког производа, а који обухвата клиничку и статистичку обраду података, приказе, анализе и закључке;

м) **Једноструко или двоструко слијепо испитивање** подразумијева да испитаник не зна шта прима, односно, да ни испитаник, ни испитивач, ни надлежни посматрач не знају шта је ко примио.

н) **Категорије кодирања података**

**Једноструко кодирани подаци** и узорци су обиљежени једним специфичним кодом и не подразумијевају никакве личне идентификаторе. У случају једноструког кодирања податке или узорке могуће је повезати са одређеном особом употребљавајући један кључ за кодирање. Клинички истраживач је одговоран за чување кључа за кодирање. Пошто се узорци и попутни подаци могу индиректно повезати са субјектом истраживања, помоћу кључа за кодирање, могуће је подузети поступке као што су извлачење узорка или поврат индивидуалних резултата на захтјев субјекта. Употреба једноструко кодираних података и узорака омогућује клинички мониторинг, праћење субјекта или допуњавање података о субјекту. Једноструко кодирање је тренутно стандард који се користи у клиничким истраживањима и нуди додатно јамство за идентификаторе субјекта, у односу на опште принципе о повјерењу у систему здравствене заштите и заштити приватности у свакодневној медицинској пракси;

**Двоструко кодирани подаци** и узорци су првобитно обиљежени једним специфичним кодом и не носе никакве личне информације. Подаци и узорци се потом обиљеже другим кодом који је са првим везан преко другог кључа за кодирање. Податке или узорке је могуће повезати са лицем употребом оба кључа за кодирање. Клинички истраживач је одговоран за чување првог кључа за кодирање и нема приступ другом кључу. Пошто се узорци и одговарајући подаци могу врло индиректно повезати са субјектом употребом оба кључа за кодирање, могу се подузети поступци попут повлачења узорка или поврата индивидуалних резултата на захтјев субјекта. Међутим, додатним електронским или техничким процесима могу се ограничити могућности да се повеже генотипски резултат са лицем. Нпр. одређеним компјуторским поступком могу се додати нови подаци о субјекту али се спрјечава повезивање података о генотипу са личним подацима субјекта. Употребом душло кодираних података и узорака омогућује се клинички мониторинг, праћење субјекта или допуњавање података.

Употребом другог кода обезбјеђује се додатно повјерење и заштита приватности субјеката, веће него код једноструког кодирања. Потребан је приступ ка оба кључа да би се повезали било какви подаци или узорци са личним подацима о субјекту. Анонимизирани подаци и узорци су првобитно једноструко или двоструко кодирани, али је веза између личних података субјеката и јединствених кодова потом обрисана. Кад је веза обрисана више није могуће повезати податке и узорке са лицима преко кључева за кодирање. "Анонимизација" спрјечава реидентификацију субјекта. Пошто се "анонимизирани" узорци и одговарајући подаци не могу повезати са субјектом није могуће подузети поступке као што је повлачење узорака или поврат индивидуалних резултата чак и на захтјев субјекта. Употреба анонимизираних података и узорака не омогућава клинички мониторинг, праћење субјекта или додавање нових података. Брисањем кључева за кодирање који вежу податке и узорке са личним подацима о субјекту обезбјеђује се додатно повјерење и заштита приватности јер се тиме спрјечава

реидентификација субјекта помоћу кључева. Анонимни подаци и узорци никад нису обиљежени личним подацима када се скупљају, нити се ствара кључ за кодирање. Стога не постоји могућност повезивања геномских података и узорака са појединачним субјектима. У неким случајевима само се ограничени клинички подаци могу повезати са анонимним узорцима (нпр. узорци од субјеката са дијабетесом, мушкарци, старости 50-55 г, холестерол > мг/дл). Пошто се анонимни узорци и одговарајући подаци не могу повезати са субјектима, није могуће подузети поступке као што су повлачење узорка, поврат индивидуалних резултата, чак ни на захтјев субјекта. Употреба анонимних података и узорака не омогућује клинички мониторинг, праћење субјекта или допуњавање података;

о) **Клиничко испитивање лијека** је свако системско испитивање лијека са циљем проналажења или потврде његовог дјеловања, као и идентификације било којег нежељеног дејства испитиваног лијека. Клиничко испитивање лијека обухвата и клинички дио истраживања биорасположивости и биоеквиваленције лијека са циљем утврђивања његове дјелотворности и нешкодљивости;

п) **Коначан извјештај**, извјештај о завршеном клиничком испитивању, садржан у Анексу број (IV) овог Правилника представља детаљан опис испитивања након његовог завршетка и обухвата опис методологије испитивања, начин статистичке обраде података, опис испитаника, приказ и евалуацију резултата статистичке анализе, те критичку, етичку, статистичку и клиничку оцјену читавог испитивања;

љ) **Контрола квалитета** подразумијева оперативне технике и активности које се предузимају унутар система обезбјеђења квалитета, са циљем потврђивања испуњености свих захтјева квалитета;

р) **Добра произвођачка пракса** је дио система обезбјеђења квалитета којим се постиже да се лијекови досљедно и континуирано производе и контролишу према одговарајућим стандардима квалитета у складу са њиховом намјеном;

с) **Мултицентрично клиничко испитивање** је клиничко испитивање које се проводи према јединственом протоколу клиничког испитивања у више центара, вођено од стране више испитивача, при чему центри гдје се испитивања спроводе могу бити лоцирани у једној или више држава;

т) **Надзор** је системско испитивање које спроводи (у правилу на случајно одабраном узорку података) оспособљено лице које директно не учествује у испитивању, са циљем утврђивања да ли се предметно клиничко испитивање спроводи према одобреном плану испитивања, сагласно стандардним оперативним поступцима и Доброј клиничкој пракси. Надзор врши монитор који има одговарајуће квалификације за обављање послова монитора клиничких испитивања и има едукацију о доброј клиничкој пракси;

у) **Надлежни посматрач** је оспособљено лице које у име наручиоца испитивања независно оцјењује усклађеност свих активности које су повезане са клиничким испитивањем, са протоколом, стандардним оперативним поступцима, Добром клиничком праксом и са важећим прописима;

в) **Наручилац испитивања** је правно лице на чији се захтјев спроводи клиничко испитивање;

њ) **Нежељено дејство лијека** је свака штетна и ненамјерно изазвана реакција која се може појавити при терапијској дози лијека. Нежељено дејство лијека може се дефинисати и као свака нежељена реакција на лијек који је примјењен у уобичајеној дози у профилактичке, дијагностичке или терапијске сврхе, или за модификацију физиолошких функција, уз услов да постоји узрочно-последична веза, или та веза не може бити искључена;

ц) **Нежељена реакција на лијек** у клиничком испитивању је нежељено и ненамјерно изазвана реакција у испитаника, која се може појавити при клиничком испитивању лијека у вези са било којом дозом лијека;

у) **Неочекивано нежељено дејство лијека** је оно дејство лијека чија природа, тежина или исход нису познати, односно нису описани у сажетку главних карактеристика лијека и у упутству за употребу лијека, или то дејство није дио досадашњих сазнања о лијеку;

з) **Нежељени догађај** у клиничком испитивању је нежељено искуство (било који неповољни и нежељени знак попут абнормалног лабораторијског резултата, симптома, или болести у испитивању) које се догодило за вријеме клиничког испитивања лијека без обзира да ли има узрочну везу са употребом лијека;

аа) **Остала документација о испитанику** обухвата болничку документацију, налазе специјалистичких прегледа и/или посебне податке о испитанику који омогућавају утврђивање вјеродостојности информација у тест листама испитаника и уколико је то потребно, допуштају допуну и исправку истих;

бб) **Обезбјеђење квалитета клиничког испитивања** обухвата системе и поступке контроле квалитета којима се обезбјеђује спровођење испитивања и добијање података сагласно Доброј клиничкој пракси, укључујући правила у погледу етичког и стручног провођења стандардних оперативних поступака, извјештавања и квалификацију стручног кадра;

цц) **Озбиљно нежељено дејство лијека** у клиничком испитивању је нежељено и ненамјерно изазвана реакција на лијек при клиничком испитивању лијека, која има за посљедицу смрт, непосредну животну угроженост, инвалидност, болничко лијечење (које прије тога није било потребно), продужетак болничког лијечења или конгениталне аномалије, односно дефекте при рођењу и након рођења;

дд) **Озбиљан нежељени догађај** у клиничком испитивању је нежељено искуство које се догодило за вријеме клиничког испитивања лијека без обзира да ли има узрочну везу са употребом лијека, а које има за посљедицу смрт, непосредну животну угроженост, инвалидност, болничко лијечење (ако прије тога није било потребно), продужетак болничког лијечења, конгениталне аномалије, односно дефект при и након рођења или настанак малигнитета током испитивања;

ее) **Постмаркетиншко интервенцијско клиничко испитивање** лијека јесте проспективно испитивање у коме се лијек примјењује у складу са условима наведеним у дозволи за стављање лијека у промет, а које захтијева додатне дијагностичке процедуре, као и процедуре праћења које су дефинисане протоколом о клиничком испитивању лијека;

фф) **Постмаркетиншко неинтервенцијско клиничко испитивање лијека** (фармакоепидемиолошко испитивање) јесте испитивање у коме се лијек примењује у складу са условима наведеним у дозволи за стављање лијека у промет код кога избор пацијената није унапред одређен протоколом клиничког испитивања већ спада у текућу праксу устаљеног начина лијечења, с тим да је прописивање лијека јасно одвојено од одлуке да се пацијент укључи у испитивање. Додатне дијагностичке процедуре или процедуре праћења не примјењују се, а добијени резултати анализирају се епидемиолошким методама;

гг) **Протокол испитивања** је документ који садржи циљ, план и методологију испитивања, начин статистичке обраде података и организације клиничког испитивања, у складу са Добром клиничком праксом;

хх) **Пристанак испитаника** је писана изјава испитаника, родитеља малолетног дјетета, старатеља или правног заступника, којом он добровољно потврђује своју спремност да учествује у одређеном клиничком испитивању пошто је усмено и писано информисан о свим аспектима испитивања који су релевантни за доношење одлуке о учешћу. Пристанак испитаника се документује помоћу потписане изјаве о пристанку испитаника са датумом потписивања;

ии) **Рандомизација** је процес укључивања испитаника у терапијску или контролну групу примјеном метода случајног избора, а у циљу смањења пристрасности;

јј) **Стандардни оперативни поступци (СОП)** су детаљна писана упутства за спровођење сваке одређене ситуације у току клиничког испитивања, која омогућавају једнако провођење свих функција и активности у току одређеног клиничког испитивања;

кк) **Сертификат о доброј клиничкој пракси**-документ којим се потврђује знање из области Дobre клиничке праксе;

лл) **Сирови подаци** су налази или овјерене копије оригиналних опажања, клиничких налаза и других података о активностима у оквиру клиничког испитивања, а који су потребни за реконструкцију и евалуацију испитивања. Наведени подаци укључују и лабораторијске записе, биљешке, рачуне, податке добијене путем аутоматизованих инструмената, тачне верификоване копије у облику фотокопија, фотографских негатива, микрофилмова или магнетских медија;

мм) **Упутство за испитивача** је документ који садржи релевантне информације о лијеку, податке о аналитичком, фармаколошко-токсиколошком испитивању, као и о досадашњим клиничким испитивањима предметног лијека, укључујући податке који су важни за клиничко испитивање на које се односе. Упутство укључује и податке који оправдавају природу, обим и трајање испитивања, оцјену потенцијалне штетности, посебна упозорења и допуњавају се у складу са новим подацима.

### Члан 3.

#### (Фазе клиничког испитивања лијека)

Клиничко испитивање лијека дијели се у више фаза и то:

а) Фаза 1: Представља испитивање прве примјене лијека код људи и спроводи се ради утврђивања прелиминарне оцјене нешкодљивости и фармакокинетског/фармакодинамског профила активне супстанце код људи;

б) Фаза 2: Подразумијева фазу 2а и фазу 2б;

Фаза 2а клиничког испитивања представља рану фазу примјене лијека на мањем броју одабраних испитаника код којих се очекују корисна дејства испитиваног лијека. Спроводи се са циљем установљавања ефикасности и безбједности испитиваног лијека, као и распона доза.

Фаза 2б клиничког испитивања представља касну фазу примјене лијека на већем броју одабраних испитаника, са циљем доношења коначне одлуке о распону доза и фармацеутском облику. У току ове фазе клиничког испитивања врши се и прикупљање података о метаболичким активностима у људском организму у току примјене лијека у дужем временском периоду у односу на фазу 2а;

ц) Фаза 3: Представља примјену лијека на довољно великом броју одабраних испитаника са циљем одређивања ефикасности и безбједности примјене испитиваног лијека.

Под довољно великим бројем испитаника, подразумијева се број испитаника из прихваћеног протокола испитивања стручне институције која проводи клиничка испитивања за ову фазу којом се евалуира резултат;

д) Фаза 4: Представља пуштање лијека у промет у ограниченим количинама под надзором. Спроводи се са циљем праћења утицаја лијека у условима ограниченог пуштања у промет у одабраним стручним институцијама за клиничка испитивања лијекова;

е) Постмаркетиншка фаза: представља испитивање лијека, односно праћење и прикупљање додатних података о његовој ефикасности и безбједности, након добијања дозволе за пласирање лијека на тржиште.

## **ДИО ДРУГИ - КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ ЛИЈЕКА**

### **ГЛАВА I - ПОСТУПАК КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА ЛИЈЕКА**

#### **Члан 4.**

#### **(Садржај и начин клиничког испитивања лијека)**

(1) Клиничким испитивањем утврђују се: ефикасност лијека, однос између корисних и штетних дејстава лијека, нежељена дејства, биоеквиваленција и биорасположивост;

(2) Сва клиничка испитивања лијекова на људима морају се вршити сагласно етичким принципима утврђеним Хелсиншком декларацијом о заштити права пацијената (у даљњем тексту: Хелсиншка декларација) и у складу са правилима Добре клиничке праксе и овим Правилником;

(3) Лијек може бити клинички испитан након добијене позитивне оцјене фармацеутско-хемијско-биолошког и фармаколошко-токсиколошког испитивања лијека.

#### Члан 5.

##### **(Наручилац испитивања)**

(1) Клиничка испитивања врше се на захтјев наручиоца испитивања: произвођача, односно правног или физичког лица које иступа у име произвођача, а има сједиште у Босни и Херцеговини, заинтересованих правних лица, појединаца, или на захтјев надлежног министарства;

(2) Наручилац испитивања је одговоран за поузданост података и информација које се стављају на увид испитивачу прије почетка клиничког испитивања, или оних до којих се дође у току испитивања;

(3) Наручилац испитивања и испитивач обавезни су сарађивати са овлашћеном институцијом у којој се врши клиничко испитивање у погледу извјештавања, спровођења промјена протокола клиничког испитивања, јављања нежељених дејстава и подношења извјештаја о испитивању;

(4) Наручилац испитивања мора организовати систем обезбјеђења квалитета (укључујући независни надзор) за спровођење испитивања;

(5) Наручилац испитивања мора припремити писане детаљне стандардне оперативне поступке (СОП), сагласно Доброј клиничкој пракси;

(6) Наручилац испитивања и испитивач морају уговорити и потписати протокол клиничког испитивања лијека, те утврдити начин уношења података.

#### Члан 6.

##### **(Издавање одобрења за клиничко испитивање лијека)**

(1) Свако клиничко испитивање лијека мора бити претходно одобрено од стране Агенције за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине (у даљњем тексту: Агенција);

(2) Прије издавања дозволе за провођење клиничког испитивања лијека "из става (2) овог члана" Агенција обавезно прибавља сагласност Комисије за клиничка испитивања лијекова и медицинских средстава Босне и Херцеговине (у даљњем тексту: Комисија);

(3) Агенција је дужна издати дозволу за клиничко испитивање лијека у року од 60 дана од дана пријема формално потпуног захтјева, а на основу мишљења Комисије.

#### Члан 7.

##### **(Трошкови клиничког испитивања лијека)**



- (1) Трошкове пријаве клиничког испитивања и издавања дозволе сноси предлагач испитивања;
- (2) Висину трошкова накнаде за рад чланова Комисије утврђује рјешењем Агенција, а сноси их предлагач испитивања.

#### Члан 8.

##### **(Садржај захтјева за клиничко испитивање лијека)**

Уз захтјев за издавање дозволе за спровођење клиничког испитивања лијека и медицинског средства се прилаже сљедећа документација:

- а) пропратно писмо са обавезним списком документације са датумом и потписом оног ко подноси документацију;
- б) испуњен образац за дозволу клиничког испитивања лијека или медицинског средства који је у Анексу број (I) овог Правилника и чини његов саставни дио;
- ц) подаци о спонзору студије;
- д) писмо ауторизације уговорне истраживачке организације („CRO“);

лого, назив и адреса предлагача испитивања (лого уколико постоји);

назив стручне институције која ће учествовати у испитивању, а што укључује и одобрење Етичког/их комитета стручне институције који потврђује учешће у предметном клиничком испитивању;

- е) назив клиничког испитивања;
- ф) назив лијека који се клинички испитује;
- г) фармацеутски облик и јачина;
- х) "АТС"-класификација, уколико постоји;
- и) име произвођача;
- ј) доказ о уплати трошкова поступка;
- к) образложење циља испитивања лијека, навођење фазе испитивања и регистрациони статус лијека;
- л) сажетак протокола клиничке студије на локалном језику;
- м) план (протокол) клиничког испитивања са датумом и потписом главног истраживача за то клиничко испитивање;
- н) брошура за истраживача на локалном језику;

- о) доказ о осигурању испитаника од могућих штетних посљедица учешћа у клиничком испитивању лијека и медицинског средства које мора обухватити комплетан период клиничких испитивања - локално осигурање (у којем треба да стоје подаци о броју центара и броју испитаника);
- п) досадашња сазнања о нежељеним дејствима;
- љ) формулар за пријављивање озбиљних нежељених дејстава лијека;
- р) списак земаља у којима се проводи клиничко испитивање укључујући Босну и Херцеговину ако је мултицентрично;
- с) списак земаља у којима је студијски лијек регистрован;
- т) тест-листе испитаника "CRP Case Report Form";
- у) обавјештење за испитаника на локалном језику;
- в) образац за пристанак испитаника са мјестом за потпис пацијента и главног истраживача и мјестом за датум на локалном језику;
- њ) картица болесника који учествује у студији;
- џ) "CV" истраживача;
- у) доказ о едукацији из области добре клиничке праксе за главног истраживача.

#### Члан 9.

##### **(Именовање главног истраживача и подистраживача клиничког испитивања лијека)**

- (1) За главног истраживача за клиничка испитивања, наручиоц клиничког испитивања именује доктора медицине или доктора стоматологије.
- (2) Главни истраживач у току једне календарске године може бити одређен за највише три клиничке студије.

#### Члан 10.

##### **(Садржај документације о лијеку који се испитује)**

Документација о лијеку који се испитује садржи:

- а) сертификат добре произвођачке праксе;
- б) сертификат извршене анализе готовог лијека;
- ц) означавање лијека;

- д) доказ о извршеним фармацеутско-хемијским испитивањима са позитивном оцјеном;
- е) доказ о извршеном фармаколошко-токсиколошком испитивању лијека са позитивном оцјеном;
- ф) доказ о регистрационом статусу лијека у земљи произвођача;
- г) резиме карактеристика лијека и упутство за употребу лијека.

#### Члан 11.

##### **(Садржај протокола клиничког испитивања лијека)**

(1) Протокол клиничког испитивања садржи: опште информације; случајан избор и "слијепо" испитивање и статистичку анализу.

а) опште информације укључују назив клиничког испитивања, идентификациони број и датум. Додаци морају имати свој број и датум. Опште информације садрже име и адресу предлагача испитивања и надлежног посматрача, имена лица које ће потписивати протокол клиничког испитивања и додатке у име наручиоца испитивања и испитивача који је одговоран за провођење испитивања, те назив установе у којој се спроводи испитивање. Протокол клиничког испитивања треба да садржи циљ испитивања, мјере које ће бити предузете у циљу избјегавања пристрасности, а посебно, гдје је то важно, и методе "слијепог" испитивања и избор испитаника;

б) начин случајног избора испитаника мора бити документован. Кад испитивач добије затворену шифру за сваку индивидуалну терапију, у "слијепом" рандомизованом испитивању треба је архивирати, како на мјесту испитивања, тако и код предлагача испитивања. У случају слијепог испитивања протокол клиничког испитивања мора садржавати услове под којима је допуштено отворити шифру и име лица које је то овлаштено учинити. Потребно је обезбиједити систем, који ће у случају хитности, омогућити приступ информацији о лијечењу појединог испитаника. Систем мора допустити приступ лијечењу само једног испитаника у одређено вријеме. Ако је шифра отворена, исто треба бити оправдано и документовано у тест листи испитаника;

ц) врсте статистичких анализа морају бити спецификоване у протоколу клиничког испитивања, а свако одступање од протокола клиничког испитивања мора бити описано и оправдано у завршном извјештају о испитивању. Планирана анализа и њено спровођење морају бити спроведени или потврђени и идентификовани од стране едукованог статистичара. Могућности или околности међуанализе током испитивања морају такође бити спецификоване у протоколу клиничког испитивања. Испитивач и овлаштени посматрач морају обезбиједити да подаци имају највиши квалитет који је могућ у фази њиховог сакупљања, а статистичар мора за вријеме обраде обезбиједити јединство података. Резултати анализа морају бити приказани на начин да омогућавају интерпретацију клиничких важности и то оцјеном величине разлике у ефекту лијечења и интервала поузданости више него само тестирање статистичке значајности. Потребна је процјена података који су изостављени из статистичке анализе. Сва оваква искључења морају бити документована да би се у случају потребе могла обавити поновна анализа.

(2) Клиничко испитивање треба спровести сагласно протоколу клиничког испитивања уговореном и потписаном од стране наручиоца испитивања и испитивача.

(3) Наручилац испитивања и испитивач се морају договорити око сваке промјене до које долази током испитивања, потписати је и додати као додатак протоколу клиничког испитивања (амандман).

(4) У протоколу клиничког испитивања морају бити описани циљеви испитивања, поступци који ће се примијенити, разлози због којих се испитивање спроводи на људима, природа и степен било којег познатог ризика, групе из којих ће се испитаници одабрати и начини који обезбјеђују одговарајућу обавијештеност прије него испитаник да сагласност да учествује у испитивању.

(5) Модел обрасца протокола за спровођење клиничког испитивања има прописан садржај у Анексу број (II) и саставни је дио овог Правилника.

## Члан 12.

### **(Садржај упутства за испитивача)**

(1) Упутство за испитивача је кратки преглед постојећих података клиничких и предклиничких испитивања о лијеку који се испитује у клиничком испитивању.

(2) Нова сазнања о лијеку до којих се дође у току клиничког испитивања, предлагач испитивања мора редовно достављати испитивачу у облику допуна упутства.

(3) Упутство испитивача садржи:

а) садржај клиничког испитивања,

б) сажетак клиничког испитивања,

ц) уводне напомене,

д) физичка, хемијска и фармацеутска својства фармацеутског облика лијека и формулација лијека,

е) претклиничка испитивања (претклиничка фармакологија, фармакокинетика и метаболизам лијека код животиња и токсикологија);

ф) дјеловање испитиваног лијека код људи (фармакокинетика, метаболизам лијека код људи, подношљивост, ефекти, подаци о промету),

г) сажетак главних карактеристика лијека и закључак.

(4) На крају сваког дијела упутства испитивач је обавезан навести попис литературе коју је користио у клиничком испитивању лијека, а најважнију литературу треба приложити у пуном обиму.

## Члан 13.

### **(Надлежност Комисије)**

По пријему захтјева и документације за клиничко испитивање, Комисија разматра захтјев и оцијењује:

- а) прихватљивост испитивача за предложено испитивање;
- б) прикладност протокола клиничког испитивања у погледу циљева испитивања и оправданости предвидивих опасности и ризика у односу према претпостављеној користи за испитанике и друга лица;
- ц) начин укључивања испитаника у клиничко испитивање;
- д) разумљивост и потпуност информација које се даје испитаницима;
- е) осигурање и обезбјеђење накнаде у случају смрти, односно лијечење испитаника које је у вези с клиничким испитивањем;
- ф) прихватљивост додатака протоколу клиничког испитивања.

### **Члан 14.**

#### **(Принципи добровољног пристања испитаника-Хелсиншка декларација)**

У сваком клиничком испитивању морају бити примијењени принципи добровољног пристања испитаника, сагласно одредбама Хелсиншке декларације, а посебно:

- а) испитанику се дају информације о клиничком испитивању у усменом и писменом облику;
- б) није дозвољено присиљавање за учешће у клиничком испитивању;
- ц) испитаницима, њиховим сродницима, старатељима, односно законским заступницима, мора се омогућити стицање сазнања о детаљима испитивања;
- д) информације "из става (3) овог члана" морају садржавати јасну поруку да се ради о испитивању, да је учешће у клиничком испитивању добровољно и да је одбијање учешћа, односно одустајање од учешћа у испитивању слободно;
- е) испитаници морају имати довољно времена да одлуче да ли желе или не желе учествовати у испитивању;
- ф) испитаници морају бити свјесни и пристати на провјеру резултата испитивања, те морају бити упознати да је учешће у испитивању заштићено као професионална тајна и као такво недоступно јавности;
- г) испитаник мора бити обавијештен о обезбјеђивању и поступцима накнаде за лијечење у случају оштећења или инвалидности изазваних учешћем у клиничком испитивању.

- х) испитаник мора знати околности под којима испитивач или предлагач испитивања могу прекинути његово учешће у испитивању;
- и) испитаник мора бити потпуно обавијештен о испитивању, укључивши у то и циљ, очекивану корист за испитаника, односно друга лица, контролно лијечење/плацебо, опасности и неугоде (нпр. инвазивне поступке) и гдје је то потребно, тумачење прихваћеног алтернативног стандардног медицинског лијечења;
- ј) уколико је испитаник у немогућности дати лични пристап за учешће у клиничком испитивању лијека, ако није при свијести, односно није способан за расуђивање, овај пристап могу дати родитељи, старатељи, законски заступници, брачни друг и уколико испитивач сматра да учешће може користити добробити и интересима испитаника;
- к) уколико је испитаник сlijепо лице, глух лице која не зна читати, нијемо лице која не зна писати и глухосlijепо лице, изјаву о учествовању у клиничком испитивању лијека даје уз присуство једног свједока.

## Члан 15.

### **(Услови за клиничко испитивање лијека на малољетним лицима)**

- (1) Ако је то неопходно и под посебним мјерама предострожности, клиничко испитивање лијека може се вршити и на лицима до 18 година живота која су обољела од болести или су у стању за које је лијек који се клинички испитује намијењен.
- (2) Клиничко испитивање лијека у коме учествују малољетни испитаници спроводи се под условима прописаним законом и овим правилником.
- (3) Поред услова "из става (1) и (2) овог члана", клиничко испитивање лијека на малољетним испитаницима може се спроводити ако је:
- а) родитељ, односно законски старатељ дао писмени пристап (писмени пристап мора да представља претпостављену вољу малолетника и може бити повучен у било ком тренутку, без штете по малолетника);
- б) малољетник примио информације у складу са својим способностима да разумије, од стране лица који има искуства у раду са малољетницима, а које се односе на ток клиничког испитивања лијека, ризике и користи по здравље испитаника;
- ц) писмени пристап дат без подстицања на учествовање у клиничком испитивању лијека нуђењем или давањем било какве материјалне стимулације или друге користи;
- д) етички одбор процијенио да се клиничким испитивањем лијека на малољетном испитанику добија директна корист за одређену групу пацијената, као и да је такво истраживање битно за процјену података који су добијени клиничким испитивањем на лицима која су способна да самостално дају писмени пристап;
- е) позитивну одлуку о спровођењу клиничког испитивања лијека у здравственој установи донио етички одбор на основу мишљења љекара специјалисте/а за област

педијатрије, са посебним освртом на клиничке, етичке и психо-социјалне проблеме у спровођењу клиничког испитивања лијека.

(4) У току спровођења клиничког испитивања лијека, малолетник који је способан да формира мишљење и процијени информације које је добио о учешћу у клиничком испитивању лијека може донијети одлуку да се у било ком тренутку повуче, односно одустане од клиничког испитивања лијека, о чему обавјештава главног истраживача или члана истраживачког тима.

(5) У поступку одобравања клиничког испитивања лијека намијењеног дјечи, подносилац захтјева/наручилац је обавезан Комисији приложити и позитивно мишљење ентитетских министарстава здравља/здравства и одјела за здравство Брчко Дистрикта.

#### Члан 16.

##### **(Посебни услови за клиничко испитивање лијека на пунољетном лицу)**

(1) Клиничко испитивање лијека на пунољетном испитанику који није у стању да да правно ваљан информисани пристанак (несвјесно стање, ограничена физичка или психичка способност и др.), односно на пунољетном испитанику који није одбио сагласност да учествује у клиничком испитивању лијека прије почетка своје неспособности, спроводи се под условима прописаним законом и овим правилником.

(2) Поред услова "из става (1) овог члана", клиничко испитивање лијека може се спроводити и ако је:

а) законски заступник пунољетног испитаника који није у стању да да правно ваљан информисани пристанак дао писмени пристанак. Писмени пристанак мора да представља претпостављену жељу испитаника и може бити повучен у било ком тренутку, без штете по њега;

б) пунољетни испитаник који није у стању да да писмени пристанак примио информације у складу са својим могућностима да разумије, од стране лица која има искуства у раду са таквим лицима, а које се односе на ток клиничког испитивања, ризик и корист по здравље испитаника;

ц) писмени пристанак дат без подстицања на учествовање у клиничком испитивању лијека нуђењем или давањем било какве материјалне или друге користи;

д) процијењено да се клиничким испитивањем лијека на том лицу добија директна корист за групу пацијената чија болест, односно стање одговара болести, односно стању испитаника;

е) позитивну одлуку о спровођењу клиничког испитивања лијека у здравственој установи донио етички одбор на основу мишљења љекара специјалисте за одређену област или стање испитаника, односно за популацију пацијената на коју се клиничко испитивање лијека односи, са посебним освртом на клиничке, етичке и психо-социјалне проблеме у спровођењу клиничког испитивања лијека.

(3) У току спровођења клиничког испитивања лијека, пунољетно лице које није у стању да да писмени информисани пристанак, а које је способно да формира мишљење и процијени информације које је добило о учешћу у клиничком испитивању лијека, може се у било ком тренутку повући, односно одустати од клиничког испитивања лијека, о чему обавјештава главног истраживача или члана истраживачког тима.

#### Члан 17.

##### **(Здравствена заштита испитаника)**

Испитанику се мора обезбиједити одговарајућа здравствена заштита за све вријеме трајања испитивања.

Здравствена заштита се мора обезбиједити и након испитивања у периоду који зависи од природе болести, начина испитивања и учињених захвата.

#### Члан 18.

##### **(Мјесто и кадар за клиничко испитивање лијека)**

(1) Клиничко испитивање се спроводи под условима који гарантују безбједност за испитанике.

(2) Избор мјеста клиничког испитивања зависи од степена развоја производа и са њим повезаним могућим ризицима.

(3) Уколико се ради о клиничким испитивањима која имају за циљ улазак у геном испитаника ради остваривања фармакогеномских и фармакогенетских сазнања, иста се могу провести само ако је за тражене узорке и податке обезбијеђена анонимност или анонимизираност.

(4) Мјесто клиничког испитивања мора имати одговарајући кадар, простор и опрему, укључујући и лабораторије.

(5) У састав истраживачког тима у клиничком испитивању лијека које се спроводи у здравственој установи која пружа секундарну, односно терцијарну здравствену заштиту мора бити укључен и доктор медицине-специјалиста клиничке фармакологије, у случају када се спроводи прва фаза клиничког испитивања лијека.

(6) У поједине дијелове клиничког испитивања лијека, поред доктора медицине и доктора стоматологије, у истраживачки тим се укључују и стручњаци са другим одговарајућим образовањем (дипломирани фармацеути, односно специјалисти медицинске биохемије или специјалисти клиничке биохемије, статистичари, медицинске сестре, здравствени техничари и др.).

#### Члан 19.

##### **(Мултицентрично испитивање лијека)**



(1) У случају мултицентричног испитивања, испитивање лијека спроводи се истовремено са неколико испитивача, на различитим мјестима, на основу истог протокола клиничког испитивања.

(2) Мултицентрично испитивање "из става (1) овог члана" захтијева посебни административни систем чији облик зависи од броја испитивачких мјеста, завршним тачкама испитивања, те расположивим подацима о лијеку који се испитује.

(3) У протоколу мултицентричног испитивања морају бити описане функције, одговорности, као и права и обавезе свих учесника у поступку клиничких испитивања.

(4) У случају мултицентричног испитивања дозвољено је основати координирајућу комисију или координатора с одговорношћу за контролу практичног спровођења и напредовања испитивања и одржавања контаката с Агенцијом, стручном институцијом у којој се врши клиничко испитивање, као и другим надлежним органима из ове области.

#### Члан 20.

##### **(Обавјештавање о клиничком испитивању лијека)**

Предлагач испитивања треба редовно да обавјештава Агенцију и овлаштену институцију у којој се врши испитивање о току и резултатима испитивања, и то по завршетку сваке фазе клиничког испитивања.

#### Члан 21.

##### **(Обустава и забрана клиничког испитивања лијека)**

(1) Агенција може у току извођења клиничког испитивања трајно или привремено зауставити клиничко испитивање у сљедећим случајевима:

а) ако утврди да нису испуњени услови који су наведени у закону, у овом правилнику или у захтјеву за дозволу, односно дозволи о извођењу клиничког испитивања лијека;

б) ако то захтијева безбједност испитаника или заштита здравља;

ц) ако главни истраживач, подистраживачи или било која друга лица укључена у одобрена клиничка испитивања не удовољавају прописаним обавезама и не владају се по принципима добре клиничке праксе;

д) по коначном и извршном рјешењу фармацеутског инспектора.

(2) Рјешење о обустави, односно забрани даљег провођења клиничког испитивања Агенција доноси по претходно прибављеном мишљењу Комисије.

Рјешење "из става (2) овог члана" је коначно у управном поступку.

#### Члан 22.

### **(Образложење ранијег завршетка клиничког испитивања лијека и завршни извјештај)**

(1) Уколико је клиничко испитивање лијека завршено прије истека времена одређеног протоколом клиничког испитивања, испитивач мора доставити образложење ранијег завршетка испитивања Агенцији и стручној институцији у којој се врши клиничко испитивање.

(2) Након завршетка испитивања припрема се завршни извјештај.

Извјештај "из става (2) овог члана", са тачним назначеним датумом завршетка клиничког испитивања, мора потписати главни испитивач и доставити Агенцији и стручној институцији у којој се врши клиничко испитивање.

### **Члан 23.**

#### **(Садржај завршног извјештаја)**

(1) Завршни извјештај о обављеном клиничком испитивању лијека садржи:

- а) опште податке;
- б) протокол, фазе и стандардне оперативне поступке провођења техничког испитивања према Доброј клиничкој пракси;
- ц) резултате испитивања који укључују:
  - 1) клиничку фармакологију (фармакодинамику, фармакокинетику, интеракције),
  - 2) биолошку расположивост/биоеквиваленцију,
  - 3) клиничку ефикасност и сигурност,
  - 4) податке о примјени лијека у земљама у којима има дозвола за стављање лијека у промет.

(2) Садржај обрасца за коначни извјештај о спровођењу клиничког испитивања лијека је прописан у Анексу број (IV) и саставни је дио овог Правилника.

### **ГЛАВА II - ОБАВЕЗЕ УЧЕСНИКА У ПОСТУПКУ КЛИНИЧКИХ ИСПИТИВАЊА ЛИЈЕКОВА И ВОЂЕЊЕ ДОКУМЕНТАЦИЈЕ**

### **Члан 24.**

#### **(Обавезе предлагача испитивања)**

Предлагач испитивања обавезан је:

- а) извршити избор испитивача узимајући у обзир мјесто испитивања, опрему и вјеродостојност квалификација испитивача, те трајање испитивања;

- б) обавијестити испитивача о хемијским, фармацеутским, токсиколошким, фармаколошким и клиничким подацима о лијеку (укључивши претходна и истовремена испитивања) сагласно природи, обиму и трајању испитивања као предуслов за планирање испитивања, те дати испитивачу све нове значајне информације и податке о лијеку који се појаве током испитивања;
- ц) поднијети захтјев са свим потребним документима стручној институцији у којој се врши клиничко испитивање лијека;
- д) обезбиједити и доставити одговарајуће означене и одговарајуће шифриране лијекове за испитивање припремљене сагласно принципима Добре произвођачке праксе и прикладно запаковане на начин који штити производ од оштећења с тим да је обезбијеђена сљепоћа поступка;
- е) чувати довољно узорака сваке серије и податке о извршеној анализи и карактеристикама производа који се испитује тако да их, ако буде потребно, независна лабораторија може поново испитати;
- ф) обезбиједити испитивачу могућност да у својој установи утврди систем за одговарајуће и сигурно руковање, складиштење, кориштење, поврат и уништавање лијека који се испитује, те именује одговорно лице за обављање тих послова;
- г) одредити и обезбиједити едукацију надлежног посматрача;
- х) одредити лица за надгледање поступка, те верификацију статистичке обраде и писање извјештаја о испитивању;
- и) размотрити са испитивачем, без одлагања, сва нежељена дејства и подузети одговарајуће мјере нужне за безбједност испитаника, те дојаву о нежељеном дејству доставити Агенцији;
- ј) обезбиједити припрему потпуног коначног извјештаја о испитивању;
- к) обезбиједити одговарајућу накнаду за лијечење, односно лијечење за испитанике у случају оштећења или смрти повезаних са испитивањем осим за оне који су посљедица несавјесног поступка или нехата.

## Члан 25.

### **(Посебне обавезе предлагача испитивања)**

- (1) Поред обавеза "из члана 24. овог Правилника" предлагач испитивања обавезан је обезбиједити снабдијевање лијека за испитивање (производ који се испитује или референтни производ, укључивши плацебо) тако да су исти одговарајућег квалитета и подвргнути поступцима обезбјеђења квалитета.
- (2) Начин којим предлагач испитивања снабдијева испитивача с лијековима који се испитују у испитивању мора бити описан у протоколу клиничког испитивања.

- (3) Предлагач испитивања снабдијева испитивача лијеком кад добије потребну дозволу за клиничко испитивање од Агенције и сагласности за увоз од стране ентитетских Министарстава здравља.
- (4) Предлагач испитивања дужан је приликом достављања лијекова "из става (3) овог члана", доставити испитивачу и писана упутства о руковању и чувању тих лијекова, као и упутства о руковању са оним што ће након испитивања евентуално остати неискориштено.
- (5) О достави лијекова, као и писаним упутствима "из става (4) овог члана", предлагач испитивања је дужан сачинити писану изјаву.
- (6) Предлагач испитивања мора обезбиједити стабилност лијека који се испитује као и редовно снабдијевање лијеком током цијелог испитивања.
- (7) Предлагач испитивања дужан је детаљно описати начин на који ће се лијек који се испитује означавати, достављати, расподјељивати и чувати.
- (8) Биљешке морају садржавати информацију о превозу, допреми, пријему, расподјели, поврату и уништавању сваког преосталог лијека. Испитивач не смије дати лијек који се испитује ни једном лицу које није одређено да га прими.
- (9) Предлагач испитивања одговоран је за исправно паковање и означавање лијекова који се испитују. Ознака мора указивати да се ради о производу само за клиничко испитивање.
- (10) У слијепим испитивањима паковање мора бити означено на начин који онемогућава препознавање идентитета. У хитним ситуацијама мора бити омогућено одређивање идентитета актуелног лијечења које је добио одређени испитаник.
- (11) У слијепим испитивањима лијек који се испитује, укључивши контролни лијек и плацебо, морају бити једнаког изгледа, укуса, мириса и других физичких карактеристика.
- (12) Предлагач испитивања обавезан је обезбиједити да паковање лијека који се испитује буде прикладних димензија за испитивање и одговарајуће за испитанике и обавезан је обезбиједити довољно узорака сваке серије која се употребљава због потребе поновне анализе и контроле у будућности.
- (13) Уколико се формулација контролног лијека мијења, треба размотрити потребу компаративног ин виво биолошког испитивања и тест распадљивости и растворљивости (тест диссолутион) или других ин витро испитивања.

## Члан 26.

### **(Посматрач клиничког испитивања лијека)**

- (1) Надлежног посматрача одређује наручилац испитивања уз сагласност испитивача. Број надлежних посматрача зависи од сложености испитивања лијека и броја центара који у њему учествују. Надлежни посматрач мора бити доступан испитивачу.

(2) Основна обавеза надлежног посматрача је надгледање провођења испитивања и обезбијеђење провођења истог сагласно протоколу испитивања.

(3) Свако неоправдано одступање од протокола испитивања и сваку повреду Добре клиничке праксе надлежни посматрач мора, без одгађања, јавити наручиоцу испитивања, Агенцији и стручној институцији у којој се врши клиничко испитивање.

#### Члан 27.

##### **(Посебне обавезе посматрача клиничког испитивања лијека)**

(1) Поред основне обавезе "из члана 26. овог Правилника", надлежни посматрач има и обавезу:

а) надzirати провођење протокола испитивања и осигурати да сви подаци у испитивању буду уредно и потпуно забиљежени;

б) утврдити да ли су за мјесто провођења испитивања обезбијеђени одговарајући простор, кадар и опрема, лабораторије, те процијенити расположивост одговарајућег броја испитаника током испитивања;

ц) обезбиједити да кадар који помаже испитивачу у испитивању буде обавијештен о испитивању, те да поштује све детаље испитивања;

д) обезбиједити повезаност између испитивача и предлагача испитивања током провођења испитивања;

е) обезбиједити да тест листе испитаника буду исправно попуњене;

ф) испитати да ли су обезбијеђене залихе, расподјела и поврат лијека који се испитује, те да су исте документоване на одговарајући начин сагласно прописима;

г) након сваке посјете и сваког другог контакта са испитивачем поднијети писани извјештај наручиоцу испитивања.

(2) За вријеме посјета испитивачу, надлежни посматрач мора провјерити:

а) да ли се лијек за испитивање користи искључиво за циљеве одређене протоколом клиничког испитивања;

б) да постоје подаци о количинама лијека који се испитује;

ц) рок употребе лијека;

д) услове складиштења лијека који се испитује;

е) поступак са враћеним, односно неупотријебљеним лијеком.

#### Члан 28.

**(Нежељена дејства, нежељене реакције и нежељени догађаји у току клиничког испитивања лијека)**

- (1) Појава сваког нежељеног дејства, нежељене реакције или нежељеног догађаја испитиваног лијека мора се пажљиво пратити и детаљно биљежити током читавог испитивања.
- (2) Протоколом клиничког испитивања мора се одредити метода којом ће се пратити нежељена дејства, нежељене реакције или нежељени догађаји "из става (1) овог члана".
- (3) Наручилац испитивања мора ставити на располагање Агенцији упитнике за пријављивање нежељених дејстава.
- (4) Наручилац мора пријавити сва нежељена дејства лијека Агенцији и етичком комитету институције у којој се врши клиничко испитивање.
- (5) Извјештаји "из става (4) овог члана" морају садржавати оцјене узрочно-посљедичне везе и могућег утицаја на испитивање и будућу употребу производа који се испитује, као и идентификацију испитаника и начина испитивања.
- (6) Након завршетка испитивања, сва забиљежена нежељена дејства испитиваног лијека или медицинских средстава морају бити утврђена и оцијењена у коначном извјештају.
- (7) Наручилац је обавезан, без одгађања, обавијестити испитивача о сваком испитивању истог лијека које је било гдје и било када прекинуто, као и о повлачењу тог лијека са тржишта због недовољне безбједности.

**Члан 29.**

**(Биљешке и подаци у току клиничког испитивања лијека)**

- (1) Циљ вођења биљешки у поступку испитивања лијека је регистрација информација, пренос информација, ефикасна и правилна измјена информација добијених од испитаника у податке који се могу употријебити у извјештају. Сви поступци испитивања морају бити документовани.
- (2) Основна карактеристика јединствености података је обезбјеђење "слијепог испитивања" у погледу одређивања врсте лијечења, која почиње рандомизацијом испитаника у различите групе и одржава се током цјелокупне обраде података све до доношења одлуке о отварању шифре.
- (3) У случају електронске обраде података тајност базе података мора бити посебно обезбијеђена као и њихова тачност.

**Члан 30.**

**(Начин и рок чувања документације клиничког испитивања лијека)**

- (1) Наручилац испитивања мора обезбиједити архивирање идентификацијских шифри испитаника из разлога безбједности и дјелотворности.

(2) Наручилац испитивања мора предузети одговарајуће мјере за чување друге документације која се односи на испитивање.

(3) Подаци "из става (2) овог члана" могу се чувати на микрофилму или електронски, уз услов да постоји копија на папиру.

(4) Наручилац испитивања мора чувати протокол клиничког испитивања, документацију, дозволу и све друге документе који се тичу испитивања, укључујући потврде о начину спровођења поступака 5 година од завршетка клиничких испитивања, односно и након наведеног рока уколико тако захтијевају други примјенљиви критерији или споразуми између наручиоца испитивања и испитивача.

#### Члан 31.

##### **(Обавезе испитивача)**

(1) Испитивач је одговоран за строго спровођење протокола клиничког испитивања и то:

а) испитивач не смије уносити никакве промјене у одобрено испитивање, осим непосредног поступка ако је то потребно за отклањање очитог непосредног ризика или опасности за испитанике уз обавезно обавјештавање Агенције о томе;

б) у случају додатака протоколу клиничког испитивања потребно је претходно прибавити сагласност Комисије;

ц) образац додатака протоколу везано за спровођење клиничког испитивања лијека има прописан садржај у Анексу број (III) и саставни је дио овог Правилника;

д) испитивач мора давати одговарајуће информације испитаницима у клиничком испитивању, те поштовати одредбе Хелсиншке декларације и Међународне етичке смјернице за биомедицинска испитивања на људима;

е) природа информације коју треба саопштити испитаницима зависи од сложености клиничког испитивања и од врсте лијека који се испитује;

ф) информација "из тачке е) овог става", у правилу, се даје и у усменом и у писаном облику и на језику који је разумљив испитанику;

г) испитивач је дужан обавијестити испитанике о њиховом учешћу у клиничком испитивању, означити лица од којих могу затражити помоћ у хитним ситуацијама, те упозорити на потребу држања наведених обавјештења код себе;

х) испитивач мора познавати својства и ефекте, укључујући податке прибављене прије клиничког испитивања о производу који се клинички испитује;

и) испитивач мора познавати све релевантне нове податке о производу који се појављује за вријеме спровођења клиничког испитивања;

j) у случају озбиљног нежељеног дејства, испитивач мора без одгађања, обавијестити предлагача испитивања, стручну институцију у којој се врши клиничко испитивање лијека и преко предлагача Агенцију;

к) испитивач мора бити на располагању при периодичним посјетама надлежног посматрача, те при вршењу надзора фармацеутског инспектора, као и лица које је предлагач испитивања одредио за обезбјеђење квалитета.

(2) Испитивач мора обезбиједити:

а) сигуран поступак са лијеком који се испитује за вријеме и после спровођења испитивања;

б) да се лијек који се испитује користи само сагласно протоколу клиничког испитивања и да се у испитивање укључују испитаници који су одговорни испитивачу;

ц) да доза и упутства за употребу буду одговарајући и да их сваки испитаник разумије;

д) да се неупотријебљени лијек који се испитује врати наручиоцу испитивања или уништи и да се биљешке о тим активностима чувају сагласно протоколу испитивања.

## Члан 32.

### **(Обавезе наручиоца испитивања)**

(1) Наручилац испитивања је одговоран за примјену система који ће обезбиједити квалитет у погледу провјере мјеста провођења испитивања, свих података и списка који су с њим у вези.

(2) Сва опажања и налази морају бити доступни провјери како би се обезбиједила вјеродостојност свих података, те да закључци који произилазе из обраде добијених сирових података буду правилни.

(3) Поступци провјере морају бити оправдани и спецификовани.

(4) Узорковање треба бити контролисано статистички прихватљивом методом провјере у испитивању.

(5) Контрола квалитета мора бити примијењена у сваком степену обраде података, како би се обезбиједило да сви подаци буду безбједни и одговарајуће обрађени.

## ДИО ТРЕЋИ - КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ МЕДИЦИНСКОГ СРЕДСТВА

## Члан 33.

### **(Сврха клиничког испитивања медицинског средства)**

Испитивање медицинског средства се врши због утврђивања или потврде ефикасности, безбједности и квалитета, сагласно декларисаној примјени коју је одредио произвођач.



## Члан 34.

### **(Класе медицинског средства и његово клиничко испитивање)**

- (1) Клиничко испитивање медицинског средства је утврђивање или потврда нешкодљивости медицинског средства, његове дјелотворности и усклађености с општим и посебним захтјевима према намјени коју је одредио произвођач.
- (2) Клиничко испитивање проводи се за медицинско средство Класе IIa, IIb и Класе III, док се за класу I не проводи, осим за медицинско средство које је стерилно, или оно које садржи извор зрачења.
- (3) За клиничко испитивање "из става (2) овог члана" дозволу издаје Агенција.
- (4) Поступак клиничког испитивања медицинског средства мора одговарати савременим знанствено-техничким достигнућима и начелима добре клиничке праксе у клиничком испитивању и медицинске етике. Резултати клиничког испитивања морају обухватити резултате свих расположивих клиничких испитивања медицинског средства, било позитивних, било негативних.
- (5) Документација о клиничком испитивању медицинског средства мора садржавати резултате испитивања који су подробно и објективно описани и доступни за омогућавање објективног оцјењивања односа користи и ризика за пацијента оцјену његове сигурности, дјелотворности и мишљење о томе одговара ли медицинско средство општим и посебним захтјевима из Закона и намјени коју је одредио произвођач.

## Члан 35.

### **(Садржај захтјева за клиничко испитивање медицинских средстава)**

- (1) Уз захтјев за дозволу провођења клиничког испитивања медицинског средства мора се приложити и сљедећа документација назначена у Анексу број (V) који чини саставни дио овог Правилника:
  - а) план клиничког испитивања, који садржи циљеве, методе, систем контроле, организацију и начин статистичке обраде;
  - б) доказ осигурања у случају евентуалне штете за лице или лица на којима се врши испитивање, односно учеснике испитивања, настале као посљедица испитивања;
  - ц) писану сагласност испитаника;
  - д) извјештај о досадашњим штетним или нежељеним дјеловањима медицинског средства (ако постоји);
  - е) извод из плана испитивања медицинског средства на службеним језицима са;
  - ф) подацима о медицинском средству: име, тип, модел, ознака, величина;
  - г) документацијом која се односи на улазне материјале;

- х) документацијом која се односи на поступак израде медицинског средства;
  - и) документацијом која се односи на коначни производ у вези са намјеном и ризиком;
  - ј) приједлогом о означавању медицинског средства и упутством за употребу;
  - к) документацијом или потврдом о усклађености са општим и посебним захтјевима;
  - л) документацијом о досадашњим клиничким испитивањима (ако постоји);
  - м) кратком биографијом главног истраживача;
  - н) доказом о уплати трошкова за пријаву и дозволу клиничког испитивања.
- (2) Агенција може да захтјева додатну документацију ако се тиче очувања јавног здравља.

#### Члан 36.

##### **(Надлежност Агенције)**

- (1) Уколико подносилац пријаве за клиничко испитивање медицинског средства не добије негативан одговор од Агенције у року од 30 дана од дана предаје захтјева, сматра се да може почети са клиничким испитивањем медицинског средства.
- (2) Уколико се клиничко испитивање одбије, Агенција је дужна најкасније у року од 30 дана од дана пријема потпуног захтјева за дозволу клиничког испитивања медицинског средства донијети рјешење са образложеним разлозима због којих се захтјев одбија. Рјешење је коначно у управном поступку и против њега није допуштена жалба, али се може покренути управни спор код надлежног суда.
- (3) Рок из "става (2) овог члана" престаје тећи на дан када Агенција од подносиоца пријаве за клиничко испитивање затражи потребне допунске податке или објашњења и прекид рачунања рока траје до испуњења захтјева Агенције.
- (4) Агенција може у сврху заштите здравља становништа одредити привремени или трајни прекид клиничког испитивања.
- (5) Агенција може одредити надзор над извођењем клиничког испитивања медицинског средства и поштовање начела добрих пракси у клиничком испитивању у складу са Законом.

#### Члан 37.

##### **(Услови за клиничко испитивање медицинског средства на одређеним лицима)**

- (1) Клиничко испитивање медицинског средства може се обављати само уз писану сагласност-пристанак лица на којем се испитивање обавља.

- (2) Клиничко испитивање медицинског средства на дјечи може се обављати само ако испитивање код одраслих лица не може пружити одговарајуће резултате.
- (3) У изузетним случајевима, за лице које није при свјести, с тежом душевном сметњом, за пословно неспособно лице или малолјетно лице, писмену сагласност даје законски заступник, односно законски старатељ лица.
- (4) Клиничко испитивање не смије се обављати ако је могућа опасност примјене медицинског средства већа од здравствене оправданости испитивања медицинског средства, о чему оцјену доноси Комисија или директор Агенције.
- (5) Клиничко испитивање не смије се обављати на затвореницима те на лицима код којих би присила могла утицати на давање пристанка за судјеловање у клиничком испитивању медицинског средства.

#### Члан 38.

##### **(Трошкови и лица овлаштена за пријаву клиничког испитивања медицинског средства)**

- (1) Прије почетка клиничког испитивања медицинског средства на територији БиХ, намјеровано клиничко испитивање медицинског средства мора бити пријављено Агенцији.
- (2) Подносилац пријаве клиничког испитивања медицинског средства може бити спонзор, произвођач, односно увозник или у његово име главни истраживач клиничког испитивања медицинског средства.
- (3) Трошкове клиничког испитивања и разматрања пријаве клиничког испитивања медицинског средства сноси подносилац пријаве клиничког испитивања.
- (4) Агенција односно ентитетска министарства здравља или Одјел за здравство Брчко Дистрикта, друго државно односно ентитетско министарство или друга правно лице, могу захтјевати клиничко испитивање медицинског средства за потребе заштите здравља становништва.
- (5) Трошкове испитивања сноси предлагач клиничког испитивања само у случају доказивања да безбједност, дјелотворност и усклађеност медицинског средства с општим и посебним захтјевима одговара одредбама Закона и прописима донесеним на основу њега.
- (6) Уколико се докаже да безбједност, дјелотворност и усклађеност медицинског средства с општим и посебним захтјевима не одговара одредбама Закона и прописима донесеним на основу истог, трошкове клиничког испитивања сноси произвођач, односно увозник медицинског средства.

#### Члан 39.

##### **(Измјене и допуне, завршни извјештај и обавјештавање о клиничком испитивању медицинског средства)**

- (1) Произвођач је дужан да преда Агенцији све допуне или измјене већ одобреног плана испитивања медицинског средства.
- (2) Извјештај који потписује главни истраживач, мора садржавати критичку оцјену свих података добијених и сабраних у току клиничког испитивања медицинског средства.
- (3) Наручилац захтјева за клиничко испитивање обавјештава надлежне власти заинтересираних држава чланица о завршетку клиничког испитивања медицинског средства, а у случају пријевременог прекида обавјештење мора бити праћено образложењем.

#### **ДИО ЧЕТВРТИ - ПРЕЛАЗНЕ И ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ**

##### **Члан 40.**

##### **(Измјене и допуне Правилника)**

Измјене и допуне овог Правилника врше се на начин и по поступку за његово доношење.

##### **Члан 41.**

##### **(Престанак важења прописа)**

Ступањем на снагу овог Правилника престаје важити Правилник о доброј клиничкој пракси и клиничким испитивањима лијека ("Службене новине Федерације Босне и Херцеговине", бр. 61/04), Правилник о допуни Правилника о доброј клиничкој пракси и клиничким испитивањима лијека ("Службене новине Федерације Босне и Херцеговине", бр. 56/05), Правилник о клиничком испитивању лијека ("Службени гласник Републике Српске", бр. 64/05) и Правилник о измјенама и допунама Правилника о клиничком испитивању лијека ("Службени гласник Републике Српске", бр. 23/07).

##### **Члан 42.**

##### **(Ступање на снагу и објављивање)**

Овај Правилник ступа на снагу даном доношења и објављује се у "Службеном гласнику БиХ".

Број 08-02-2-1172-2-ЈД/09  
10. децембра 2009. године

Министар  
Мр Средоје Новић, с. р.

**Анекс (I)****Агенција за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине**

Адреса: Вељка Млађеновића б.б.; 78000 Бања Лука; Босна и Херцеговина; Телефони: +387 (0)51 456040; +387 (0)51 456050  
Факс: +387 (0)51 450301; Електронска пошта: [klinicka@alims.gov.ba](mailto:klinicka@alims.gov.ba)

Број предмета:	Примио/ла:
Датум пријема:	Датум захтјева са додатном документацијом:
Датум добијања додатне документације:	Датум када је захтјев формално потпун:

*Попуњава Агенција за лијекове Босне и Херцеговине*

<b>ЗАХТЈЕВ ЗА ИЗДАВАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ ЛИЈЕКА / ПРИЈАВА КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА</b>
---

Захтјев за одобрење клиничког испитивања <input type="checkbox"/>	Пријава клиничког испитивања <input type="checkbox"/>
---	---

Назив испитивања:
-------------------

Број плана (протокола) клиничког испитивања, укључујући број измјена и допуна, ако је потребно:
---

Предлагач испитивања (назив, адреса):
---------------------------------------

Подносилац захтјева, овлашћен од стране наручиоца испитивања да сарађује са Агенцијом током испитивања, ако то није наручилац испитивања (име, адреса):

Контакт адреса (назив, адреса, телефон, факс, електронска пошта):

Подносилац:	предлагач испитивања <input type="checkbox"/>	уговорна истраживачка организација <input type="checkbox"/>	испитивач <input type="checkbox"/>
-------------	---	---	------------------------------------

Испитивани лијек, назив, облик/ци лијека, јачина/е
--

Произвођач лијека (назив, адреса):		
Лијек регистрован у БиХ:	да <input type="checkbox"/>	Број дозволе: не <input type="checkbox"/>
Носилац дозволе за стављања лијека у промет (назив, адреса):		
Процедура за издавање одобрења у Босни и Херцеговини је у току:	да <input type="checkbox"/>	Број захтјева: не <input type="checkbox"/>
Лијек је био испитиван у Босни и Херцеговини:	да <input type="checkbox"/>	Број студије и датум издавања дозволе: не <input type="checkbox"/>

  

Регистрован у другим земљама	да <input type="checkbox"/>	не <input type="checkbox"/>	Земља, година и број одобрења:
Рок употребе:	Услови чувања:		
Начин примјене лијека:	Дозирање у клиничком испитивању:		
Активна супстанца/е, назив (за радиофармацеутске лијекове–радионуклеид):			
Супстанца садржана у лијеку који је већ регистрован у свијету:	не <input type="checkbox"/>	да <input type="checkbox"/>	
Земље у којима је регистрован и година регистрације:			
Произвођач активне супстанце (назив, адреса):			
Количина активне супстанце по јединици појединачног дозирања, по јединици запремине или по јединици масе:			
Испитивани лијек садржи више активних супстанци:	да <input type="checkbox"/>	не <input type="checkbox"/>	Навести укупан број:

  

Врста лијека:	
Радиофармацеутски лијек	<input type="checkbox"/> Имунолошки лијек
Лијек који садржи синтетску активну супстанцу	<input type="checkbox"/> Дериват крви
Хербални лијек	<input type="checkbox"/> Биотехнолошки лијек
Лијек за стоматолошку употребу	<input type="checkbox"/> Други <input type="checkbox"/> Навести <input type="checkbox"/>
Лијек који садржи наркотик или психотропну супстанцу	

  

Други лијекови који су предвиђени за употребу при испитивању		да <input type="checkbox"/>	не <input type="checkbox"/>
Назив лијека, облик/ци лијека, јачина/е:			
Произвођач лијека (назив, адреса):			

Лијек регистрован у БиХ: не ☐ да ☐ Број дозволе:  
Носилац дозволе за пласирање лијека на тржиште (назив, адреса):

Процедура за издавање дозволе у БиХ је да ☐  
у току: не ☐ Број захтјева:

Лијек је био испитиван у да ☐ Број студије и датум  
Босни и Херцеговини: не ☐ издавања дозволе:

Лијек је регистрован у да ☐  
другој земљи: не ☐ Земља, година и број  
дозволе:

Рок употребе: Услови чувања:  
Начин примјене лијека: Дозирање у клиничком  
испитивању:

Активна супстанца/е, назив (за радиофармацеутске лијекове-радионуклеид) не ☐ да ☐  
Супстанца садржана у лијеку који је већ регистрован у свијету:  
Земље у којима је лијек регистрован,  
година регистрације:

Произвођач активне супстанце (назив, адреса):

Количина активне супстанце по јединици појединачног дозирања,  
по јединици запремине или по јединици масе:

Лијек садржи више да ☐  
активних супстанци: не ☐ Навести укупан број:

Упоредна примјена другог, регистрованог лијека је дозвољена као стандардна да ☐  
терапија: не ☐

#### Карактеристике испитивања:

Главни циљ испитивања:

Други циљеви:

#### Терапијска област:

Кардиоваскуларна  
Антиинфективна

☐ ЦНС  
☐ Онкологија

☐ Респираторна  
☐ Гастроинтестинал

Ендокринологија

☐ Дерматологија

☐ Друге ☐ Навести:

#### Фазе испитивања:

☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV  
☐ V

Испитивање биоеквиваленце ☐

#### Врсте испитивања:

Нове индикације

☐ Фармакокинетичка испитивања

☐ Одређивање дозе ☐

Нова група пацијената

☐ Нова комбинација лијека

☐ Нови фармацеутски  
облик ☐

Повећати број испитаника

☐ Посмаркетиншко испитивање

Друга испитивања

☐ Навести:

Ако се испитује терапијско дјеловање навести индикације:

**Начин испитивања:**

Рандомизовано ☐ Унакрсно ☐ Компаративно ☐ Плацебо контролисано ☐

Отворено ☐ Једноструко слијепо ☐ Двоструко слијепо ☐ Double dummy ☐

Друго ☐ Навести:

**Испитаници:**

Здрави добровољци ☐

Пацијенти ☐

Број пацијената: Укупно у свим центрима

Укупно у БиХ:

Укупан број

испитаних у

БиХ

Укупан број испитаних:

Међународно  
мултицентрично  
у земљама:

Испитивање у једном центру ☐ У више центара у БиХ ☐

Дужина примјене испитиваног лијека:

Појединачна доза ☐

Поновљена доза ☐

Навести број

дана:

недеља:

мјесец:

Период прећења након  
последњег узимања лијека не ☐ да ☐

Навести период праћења:

Предвиђено трајање испитивања:

Критеријум за укључивање пацијената:

Пол:

Старост:

Болест:

**Установа у којој се врши испитивање:**

Назив:

Адреса (укључујући поштански број мјеста):

Име испитивача:

**Лабораторијска испитивања се спроводе у лабораторијама установа у којима се врше испитивања:**

да ☐

не ☐

само у неким ☐

Називи и адресе лабораторија које нису у склопу установа у којима се врше испитивања

**Контрола квалитета испитивања:**

да ☐

не ☐

Монитор ☐

Одитор ☐

Друга ☐

Навести:

**Оквирни датум почетка испитивања:**

**Испитивање је повезано са добијањем дозволе за промет лијека у БиХ:**

да ☐

не ☐

**Клиничко испитивање је већ одобрено у другим земљама:**

да ☐

не ☐

Земља, број дозволе, датум издавања:

**Клиничко испитивање активне супстанце:**

Пријављено у БиХ

да ☐

не ☐

Одбијено у БиХ

да ☐

не ☐



Поднесена документација:	Дио/ страна: од-до	Дио/ страна: од-до
Протокол клиничког испитивања	<input type="checkbox"/>	Документација о лијеку који се испитује <input type="checkbox"/>
Брошура за истраживача/сажетак карактеристика лијека	<input type="checkbox"/>	ГМП сертификат <input type="checkbox"/>
Узорак тест-листе	<input type="checkbox"/>	Биографија главног/их истраживача <input type="checkbox"/>
Одобрење Етичког/их комитета	<input type="checkbox"/>	Доказ о плаћеној надокнади <input type="checkbox"/>
Изјава стручног колегијума/директора установе	<input type="checkbox"/>	Други документи <input type="checkbox"/>
Навести:		

*Број страна додатих од стране подносиоца захтјева због недостатка простора за испуњавање у формулару:*

Изјављујем да су подаци у захтјеву и пратећој документацији истинити и да ни једна важна чињеница која може утицати на безбједност учесника у испитивању и вјеродостојност закључака није сакривена.	
Име, презиме и звање одговорне особе:	
Датум	Потпис одговорне особе:

## Додатак Анексу (I)

### Упутство за подносиоца захтјева за издавање дозволе за клиничко испитивање лијека/пријаву клиничког испитивања

Захтјев за издавање дозволе за клиничко испитивање подноси се за свако клиничко испитивање лијека који нема дозволу за стављање лијека у промет у Босни и Херцеговини (клиничко испитивање: фазе I–III и испитивање биоеквиваленце); пријава клиничког испитивања подноси се у случају када се испитује лијек који има дозволу за стављање лијека у промет у Босни и Херцеговини, када се лијек употребљава у сагласности са дозволом за стављањем лијека у промет у Босни и Херцеговини, нпр. у складу са одобреним сажетком главних карактеристика лијека. Образац за подношење захтјева мора бити откуцан на писаћој машини или рачунару. У случају да у било којем дијелу обрасца нема довољно мјеста за податке, користе се додатне стране које постају саставни дио обрасца уз напомену да за дотични дио обрасца постоји додатак. Референце на документацију се не препоручују.

Навести све облике лијека и све јачине испитиваног лијека који ће се користити у клиничком испитивању у Босни и Херцеговини. Јачина означава количину активне супстанце по јединици појединачног дозирања, по јединици запремине или по јединици масе и то је наведено у случају да лијек садржи једну активну супстанцу. У случају да је активна супстанца у облику соли, хидрата и др. мора се разјаснити да ли се јачина односи на цјело молекул супстанце или само његов активни дио.

Навести ако лијек има дозволу за стављање лијека у промет у Босни и Херцеговини.

Ако постоји више облика или јачина лијека који се користи у клиничком испитивању, навести податке за сваки облик и јачину.

У случају лијекова који немају дозволу за стављање лијека у промет у Босни и Херцеговини навести предложени рок употребе.

У случају када постоји више облика лијека или више начина примјене лијека навести све потребне податке.

У случају када је активна супстанца у облику соли, хидрата и др., мора бити јасно наведено да ли се количина односи на цјело молекул супстанце или само њен активни дио.

Ако лијек садржи више активних супстанци, навести све активне супстанце на додатној страни са свим подацима као и за прву активну супстанцу.

Наркотици и психотропне супстанце су супстанце наведене у Закону о производњи и промету опојних дрога и рјешењу о утврђивању списка опојних дрога.

Навести лијекове који ће се користити у испитивању у Босни и Херцеговини и који су експлицитно наведени у протоколу испитивања, нпр. компаративни лијекови или лијекови посебно предложени за основно или помоћно лијечење. Ако постоји више оваквих лијекова, користи се додатна страна која постаје саставни дио захтјева.

Навести све облике лијека и све јачине лијека који ће се користити у испитивању у Босни и Херцеговини.

Ако се испитивање не може класификовати у само једну од фаза, обиљежити да има више могућности или их навести.

Испитивања су сврстана у фазу IV ако је лијек кориштен у складу са одобреним сажетком главних карактеристика лијека. Испитивања која истражују нове индикације, нове начине примјене, нове фиксне комбинације, испитивања са прилично већим дозама него што је претходно одобрено и испитивања која се спроводе на групама пацијената које претходно нису биле одobreне не сматрају се за испитивања фазе IV.

Може се обиљежити више врста испитивања.

У случају великих испитивања навести приближно број испитаника.  
Навести све установе гдје се врши испитивање у Босни и Херцеговини. У случају недостатка простора, навести то на додатној страни која постаје саставни дио захтјева.  
У случају већег броја испитивача, навести главног испитивача одговорног за спровођење испитивања.  
Установа која обавља лабораторијска испитивања сматра се дијелом установе у којој се спроводи испитивање лијека у случају да је у склопу исте здравствене установе и налази се на истој адреси. У тој установи се врше сва биохемијска и хематолошка испитивања, и одређивање нивоа лијека у плазми или концентрације лијека у урину, фецесу, итд.  
Назначити ако је исто клиничко испитивање, или испитивање истог лијека или исте активне супстанце било одобрено.  
Обиљежити оне дијелове документације који се подносе заједно са захтјевом.  
У складу са Правилником о клиничком испитивању подносилац захтјева је дужан да надокнади све трошкове процјене захтјева за дозволу клиничког испитивања или трошкове пријаве клиничког испитивања приликом подношења захтјева.

## Анекс (II)

### МОДЕЛ ПЛАНА (ПРОТОКОЛА) КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

План (протокол) клиничког испитивања мора садржавати слиједеће:

1. Назив и оправдање за провођење испитивања;
2. Смисао, циљеви и сврха испитивања;
3. Мјесто одржавања испитивања, име и адреса наручиоца испитивања;
4. Име, адреса и квалификације сваког испитивача;
5. Опис врсте испитивања;
6. Етичка страна испитивања и мјере да се етички аспекти обезбједе (пристанак испитаника);
7. Опис испитаника. Критеријуми за укључење и неукључење потенцијалних испитаника и начин њиховог сакупљања, типови, методе и вријеме додјеле испитаника. Критеријуми за искључење раније укључених испитаника;
8. Број испитаника потребан да се постигне циљ испитивања на основу статистичких разматрања;
9. Опис и оправданост начина примјене, дозе, интервала између доза и периода примјене лијека који се испитује и оног који се употребљава као контрола;
10. Сваки други начин лијечења који ће се можда примјенити или је дозвољено истовремено примјенити приликом испитивања;
11. Клиничка и лабораторијска испитивања у току фармакокинетичке анализе и друга која се током испитивања, сагласно плану (протоколу) испитивања морају провести;
12. Опис како ће се биљежити реакције на примјену лијека. Опис и вредновање метода мјерења, вријеме мјерења, начин праћења;
13. Упуства за завршетак читавог испитивања односно дијела испитивања;
14. Методе регистрације и извјештавања о нежељеним дејствима, нежељеним реакцијама и нежељеним догађајима. Поступак у случају компликација;
15. Начин архивирања листа са шифрама испитаника, подацима о примјени лијека, листа рандомизације и/или тест-листа. Биљежења морају омогућавати једноставну идентификацију појединих испитаника или учесника као и података о надзору и реконструкцији (података);
16. Информација о шифри испитивања гдје ће бити архивирана и када ће и како и од кога у случају хитног стања бити отворена;

17. Мјере које ће бити подузете да се обезбједи сигурно руковање и складиштење фармацеутских производа и мјере да се подстакне и контролише придржавање свих упустава за клиничко испитивање;
18. Опис методике и вриједновања резултата (нпр. статистичке методе) као и опис болесника/учесника који су испали из испитивања
19. Вријеме до завршетка испитивања;
20. Информације које ће добити испитаници укључивши и информације како ће бити обавјештени о испитивању и како и гдје ће дати пристанак;
21. Упустава за лица, нпр. како ће лица бити обавјештена о начину провођења испитивања и његовој примјени;
22. Дефиниција медицинске бриге за испитанике након испитивања укључујући начин лијечења;
23. Подаци о финансирању, осигурању, одговорности и преносу/расподијели одговорности;
24. Попис литературе коју спомиње план (протокол) испитивања.

## Анекс (III)

# Агенција за лијекове Босне и Херцеговине

Адреса: Вељка Млађеновића б.б., 78000 Бања Лука, Босна и Херцеговина, Телефони: +387 (0)51 456040; +387 (0)51 456050  
Факс +387 (0)51 450301; Електронска пошта: [klinicka@alims.gov.ba](mailto:klinicka@alims.gov.ba)

Број предмета:	Примио/ла:
Датум пријема:	Датум захтјева са додатном документацијом:
Датум добијања додатне документације:	Датум када је захтјев формално потпун:

Попуњава Агенција за лијекове Босне и Херцеговине

## ЗАХТЈЕВ ЗА ИЗДАВАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА ИЗМЈЕНУ И ДОПУНУ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

Измјена и допуна плана (протокола) клиничког испитивања ☐  
Измјена и допуна оригиналног захтјева за клиничко испитивање ☐

Назив испитивања:

Број плана (протокола) клиничког испитивања, укључујући број измјена и допуна, ако је потребно:

Предлагач испитивања (назив, адреса):

Подносилац захтјева, овлашћен од стране наручиоца испитивања да сарађује са Агенцијом током испитивања, ако то није предлагач испитивања (име, адреса):

Контакт адреса (назив, адреса, телефон, факс, електронска пошта):

Подносилац:    предлагач испитивања ☐    уговорна истраживачка организација ☐    испитивач ☐

Врста измјене и допуне клиничког испитивања	
Ове измјене и допуне се највише односе на сигурносне мјере које се већ примјењују	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Разлози за измјене и допуне клиничког испитивања:	
Измјене настале у безбједности и интегритету испитаника	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Измјене настале у тумачењу стручне документације/резултата испитивања	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>

Измјене настале у квалитету истраживаног медицинског производа	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Измјене у вођењу или управљању клиничким испитивањем:	
Измјене или укључење додатног мјеста за испитивање, промјена главног испитивача	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Измјене наручиоца испитивања, правног заступника, подносиоца захтјева за клиничко испитивање	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Измјене у преношењу главних задужења и обавеза у клиничком испитивању	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Навести:	
Остале измјене	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Навести:	
Друго:	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Навести:	
Садржај измјена и допуна клиничког испитивања:	
Измјене и допуне информација наведених у захтјеву за клиничко испитивање	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Измјене и допуне плана (протокола) клиничког испитивања	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Измјене и допуне других докумената	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Навести:	
Друго:	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>
Навести:	

Разлози за измјене и допуне:
------------------------------

Кратак опис измјена и допуна:
-------------------------------

Поднесена документација	Дио/ страна: од-до		Дио/ страна: од-до
Доказ о плаћеној надокнади	<input type="checkbox"/>	Листа измјењених докумената	<input type="checkbox"/>
Преглед предложених измјена и допуна	<input type="checkbox"/>	Попратна документација	<input type="checkbox"/>
Други документи	<input type="checkbox"/>	Навести:	

<p>Изјављујем да су подаци у захтјеву и пратећој документацији истинити и да ни једна важна чињеница која може утицати на безбједност учесника у испитивању и вјеродостојност закључака није сакривена.</p>
<p>Име, презиме и звање одговорне особе</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%; text-align: center;"> <p>Датум</p> </div> <div style="width: 45%; text-align: center;"> <p>Потпис одговорне особе</p> </div> </div>

## Анекс (IV)

# Агенција за лијекове Босне и Херцеговине

Адреса: Вељка Млађеновића б.б., 78000 Бања Лука, Босна и Херцеговина, Телефони: +387 (0)51 456040; +387 (0)51 456050  
Факс +387 (0)51 450301; Електронска пошта: [klinicka@alims.gov.ba](mailto:klinicka@alims.gov.ba)

Број предмета:	Примио/ла:
Датум пријема:	Датум захтјева са додатном документацијом:
Датум добијања додатне документације:	Датум када је захтјев формално потпун:

Попуњава Агенција за лијекове Босне и Херцеговине

# ОБАВЈЕШТЕЊЕ О ЗАВРШЕТКУ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

Назив испитивања:

Број плана (протокола) клиничког испитивања, укључујући број измјена и допуна, ако је потребно:

Предлагач испитивања (назив, адреса):

Подносилац захтјева, овлашћен од стране предлагача испитивања да сарађује са Агенцијом током испитивања, ако то није наручилац испитивања (име, адреса):

Контакт адреса (назив, адреса, телефон, факс, електронска пошта):

Подносилац:    предлагач испитивања ☐    уговорна истраживачка организација ☐    испитивач ☐

## Завршетак испитивања

Завршетак испитивања у Босни и Херцеговини      да ☐      не ☐      Датум:      .      .      .год.

Завршетак испитивања у свим земљама у којима је вршено испитивање да ☐ не ☐ Датум: . . . год.

Превремено завршено испитивање да ☐ не ☐ Датум: . . . год.

Привремено обустављање да ☐ не ☐ Датум: . . . год.

Разлог привременог завршетка испитивања:

Безбједност	да <input type="checkbox"/>	не <input type="checkbox"/>
Неефикасност	да <input type="checkbox"/>	не <input type="checkbox"/>
Испитивање није започето	да <input type="checkbox"/>	не <input type="checkbox"/>
Друго	да <input type="checkbox"/>	не <input type="checkbox"/>

Навести:

Број испитаника који још увијек примају терапију у тренутку прекида или привременог завршетка клиничког испитивања у Босни и Херцеговини

**У случају прекида клиничког испитивања или његовог привременог завршетка описати кратко у додатку:**

- образложење за прекид или превремени завршетак испитивања
- предложени третман испитаника који примају терапију у тренутку привременог завршетка или привременог обустављања
- посљедице привременог прекида испитивања за процјену резултата и анализу односа користи и ризика испитиваног лијека

Изјављујем да су информације дате у обавјештењу исправне и да ће извјештаји клиничког испитивања бити поднијети Агенцији и одговорном етичком одбору у року од 90 дана од завршетка испитивања у свим земљама у којима је вршено испитивање.

Име, презиме и звање одговорне особе

Датум

Потпис одговорне особе



## Анекс (V)

### Агенција за лијекове Босне и Херцеговине

Адреса: Вељка Млађеновића б.б. ; 78000 Бања Лука, Босна и Херцеговина, Телефони: +387 (0)51 456040; +387 (0)51 456050  
Факс +387 (0)51 450301; Електронска пошта: [klinicka@alims.gov.ba](mailto:klinicka@alims.gov.ba)

Број предмета:	Примио/ла:
Датум пријема:	Датум захтјева са додатном документацијом:
Датум добијања додатне документације:	Датум када је захтјев формално потпун:

Попуњава Агенција за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине

## ЗАХТЈЕВ ЗА ИЗДАВАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ МЕДИЦИНСКОГ СРЕДСТВА / ПРИЈАВА КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

Захтјев за дозволу клиничког испитивања ☐ Пријава клиничког испитивања ☐

Назив испитивања:

Број плана (протокола) клиничког испитивања, укључујући број измјена и допуна, ако је потребно:

Наручилац испитивања (назив, адреса):

Подносилац захтјева, овлашћен од стране наручиоца испитивања да сарађује са Агенцијом током испитивања, ако то није наручилац испитивања (име, адреса):

Контакт адреса (назив, адреса, телефон, факс, електронска пошта):

Подносилац:    наручилац испитивања ☐    уговорна истраживачка организација ☐    испитивач ☐

Испитивано медицинско средство, назив, облик/-ци медицинског средства, паковања/-е

Произвођач медицинског средства (назив, адреса):		
Медицинско средство регистровано у БиХ:	да <input type="checkbox"/>	Број потврде: не <input type="checkbox"/>
Носилац потврде за упис регистар медицинских средстава (назив, адреса):		
Процедура за издавање потврде у Босни и Херцеговини је у току:	да <input type="checkbox"/>	Број захтјева: не <input type="checkbox"/>
Медицинско средство је било испитивано у БиХ:	да <input type="checkbox"/>	Број студије и датум издавања дозволе: не <input type="checkbox"/>

Регистрован у другим земљама	Земља, година и број потврде:
да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/>	
Рок употребе:	Услови чувања:
Начин примјене медицинског средства:	
Активна супстанца/-е, назив (за медицинска средства која садрже лијек или љековите супстанце):	
Количина активне супстанце по јединици појединачног дозирања, по јединици запремине или по јединици масе:	не <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/>
Земље у којима је регистровано медицинско средство и година регистрације:	
Испитивано медицинско средство садржи више активних супстанци:	да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/> Навести укупан број:

<b>Врста медицинског средства:</b>	
Класа I	<input type="checkbox"/>
Класа IIa	<input type="checkbox"/>
Класа IIb	<input type="checkbox"/>
Класа III	<input type="checkbox"/>
Ин витро дијагностичка медицинска средства	<input type="checkbox"/>

<b>Подаци о медицинском средству:</b>	
Назив, тип, модел:	
Ознака, величина, паковање:	

Приједлог означавања медицинског средства и упутства за употребу:	
---	--

План клиничког испитивања:
Главни циљ испитивања:
Методе:

Систем контроле:

Организација и начин статистичке обраде:

Други циљеви:

**Врсте испитивања:**

Навести:

Ако се испитује терапијско дјеловање навести индикације:

Начин испитивања:

**Испитаници:** Здрави добровољци ☐

Пацијенти ☐

Број пацијената:

Укупан број испитаних:

Укупан број

испитаних у

БиХ

Испитивање у једном центру ☐ У више центара у БиХ ☐

Међународно  
мултицентрично  
у земљама: ☐

Дужина примјене испитиваног медицинског средства:

Навести период праћења:

Предвиђено трајање испитивања:

Критеријуми за укључивање пацијената: Пол:

Старост:

Болест:

**Установа у којој се врши испитивање**

Назив:

Адреса (укључујући поштански број мјеста):

Име истраживача:

**Лабораторијска испитивања се спроводе у лабораторијама установа у којима се врше испитивања**

да ☐

не ☐

само у неким ☐

Називи и адресе лабораторија које нису у склопу установа у којима се врше испитивања

**Контрола квалитета испитивања:**

да ☐

не ☐

Монитор ☐ Одитор ☐ Друга ☐ Навести:

**Оквирни датум почетка испитивања:**

**Испитивање је повезано са добијањем потврде за упис у регистар  
медицинских средстава у БиХ:**

да ☐

не ☐

**Клиничко испитивање је већ одобрено у другим земљама:**

да ☐

не ☐

Земља, број дозволе, датум издавања:

Потврда о усклађености са општим и посебним захтјевима

да ☐ не ☐

Поднесена документација	Дио/ страна: од-до	Дио/ страна: од-до
Позитивно мишљење Комисије за клиничка испитивања БиХ	<input type="checkbox"/>	Доказ о плаћеној надокнади <input type="checkbox"/>
Доказ осигурања у случају штете за лице или лица на којима се врши испитивање	<input type="checkbox"/>	Извод из плана испитивања медицинских средстава <input type="checkbox"/>
Образац информације за испитаника и писани пристанак	<input type="checkbox"/>	Брошура за истраживача / резиме карактеристика МС <input type="checkbox"/>
Извјештај о досадашњим штетним или нежељеним дјеловањима МС	<input type="checkbox"/>	Документација која се односи на улазне материјале <input type="checkbox"/>
Документација која се односи на коначан производ МС у вези са намјером и ризиком	<input type="checkbox"/>	Документација која се односи на поступак израде МС <input type="checkbox"/>
Биографија главног/их истраживача	<input type="checkbox"/>	Други документи <input type="checkbox"/>
Навести:		
Изјављујем да су подаци у захтјеву и пратећој документацији истинити и да ниједна важна чињеница која може утицати на безбједност учесника у испитивању и вјеродостојност закључака није сакривена.		
Име, презиме и звање одговорног лица		
Датум		Потпис одговорног лица

Број страна додатих од стране подносиоца захтјева због недостатка простора за испуњавање у формулару: \_\_\_\_\_

## **Анекс (VI)**

### **СВЈЕТСКО УДРУЖЕЊЕ ЛЕКАРА – ХЕЛСИНШКА ДЕКЛЕРАЦИЈА**

Садржи препоруке за извођење биомедицинског истраживања на људима. Усвојена је у Хелсинкију јуна 1964. год. од стране 18-те Свјетске медицинске скупштине ("WMA"), допуњена на 29-том састанку "WMA" октобра 1975. год. у Токију, 35-том састанку "WMA" октобра 1983. год. у Венецији, 41-ом састанку "WMA" септембра 1989. год. у Хонг-Конг-у, 48 састанку "WMA" у "Somerset West"-у, Јужна Африка и 52 састанку "WMA" у Единбургу 2000. Последње разјашњење у Токију 2004.

#### **Увод**

Задатак је лекара обезбједити здравље народа, њено или његово знање и свијест морају бити посвећени испуњењу тог задатка.

Женевска декларација Свјетског удружења лекара обавезује лекаре овим ријечима:

„Здравље мојих болесника биће моја прва брига“, а Међународни кодекс медицинске етике каже: „Лекар ће дјеловати у интересу болесника само онда кад пружа медицинску помоћ која може побољшати физичко и ментално стање болесника.“

Сврха биомедицинског испитивања на људима мора бити поправљање дијагностичког, терапијског и профилактичког дјеловања и разумјевања етиологије и патогенезе болести.

У данашњој медицинској пракси већина дијагностичких терапијских и профилактичких захвата укључује ризик. То се посебно тиче биомедицинских испитивања.

Медицински прогрес се заснива на испитивању које у крајњој мјери почива дијелом на испитивању на људима.

У биомедицинском испитивању треба бити свјестан основне разлике између медицинског испитивања са дијагностичким или терапијским циљем за болесника и медицинског испитивања гдје је основни циљ само знавствени без да садржи директне дијагностичке или терапијске вриједности за лице које је учесник испитивања.

У провођењу испитивања које може утицати на околину и добробит животиња које се употребљавају за испитивање треба бити посебно опрезан.

С обзиром да је необично важно да се резултати лабораторијских испитивања примјене на људе за побољшање знања и помоћ човјечанству које трпи Свјетско удружење лекара припремило је слиједеће препоруке као смјернице сваком лекару у биомедицинском испитивању на људима. Препоруке треба стално усавршавати. Мора се нагласити да ови стандарди морају служити само као водиља лекарима свијета. Њима лекари нису ослобођени криминалне, грађанске или етичке одговорности у оквиру закона у њиховим земљама.

#### **I Основна начела**

1. Биомедицинска испитивања на људима морају бити усаглашена са опште прихваћеним научним принципима и морају се заснивати на одговарајуће

provedеним лабораторијским испитивањима и испитивањима на животињама те на добром познавању научне литературе.

2. Планирање и провођење сваког испитивања на људима мора бити јасно формулисано планом (протоколом) испитивања који треба подвргнути анализи, расправи и вођењу од посебно именоване комисије независне о испитивачу уз услов да је та независна комисија сагласна са законима и прописима земље гдје се испитивање проводи.
3. Биомедицинско испитивање на људима мора проводити само научно квалификовано особље и под надзором клинички компетентног медицинског стручњака. Одговорност за испитаника мора увијек бити на медицински квалификованом лицу, никада на испитанику иако је он дао свој пристанак.
4. Медицинско испитивање на људима не смије бити provedено док важност његовог циља није сразмјерна опасности за испитаника.
5. Сваком биомедицинском испитивању на људима мора претходити оцјена предвидивих опасности у порођењу са предвидивом користи за испитаника или друге. Брига за испитаника мора увијек имати приоритет над интересима науке и друштва.
6. Право испитаника да штити властити интегритет мора се увијек поштовати. Треба предузети сваку предострожност за заштиту испитаника и смањење утицаја испитивања на његов физички и ментални интегритет и његову личност у цјелини.
7. Љекари не смију предузимати научне пројекте на људима док се нису увјерили како се може вјеровати у предвидивости могућих ризика. Љекари морају зауставити свако испитивање ако се нађе да су опасности веће од потенцијалне користи.
8. При објављивању резултата свог испитивања љекари су обавезни поштовати тачност резултата. Извјештај о испитивању који није у складу са принципима ове декларације не би требало прихватити за објављивање.
9. У сваком испитивању на људима, сваки поједини испитаник мора бити на одговарајући начин обавјештен о циљевима, методама, претпостављеној користи и потенцијалним ризицима испитивања, као и непријатностима које оно може проузроковати. Испитаника треба обавјестити о слободи да одустане од учешћа у испитивању и да из испитивања изађе кад год то зажели. Након тога, љекар треба од испитаника добити слободно дати пристанак, по могућности писмено.
10. Код добијања пристанка за испитивање љекар мора бити посебно опрезан ако је испитаник у о њему зависном положају или даје пристанак под притиском. У том случају пристанак би требало дати љекару који није укључен у испитивање и који је потпуно независан.
11. Ако испитаник није законски компетентан пристанак се треба добити од његовог законског заступника у складу са националном легислативом. Кад год је малолетник у стању дати пристанак треба га добити уз пристанак његовог законског заступника.
12. План (протокол) испитивања мора увијек садржавати изјаву о етичким елементима и мора указивати да су принципи ове декларације били поштовани.

## **II Медицинско испитивање спојено са стручним надзором (клиничко испитивање)**

1. У лијечењу болесника љекар мора моћи употребити нове дијагностичке и терапијске мјере уколико оне по његовом мишљењу пружају наду за спашавање живота, враћање здравља и смањења патње.

2. Потенцијалне користи, опасности и непријатности нове методе, морају бити супростављене предностима најбољих стандардних дијагностичких и терапијских метода.
3. У свакој клиничкој студији сваки болесник укључивши оног из контролне групе мора имати, ако постоји, обезбјеђену, најбоље доказану дијагностичку и терапијску методу. То, у случајевима гдје нема доказане дијагностичке или терапијске методе, не искључује примјену плацеба.
4. Одбијање болесника да учествује у испитивању не смије никада утицати на његов однос са љекаром.
5. Ако љекар сматра неопходним да не добије пристанак специфични разлози за то морају бити наведени у плану (протоколу) испитивања, како би се поднијели независном представнику.
6. Љекар може спојити медицинско испитивање са стручним надзором с циљем стицања новог медицинског знања само толико колико је испитивање оправдано у смислу његове потенцијалне дијагностичке или терапијске вриједности за болесника.

### **III Нетерапијска биомедицинска испитивања на људима (неклиничка биомедицинска испитивања)**

1. У искључиво научној примјени медицинског испитивања на људима дужност је љекара да остане заштитник живота и здравља особе на којој ће се испитивање провести.
2. Испитаник мора бити добровољац, здрави или болесни, за којег тип испитивања није везан за његову болест.
3. Испитивач или испитивачки тим мора прекинути испитивања уколико закључи да би даље испитивање могло штетити испитанику.
4. У испитивању на човјеку интерес науке и друштва никада не може бити важнији од добробити испитаника.

#### **Ревизије 2004**

Сваки болесник који је усао у студију има право да буде лијечен најбољом методом и по изласку из студије

Тестирање сваког новог поступка треба поредити према најбољем постојећем методу, гдје он постоји, а не према плацебу