

8.3.18. OBAVIJEST SPONZORA ISTRAŽIVAČU O SIGURNOSTI	Dokumentirati obavijest o sigurnosti koje sponsor dostavlja istraživaču sukladno s 5.16.2.	X	X
8.3.19. PERIODIČNA ILI GODIŠNJA IZVJEŠĆA ETIČKOM POVJERENSTVU I NADLEŽNIM TIJELIMA	Periodična ili godišnja izvješća Etičkom povjerenstvu sukladno s 4.10. i nadležnim tijelima sukladno s 5.17.3.	X	X (ako je potrebno)
8.3.20. EVIDENCIJA ODABIRA ISPITANIKA	Dokumentirati identitet ispitanika koji su odabrani za skrining prije početka ispitivanja	X	X (ako je potrebno)
8.3.21. LISTA ZA IDENTIFIKACIJU ISPITANIKA	Dokumentirati da istraživač/ustanova čuva povjerljivu listu imena svih ispitanika s dodijeljenim brojem pod kojim su uključeni u ispitivanje i da omogućava istraživaču/ustanovi da utvrdi identitet svakog ispitanika	X	
8.3.22. EVIDENCIJA ISPITANIKA UKLJUČENIH U ISPITIVANJE	Dokumentirati kronološki ulazak ispitanika u ispitivanje prema njihovom dodijeljenom broju	X	
8.3.23. EVIDENCIJA ULAZA I IZLAZA ISPITIVANOG PROIZVODA U CENTRU ISPITIVANJA	Dokumentirati da se ispitivani proizvod koristi sukladno Protokolu	X	X
8.3.24. LISTA SA POTPISIMA	Dokumentirati potpise i inicijale svih osoba ovlaštenih da unose podatke i/ili ispravke u test liste	X	X
8.3.25. EVIDENCIJA SAČUVANOG BIOLOŠKOG MATERIJALA ISPITANIKA	Dokumentirati mjesto čuvanja i identifikaciju čuvanja biološkog materijala u slučaju da treba ponoviti analize	X	X

8.4. Nakon završetka ili prekida ispitivanja

Nakon završetka ili prekida ispitivanja sva dokumentacija navedena u odjeljcima 8.2 i 8.3 treba da se čuva, kao i sljedeći dokumenti:

Naziv dokumenta	Svrha	Istraživač/ Ustanova	Sponsor
8.4.1. EVIDENCIJA ULAZA I IZLAZA ISPITIVANOG PROIZVODA U CENTRU ISPITIVANJA	Dokumentirati da se ispitivani proizvod koristio u skladu sa Protokolom i konačnu evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog proizvoda: koliko je dostavljeno na mjesto provođenja ispitivanja, koliko podijeljeno ispitanicima, koliko vraćeno od ispitanika, koliko vraćeno sponzoru	X	X
8.4.2. DOKUMENTACIJA O UNIŠTENJU ISPITIVANOG PROIZVODA	Dokumentirati uništenje neupotrijebljenih ispitivanih proizvoda u centru ispitivanja ili u organizaciji sponzora	X (ako je uništeno na mjestu provođenja ispitivanja)	X
8.4.3. LISTA SA IDENTIFIKACIONIM ŠIFRAMA ISPITANIKA	Omogućiti identifikaciju svih ispitanika koji su sudjelovali u ispitivanju za potrebe njihovog praćenja. Listu je	X	

	potrebno čuvati u tajnosti u dogovorenom vremenskom periodu		
8.4.4. POTVRDA O ODITU (gdje je dostupna)	Dokumentirati da je odit izveden		X
8.4.5. KONAČNI IZVJEŠTAJ MONITORA O ZAVRŠETKU ISPITIVANJA	Dokumentirati da su sve aktivnosti u ispitivanju završene, a da se kopije osnovnih dokumenata čuvaju u odgovarajućim spisima		X
8.4.6. TERAPIJSKE SKUPINE I DOKUMENTACIJA O DEŠIFRIRANJU	Vraća se sponzoru radi dokumentiranja eventualnih postupaka dešifriranja		X
8.4.7. ZAVRŠNI IZVJEŠTAJ ISTRAŽIVAČA UPUĆEN ETIČKOM ODBORU I/ILI NADLEŽNIM TIJELIMA	Dokumentirati završetak ispitivanja	X	
8.4.8. ZAVRŠNI IZVJEŠTAJ O KLINIČKOM ISPITIVANJU	Dokumentirati rezultate i interpretaciju ispitivanja	X (ako je potrebno)	X

9. OBJAVA

Ove Smjernice stupaju na snagu danom donošenja i objavljuju se u "Službenom glasniku BiH".

Broj 10-07.2-1174-1/12
27. veljače 2012. godine

Predsjedavajući
Stručnog vijeća
Prim. mr. ph. **Ivan Prlić**, v. r.

Na osnovu člana 47. stav (3) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima Bosne i Hercegovine ("Službeni glasnik BiH", broj 58/08), Stručni savjet Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, na 13. sjednici održanoj 17.11.2011. godine, na prijedlog direktora Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, donosi

СМЈЕРНИЦЕ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ У КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ

УВОД

Добра клиничка пракса (енгл. *good clinical practice*, *GCP*) представља међународне етичке и научне стандарде квалитета планирања, спровођења, праћења и извјештавања о испитивањима која се изводе на људима. Поступање по овим стандардима пружа увјерење јавности да су права, безбједност и добробит испитаника заштићени и у складу са принципима проистеклим из Хелсиншке декларације, као и да су подаци добијени клиничким испитивањем вјеродостојни.

Циљ ових Смјерница за Добру клиничку праксу је да обезбједи јединствен стандард за Европску унију (ЕУ), Јапан и Сједињене Америчке Државе како би се олакшало међусобно прихватање клиничких података од стране надлежних органа тих земаља.

Смјернице су израђене узимајући у обзир важећа начела добре клиничке праксе Европске уније, Јапана и Сједињених Америчких Држава, али и Аустралије, Канаде, нордијских земаља и Свјетске здравствене организације (СЗО).

Ове Смјернице треба слиједити при анализи података о клиничком испитивању у току подношења захтјева надлежним органима.

Начела утврђена овим Смјерницама могу се примијенити и у другим клиничким испитивањима која могу утицати на безбједност и добробит испитаника.

1. ДЕФИНИЦИЈЕ

1.1. Нежељена реакција на лијек

Свака штетна и ненамјерно изазвана реакција на лијек која се може појавити при терапијској дози, односно при примјени уобичајене дозе у профилактичке, дијагностичке или терапијске сврхе, или за модификацију физиолошких функција (видјети "ICH"- ове Смјернице за управљање подацима о клиничкој безбједности: Дефиниције и норме за хитно извјештавање).

Израз "реакција на лијек" значи да је постоји узрочно-последична веза између лијека и нежељеног дјеловања макар као могућност, тј. да се она не може искључити.

1.2. Нежељени догађај

Сваки нежељени медицински догађај у клиничком испитивању код болесника или испитаника који је примио фармацеутски производ и за који узрочно-последична веза са примјеном производа не мора да буде доказана. Нежељени догађај представља било који неповољни и нежељени знак (укључујући и одступање у лабораторијским налазима), симптом или болест временски повезану са примјеном (испитиваног) производа, без обзира је ли он томе узрок или није (видјети "ICH"-ове Смјернице за управљање подацима о клиничкој безбједности: Дефиниције и норме за хитно извјештавање).

1.3. Измјене и допуне Протокола

Документ о измјенама и допунама Протокола или формално објашњење Протокола.

1.4. Важећи законски пропис(и)

Закон(и) пропис(и) који се односе на спровођење клиничких испитивања лијекова/медицинских средстава.

1.5. Одобрење (односи се на Етички одбор)

Позитивна одлука Етичког одбора о клиничком испитивању да се може спроводити у центру испитивања у складу са одредбама овог одбора, установе, Добре клиничке праксе и важећих законских прописа.

1.6. Одит

Системска и независна провјера активности и докумената клиничког испитивања ради утврђивања да ли је испитивање спроводено, подаци унесени и анализирани и да ли је о њима извјештавано у складу са Протоколом, стандардним оперативним поступцима ("SOP") спонзора, Добром клиничком праксом и важећим законским прописима.

1.7. Потврда о извршеном одиту

Изјава којом се потврђује да је обављен одит.

1.8. Извјештај о одиту

Писани извјештај одитора о резултатима спроведеног одита.

1.9. Документација одита

Документација која омогућава праћење тока клиничког испитивања.

1.10. Сљепо/маскирање клиничког испитивања

Поступак којим се обезбјеђује да једна или више страна која учествује у клиничком испитивању нема увид у припадност испитаника терапијским групама. Једноструко сљепо испитивање значи да испитаник, односно испитаници немају увид у припадност терапијским групама, а двоструко сљепо да увид у припадност терапијским групама нема испитаник, односно испитаници,

истраживач, монитор и у неким случајевима, аналитичар података.

1.11. Тест листа

Штампани, оптички или електронски документ намијењен биљежењу свих података тражених Протоколом клиничког испитивања којим се спонзор извјештава о сваком испитанику.

1.12. Клиничко испитивање

Свако испитивање на људима намијењено откривању или потврђивању клиничких, фармаколошких и/или фармакодинамичких дејстава испитиваног производа и/или идентификовању нежељених реакција и/или испитивању ресорпције, дистрибуције, метаболизма и излучивања, са циљем утврђивања безбједности и/или ефикасности испитиваног производа.

1.13. Извјештај о клиничком испитивању

Документ о комплетном клиничком испитивању било које терапијске, профилактичке или дијагностичке ефикасности лијека, у коме су наведени обједињени клинички и статистички значајни подаци, налази и анализе добијених резултата испитивања (види "ICH"- ове Смјернице за структуру и садржај извјештаја о клиничком испитивању).

1.14. Компаративни производ

Испитивани или тржишни производ (тј. активна контрола) или плацебо са којим се упоређује лијек/медицинско средство које се клинички испитује.

1.15. Поштивање усвојеног плана клиничког испитивања

Придржавање свих захтјева везаних уз клиничко испитивање, Добре клиничке праксе и важећих законских прописа.

1.16. Повјерљивост

Спречавање откривања заштићених података који су власништво спонзора или откривање идентитета испитаника, осим за то овлашћеним.

1.17. Уговор

Писани, датирани и потписани уговор између двије или више укључених страна којима се одређују задужења, преношење и расподела задатака и обавеза, те финансијска питања, уколико је потребно. Уговор се може заснивати на Протоколу.

1.18. Координациони одбор

Одбор који може основати спонзор ради усаглашеног спровођења мултицентричног клиничког испитивања.

1.19. Истраживач координатор

Истраживач одговоран за координацију истраживача у различитим центрима који учествују у мултицентричном испитивању.

1.20. Уговорна истраживачка организација (енгл. Contract Research Organisation, CRO)

Правно или физичко лице које склапа уговор са спонзором клиничког испитивања, на основу којег од спонзора преузима сва или дио овлашћења у клиничком испитивању.

1.21. Директан приступ подацима

Дозвола за преглед, анализу, провјеру и преношење свих података и извјештаја важних за процјену клиничког испитивања. Свака страна која има директан приступ документацији (нпр. домаће или стране надлежне власти, монитори и одитори) обавезна је да предузме све разумне мјере предострожности у оквиру важећих законских

прописа у циљу очувања тајности идентитета испитаника и података који су власништво спонзора.

1.22. Документација клиничког испитивања

Сви подаци у било ком облику (укључујући писане, електронске, магнетне и оптичке записе и снимке, рендгенске снимке, електрокардиограме и др.) који описују или биљеже методе и спровођење и/или резултате клиничког испитивања, факторе који на њега утичу и предузете мјере.

1.23. Основна документација

Документи који појединачно или заједно омогућавају процјену спровођења клиничког испитивања и квалитета добијених података (видјети 8. Основни документи за спровођење клиничког испитивања).

1.24. Добра клиничка пракса

Добра клиничка пракса (енгл. *Good Clinical Practice - GCP*) је међународни етички и научни систем квалитета планирања, извођења, записивања, надзора и извјештавања о клиничком испитивању на људима, који омогућава вјеродостојност података добијених приликом испитивања, те заштиту права и безбједности испитаника који је у складу са Хелсиншком декларацијом о заштити права пацијената (у даљем тексту: Хелсиншка декларација).

1.25. Независни одбор за мониторинг података

Независни одбор за мониторинг података може основати спонзор у циљу спровођења периодичне процјене тока клиничког испитивања, података о безбједности и кључних закључака о дјелотворности и који препоручује спонзору наставак, модификацију или прекид клиничког испитивања.

1.26. Непристрасни свједок

Лице независно од клиничког испитивања, које не може бити подложно утицајима људи укључених у клиничко испитивање, које је присутно у поступку давања информисаног пристанка уколико испитаник или његов законски заступник не може читати, те које чита испитанику било коју писану обавијест за испитаника.

1.27. Етички одбор

Независно, савјетодавно тијело, чија је дужност да да оцјену о оправданости клиничког испитивања, као и могућности спровођења клиничког испитивања према принципима Дobre клиничке праксе, а све то ради осигурања и заштите права, безбједности и добробити испитаника укључених у клиничко испитивање.

Правни статус, састав, дјеловање и законски прописи везани уз Етичке одборе могу се разликовати међу земљама, али свакако морају омогућити Етичком одбору дјеловање у складу са Добром клиничком праксом, описаном у овим Смјерницама.

1.28. Информисани пристанак

Поступак којим испитаник добровољно потврђује своју спремност да учествује у одређеном клиничком испитивању, након што је претходно упознат са свим аспектима клиничког испитивања који могу утицати на доношење одлуке о учествовању. Пристанак обавјештеног испитаника документује се помоћу писаног, потписаног и датираног обрасца за информисани пристанак пацијента.

1.29. Инспекција

Поступак надлежних власти којим се спроводи званични преглед докумената, установа, досијеа и свих других података за које власти сматрају да су повезани са клиничким испитивањем и могу се наћи на мјесту

спровођења клиничког испитивања, код спонзора и/или уговорне истраживачке организације или другим установама које надлежни органи сматрају погодним за процјену.

1.30. Установа (медицинска)

Једна или више здравствених установа у којој се спроводи клиничко испитивање.

1.31. Институционални етички одбор

Независно тијело састављено од медицинских, научних или ненаучних чланова чија је одговорност обезбјеђење заштите права, безбједности и добробити испитаника укључених у клиничко испитивање, између осталог контролом, одобравањем и обезбјеђењем сталног увида у Протокол клиничког испитивања и његових додатака, као и метода за добијање и документовање пристанка испитаника.

1.32. Извјештај о току клиничког испитивања

Извјештај о резултатима клиничког испитивања и њиховој процјени који се заснива на анализи спроведеној за одређени временски период током клиничког испитивања.

1.33. Испитивани производ

Фармацеутски облик активне супстанце која се испитује, или плацебо са којим се испитивана супстанца пореди, укључујући и производ који има дозволу за стављање у промет ако се његова примјена или начин (облик или паковање) разликују од одобреног, или ако се примјењује за индикацију која није одобрена, или се користи за добијање нових информација о одобреној примјени.

1.34. Истраживач

Лице одговорно за спровођење клиничког испитивања на мјесту где се оно спроводи. Ако испитивање на неком мјесту спроводи истраживачки тим, истраживач који је одговоран за спровођење клиничког испитивања је главни истраживач.

1.35. Истраживач/Установа

Израз који означава "истраживача и/или установу" користи се уколико то захтијевају прописи који се примјењују.

1.36. Брошура за истраживача

Скуп клиничких и претклиничких података о испитиваном производу значајних за његово испитивање на људима (видјети 7. Брошура за истраживача).

1.37. Законски заступник

Појединац или правно или друго тијело овлаштено важећим законима да у име испитаника да пристанак за учествовање у клиничком испитивању.

1.38. Мониторинг

Поступак праћења процеса клиничког испитивања и потврђивање да је спровођење, документовање и извјештавање у складу са Протоколом клиничког испитивања, стандардним оперативним поступцима, Добром клиничком праксом и важећим законским прописима.

1.39. Извјештај о мониторингу

Писани извјештај који монитор подноси спонзору након сваке посјете центру испитивања, као и извјештај о свим новим сазнањима везаним за испитивање у складу са стандардним оперативним поступцима спонзора.

1.40. Мултицентрично клиничко испитивање

Клиничко испитивање које се изводи у складу са јединственим Протоколом клиничког испитивања у више центара и спроводи га више истраживача, без обзира на то да ли су центри испитивања у истој или различитим земљама.

1.41. Претклиничка истраживања

Биомедицинска истраживања која се не спроведе на људима.

1.42. Мишљење Независног етичког одбора

Савјет и/или препорука Независног етичког одбора.

1.43. Изворни здравствени подаци

Видјети Изворни подаци.

1.44. Протокол клиничког испитивања

Документ у коме су описани циљеви, план, методологија испитивања, начин статистичке обраде података и организација испитивања. Протокол обично садржи и увод и рационалну основу за испитивање, или ово може бити описано амандманом протокола.

1.45. Измјене и додаци Протоколу клиничког испитивања

Опис измјене Протокола клиничког испитивања у писаном облику, односно његово службено појашњење.

1.46. Обезбјеђење квалитета

Све планиране и систематске активности којима се жели обезбједити складност спровођења клиничког испитивања, документовања резултата и извјештавања са Добром клиничком праксом и важећим законским прописима.

1.47. Контрола квалитета

Оперативне технике и активности у оквиру обезбјеђења квалитета којима је циљ потврдити да су испуњени сви захтјеви квалитета везани за испитивање.

1.48. Рандомизација

Поступак случајног одабира (сврставања) испитаника у терапијску или контролну групу, чиме се смањује пристрасност истраживача.

1.49. Надлежни органи

Органи надлежни за доношење законских прописа. У овим смјерницама појам надлежни органи обухвата органе који имају регулаторну моћ за доношење законских прописа укључујући преглед поднесене клиничке документације и спровођење инспекције (видјети 1.29).

1.50. Озбиљан нежељени догађај или озбиљна нежељена реакција

Било која нежељена медицинска појава везана за здравље испитаника која при било којој дози изазива:

- смрт,
- непосредну животну угроженост,
- захтијева или продужава постојећу хоспитализацију,
- трајну или значајну неспособност или инвалидитет,
- конгениталне аномалије, односно дефект откривен по рођењу.

1.51. Изворни подаци

Изворни медицински подаци из изворних докумената и овјерене копије изворних клиничких и лабораторијских налаза, или других резултата активности спроведених током клиничког испитивања који су потребни за процјену резултата испитивања.

Изворни подаци налазе се у изворној документацији (као оригинали или овјерене копије).

1.52. Изворна документација

Изворни документи, подаци и досијеи (нпр. историја болести, клинички и административни документи, лабораторијски налази, дописи, дневници испитаника или тест листе, евиденције издавања лијекова, снимљени подаци са аутоматизованих уређаја, копије и преписи овјерени послје провере вјеродостојности, негативи, микрофилмови и магнетни записи, рендгенски снимци, евиденција из апотеке, лабораторије и медицинско-техничких служби укључених у клиничко испитивање).

1.53. Спонзор

Појединац или правно лице које је одговорно за покретање, спровођење и/или финансирање клиничког испитивања.

1.54. Спонзор – истраживач

Појединац који покреће и води клиничко испитивање, сам или са другима, и под чијим се непосредним надзором испитивање производ прописује, издаје, или га испитаник примјењује. Овај појам ограничен је на физичка лица (тј. не укључује правна лица као што су корпорације или агенције).

У дужности спонзора – истраживача спојене су дужности спонзора и истраживача

1.55. Стандардни оперативни поступци ("SOPs")

Детаљна писана упутства за постизање уједначености у обављању свих поступака при извођењу клиничког испитивања.

1.56. Подистраживач

Сваки поједини члан тима за спровођење клиничког испитивања именован и надзиран од стране истраживача у центру испитивања за обављање кључних активности у клиничком испитивању и/или за доношење одлука везаних за клиничко испитивање (нпр. сарадници, специјализанти, истраживачи – сарадници).

1.57. Испитаник

Лице које учествује у клиничком испитивању без обзира да ли прима испитивани производ или учествује ради контроле примјене лијека.

1.58. Идентификациона шифра испитаника

Јединствена идентификациона шифра коју истраживач додјељује сваком испитанику ради заштите идентитета испитаника, која се користи умјесто имена испитаника кад истраживач извјештава о нежељеним реакцијама и/или другим подацима везаним за клиничко испитивање.

1.59. Центар испитивања

Мјесто, односно установа у којој се спроведе активности везане за клиничко испитивање.

1.60. Неочекивана нежељена реакција

Реакција на лијек чија природа, озбиљност или исход нису познати, односно нису описани у Брошури за истраживача или у сажетку карактеристика лијека а не могу се очекивати на основу познатих фармаколошких особина лијека.

1.61. Вулнерабилни испитаници

Појединци на чију спремност да учествују у клиничком испитивању могу неосновано утицати очекивања, оправдана или не, да ће им учествовање донијети одређене погодности, односно да ће у супротном бити извргнути пријетњама старијих или надређених лица у случају да одбију учешће. Примјери су припадници хијерархијских група као што су студенти медицине,

фармације или стоматологије, болничко и лабораторијско особље, запослени у фармацеутској индустрији, припадници војних и полицијских снага и затвореници. Међу наведене испитанике убрајају се и болесници са неизлечивим болестима, штићеници домова за немоћне, незапослена и сиромашна лица, болесници у ургентним стањима, припадници етничких мањина, бескућници, номади, избјеглице, малолетници и лица неспособна да дају пристанак.

1.62. Безбједност испитаника

Физички и ментални интегритет испитаника који учествује у клиничком испитивању.

2. ПРИНЦИПИ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ У КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ

2.1. Клиничка испитивања требају се спроводити у складу са етичким начелима проистеклим из Хелсиншке декларације, Добре клиничке праксе и важећих законских прописа.

2.2. Прије почетка клиничког испитивања потребно је процијенити ризике и сметње у односу на очекиване користи за испитанике и друштво. Клиничко испитивање треба започети и спроводити само ако очекивана корист оправдава ризик.

2.3. Права, безбједност и добробит испитаника морају да буду испред интереса науке и друштва.

2.4. Предвиђено клиничко испитивање треба да буде подржано одговарајућим доступним претклиничким и клиничким подацима о испитиваном производу.

2.5. Клиничко испитивање треба бити научно утемељено и јасно и детаљно приказано у Протоколу.

2.6. Клиничко испитивање треба спроводити поштујући Протокол који је добио одобрење/позитивно мишљење Етичког одбора.

2.7. Медицинска њега и одлуке везане за лијечење испитаника увијек треба да буду одговорност истраживача.

2.8. Сва лица која учествују у спровођењу испитивања морају имати одговарајуће образовање, стручност и искуство за обављање својих задатака.

2.9. Прије укључења у клиничко испитивање сваки испитаник треба доброволно дати пристанак на учествовање у испитивању.

2.10. Све информације о клиничком испитивању треба документовати, а документацијом руковати и чувати је на начин који омогућава тачно извјештавање, тумачење и провјеравање.

2.11. Подаци који могу да открију идентитет испитаника треба да се заштите поштујући начела приватности и повјерљивости у складу са важећим законским прописима.

2.12. Производња, руковање и складиштење/чување испитиваних производа морају бити у складу са важећом Добром произвођачком праксом. Треба да се користе у складу са одобреним Протоколом.

2.13. Треба утврдити процедуре које обезбјеђују квалитет свих аспеката клиничког испитивања.

3. ЕТИЧКИ ОДБОР

3.1. Одговорности

3.1.1. Етички одбор штити права, безбједност и добробит свих испитаника, а посебно осјетљивих пацијената.

3.1.2. Етички одбор треба имати сљедеће документе: Протокол клиничког испитивања и његове измене и

допуне, образце за информисани пристанак испитаника и њихове допуне које истраживач намјерава користити у испитивању, поступак за укључивање испитаника (нпр. огласе), писане информације намијењене испитаницима, Брошуру за истраживача, доступне податке о безбједности, податке о плаћању и надокнадама за испитанике, актуелну биографију истраживача и/или друге документе који свједоче о његовим квалификацијама и осталу документацију на захтјев Етичког одбора. Етички одбор треба да размотри и оцијени прегледано клиничко испитивање у оправданом временском року и да у писаној форми достави своје мишљење, јасно идентификујући клиничко испитивање, као и размотрене документе и датуме за сљедеће:

- одобрење/позитивно мишљење;
- неопходне модификације испитивања прије давања одобрења/позитивног мишљења;
- одбијање/негативно мишљење;
- трајно или привремено стављање ван снаге било којег ранијег мишљења.

3.1.3. Етички одбор треба размотрити квалификације истраживача за предложено испитивање на основу биографије, односно друге релевантне документације коју Етички одбор затражи.

3.1.4. Етички одбор треба да спроводи континуирано праћење сваког испитивања које је у току, у периодима који су одговарајући за процјену ризика за испитанике, а најмање једном годишње.

3.1.5. Етички одбор има право тражити да се испитанику на увид пружи више информација од оних наведених у ставци 4.8.10. када по мишљењу Етичког одбора такве допунске информације могу знатно да допринесу заштити права, безбједности и/или добробити испитаника.

3.1.6. Када треба да се спроведе нетерапијско клиничко испитивање за које је потребан пристанак законског заступника (видјети 4.8.12, 4.8.14), Етички одбор треба установити да ли су у предложеном Протоколу испитивања и/или другој документацији довољно узета у обзир етичка питања и да ли задовољавају важеће законске прописе за таква испитивања.

3.1.7. Када Протокол испитивања упућује на то да није могуће благовремено добити пристанак испитаника или његовог законског заступника (тј. у хитним случајевима, видјети 4.8.15), Етички одбор треба установити да ли су у предложеном Протоколу испитивања и/или другој документацији довољно узета у обзир етичка питања и да ли задовољавају важеће законске прописе за таква испитивања.

3.1.8. Етички одбор разматра износ и начин плаћања надокнаде трошкова испитаницима како би уклонили евентуалну могућност принуде или непримјереног утицаја на испитанике. Исплату надокнаде треба расподијелити на рате, а не у цјелокупном износу по завршетку учешћа испитаника у испитивању.

3.1.9. Етички одбор треба да обезбједи информације о плаћању испитаницима, укључујући начин, износ и распоред исплата, да буду дефинисане у образцу за писани пристанак испитаника, као и у сваком другом писаном обавјештењу за испитанике. Треба навести начин исплате у пропорционалним ратама.

3.2. Састав, функције и поступци

3.2.1. Етички одбор треба да се састојати од лица која имају одговарајућу квалификацију и искуство потребно за разматрање и оцјену научних, медицинских и етичких аспеката предложеног испитивања. Препоручује се да Етички одбор:

- а) има најмање пет чланова;
- б) има најмање једног члана чија је интересна сфера ненаучна;
- ц) има најмање једног члана независног од установе, односно мјеста гдје се спроводи испитивање.

Ради спречавања сукоба интереса, само они чланови Етичког одбора који нису истраживачи и независни су од спонзора могу да гласају, односно да дају своје мишљење о питањима везаним за клиничко испитивање. Листа чланова Етичког одбора и њихових квалификација треба посебно да се чува и редовно ажурира.

3.2.2. Етички одбор треба обављати своју функцију у складу са писаним стандардним оперативним поступцима, документовати свој рад и састављати записнике са својих састанака и треба се придржавати Добре клиничке праксе и важећих законских прописа.

3.2.3. Етички одбор треба доносити одлуке на унапријед најављеним састанцима, којима присуствује најмање кворум, у складу са писаним оперативним поступцима.

3.2.4. Право гласа, односно изрицања мишљења и/или препоруке треба да имају само они чланови Етичког одбора који су учествовали у разматрању и дискусији.

3.2.5. Од истраживача се може тражити да Етичком одбору достави податке о било ком аспекту испитивања, али он не смије учествовати у разматрањима или доношењу одлука Етичког одбора.

3.2.6. Етички одбор може затражити помоћ стручњака из специфичних области који нису његови чланови.

3.3. Процедуре

Етички одбор треба да дефинише, писано документује и поштује своје процедуре, које треба да укључују:

3.3.1. Одређивање састава Етичког одбора (имена и квалификације чланова) и законодавне форме под којим је Етички одбор установљен.

3.3.2. Планирање састанака, њихово вођење и обавјештавање чланова.

3.3.3. Спровођење почетног и континуираног ревидирања испитивања.

3.3.4. Одређивање учесталости ревидирања у складу са потребом.

3.3.5. У складу са важећим законским прописима, дефинише се спровођење убрзаног прегледа и давање одобрења/позитивног мишљења о мањим измјенама у текућим испитивања који су већ добили претходно одобрење/позитивно мишљење од Етичког одбора.

3.3.6. Напомену да ниједан испитаник не може бити укључен у испитивање прије него што оно буде одобрено од стране Етичког одбора.

3.3.7. Напомену да нису дозвољена никаква одступања од Протокола испитивања или његове измјене без претходног писаног одобрења/позитивног мишљења Етичког одбора, осим када је неопходно одмах уклонити непосредну опасност по испитаника, односно када се измјене и допуне искључиво односе на логистичке или административне аспекте испитивања (нпр. промјену телефонског броја монитора) (видјети 4.5.2.).

3.3.8. Напомену да је истраживач дужан одмах извјестити Етички одбор о:

- а) одступањима или измјенама и допунама Протокола испитивања у циљу уклањања непосредне опасности по испитаника (видјети 3.3.7., 4.5.2., 4.5.4.);
- б) измјенама и допунама које повећавају ризик за испитаника и/или значајно утичу на спровођење испитивања (видјети 4.10.2.);
- ц) свим озбиљним и неочекиваним нежељеним реакцијама;
- д) новим сазнањима која могу неповољно утицати на безбједност испитаника или спровођење испитивања.

3.3.9. Обезбјеђује да Етички одбор одмах, у писаном облику, обавијести истраживача/установу о:

- а) својим одлукама/мишљенима везаним за испитивање;
- б) разлозима за доношење такве одлуке/мишљења;
- ц) поступцима за подношење жалбе на одлуку/мишљење.

3.4. Документација

Етички одбор треба чувати сву важну документацију (нпр. писане процедуре, листу чланова са њиховим занимањима, записнице, записнике са састанака и кореспонденцију) у периоду од најмање три године по завршетку испитивања и да их стави на располагање на захтјев надлежних органа.

Истраживачи, спонзори или надлежни органи могу од Етичког одбора тражити да доставе своје процедуре и листу чланова.

4. ИСТРАЖИВАЧ

4.1. Квалификације истраживача

4.1.1. Да би преузео дужности за правилно спровођење испитивања, истраживач треба бити квалификован у смислу образовања, стручног усавршавања и искуства, квалификацијама треба задовољити важеће законске прописе и треба пружити доказе о својим квалификацијама кроз ажурирану биографију и/или другу релевантну документацију коју затражи спонзор, Етички одбор и/или надлежни орган.

4.1.2. Истраживач мора познавати правилну примјену испитиваног производа, као што је описано у Протоколу, Брошури за истраживача, информацијама о производу и другим изворима информација добијеним од спонзора.

4.1.3. Истраживач мора познавати и придржавати се Добре клиничке праксе и важећих законских прописа.

4.1.4. Истраживач/установа требају спонзору омогућити мониторинг и одит, као и инспекцију од стране надлежних органа.

4.1.5. Истраживач треба саставити списак одговарајуће квалификованих лица којима је додијелио значајне обавезе везане за испитивање.

4.2. Одговарајуће могућности

4.2.1. Истраживач треба документовати (нпр. ретроспективним подацима) потенцијал за регрутацију потребног броја одговарајућих испитаника у договореном периоду.

4.2.2. Истраживач треба имати довољно времена да правилно спроведе и заврши испитивање у оквиру договореног временског рока.

4.2.3. Да би испитивање спровео правилно и безбједно, истраживач треба имати довољан број

квалификованих лица и одговарајуће услове у погледу просторија и опреме.

4.2.4. Истраживач се мора побринути да је особље, укључено у испитивање, у одговарајућој мјери обавијештено о Протоколу, испитиваном производу и својим обавезама и функцијама везаним за испитивање.

4.3. Медицинска нега испитаника

4.3.1. Квалификовани доктор медицине, односно ако је потребно доктор стоматологије, који је истраживач или подистраживач у клиничком испитивању, треба бити одговоран за доношење свих медицинских одлука везаних за испитивање.

4.3.2. За вријеме и након учешћа испитаника у испитивању, истраживач/установа требају обезбиједити одговарајућу медицинску негу испитаницима у случају било ког нежељеног догађаја везаног за испитивање, укључујући клинички значајне лабораторијске налазе. Установи ли истраживач/установа да је испитаник у међувремену оболио од неке болести, треба га информисати о потреби његовог лијечења.

4.3.3. Препоручује се да истраживач обавијести испитаниковог породичног доктора медицине о његовом учествовању у испитивању, ако га испитаник има и ако се са тим слаже.

4.3.4. Иако испитаник није обавезан да објасни разлоге свог пријевременог повлачења из испитивања, истраживач се треба у разумној мјери потрудити да утврди разлоге, уз потпуно поштивање права испитаника.

4.4. Комуникација са Етичким одбором

4.4.1. Прије почетка испитивања, истраживач/установа треба имати писано и датирано одобрење/позитивно мишљење Етичког одбора о Протоколу испитивања, обрасцу за писани пристанак и његове допуне, поступку за регрутацију испитаника (нпр. путем огласа) и било којој другој писаној информацији намијењеној испитаницима.

4.4.2. Саставни дио писаног захтјева који истраживач/установа подноси Етичком одбору је и актуелна верзија Брошуре за истраживача. Дође ли до измјена и допуна Брошуре за истраживача за вријеме испитивања, истраживач/установа дужни су Етичком одбору доставити ажуриране Брошуре.

4.4.3. За вријеме испитивања, истраживач/установа дужни су Етичком одбору доставити сва документа која су подложна промјенама.

4.5. Усклађеност са протоколом

4.5.1. Истраживач/установа требају спроводити испитивање придржавајући се Протокола испитивања одобреним од стране спонзора, надлежних органа и Етичког одбора. Ради потврде договора истраживач/установа и спонзор потписују Протокол или други уговор.

4.5.2. Истраживач не треба одступати од Протокола, односно мијењати и допуњавати га без договора са спонзором, као ни без претходног писаног одобрења/позитивног мишљења Етичког одбора, осим када је неопходно спријечити непосредну опасност по испитаника, или када се промјене искључиво односе на логистичке или административне аспекте испитивања (нпр. промјену телефонског броја монитора).

4.5.3. Истраживач или лице које истраживач одреди треба документовати и објаснити свако одступање од одобреног Протокола.

4.5.4. Истраживач може одступати од Протокола, односно мијењати га без претходног одобрења/позитивног мишљења Етичког одбора искључиво ради уклањања непосредне опасности по испитаника. Одступања од Протокола, односно његове измјене и допуне, разлози за њихово увођење и приједлог измјена и допуна Протокола треба што прије доставити:

- а) Етичком одбору на процјену и одобрење/позитивно мишљење,
- б) спонзору на сагласност,
- ц) надлежним органима.

4.6. Испитивани производ

4.6.1. Истраживач/установа одговорни су за евиденцију улаза и излаза испитиваног производа у центру испитивања.

4.6.2. Када је дозвољено, односно потребно, истраживач/установа треба све или дио обавеза везане за евиденцију улаза и излаза испитиваног производа у центру испитивања пренијети на фармацију, односно друго одговарајуће лице које је под надзором истраживача/установе.

4.6.3. Истраживач/установа и/или фармација, односно друго одговарајуће лице постављено од стране истраживача/установе треба уредно евидентирати доставу производа и његово стање у центру испитивања, листу употребе за сваког испитаника, те враћање спонзору или други начин уклањања неупотријебљеног производа. Записи треба да садрже датуме, количине, серијске бројеве, рок трајања (гдје је то одговарајуће) и јединствену идентификациону шифру која повезује испитивани производ и испитаника. Истраживач треба уредно евидентирати јесу ли испитаници примили дозе назначене Протоколом испитивања и усагласити све количине испитиваног производа добијеног од спонзора.

4.6.4. Испитивани производ треба чувати у складу са упутствима спонзора (видјети 5.13.2. и 5.14.3.) и важећим законским прописима.

4.6.5. Истраживач треба обезбиједити да се испитивани производ употребљава искључиво у складу са одобреним Протоколом испитивања.

4.6.6. Истраживач, односно лице постављено од стране истраживача/установе треба да објасни правилну примјену испитиваног производа сваком испитанику и да повремено, у периодима који су одговарајући за поједино клиничко испитивање, провјерава придржава ли се сваки испитаник добијених упутстава.

4.7. Поступци рандомизације и дешифрирања

Истраживач се треба придржавати поступака случајног одабира (ако су предвиђени за испитивање) и треба обезбиједити да се дешифрирање одвија искључиво у складу са Протоколом. Ако је испитивање слијепо, истраживач треба спонзору хитно доставити документацију и разлоге сваког пријевременог откривања шифре која повезује испитаника и испитивани производ (нпр. случајно или због озбиљног нежељеног догађаја).

4.8. Пристанак испитаника

4.8.1. У поступку добијања и евидентирања пристанка испитаника, истраживач се треба придржавати важећих законских прописа, Добре клиничке праксе и етичких

начела проистеклих из Хелсиншке декларације. Прије почетка испитивања, истраживач треба имати писано одобрење/позитивно мишљење Етичког одбора о обрасцу за писани пристанак и о осталим писаним обавијестима намијењеним испитаницима.

4.8.2. Образац писаног пристанка испитаника и све друге писане обавијести намијењене испитаницима треба да се измени и допуне након сваке нове информације која би могла утицати на пристанак испитаника. Прије примјене, измењени и допуњени образац пристанка испитаника и остале писане обавијести намијењене испитаницима требају добити одобрење/позитивно мишљење Етичког одбора. Испитаник, односно његов законски заступник, треба бити благовремено обавијештен о новим информацијама које би могле утицати на одлуку испитаника да настави учешће у испитивању. Подаци о томе чувају се у писаном облику.

4.8.3. Ни истраживач ни особље које учествује у испитивању не смију присилити или непримјерено утицати на испитаника да учествује, односно настави учешће у испитивању.

4.8.4. Ниједна од усмених и писаних информација везаних за испитивање, укључујући образац пристанка испитаника, не треба да буде писана језиком који би испитанику, односно његовом законском заступнику ускратио било које законско право, или којим би истраживач, установа, спонзор или његов заступник били ослобођени одговорности за немар.

4.8.5. Истраживач или лице које одреди истраживач треба информисати испитаника, односно његовог законског заступника, ако испитаник није компетентан дати пристанак о свим аспектима испитивања, укључујући и писане обавијести за које је добијено одобрење/позитивно мишљење Етичког одбора.

4.8.6. Језик који се користи у усменим и писаним обавијестима о испитивању, укључујући образац пристанка испитаника, не треба да садржи стручну терминологију, већ треба да буде разумљив испитанику, односно његовом законском заступнику и непристрасном свједуку.

4.8.7. Прије добијања пристанка, истраживач или лице које именује истраживач треба да обезбједи испитанику, односно његовом законском заступнику, довољно времена и могућности да сазна појединости о испитивању како би одлучио жели ли учествовати у њему или не. На сва питања везана за испитивање треба да се дају одговори све док испитаник, односно његов законски заступник не буду њима задовољни.

4.8.8. Прије укључења испитаника у испитивање, образац за писани пристанак треба да буде потписан и датиран од стране испитаника или његовог законског заступника, који такође потписује лице које је водило разговор са испитаником/законским заступником.

4.8.9. Ако испитаник или његов законски заступник не могу читати, током читавог разговора мора бити присутан непристрасни свједок. Након што испитанику или његовом законском заступнику буде прочитан образац за писани пристанак и остале писане обавијести намијењене испитаницима и након што испитаник или његов законски заступник усмено пристану на испитаниково учешће у испитивању, испитаник лично потписује и датира образац за писани пристанак, уколико је за то способан, а такође и непристрасни свједок. Потписивањем обрасца за писани

пристанак, свједок потврђује да су подаци у обрасцу и други подаци тачно објашњени испитанику или његовом законском заступнику, да су јасни и да је, према његовој процјени, испитаник или његов законски заступник добро разумио и добровољно дао пристанак.

4.8.10. Разговор у сврху добијања пристанка, образац пристанка и друге писане обавијести намијењене испитаницима треба да садрже сљедећа објашњења:

- a) да је клиничко испитивање истраживачке нарави;
- b) циљ испитивања;
- ц) испитивању терапију и могућност случајног укључивања у једну од терапијских група;
- д) поступке предвиђене у испитивању, укључујући инвазивне поступке;
- е) дужности испитаника;
- ф) експерименталне аспекте испитивања;
- г) предвидљиве ризике и неугодности за испитаника, односно ембрион, фетус или дојенче;
- х) користи које се могу очекивати. Када се не очекује никаква клиничка корист за испитаника, он на то мора да буде упозорен;
- и) алтернативне терапијске поступке, односно могућности лијечења који су испитанику на располагању и њихове потенцијалне ризике и користи;
- ј) надокнаду и/или лијечење које је испитанику обезбједијено у случају повреде изазване испитивањем;
- к) предвиђени распоред исплата рата евентуалних надокнада испитаницима за учествовање у испитивању;
- л) евентуалне предвиђене друге трошкове за испитаника због учествовања у испитивању;
- м) да је учествовање испитаника у испитивању добровољно и да испитаник може у сваком тренутку напустити, односно прекинути испитивање, а да притом не трпи било какве последице због своје одлуке;
- н) да ће монитор, одитор, Етички одбор и надлежни органи имати директан приступ оригиналним здравственим подацима испитаника, због провјере поступака, односно добијених података у клиничком испитивању, уз пуну заштиту тајности идентитета испитаника у оквирима важећих закона и прописа, као и то да испитаник или његов законски заступник потписивањем информисаног пристанка дозвољава такав приступ подацима;
- о) да ће лични подаци испитаника бити повјерљиви и да, у оквирима важећих закона и/или прописа, неће бити доступни јавности. Буду ли објављени резултати испитивања, идентитет испитаника остаће у тајности;
- п) да ће испитаник или његов законски заступник бити благовремено обавијештени о новим спознајама које би могле утицати на одлуку испитаника да настави учешће у испитивању;
- р) податке о контакт лицу за информације везане за испитивање и права испитаника, као и о контакт лицу за евентуалну повреду проишавшу из учешћа у испитивању;
- с) предвидљиве околности и/или разлоге због којих се учешће испитаника у испитивању може окончати;
- т) очекивано трајање учешћа испитаника у испитивању;

у) оквирни број испитаника предвиђених за испитивање.

4.8.11. Прије укључивања у испитивање, испитаник или његов законски заступник требају примити примјерак потписаног и датираног обрасца за писани пристанак, као и друге писане обавијести намијењене испитаницима. За вријеме учествовања у испитивању, испитаник или његов законски заступник требају примити потписане и датиране примјерке ажурираног обрасца за пристанак, као и примјерке измјена и допуна обавијести намијењених испитаницима.

4.8.12. Када клиничко испитивање (без обзира очекује ли се терапијско дјеловање или не) укључује испитанике за чије је учествовање потребан пристанак законског заступника (нпр. малољетнике или болеснике са израженом деменцијом), такве испитанике треба упознати са испитивањем у складу са њиховом способношћу разумијевања и од оних који су то у стању добити потписан и датиран писани образац за пристанак.

4.8.13. Осим описаног под 4.8.14., нетерапијско испитивање (тј. испитивање у коме се не очекује директна клиничка корист за испитаника) треба спроводити на испитаницима који лично дају пристанак и који потпишу и датирају образац за пристанак.

4.8.14. Нетерапијско испитивање може се спроводити и на испитаницима уз обезбјеђену сагласност њихових законских заступника, уколико су испуњени следећи услови:

- а) испитивање не може да се изводи на испитаницима који могу лично да дају пристанак;
- б) предвидљиви ризици за испитанике су мали;
- ц) негативан утицај на добробит испитаника је минималан и низак;
- д) испитивање није забрањено законом;
- е) изричито је тражено и добијено одобрење/позитивно мишљење Етичког одбора о укључивању ових испитаника.

Уз оправдане изузетке, ова се испитивања требају спроводити код болесника за чију болест или стање је испитивани производ намијењен. Испитанике треба пажљиво пратити и искључити их из испитивања, уколико несумњиво постоји нелагодност проузрокована испитивањем.

4.8.15. У хитним случајевима, гдје није могуће добити претходну сагласност испитаника, треба је затражити од законског заступника испитаника. Када није могуће добити претходни пристанак испитаника, а његов законски заступник није доступан, укључивање испитаника захтијева мјере описане у Протоколу, уз одобрење Етичког одбора, у циљу заштите права, безбједности и добробити испитаника и уз поштивање важећих законских прописа. Испитаника или његовог законског заступника треба што прије обавијестити о испитивању и затражити њихову сагласност за настављање испитивања или други одговарајући пристанак (видјети 4.8.10.)

4.9 Вођење евиденције и извјештавања

4.9.1. Истраживач треба да обезбиједи тачност, комплетност, читљивост и ажурност података пријављених спонзору у тест листама и осталим потребним извјештајима.

4.9.2. Подаци наведени у тест листама испитаника, који су преузети из изворне документације треба да су у

складу са изворном документацијом, а евентуалне разлике треба објаснити.

4.9.3. Свака промјена или корекција тест листе требају бити датирани, парафирани и (гдје је потребно) објашњени и не треба обрисати или прекрити оригинални податак (тј. треба омогућити слједивост измјена и корекција). Ово се односи и на промјене и корекције у писаним и електронским документима (видјети 5.18.4.). Спонзор је дужан дати упутство истраживачу и/или његовим именованим сарадницима за уношење ових исправки. Спонзор треба имати писане поступке којима обезбјеђује да промјене или корекције тест листа направљене од стране именованог заступника спонзора буду документоване, парафиране и подржане од стране истраживача. Истраживач треба чувати евиденцију свих промјена и корекција.

4.9.4. Истраживач/установа требају чувати документацију о испитивању као што је наведено у поглављу Основни документи за спровођење клиничког испитивања (видјети 8.), као и са важећим законским прописима. Истраживач /установа требају предузети мјере којима се спречава случајно или пријевремено уништавање ових докумената.

4.9.5. Основне документе треба чувати најмање двије године након посљедњег добијања одобрења захтјева за стављање лијека у промет у земљама "ICH" региона, као и све док постоје неријешени или разматрани захтјеви за добијање дозволе у земљама "ICH" региона, или најмање двије године након службеног престанка клиничког развоја испитиваног производа. Ови се документи требају чувати и дужи временски период уколико тако захтијевају важећи законски прописи или споразум са спонзором. Спонзор је дужан обавијестити истраживача/установу о томе када више није потребно чувати ову документацију (видјети 5.5.12.).

4.9.6. Финансијске аспекте испитивања треба документовати уговором између спонзора и истраживача/установе.

4.9.7. На захтјев монитора, одитора, Етичког одбора или надлежних органа истраживач/установа дужни су омогућити директан приступ свим документима везаним за испитивање.

4.10. Извјештаји о току испитивања

4.10.1. Истраживач треба да поднесе писани сажетак о статусу испитивања Етичком одбору једном годишње или чешће, на захтјев Етичког одбора.

4.10.2. Истраживач треба хитно доставити писани извјештај спонзору, Етичком одбору (видјети 3.3.8.) и, гдје је потребно, здравственој установи, о промјенама које значајно утичу на спровођење испитивања и/или повећавају ризик за испитанике.

4.11. Извјештавање о безбједности

4.11.1. Сви озбиљни нежељени догађаји у клиничком испитивању треба одмах да се пријаве спонзору, осим оних за које је у Протоколу или другом документу (нпр. Брошура за истраживача) наведено да их не треба одмах пријавити. Одмах након пријаве треба написати детаљан извјештај о догађају. Тај извјештај умјесто имена, јединственог матичног броја и/или адресе испитаника треба идентификовати испитаника првенствено оригиналном бројном шифром додијељеном испитанику. Истраживач се такође треба придржавати важећих

законских прописа који се односе на извјештавање надлежних органа и Етичког одбора о неочекиваним озбиљним нежељеним реакцијама на лијек.

4.11.2. Нежељени догађаји и/или неубичајени лабораторијски налази који су Протоколом утврђени као критични за процјену безбједности, треба пријавити спонзору у складу са утврђеним правилима извјештавања и у временском периоду који је спонзор одредио у Протоколу.

4.11.3. Код пријаве смртог случаја, истраживач треба обезбиједити спонзору и Етичком одбору све тражене додатне информације (нпр. налазе обдукције и коначни медицински извјештај).

4.12. Пријевремени завршетак или одлагање клиничког испитивања

Ако се из било којег разлога испитивање пријевремено заврши или одложи, истраживач/установа о томе одмах треба обавијестити испитанике, обезбиједити њихово одговарајуће лијечење и праћење и обавијестити надлежне органе у складу са важећим законским прописима. Осим тога:

4.12.1. Ако истраживач заврши или одложи испитивање без претходне сагласности спонзора, дужан је о томе обавијестити установу, а истраживач/установа треба одмах обавијестити спонзора и Етички одбор и доставити им детаљно писано објашњење о прекиду или одлагању.

4.12.2. Ако спонзор прекине или одложи испитивање (видјети 5.21.), истраживач о томе треба одмах обавијестити установу, а истраживач/установа треба одмах обавијестити Етички одбор и доставити им детаљно писано објашњење о прекиду или одлагању.

4.12.3. Ако Етички одбор повуче своје одобрење/позитивно мишљење о испитивању (видјети 3.1.2. и 3.3.9.), истраживач је о томе дужан обавијестити установу, а истраживач/установа треба одмах обавијестити спонзора и доставити им детаљно писано објашњење о прекиду или одлагању.

4.13. Завршни извјештај истраживача

По завршетку испитивања, истраживач треба обавијестити установу да је испитивање завршено; истраживач/установа треба доставити Етичком одбору сажетак резултата испитивања, а надлежним органима све потребне извјештаје.

5. СПОНЗОР

5.1. Обезбјеђење и контрола квалитета

5.1.1. Спонзор је одговоран за увођење и обезбјеђење квалитета и система контроле квалитета путем стандардних оперативних поступака, како би се обезбједило да спровођење клиничког испитивања, добијање података, документовање и извјештавање буду у складу са Протоколом, Добром клиничком праксом и важећим законским прописима.

5.1.2. Спонзор је одговоран за склапање уговора са свим укључених странама да би обезбједио директан приступ (видјети 1.21.) свим центрима испитивања, оригиналним подацима/документима и извјештајима, у циљу мониторинга и одита од стране спонзора и домаће или стране инспекције.

5.1.3. Контролу квалитета треба спроводити на свим нивоима руковања подацима, у циљу обезбјеђења њихове поузданости и правилне обраде.

5.1.4. Уговори склопљени између спонзора и истраживача/установе и других страна укључених у клиничко испитивање требају бити у писаном облику као саставни дио Протокола или као посебан уговор.

5.2. Уговорна истраживачка организација

5.2.1. Све своје обавезе и функције или њихов дио спонзор може пренијети на уговорну истраживачку организацију, али крајњу одговорност за квалитет и интегритет резултата испитивања увијек сноси спонзор. Уговорна истраживачка организација треба да испуњава услове обезбјеђења и контроле квалитета.

5.2.2. Било која обавеза и функција у вези са испитивањем, која је пренијета и прихваћена од стране уговорне истраживачке организације, треба бити наведена у писаном облику.

5.2.3. Било коју обавезу и функцију у вези са испитивањем, која није посебно пренесена и прихваћена од уговорне истраживачке организације, задржава спонзор.

5.2.4. Све што се у овим Смјерницама односи на спонзора вриједи и за уговорну истраживачку организацију у оној мјери у којој је уговорна истраживачка организација преузела обавезе и функције од спонзора у вези са спровођењем клиничког испитивања.

5.3. Стручно докторско мишљење

Треба одредити медицинске експерте, са одговарајућим квалификацијама, који ће увијек бити лако доступни ради појашњења медицинских питања и рјешавања проблема у вези са испитивањем. Ако је неопходно, спонзор у ту сврху може именовати и спољне консултанте.

5.4. План испитивања

5.4.1. Спонзор треба, у складу са потребама, ангажовати квалификована лица (нпр. биостатистичаре, клиничке фармакологе и докторе) у свим фазама испитивања, од израде Протокола и тест листа, преко планирања анализе, до анализирања и припремања привремених и завршних извјештаја клиничког испитивања.

5.4.2. Појашњења у вези Протокола и измјена и допуна Протокола налазе се у поглављу 6., "ИСН"- овим Смјерницама за структуру и садржај извјештаја о клиничком испитивању и другим "ИСН"- овим упутствима везаним за планирање испитивања, израду Протокола и спровођење испитивања.

5.5. Управљање испитивањем, руковање подацима и вођење евиденције

5.5.1. Спонзор треба именовати одговарајућа квалификована лица за надгледање цјелокупног спровођења испитивања, за руковање подацима, за потврђивање података, за спровођење статистичке анализе и припрему извјештаја о испитивању.

5.5.2. Спонзор може поставити независне комисије за праћење података ради повремене процјене напретка клиничког испитивања, укључујући податке о безбједности и критичне закључке о ефикасности лијека, те ради препоруке спонзору да ли да настави, модификује или прекине испитивање. Независна комисија треба да има писане стандардне оперативне поступке и да чува писане извјештаје о свим својим састанцима.

5.5.3. Када се у испитивању користи електронско управљање подацима, односно даљински електронски систем, спонзор треба да:

- a) обезбиједи и документује усаглашеност електронског система обраде података са захтјевима спонзора за комплетност, тачност, поузданост и досљедност обраде, тј. валидацију;
- б) очува стандардне оперативне поступке за кориштење ових система;
- ц) обезбиједи систем који омогућава измјену података на начин да је свака измјена евидентирана и да нема могућности брисања унесених података (тј. одржавање прегледности података испитивања);
- д) обезбиједи систем безбједности којим се спречава неовлаштени приступ подацима;
- е) одржава листу лица која су овлаштена да врше промјену података (видјети 4.1.5. и 4.9.3.);
- ф) одржава одговарајућу заштиту података;
- г) сачува сљепило, уколико постоји (нпр. при уносу и обради података).

5.5.4. Уколико дође до трансформације података за вријеме њихове обраде, увијек треба оставити могућност поређења оригиналних података са трансформисаним подацима.

5.5.5. Спонзор треба користити недвосмислену шифру за идентификацију испитаника (видјети 1.58.) која омогућава идентификацију свих пријављених података за сваког испитаника.

5.5.6. Спонзор или други власници података треба да чувају све своје основне документе који се тичу спонзора у вези са испитивањем (видјети 8. Основни документи за спровођење клиничког испитивања).

5.5.7. Те документе спонзор треба чувати у складу са важећим законским прописима земаља у којима је производ одобрен за стављање у промет и/или у земљама у којима намјерава поднијети захтјев за његово одобрење.

5.5.8. Ако спонзор прекине клинички развој испитиваног производа (тј. за неку или све индикације, начин примјене или дозни облик) треба чувати све своје основне документе најмање двије године од званичног прекида испитивања, или у складу са важећим законским прописима.

5.5.9. Ако спонзор прекине клинички развој испитиваног производа треба обавијестити све истраживаче/установе и све надлежне органе.

5.5.10. Било који пренос власништва података треба пријавити одговарајућим органима, у складу са важећим законским прописима.

5.5.11. Основне документе спонзор треба чувати најмање двије године након последњег одобрења захтјева за стављање лијека у промет у земљама "ICH" региона, односно све док је у поступку захтјев да се у тим земљама лијек пусти у промет, односно најмање двије године од званичног прекида испитивања. Ови документи треба да се чувају у дужем временском периоду уколико то захтијевају важећи законски прописи или потребе спонзора.

5.5.12. Спонзор треба у писаном облику обавијестити истраживача/установу о потреби даљег чувања података везаних за испитивање, као и о престанку потребе за њиховим чувањем.

5.6. Избор истраживача

5.6.1. Спонзор је одговоран за избор истраживача/установе. За правилно спровођење испитивања за које је изабран, сваки истраживач треба бити квалификован својим знањем и искуством и треба располагати

одговарајућим могућностима (видјети 4.1., 4.2.). Спонзор је одговоран за формирање комисије за координацију испитивања и/или избор истраживача-координатора који су потребни за организацију мултицентричних испитивања.

5.6.2. Прије склапања уговора о спровођењу испитивања са истраживачем/установом, спонзор треба истраживачу/установи доставити Протокол, ажурирану Брошуру за истраживача и треба му омогућити довољно времена да проучи Протокол и достављену документацију.

5.6.3. Истраживач/установа треба да се обавезу спонзору да ће:

- а) испитивање спроводити у складу са Добром клиничком праксом, важећим законским прописима (видјети 4.1.3.) и Протоколом испитивања одобреним од стране спонзора и Етичког одбора (видјети 4.5.1.);
- б) поштовати све поступке за чување података и извјештавање;
- ц) омогућити мониторинг, одит и инспекцију (видјети 4.1.4.);
- д) чувати све основне докуменате у вези са испитивањем док од спонзора не добије обавијест да више не постоји потреба за њиховим чувањем (видјети 4.9.4. и 5.5.12.).

У знак потврде договора истраживач/установа и спонзор потписују Протокол или алтернативни документ.

5.7. Подјела надлежности

Прије почетка испитивања, спонзор треба дефинисати, утврдити и подијелити све обавезе и дужности везане за испитивање.

5.8. Надокнаде испитаницима и истраживачима

5.8.1. Спонзор треба истраживача/установу (законски и материјално) обезбиједити од тужби произашлих из испитивања, односно пружити одштету, осим када се ради о тужби за несавјесност и/или нехат.

5.8.2. Спонзор у својим одредбама и поступцима треба утврдити висину трошкова лијечења испитаника у случају повреде произишле из његовог учествовања у испитивању у складу са важећим законским прописима.

5.8.3. Поступак и начин пружања одштете испитанику треба бити у складу са важећим законским прописима.

5.9. Финансирање

Финансијске аспекте испитивања треба документовати уговором између спонзора и истраживача/установе.

5.10. *Обавјештавање/подношење захтјева надлежним органима*

Прије почетка клиничког испитивања, спонзор (односно спонзор и истраживач, ако је тако прописано важећим законским прописима) треба одговарајућим органима поднијети потребне захтјеве за почетак испитивања на процјену, прихватање и/или одобрење (у складу са важећим законским прописима). Свака пријава/захтјев треба бити датирана и садржавати довољно података за идентификацију Протокола.

5.11. Одлука Етичког одбора

5.11.1. Спонзор од истраживача/установе треба добити:

- а) назив и адресу Етичког одбора установе;
- б) изјаву Етичког одбора да су његов састав и рад у складу са Добром клиничком праксом и важећим законима и прописима;

ц) документовано одобрење/позитивно мишљење Етичког одбора и, уколико спонзор затражи, копију актуелног Протокола, обрасца за писани пристанак испитаника и све друге писане обавијести намијењене испитаницима, поступак њиховог регрутовања, као и документацију која се односи на надокнаде испитаницима и остале документе које је затражио Етички одбор.

5.11.2. Ако Етички одбор своје одобрење/позитивно мишљење услови измјеном било којег аспекта испитивања, као што су измјене и допуне Протокола, обрасца за писани пристанак испитаника, осталих писаних обавијести и/или осталих поступака намијењених испитаницима, спонзор од истраживача/установе мора добити примјерак документа са измјенама и датум одобрења/позитивног мишљења Етичког одбора.

5.11.3. Спонзор од истраживача/установе треба добити документацију и датуме поновних одобрења, односно поновне процјене са позитивном одлуком Етичког одбора, као и повлачења или одлагања одобрења/позитивног мишљења.

5.12. *Подаци о испитиваном производу*

5.12.1. Приликом планирања испитивања, спонзор треба обезбиједити довољно података о безбједности и ефикасности лијека из претклиничких и/или клиничких испитивања који оправдавају излагање људи начину примјене, дозирању, дужини испитивања и одговарајућу популацију планирану за испитивање.

5.12.2. Када дође до значајних нових информација, спонзор треба ажурирати Брошуру за истраживача (видјети 7.)

5.13. *Производња, паковање и означавање и шифрирање испитиваног производа*

5.13.1. Спонзор треба обезбиједити да је испитивани производ (укључујући по потреби и компаративни лијек и плацебо) окарактерисан у складу са стадијумом његовог развоја, да је произведен у складу са Добром произвођачком праксом и да је шифриран и означен на начин који штити слијепи поступак, уколико постоји. Осим тога, означавање треба бити у складу са важећим законским прописима.

5.13.2. Спонзор треба навести одговарајуће услове чувања лијека као што су температура, заштита од утицаја свјетлости, вријеме чувања, по потреби поступке реконституције лијека и средства за инфузију, уколико је планирано. Спонзор треба о овоме обавијестити све укључене стране (тј. мониторе, истраживаче, фармацеуте, магационере).

5.13.3. Паковање испитиваног производа треба бити такво да спријечи његову контаминацију и неприхватљив степен оштећења током транспорта и складиштења.

5.13.4. У слијепим испитивањима, систем шифрирања испитиваног производа треба садржавати и механизам који омогућава брзу идентификацију лијека у хитним случајевима, али који онемогућава да се сљепо прекине непримјењено.

5.13.5. Уколико се изврше значајне измјене у формулацији испитиваног или компаративног производа током клиничког развоја, резултати било које додатне студије формулисаног лијека (нпр. стабилност, степен расположивости, биорасположивост) треба да буду доступни прије употребе нове формулације у клиничком

испитивању, ради процјене да ли ће такве измјене значајно промијенити фармакокинетички профил производа.

5.14. *Достављање и руковање испитиваним производом*

5.14.1. Спонзор је одговоран за достављање испитиваног производа истраживачу/установи.

5.14.2. Спонзор не треба доставити истраживачу/установи испитивани производ док не добије сву потребну документацију (нпр. одобрење/позитивно мишљење Етичког одбора и надлежних органа).

5.14.3. Спонзор треба обезбиједити да писани поступци садрже инструкције, којих се истраживач/установа требају придржавати током испитивања, за руковање и чување испитиваног производа и припадајућу документацију. Ове инструкције требају обухватити правилан и безбједан пријем, руковање, чување и издавање испитиваног производа, преузимање неупотријебљеног испитиваног производа од испитаника и његов поврат спонзору, (односно други начин уклањања неупотријебљеног производа уколико то спонзор одобри, а у складу са важећим законским прописима).

5.14.4. Спонзор треба да:

- а) обезбиједи правовремено достављање испитиваног производа истраживачу;
- б) чува евиденцију о превозу, пријему, располагању, поврату и уништавању испитиваног производа (видјети 8. Основни документи за спровођење клиничког испитивања);
- ц) обезбиједи систем поврата испитиваног производа и евидентирања таквог преузимања (нпр. за повлачење производа са грешком, враћања по завршетку испитивања, поврата по истеку рока трајања);
- д) одржава систем за повлачење неискориштеног испитиваног производа и евидентирања таквог повлачења.

5.14.5. Спонзор треба да:

- а) предузме потребне мјере ради обезбјеђења стабилности испитиваног производа током периода употребе;
- б) располаже довољним количинама испитиваног производа за накнадну потврду његових спецификација, уколико се то покаже неопходним, и чува документацију о анализи и карактеристикама узорка производне серије. У мјери коју дозвољава стабилност лијека, узорке треба чувати или до рока прописаног важећим законским прописима, ако се захтијева и дужи период чувања.

5.15. *Приступ документацији*

5.15.1. Спонзор треба обезбиједити да је у Протоколу или другом писаном споразуму наглашено да истраживач/установа морају омогућити директан приступ оригиналним подацима/документима ради мониторинга, одита, прегледа од стране Етичког одбора и инспекције од стране надлежних органа.

5.15.2. Спонзор треба утврдити да је сваки испитаник дао свој писани пристанак за директан приступ његовим оригиналним здравственим подацима ради мониторинга,

одита, прегледа од стране Етичког одбора и инспекције од стране надлежних органа.

5.16. Подаци о безбједности

5.16.1. Спонзор је одговоран за континуирану процјену безбједности испитиваног производа.

5.16.2. Спонзор треба хитно обавијестити све истраживаче/установе и надлежне органе о сазнањима која могу неповољно утицати на безбједност испитаника, на спровођење испитивања или измјену одобрења/позитивног мишљења Етичког одбора.

5.17. Пријављивање нежељених реакција на лијек

5.17.1. Спонзор треба хитно обавијестити све истраживаче/установе, Етичке одборе (гдје је то потребно) и надлежне органе о свим озбиљним и неочекиваним нежељеним реакцијама на лијек.

5.17.2. Ови хитни извјештаји требају бити у складу са важећим законским прописима и "ICH"-овим Смјерницама за управљање подацима о клиничкој безбједности: Дефиниције и норме за хитно извјештавање.

5.17.3. Спонзор треба доставити надлежним органима све ажуриране и периодичне извјештаје о безбједности, у складу са важећим законским прописима.

5.18. Мониторинг

5.18.1. Сврха

Сврха мониторинга испитивања је потврдити:

- а) да су обезбјеђени заштита права и добробит испитаника;
- б) тачност и потпуност података из испитивања и сагласност са оригиналним документима;
- ц) да се испитивање спроводи у складу са важећим одобреним Протоколом и његовим измјенама и допунама, са Добром клиничком праксом и важећим законским прописима.

5.18.2. Избор и квалификације монитора

- а) Монитора треба да обезбиједи спонзор;
- б) Монитор треба имати одговарајуће квалификације и научно и/или клиничко знање потребно да врши одговарајући мониторинг испитивања. Квалификације монитора треба да буду документоване;
- ц) Монитор треба бити потпуно упознат са испитиваним производом, Протоколом, обрасцем за писани пристанак и другим писаним обавјештењима намијењеним испитаницима, са стандардним оперативним поступцима и важећим законским прописима.

5.18.3. Обим и природа мониторинга

Спонзор треба да обезбиједи одговарајући мониторинг испитивања, као и да одреди одговарајући обим и природу мониторинга. Одређивање обима и природе мониторинга треба да буде засновано на чињеницама као што су циљ, сврха, план, комплексност, сљепо, величина и закључци испитивања. Потребно је да се мониторинг центра испитивања спроведе прије, за вријеме и послје завршетка испитивања. Међутим, у изузетним околностима спонзор може одредити централни мониторинг везано за поступке као што су обука истраживача и стручни састанци, док детаљна писана упутства могу обезбиједити одговарајуће спровођење испитивања у складу са Добром клиничком праксом. Статистички контролисано узорковање може бити прихватљива метода избора података за провјеру.

5.18.4. Дужности монитора

У складу са захтјевима спонзора, монитор треба обезбиједити правилно спровођење и документовање испитивања у центру испитивања, спроводећи сљедеће активности везане за испитивање или центар спровођења испитивања:

- а) дјелује као главна линија у комуникацији између спонзора и истраживача;
- б) потврђује има ли истраживач одговарајуће квалификације и могућности (видјети 4.1., 4.2., и 5.6.), који остају одговарајући током испитивања, и одговарају ли просторије, лабораторије, опрема и лица захтјевима за безбједно и правилно спровођење испитивања током периода испитивања;
- ц) потврђује за испитивани производ:
 - да су вријеме и услови складиштења прихватљиви и да постоји довољна количина за спровођење испитивања;
 - да се испитивани производ даје искључиво испитаницима укљученим у испитивање и да се примјењују дозе одређене Протоколом;
 - да су испитаници добили одговарајуће упутство за правилну примјену, руковање, чување и враћање испитиваног производа;
 - да се преузимање, употреба и поврат испитиваног производа на мјесту испитивања контролише и на одговарајући начин документује;
 - да је уклањање неискориштеног испитиваног производа у центру испитивања у складу са важећим законским прописима и упутствима спонзора;
- д) потврђује придржава ли се истраживач одобреног Протокола и свих одобрених измјена и података;
- е) потврђује да је писани пристанак испитаника добијен прије него што је испитаник укључен у испитивање;
- ф) потврђује да је истраживач добио важећу Брошуру за истраживача, сву документацију, као и остало потребно за правилно спровођење испитивања, а сагласно важећим законским прописима;
- г) обезбјеђује да истраживач и истраживачки тим буду добро обавијештени о испитивању;
- х) потврђује да истраживач и истраживачки тим спроводе утврђене функције у испитивању у складу са Протоколом и другим писаним споразумом између спонзора и истраживача/установе и да ове функције нису пренијете на неовлаштена лица;
- и) потврђује да истраживач у испитивању укључује само оне испитанике који задовољавају критеријуме за учествовање;
- ј) извјештава о степену регрутovanja испитаника;
- к) потврђује да су изворни документи и друга документација о испитивању тачни, потпуни и ажурни;
- л) потврђује да истраживач доставља све потребне извјештаје, обавијести и захтјеве; тачност, комплетност, благовременост, читљивост и датираност ове документације, као и то да они идентификују испитивање;
- м) провјерава тачност и комплетност попуњавања тест листа, изворне документације и осталих записа у вези са испитивањем.

Монитор посебно мора потврдити да се:

- подаци у тест листама које захтијева Протокол тачно уписују и у сагласности су са подацима из изворних докумената;
 - било која промјена дозе/терапије правилно документује за сваког испитаника;
 - нежељени догађаји, истовремена терапија и новонастале болести уписују у тест листе у складу са Протоколом;
 - изостанци посјета испитаника, неизвршене претраге и прегледи јасно наводе у тест листама;
 - сва искључења и одустајања испитаника из испитивања пријављују и образлажу у тест листама;
- н) обавјештава истраживача о евентуалним грешкама, пропустима или нечитљивости података у тест листама. Монитор треба обезбиједити да се одговарајуће исправке, допуне и брисање података врше, датирају, образлажу (ако је неопходно) и да се стављају иницијали истраживача или члана истраживачког тима овлаштеног да врши измјене у тест листи у име истраживача. Ово овлаштење треба бити документовано;
- о) утврђује да ли се нежељени догађаји правилно пријављују и у временском року који захтијева Добра клиничка пракса, Протокол, Етички одбор, спонзор и важећи законски прописи;
- п) утврђује начин чувања основне документације од стране истраживача (видјети 8. Основни документи за спровођење клиничког испитивања);
- р) указује истраживачу на одступања од Протокола, стандардних оперативних поступака, Дobre клиничке праксе и важећих законских прописа и предузима одговарајуће мјере у спречавању понављања уочених одступања.

5.18.5. Поступци мониторинга

Монитор треба слиједити утврђене писане стандардне оперативне поступке спонзора, као и оне поступке које је спонзор посебно утврдио за мониторинг датог испитивања.

5.18.6. Извјештај о мониторингу

- (а) Монитор треба поднијети писани извјештај спонзору након сваке посјете центру спровођења испитивања или након сваког другог вида комуникације везаног за испитивање;
- (б) Извјештај треба да садржи датум, мјесто, име монитора и име истраживача или другог лица са којим је монитор комуницирао;
- (ц) Извјештај треба да садржи сажети приказ онога што је монитор прегледао и изјаву монитора о важним налазима/сазнањима, одступањима или недостацима, закључцима и мјерама које су предузете или их треба предузети и/или мјерама које се препоручују у циљу обезбјеђења усклађености;
- (д) Преглед и праћење извјештаја са мониторинга испитивања треба да документује овлаштени представник спонзора.

5.19. Одит

При спровођењу одита, који је дио обезбјеђења квалитета, спонзор треба узети у обзир сљедеће:

5.19.1. Сврха одита

Сврха спонзорског одита, који је независан и одвојен од рутинског мониторинга и контроле квалитета, треба да буде процјена спровођења испитивања и придржавања Протокола, стандардних оперативних поступака, Дobre клиничке праксе и важећих законских прописа.

5.19.2. Избор и квалификације одитора

- (а) За спровођење одита спонзор треба да именује лица која су независна од клиничког испитивања, односно система.
- (б) Спонзор треба да обезбиједи да одитори буду квалификовани праксом и искуством за правилно спровођење одита. Квалификације одитора треба да буду документоване.

5.19.3. Поступци одита

- (а) Спонзор треба да обезбиједи да се одит над подацима и поступцима клиничког испитивања спроводи у складу са спонзорским писаним поступцима о томе шта и како треба да се надзире, колико често и каквог облика и садржаја требају бити извјештаји о надзору;
- (б) Спонзорски план и поступци одита испитивања треба да буду засновани на важности испитивања планираног за подношење надлежним тијелима, броју испитаника, типу и комплексности испитивања, нивоу ризика за испитанике и било којим другим уоченим проблемима;
- (ц) Запажања и налази одитора требају бити документовани;
- (д) У циљу заштите независности и значаја функције одита, надлежни органи не треба рутински да траже извјештаје са одита. Надлежни органи могу затражити приступ извјештају са одита у појединачним случајевима када постоји доказ озбиљног одступања од Дobre клиничке праксе, односно током судског поступка;
- (е) Када је предвиђено важећим законом или прописима, спонзор је дужан доставити потврду о извршеном одиту.

5.20. Неусклађеност

5.20.1. У случају непридржавања Протокола, стандардних оперативних процедура, Дobre клиничке праксе и/или важећих законских прописа од стране истраживача/установе, односно члана спонзорског тима, спонзор треба да предузме хитне мјере којима ће обезбиједити њихово поштивање.

5.20.2. Уколико се поступком мониторинга и/или одита утврди озбиљно и/или стално одступање од плана од стране истраживача/установе, спонзор треба прекинути његово учешће у испитивању. Када се учешће истраживача/установе прекине због одступања, спонзор о томе одмах мора обавијестити надлежне органе.

5.21. Пријевремени завршетак или одлагање клиничког испитивања

Уколико је испитивање прекинуто или одложено, спонзор о томе одмах треба обавијестити истраживача/установу и надлежне органе и навести разлоге за прекид или одлагање. Такође, спонзор или истраживач/установа, зависно од важећих законских прописа, треба одмах да обавијесте Етички одбор и доставе разлоге за прекид или одлагање.

5.22. Извјештаји о клиничком испитивању

Без обзира да ли је испитивање завршено или прекинуто, спонзор треба да обезбједи припрему и подношење извјештаја о клиничком испитивању надлежним органима у складу са важећим законским прописима. Спонзор такође треба обезбједити да су извјештаји о клиничком испитивању саставни дио захтјева за добијање дозволе за стављање лијека у промет, формиран према "ICH"- овим Смјерницама за структуру и садржај извјештаја о клиничком испитивању. (НАПОМЕНА: "ICH"- ове Смјернице за структуру и садржај извјештаја о клиничком испитивању допуштају скраћене извјештаје у неким случајевима).

5.23. Мултицентрична испитивања

За мултицентрична испитивања, спонзор треба да обезбједи:

5.23.1. Да сви истраживачи спроводе испитивање строго се придржавајући Протокола договореног са спонзором и одобреног од стране надлежних органа и, уколико се тражи, за које постоји одобрење/позитивно мишљење Етичког одбора.

5.23.2. Да образац тест листе омогућава сагледавање свих потребних података у сваком центру мултицентричног испитивања. Оним истраживачима који скупљају додатне податке треба да се доставе допунске тест листе чија форма такође омогућава биљежење додатних података.

5.23.3. Да су прије почетка испитивања документоване дужности истраживача-координатора и других истраживача.

5.23.4. Да су сви истраживачи добили упутства о придржавању Протокола, поштивања јединствених стандарда за процјену клиничких и лабораторијских резултата и о попуњавању тест листа.

5.23.5. Поједностављену комуникацију између истраживача.

6. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА И ЊЕГОВЕ ИЗМЈЕНЕ И ДОПУНЕ

Протокол клиничког испитивања треба да садржи дијелове наведене у овом поглављу. Међутим, подаци везани за центар испитивања могу да се наведу на посебним страницама Протокола или утврде у посебном уговору, а неки од доле наведених података могу да буду дио друге документације, као што је Брошура за истраживача.

6.1. Опште информације

6.1.1. Назив, број и датум Протокола. Измјене и додаци Протокола такође требају имати број и датум.

6.1.2. Име и адреса спонзора и монитора (уколико се адреса монитора разликује од спонзорове).

6.1.3. Име и звање лица овлаштеног да у име спонзора потпише Протокол и његове измјене и допуне.

6.1.4. Име, звање, адресу и телефонски број спонзоровог медицинског експерта (доктора медицине или доктора стоматологије) за испитивање.

6.1.5. Име и звање истраживача одговорних за спровођење испитивања и адресе и телефонски број центара испитивања.

6.1.6. Име, звање, адресу и телефонски број квалификованог доктора медицине (или доктора стоматологије) одговорног за све здравствене одлуке везане за испитивање (уколико то није истраживач).

6.1.7. Назив и адресу клиничких лабораторија и осталих медицинских/техничких одјела и/или установа укључених у испитивање.

6.2. Основне информације

6.2.1. Назив и опис испитиваног производа.

6.2.2. Сажетак клинички важних резултата добијених из претклиничких истраживања и релевантних клиничких испитивања.

6.2.3. Сажетак познатих могућих ризика и користи за испитанике.

6.2.4. Опис и образложење начина примјене лијека, дозирања, режима дозирања и дужине терапије.

6.2.5. Изјава да ће се испитивање спроводити у складу са Протоколом клиничког испитивања, Добром клиничком праксом и важећим законским прописима.

6.2.6. Опис популације испитаника.

6.2.7. Референце из литературе и податке важне за испитивање који потврђују рационалну основу за испитивање.

6.3. Циљеви и сврха испитивања

Детаљан опис циљева и сврхе испитивања.

6.4. Протокол испитивања

Научни интегритет испитивања и вјеродостојност података добијених у испитивању битно зависе од Протокола. Опис плана испитивања треба да садржи:

6.4.1. Детаљан опис примарних и секундарних циљева испитивања.

6.4.2. Опис врсте/дизајна испитивања (нпр. двоструко-слијепо, успоредно, плацебо контролисано) и шематски дијаграм плана испитивања, поступака и фаза.

6.4.3. Опис мјера предузетих за избјегавање пристрасности, укључујући:

а) рандомизацију,

б) сљепоћу.

6.4.4. Опис терапије, дозе и дозног режима испитиваног производа. То укључује и опис дозних облика, паковања и означавања испитиваног производа.

6.4.5. Очекивано трајање учешћа испитаника у испитивању и опис и трајање свих периода испитивања, укључујући и период праћења (ако је предвиђен).

6.4.6. Опис критеријума за престанак или прекид испитивања за поједине испитанике, дијелове испитивања или цјелокупно испитивање.

6.4.7. Поступке за вођење евиденције о испитиваном производу, укључујући плацебо и компаративни лијек.

6.4.8. Опис чувања шифри за рандомизацију и поступака за њихово дешифрирање.

6.4.9. Опис свих података које треба директно унијети у тест листу испитаника (тј. без претходног писаног или електронског записа) и података који се сматрају оригиналним.

6.5. Избор и искључивање испитаника

6.5.1. Критеријуми за укључивање испитаника.

6.5.2. Критеријуми за искључивање испитаника.

6.5.3. Критеријуми за повлачење испитаника, односно завршетак терапије испитиваним производом и поступци којима се одређује следеће:

а) када и како се повлачи испитаник из испитивања/терапије испитиваним производом;

б) врсту потребних података и временски рок за њихово прикупљање;

ц) мијењају ли се ови испитаници другима и како;

д) праћење испитаника који се повуку из испитивања/терапије испитиваним производом.

6.6. Терапија испитаника

6.6.1. Планирана терапија, укључујући називе свих производа, дозе и режиме дозирања, начин примјене и терапијски период, укључујући период праћења испитаника за сваки испитивани производ и терапијску групу.

6.6.2. Дозвољена медикација, односно терапија (укључујући ургентну терапију) и она која није дозвољена прије, односно током испитивања.

6.6.3. Поступке за праћење придржавања плана испитивања од стране испитаника.

6.7. Процјена ефикасности

6.7.1. Утврђивање параметара ефикасности.

6.7.2. Методе и временски период за процјену, евидентирање и анализу параметара ефикасности.

6.8. Процјена безбједности

6.8.1. Утврђивање параметара безбједности.

6.8.2. Методе и временски период за процјену, евидентирање и анализу параметара безбједности.

6.8.3. Поступци евидентирања нежељених догађаја и придружених обољења, као и извјештавање о њима.

6.8.4. Начин и дужина периода праћења испитаника након нежељеног догађаја.

6.9. Статистички подаци

6.9.1. Опис статистичких метода које ће се примијенити, укључујући и вријеме за било коју планирану међуанализу.

6.9.2. Број планираних испитаника. У мултицентричним испитивањима треба навести планирани број испитаника за сваки центар спровођења испитивања. Разлог за избор одређене величине узорка (броја испитаника), укључујући утицај на значај испитивања и његову клиничку оправданост.

6.9.3. Степен значаја који ће се користити.

6.9.4. Критеријуми за завршетак испитивања.

6.9.5. Поступци за објашњење недостатака, неискоришћених или лажних података.

6.9.6. Поступци за извјештавање о одступањима од оригиналног статистичког плана (било које одступање од оригиналног статистичког плана треба описати и образложити у Протоколу и/или завршном извјештају).

6.9.7. Избор испитаника за укључивање у анализе (нпр. сви рандомизовани испитаници, испитаници који су добили испитивани лијек, погодни испитаници, процјениви испитаници).

6.10. Директан приступ оригиналним подацима/документима

Спонзор треба обезбиједити да се у Протоколу или другом писаном документу назначи да ће истраживач/установа дозволити мониторинг и одит, разматрање од стране Етичког одбора и инспекције од стране надлежних органа, тако што ће омогућити приступ оригиналним подацима/документима.

6.11. Обезбјеђење квалитета и контрола квалитета

6.12. Етички аспекти испитивања

Опис етичких разматрања везаних за клиничко испитивање.

6.13. Руковање подацима и чување документације

6.14. Финансирање и обезбјеђење

Начин финансирања и обезбјеђења треба да се наведе само уколико нису наведени у посебном уговору.

6.15. Политика објављивања

Договор о објављивању резултата испитивања треба да се наведе само уколико нису наведени у посебном уговору.

6.16. Додаци

(Напомена: С обзиром да су Протокол и извјештај о клиничком испитивању/студији врло блиски, додатне информације могу се наћи у "ICH"- овим Смјерницама за структуру и садржај извјештаја о клиничком испитивању.

7. БРОШУРА ЗА ИСТРАЖИВАЧА

7.1. Увод

Брошура за истраживача је збир клиничких и претклиничких података о испитиваном производу који су важни за његово испитивање на људима. Њена сврха је пружити истраживачима и другим лицима укљученим у испитивање информације које олакшавају разумијевање и поспјешују поштивање Протокола клиничког испитивања, разјаснити многе ставке протокола као што су дозе, режим дозирања, начин примјене и поступке за контролу безбједности испитивања. Брошура такође пружа увид у клиничку обраду испитаника током клиничког испитивања. Избјегавајући промоцију производа, информације треба приказати на сажет, једноставан, објективан и уравнотежен начин који клиничару или истраживачу омогућава пуно разумијевање и самостално доношење објективне оцјене исправности предложеног испитивања на основу процјене односа ризика и добити. Из тог разлога, уопштено, у изради Брошуре за истраживача треба да учествује медицински квалификовано лице, али садржај могу одобрити само медицински експерти из области на коју се подаци односе.

Ове Смјернице утврђују тек минимум информација које требају бити садржане у Брошури за истраживача и предлажу њен изглед. Очекује се да ће врста и обим доступних информација зависити од фазе развоја испитиваног производа. Ако се испитивани производ већ налази у промету и његове фармаколошке особине су опште познате докторима, није потребна обимна Брошура за испитивача. Уколико надлежни органи дозволе, одговарајућа замјена за Брошуру могу бити основни подаци о испитиваном производу и текст упутства за употребу лијека, под условом да обухватају важеће, обимне и детаљне податке о свим аспектима испитиваног производа који могу бити важни за истраживача. Уколико се испитује нова употреба испитиваног производа који има дозволу за промет (нпр. нова индикација), треба припремити Брошуру специфичну за ту нову примјену. Брошуру треба поново размотрити најмање једном годишње и по потреби ревидирати у складу са спонзорским писаним процедурама. Чешће контроле могу бити потребне зависно од фазе развоја и нових важних информација. Нове информације међутим могу бити толико важне да - држећи се Добре клиничке праксе - прије укључивања у ревидирану Брошуру треба да се размотре са истраживачима, Етичким одбором и/или надлежним органима.

Дужност спонзора је да истраживачима стави на располагање ажурирану Брошуру за истраживача, а истраживачи су одговорни за достављање ажуриране Брошуре Етичком одбору. У случају да испитивање

спонзорише истраживач, спонзор-истраживач треба утврдити да ли је могуће Брошуру добити од произвођача. Ако испитивани производ обезбјеђује спонзор-истраживач, тада је он дужан да обезбједи неопходне информације особљу које учествује у испитивању. У случајевима гдје није практично израдити службену Брошуру, спонзор-истраживач треба у замјену проширити уводни дио Протокола испитивања који садржи минимум актуелних података описаних у овим Смјерницама.

7.2. *Опште одредбе*

Брошура за истраживача треба да садржи:

7.2.1. Насловну страну

На насловној страни се треба навести име спонзора, испитиваног производа (тј. број истраживања, хемијски назив, генерички назив – ИНН, заштићено име ако постоји и ако је правно могуће) и датум издавања Брошуре. Наводи се и број до тада важеће Брошуре, датум и број издања које се замјењује. Примјер за насловну страну налази се у Додатку 1 (видјети 7.4.).

7.2.2. Изјаву о повјерљивости података

Спонзор може да укључи изјаву којом се од истраживача тражи да Брошуру сматра повјерљивим документом који може дати на увид и кориштење искључиво истраживачком тиму, односно Етичком одбору и надлежним тијелима.

7.3. *Садржај Брошуре за истраживача*

Брошура треба садржавати сљедећа поглавља, документована доступним подацима из литературе (референцама):

7.3.1. Садржај

Примјер садржаја налази се у Додатку 2 (видјети 7.5.).

7.3.2. Сажетак

Треба дати кратак сажетак (по могућности не дужи од двије странице) у коме су наведени најважнији доступни подаци о физичким, хемијским, фармацеутским, фармаколошким, токсиколошким, фармакокинетичким, метаболичким особинама и доступне клиничке податке релевантне за одређену фазу клиничког развоја испитиваног производа.

7.3.3. Увод

Укратко навести хемијски назив испитиваног производа (генерички назив – ИНН и заштићено име, ако постоји) све активне састојке, фармаколошку групу којој припада и очекиване индикације за профилаксу, лијечење и дијагнозу. Коначно, у уводу треба дефинисати општи приступ за оцјену испитиваног производа.

7.3.4. Физичко-хемијске и фармацеутске особине и формулација производа

Треба описати супстанце од којих се састоји испитивани производ (укључујући хемијске и/или структурне формуле) и кратки преглед главних физичких, хемијских и фармацеутских особина.

Да би се могле предузети одговарајуће мјере заштите током испитивања, потребно је навести формулације, укључујући ексципијенсе и образложити њихову примјену уколикоје то клинички значајно. Такође треба навести упутство за чување и руковање одређеним фармацеутским облицима.

Треба навести сваку структурну сличност са другим познатим препаратима.

7.3.5. Претклиничка испитивања

Резултате свих значајнијих претклиничких испитивања фармакологије, токсикологије, фармакокинетики и метаболизма испитиваног производа треба навести у сажетом облику. Сажетак треба садржавати методологију, резултате и разматрање о важности резултата за испитане повољне, односно евентуалне неповољне ефекте код људи.

Подаци могу да укључе и сљедеће:

- врсте експерименталних животиња;
- број и пол животиња у свакој групи;
- јединицу дозе (нпр. mg/kg);
- дозни интервал;
- начин примјене;
- дужину примјене;
- податке о системској расподјели;
- дужину периода праћења након терапије;
- резултате, укључујући сљедеће аспекте:
 - природу и учесталост фармаколошких и токсиколошких реакција;
 - озбиљност и интензитет фармаколошких и токсиколошких реакција;
 - вријеме њиховог почетка;
 - реверзибилност реакција;
 - трајање реакција;
 - однос дозе и реакције.

У циљу боље прегледности, пожељно је да се подаци прикажу табеларно.

У доље наведеним поглављима треба размотрити најважније резултате претклиничких испитивања, укључујући уочене ефекте при примјењеним дозама, важност за примјену код људи и остале аспекте који ће се проучавати на људима. Уколико је могуће, треба упоредити резултате примјене ефикасних и нетоксичних доза код исте врсте животиња (нпр. размотрити терапијски индекс). Треба размотрити важност свих података при планирању дозирања код људи. Увијек када је то могуће, дозирање треба заснивати на бази нивоа у крви/ткиву, а не на бази mg/kg.

(1) Претклиничка фармакологија

Треба дати сажетак фармаколошких аспеката испитиваног производа, те значајних метаболичких студија на животињама, гдје постоји. Овакав сажетак треба да обухвати испитивања у којима је оцијењено могуће терапијско дејство лијека (нпр. начин дјеловања, везивање за рецепторе и специфичност) и његова безбједност (нпр. посебна испитивања осталих фармаколошких дејстава осим терапијских).

(2) Фармакокинетика и метаболизам испитиваног производа код животиња

Треба дати сажетак фармакокинетики, биотрансформације и дистрибуције испитиваног производа код свих животиња на којима је спроведено претклиничко истраживање. При разматрању резултата треба узети у обзир ресорпцију и локалну и системску биорасположивост испитиваног производа и његових метаболита, као и њихову повезаност са фармаколошким и токсиколошким налазима добијеним из експеримената на животињским врстама.

(3) Токсикологија

У сажетку треба описати токсичне ефекте из значајних студија спроведених на различитим животињским врстама, и то да садржи сљедеће:

- појединачну дозу;
- поновљену дозу;
- канцерогеност;
- посебна испитивања (нпр. иритација и сензибилизација);
- репродуктивну токсикологију;
- генотоксичност (мутагеност).

7.3.6. Дјеловање код људи

Треба детаљно навести познате ефекте испитиваног производа код људи, укључујући податке о његовој фармакокинетички, метаболизму, фармакодинамици, односу дозе и ефекта, безбједности, дјелотворности и другим фармаколошким дјеловањима. Тамо гдје је то могуће треба дати сажетак свих завршених клиничких испитивања. Такође треба навести податке који се односе на примјену испитиваног производа изван клиничких испитивања, као што су искуства након стављања лијека у промет.

(1) Фармакокинетика и метаболизам испитиваног производа код људи

Уколико су доступни, треба у сажетак података о фармакокинетички испитиваног производа укључити сљедеће:

- фармакокинетичку (укључујући метаболизам и ресорпцију, везивање за протеине плазме, расподјелу и елиминацију);
- биорасположивост испитиваног производа (апсолутну и релативну, уколико је могуће) за различите дозне облике;
- популационе подгрупе (нпр. према полу, старости и оштећеној функцији органа);
- интеракције (нпр. интеракције лијекова, те утицај хране);
- остале фармакокинетичке податке (нпр. резултате испитивања спроведених у оквиру клиничких испитивања за различите популационе групе).

(2) Безбједност и ефикасност

Треба дати сажетак података о безбједности, фармакодинамици, дјелотворности (и метаболизму, уколико је потребно), као и информације о дозној зависности ефеката, добијених из ранијих испитивања код људи (здравих волонтера и/или болесника). Треба размотрити значење ових података. Тамо гдје је завршено више клиничких испитивања, прегледни сажетци добијених резултата о безбједности и дјелотворности према индикацијама или подгрупама могу дати јасан приказ података. Заједнички табеларни приказ нежељених реакција на испитивани производ (за све испитиване индикације) може бити врло значајан. Треба размотрити значајне разлике у нежељеним реакцијама према индикацијама и подгрупама испитаника.

Брошура за истраживача треба описати могуће ризике и нежељене реакције на лијек на основу ранијих искустава са испитиваним производом и сличним лијековима. Такође, треба навести упозорења и посебне мјере као саставни дио примјене испитиваног производа.

(3) Искуства након стављања испитиваног производа у промет

У Брошури треба навести земље у којима је испитивани производ добио дозволу за стављање у промет. Треба дати сажетак свих важних података добијених са тржишта (нпр. формулације, дозирање, путеви примјене,

нежељене реакције). У Брошури такође треба навести земље у којима испитивани производ није добио одобрење за стављање у промет или је повучен са тржишта, односно поништена му је регистрација.

7.3.7. Сажетак података и упутство за истраживача

Ово поглавље треба садржавати свеобухватно разматрање претклиничких и клиничких података и дати сажетак различитих аспеката испитиваног производа на основу података из различитих извора. Тиме се истраживачу даје најрелевантнија презентација доступних података и оцјена њиховог значења за будућа клиничка испитивања.

Када постоје, треба размотрити објављене извјештаје о сличним производима. То истраживачу може помоћи у предвиђању нежељених реакција на испитивани производ или друге проблеме у клиничком испитивању.

Циљ овог поглавља је да истраживачу пружи јасан увид у могуће ризике и нежељене реакције, у специфичне тестове, запажања и мјере опреза које могу бити потребне током клиничког испитивања. Увид се треба заснивати на доступним физичким, хемијским, фармацеутским, фармаколошким, токсиколошким и клиничким подацима о испитиваном производу. Истраживачу такође треба дати смјернице за препознавање и лијечење код предозирања и нежељених реакција на основу ранијих искустава код људи и фармакологији испитиваног производа.

7.4. ДОДАТАК 1:

Примјер за насловну страну Брошуре за истраживача:

Спонзор:

Производ:

Број испитивања:

Назив(и) производа: Хемијско име, (одобрено) генеричко име, заштићено име (по жељи спонзора):

Број издања брошуре:

Датум издавања брошуре:

Број претходне верзије брошуре:

Датум издавања претходне верзије брошуре:

7.5. ДОДАТАК 2:

Примјер за садржај Брошуре за истраживача:

Изјава о повјерљивости (по жељи)

Шема са потписима (по жељи)

Садржај

Сажетак

Увод

Физичко-хемијске и фармацеутске особине и формулација производа

Претклиничка испитивања

Претклиничка фармакологија

Фармакокинетика и метаболизам испитиваног производа код животиња

Токсикологија

Дјеловање код људи

Фармакокинетика и метаболизам испитиваног производа код људи

Безбједност и ефикасност

Искуства након стављања испитиваног производа у промет

Сажетак података и упутство за истраживача

Референце: 1) публикације

2) извјештаји

Референце, уколико постоје, треба да се сложе на крају сваког поглавља.

Прилози (ако их има).

8. ОСНОВНИ ДОКУМЕНТИ ЗА СПРОВОЂЕЊЕ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

8.1. Увод

Основни документи су они документи који појединачно или заједно омогућавају процјену спровођења испитивања и квалитета података добијених клиничким испитивањем. Ти документи служе као доказ да су се истраживач, спонзор и монитор придржавали норми добре клиничке праксе и свих важећих законских прописа.

Уз то, основни документи имају важну улогу. Правовремено попуњавање основних докумената код истраживача/установе и спонзора може значајно придонијети успјешном спровођењу испитивања од стране истраживача, спонзора и монитора.

Осим тога, управо су ти документи најчешћи предмет одита независних оцјењивача и инспекције одговарајућих надлежних органа као дијела поступка којим се потврђује валидност испитивања и квалитет прикупљених података.

У наставку се налазе листе основних докумената. Они су подијелени у три групе према фази испитивања у којој настају:

- 1) прије почетка испитивања,
- 2) за вријеме испитивања,
- 3) након завршетка или прекида испитивања.

Наведена је сврха сваког документа и мјесто гдје треба да се чува; код истраживача/установе, спонзора или код обје стране. На почетку испитивања треба успоставити главну архиву испитивања и код истраживача/установе и код спонзора.

Затварање истраживачког мјеста, односно завршетак клиничког испитивања могуће је тек када монитор прегледа сву документацију и код истраживача/установе и код спонзора и потврди да се сва неопходна документација чува на одговарајућим мјестима.

Сви документи наведени у овом Правилнику подложни су одиту од стране спонзора или инспекцији одговарајућих надлежних органа.

8.2. Прије почетка клиничког испитивања

У овој фази планирања испитивања потребно је припремити сљедеће документе који морају бити формиран прије службеног почетка испитивања.

Назив документа	Сврха	Истраживач/ Установа	Спонзор
8.2.1. БРОШУРА ЗА ИСТРАЖИВАЧА	Документовати да су истраживачу достављене релевантне научне информације о испитиваном производу	X	X
8.2.2. ПОТПИСАН ПРОТОКОЛ ИСПИТИВАЊА СА АМАНДМАНИМА И ПРИМЈЕРАК ТЕСТ ЛИСТЕ	Документовати да су се истраживач и спонзор усагласили око протокола/амандмана и тест листе	X	X
8.2.3. ИНФОРМАЦИЈЕ ИСПИТАНИЦИМА			
ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК (укључујући све одговарајуће превод)	Документовати информисани пристанак	X	X

ОСТАЛА ПИСАНА ОБАВЈЕШТЕЊА	Документовати да ће испитаник добити одговарајућа писана обавјештења на основу којих се може самостално одлучити на учешће у испитивању	X	X
ОГЛАС ЗА УКЉУЧИВАЊЕ ИСПИТАНИКА (ако је планирано оглашавање)	Документовати да је укључивање испитаника примјерено и без присиле	X	
8.2.4. ФИНАНСИЈСКИ АСПЕКТИ ИСПИТИВАЊА	Документовати финансијски уговор између истраживача/установе и спонзора	X	X
8.2.5. ИЗЈАВА О ОБЕЗБЈЕЂЕЊУ (гдје је потребна)	Документовати да ће бити обезбјеђена одштета испитанику за евентуалне повреде произишле из његовог учешћа у испитивању	X	X
8.2.6. ПОТПИСАНИ УГОВОРИ ИЗМЕЂУ УЧЕСНИКА ИСПИТИВАЊА, нпр.: истраживача/установе и спонзора	Документовати наведене уговоре		
истраживача/установе и уговорне истраживачке организације		X	X
спонзора и уговорне истраживачке организације		X (ако је потребно)	X
истраживача/установе и надлежних органа (гдје је то потребно)			X
8.2.7. ДАТИРАНО И ДОКУМЕНТОВАНО ОДОБРЕЊЕ/ПОЗИТИВНО МИШЉЕЊЕ ЕТИЧКОГ ОДБОРА О СЉЕДЕЋЕМ: протоколу и амандманима тест листи информисаном пристанку осталим писаним обавјештењима намијењеним испитаницима	Документовати да је испитивање размотрио Етички одбор и дао своје одобрење/позитивно мишљење. Идентификовати верзију, број и датум сваког документа	X	X
огласу за укључивање испитаника (ако је планирано оглашавање)			
накнадама за испитаника (ако су одређене)			
осталим одобреним документима			
8.2.8. САСТАВ ЕТИЧКОГ ОДБОРА	Документовати да је састав одбора у складу са Добром клиничком праксом	X	X (ако је потребно)
8.2.9. ДОЗВОЛА/ПРИЈАВА НАДЛЕЖНОГ ОРГАНА (гдје је потребно)	Документовати да је добијена дозвола/пријава од надлежног органа прије почетка испитивања, а у складу са важећим законским прописима	X (ако је потребно)	X (ако је потребно)
8.2.10. БИОГРАФИЈЕ И/ИЛИ ДРУГИ ДОКУМЕНТИ КОЈИ СВЈЕДОЧЕ О КВАЛИФИКАЦИЈАМА ИСТРАЖИВАЧА/ПОДИСТРАЖИВАЧА	Документовати квалификације и прикладност истраживача за спровођење испитивања	X	X

8.2.11. НОРМАЛНЕ ВРИЈЕДНОСТИ/РАСПОНИ ВРИЈЕДНОСТИ ЗА МЕДИЦИНСКЕ/ЛАБОРАТОРИЈСКЕ/ТЕХНИЧКЕ ПРОЦЕДУРЕ /ТЕСТОВЕ ИЗ ПРОТОКОЛА	Документовати нормалне вриједности/распоне вриједности тестова	X	X	Назив документа	Сврха	Истраживач/ Установа	Спонзор
8.2.12. МЕДИЦИНСКЕ/ЛАБОРАТОРИЈСКЕ/ТЕХНИЧКЕ ПРОЦЕДУРЕ/ТЕСТОВИ	Документовати адекватност одјела/лабораторија за спровођење предвиђених тестова и потврдити поузданост налаза	X (ако је потребно)	X	8.3.1. ИЗМЈЕНЕ И ДОПУНЕ БРОШУРЕ ЗА ИСТРАЖИВАЧА	Документовати да је истраживач правовремено обавијештен о најновијим подацима чим они буду доступни	X	X
сертификати или акредитација или утврђена контрола квалитета и/или екстерна контрола				8.3.2. СВЕ ИЗМЈЕНЕ И ДОПУНЕ:	Документовати измјене наведених докумената у испитивању	X	X
други облици валидације (гдје је то потребно)				протокола и амандмана			
8.2.13. УЗОРАК НАЈЕЛНИЦЕ КОЈИ СЕ СТАВЉА НА ИСПИТИВАНИ ПРОИЗВОД	Документовати поштивање важећих прописа о означавању и прикладности упутства за испитанике		X	тест листи			
8.2.14. УПУТСТВО ЗА РУКОВАЊЕ ИСПИТИВАНИМ ПРОИЗВОДОМ И МАТЕРИЈАЛИМА ЗА ИСПИТИВАЊЕ (ако није укључено у Протокол или Брошуру за истраживача)	Документовати упутство потребно за правилно чување, паковање, расподјелу, повлачење и уклањање испитиваног производа и материјала за испитивање	X	X	информисаног пристанка			
8.2.15. ЕВИДЕНЦИЈА О ТРАНСПОРТУ ИСПИТИВАНОГ ПРОИЗВОДА И МАТЕРИЈАЛА ЗА ИСПИТИВАЊЕ	Документовати датум слања, број серије и начин транспорта испитиваног производа и материјала за испитивање. Омогућава праћење серије производа, провјеру услова транспорта и евиденцију улаза и излаза	X	X	осталих писаних обавјештења намијењених испитаницима			
8.2.16. СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗЕ ИСПИТИВАНОГ ПРОИЗВОДА	Документовати идентитет, чистоћу и јачину испитиваног производа		X	огласа за укључивање испитаника (ако је планирано оглашавање)			
8.2.17. ПОСТУПЦИ ДЕШИФРИРАЊА У СЛИЈЕЛИМ ИСПИТИВАЊИМА	Документовати начин идентификовања испитиваног производа у хитном случају, без откривања сљепила за остале испитанике	X	X (по потреби и на другом мјесту)	измјенама и допунама протокола			
8.2.18. ГЛАВНИ РАНДОМИЗАЦИОНИ ЛИСТ	Документовати метод рандомизације		X (по потреби и на другом мјесту)	измјенама:			
8.2.19. ИЗВЈЕШТАЈ МОНИТОРА ПРИЈЕ ПОЧЕТКА ИСПИТИВАЊА	Документовати да је мјесто испитивања одговарајуће (може бити обједињено са 8.2.20.)		X	информисаног пристанка			
8.2.20. ИЗВЈЕШТАЈ МОНИТОРА НА ПОЧЕТКУ ИСПИТИВАЊА	Документовати да су процедуре у испитивању размотрене са истраживачем и његовим сарадницима (може бити обједињено са 8.2.19.)	X	X	осталих писаних обавјештења намијењених испитаницима			
				огласа за укључивање испитаника (ако је планирано оглашавање)			
				осталих одобрених докумената			
				извјештаја о праћењу испитивања (гдје је потребно)			
				8.3.4. ДОЗВОЛА/ПРИЈАВА НАДЛЕЖНОГ ОРГАНА, ГДЈЕ ЈЕ ПОТРЕБНО, ЗА:	Документовати усклађеност са важећим законским прописима	X (ако је потребно)	X
				измјене и допуне протокола и других докумената			
				8.3.5. БИОГРАФИЈЕ НОВИХ ИСТРАЖИВАЧА/ПОД-ИСТРАЖИВАЧА	(видјети 8.2.10.)	X	X
				8.3.6. ДОПУНЕ НОРМАЛНИХ ВРИЈЕДНОСТИ/РАСПОНА ВРИЈЕДНОСТИ ЗА МЕДИЦИНСКЕ/ЛАБОРАТОРИЈСКЕ/ТЕХНИЧКЕ ПРОЦЕДУРЕ/ТЕСТОВЕ ПРЕДВИЂЕНЕ ПРОТОКОЛОМ	Документовати да се нормалне вриједности и њихови распони ревидирају за вријеме испитивања (видјети 8.2.11.)	X	X
				8.3.7. ДОПУНЕ МЕДИЦИНСКИХ/ЛАБОРАТОРИЈСКИХ/ТЕХНИЧКИХ ПРОЦЕДУРА/ТЕСТОВА	Документовати адекватност тестова за вријеме трајања испитивања (видјети 8.2.12.)	X (ако је потребно)	X
				сертификати или акредитације или утврђена контрола квалитета и/или екстерна контрола или друге валидације (гдје је то потребно)			
				8.3.8. ДОКУМЕНТАЦИЈА О ТРАНСПОРТУ	(видјети 8.2.15.)	X	X

8.3. За вријеме испитивања

Уз горе наведене документе, у сљедећој табели приказани су документи који треба да се формирају током клиничког испитивања као доказ да су сви нови подаци документовани и приказани.

ИСПИТИВАНОГ ПРОИЗВОДА И МАТЕРИЈАЛА ЗА ИСПИТИВАЊЕ			
8.3.9. СЕРТИФИКАТИ АНАЛИЗЕ НОВИХ СЕРИЈА ИСПИТИВАНОГ ПРОИЗВОДА	(видјети 8.2.16.)		X
8.3.10. ИЗВЈЕШТАЈИ О ПОСЈЕТИ МОНИТОРА	Документовати посјете и налазе монитора у центру спровођења испитивања		X
8.3.11. ОСТАЛА КОМУНИКАЦИЈА СА ЦЕНТРОМ СПРОВОЂЕЊА ИСПИТИВАЊА	Документовати уговоре и важне расправе везане за администрацију, кршење одредби протокола, спровођење испитивања, извјештавање о нежељеним догађајима	X	X
писма/дописи			
биљешке са састанака			
биљешке телефонских разговора			
8.3.12. ПОТПИСАНИ ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНЦИ	Документовати да је испитаник дао свој пристанак у складу са Добром клиничком праксом и Протоколом прије његовог укључивања у испитивање. Уз то документовати допуштење за директан приступ подацима (видјети 8.2.3.)	X	
8.3.13. ИЗВОРНИ ДОКУМЕНТИ	Документовати постојање испитаника и доказати интегритет прикупљених података из испитивања, укључујући изворне документе везане за испитивање, лијечење и историју болести	X	
8.3.14. ИСПУЊЕНЕ, ПОТПИСАНЕ И ДАТИРАНЕ ТЕСТ ЛИСТЕ	Документовати да је истраживач или овлашћени члан истраживачког тима потврдио податке у тест листи	X (копија)	X (оригинал)
8.3.15. ДОКУМЕНТАЦИЈА О ИЗМЈЕНАМА ТЕСТ ЛИСТИ	Документовати све измјене/допуне, односно исправке тест листа након уноса почетних података, као и да су потписане и датиране	X (копија)	X (оригинал)
8.3.16. ОБАВЈЕШТЕЊЕ О ОЗБИЉНИМ НЕЖЕЉЕНИМ ДОГАЂАЈИМА И ПРИПАДАЈУЋИ ИЗВЈЕШТАЈИ КОЈЕ ИСТРАЖИВАЧ ДОСТАВЉА СПОНЗОРУ	Документовати обавјештење истраживача спонзору о озбиљним нежељеним догађајима и припадајући извјештаји у складу са 4.11.	X	X
8.3.17. ОБАВЈЕШТЕЊЕ СПОНЗОРА/ИСТРАЖИВАЧА О НЕОЧЕКИВАНИМ ОЗБИЉНИМ НЕЖЕЉЕНИМ ДЕЙСТВИМА И ДРУГИМ ПОДАЦИМА О БЕЗБЈЕДНОСТИ ЛИЈЕКА КОЈЕ СЕ ДОСТАВЉА НАДЛЕЖНИМ ОРГАНИМА	Документовати обавјештење спонзора/истраживача надлежним органима, односно Етичком одбору о неочекиваним озбиљним нежељеним дејствима и другим подацима о безбједности лијека у складу са 5.17. и 4.11.1. и другим информацијама везаним за безбједност у складу	X (ако је потребно)	X

8.3.18. ОБАВЈЕШТЕЊЕ СПОНЗОРА ИСТРАЖИВАЧУ О БЕЗБЈЕДНОСТИ	Документовати обавјештења о безбједности које спонзор доставља истраживачу у складу са 5.16.2.	X	X
8.3.19. ПЕРИОДИЧНИ ИЛИ ГОДИШЊИ ИЗВЈЕШТАЈИ ЕТИЧКОМ ОДБОРУ И НАДЛЕЖНИМ ОРГАНИМА	Периодични или годишњи извјештаји Етичком одбору у складу са 4.10. и надлежним органима у складу са 5.17.3.	X	X (ако је потребно)
8.3.20. ЕВИДЕНЦИЈА ИЗБОРА ИСПИТАНИКА	Документовати идентитет испитаника који су изабрани за скрининг прије почетка испитивања	X	X (ако је потребно)
8.3.21. ЛИСТА ЗА ИДЕНТИФИКАЦИЈУ ИСПИТАНИКА	Документовати да истраживач/установа чува повјерљиву листу имена свих испитаника са додијељеним бројем под којим су укључени у испитивање и да омогућава истраживачу/установи да утврди идентитет сваког испитаника	X	
8.3.22. ЕВИДЕНЦИЈА ИСПИТАНИКА УКЉУЧЕНИХ У ИСПИТИВАЊЕ	Документовати хронолошки улазак испитаника у испитивање према њиховом додијељеном броју	X	
8.3.23. ЕВИДЕНЦИЈА УЛАЗА И ИЗЛАЗА ИСПИТИВАНОГ ПРОИЗВОДА У ЦЕНТРУ ИСПИТИВАЊА	Документовати да се испитивани производ користи у складу са Протоколом	X	X
8.3.24. ЛИСТА СА ПОТПИСИМА	Документовати потписе и иницијале свих лица овлашћених да уносе податке и/или исправке у тест листе	X	X
8.3.25. ЕВИДЕНЦИЈА САЧУВАНОГ БИОЛОШКОГ МАТЕРИЈАЛА ИСПИТАНИКА	Документовати мјесто чувања и идентификацију чувања биолошког материјала у случају да треба поновити анализе	X	X

8.4. Након завршетка или прекида испитивања

Након завршетка или прекида испитивања сва документација наведена у одјелицима 8.2. и 8.3. треба да се чува, као и сљедећи документи:

Назив документа	Сврха	Истражи-вач/ Установа	Спон-зор
8.4.1. ЕВИДЕНЦИЈА УЛАЗА И ИЗЛАЗА ИСПИТИВАНОГ ПРОИЗВОДА У ЦЕНТРУ ИСПИТИВАЊА	Документовати да се испитивани производ користио у складу са Протоколом и коначну евиденцију улаза и излаза испитиваног производа: колико је достављено на мјесто спровођења испитивања, колико подијељено испитаницима, колико враћено од	X	X

	испитаника, колико враћено спонзору		
8.4.2. ДОКУМЕНТАЦИЈА О УНИШТЕЊУ ИСПИТИВАНОГ ПРОИЗВОДА	Документовати уништење неупотријебљених испитиваних производа у центру испитивања или у организацији спонзора	X (ако је уништено на мјесту спровођења испитивања)	X
8.4.3. ЛИСТА СА ИДЕНТИФИКАЦИОНИМ ШИФРАМА ИСПИТНИКА	Омогућити идентификацију свих испитаника који су учествовали у испитивању за потребе њиховог праћења. Листу је потребно чувати у тајности у договореном временском периоду	X	
8.4.4. ПОТВРДА О ОДИТУ (гдје је доступна)	Документовати да је одит изведен		X
8.4.5. КОНАЧНИ ИЗВЈЕШТАЈ МОНИТОРА О ЗАВРШЕТКУ ИСПИТИВАЊА	Документовати да су све активности у испитивању завршене, а да се копије основних докумената чувају у одговарајућим списима		X
8.4.6. ТЕРАПИЈСКЕ ГРУПЕ И ДОКУМЕНТАЦИЈА О ДЕШИФРИРАЊУ	Враћа се спонзору ради документовања евентуалних поступака дешифрирања		X
8.4.7. ЗАВРШНИ ИЗВЈЕШТАЈ ИСТРАЖИВАЧА УПУЋЕН ЕТИЧКОМ ОДБОРУ И/ИЛИ НАДЛЕЖНИМ ОРГАНИМА	Документовати завршетак испитивања	X	
8.4.8. ЗАВРШНИ ИЗВЈЕШТАЈ О КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ	Документовати резултате и интерпретацију испитивања	X (ако је потребно)	X

9. ОБЈАВА

Ове Смјернице ступају на снагу даном доношења и објављују се у "Службеном гласнику БиХ".

Председавајући
Стручног савјета
Прим. мр ph.
Иван Прлић, с. р.

Broj 10-07.2-1174-1/12
27. фебруара 2012. године

Na osnovu člana 47. stav (3) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima Bosne i Hercegovine ("Službeni glasnik BiH", broj 58/08), Stručno vijeće Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, na 13. sjednici održanoj 17.11.2011. godine, na prijedlog direktora Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, donosi

SMJERNICE DOBRE KLINIČKE PRAKSE U KLINIČKOM ISPITIVANJU

UVOD

Dobra klinička praksa (engl. *good clinical practice, GCP*) predstavlja međunarodne etičke i znanstvene standarde kvalitete planiranja, provođenja, praćenja i izvještavanja o

ispitivanjima koja se izvode na ljudima. Postupanje po ovim standardima pruža uvjerenje javnosti da su prava, sigurnost i dobrobit ispitanika zaštićeni i u skladu sa načelima proisteklim iz Helsinške deklaracije, kao i da su podaci dobiveni kliničkim ispitivanjem vjerodostojni.

Cilj ovih Smjernica za Dobru kliničku praksu je da osiguraju jedinstven standard za Evropsku uniju (EU), Japan i Sjedinjene Američke Države kako bi se olakšalo međusobno prihvatanje kliničkih podataka od strane nadležnih tijela tih zemalja.

Smjernice su izrađene uzimajući u obzir važeća načela dobre kliničke prakse Evropske unije, Japana i Sjedinjenih Američkih Država, ali i Australije, Kanade, nordijskih zemalja i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Ove Smjernice treba slijediti pri analizi podataka o kliničkom ispitivanju u toku podnošenja zahtjeva nadležnim tijelima.

Načela utvrđena ovim Smjernicama mogu se primijeniti i u drugim kliničkim ispitivanjima koja mogu uticati na sigurnost i dobrobit ispitanika.

1. DEFINICIJE

1.1. Neželjena reakcija na lijek

Svaka štetna i nenamjerno izazvana reakcija na lijek koja se može pojaviti pri terapijskoj dozi, odnosno pri primjeni uobičajene doze u profilaktičke, dijagnostičke ili terapijske svrhe, ili za modifikaciju fizioloških funkcija (vidjeti "ICH"-ove Smjernice za upravljanje podacima o kliničkoj sigurnosti: Definicije i norme za hitno izvještavanje).

Izraz "reakcija na lijek" znači da je postoji uzročno-posljedična veza između lijeka i neželjenog djelovanja makar kao mogućnost, tj. da se ona ne može isključiti.

1.2. Neželjeni događaj

Svaki neželjeni medicinski događaj u kliničkom ispitivanju kod bolesnika ili ispitanika koji je primio farmaceutski proizvod i za koji uzročno-posljedična veza sa primjenom proizvoda ne mora da bude dokazana. Neželjeni događaj predstavlja bilo koji nepovoljni i neželjeni znak (uključujući i odstupanje u laboratorijskim nalazima), simptom ili bolest vremenski povezanu sa primjenom (ispitivanog) proizvoda, bez obzira je li on tome uzrok ili nije (vidjeti "ICH"-ove Smjernice za upravljanje podacima o kliničkoj sigurnosti: Definicije i norme za hitno izvještavanje).

1.3. Izmjene i dopune Protokola

Dokument o izmjenama i dopunama Protokola ili formalno objašnjenje Protokola.

1.4. Važeći zakonski propis(i)

Zakon(i) i propis(i) koji se odnose na provođenje kliničkih ispitivanja lijekova/medicinskih proizvoda.

1.5. Odobrenje (odnosi se na Etički odbor)

Positivna odluka Etičkog odbora o kliničkom ispitivanju da se može provoditi u centru ispitivanja u skladu sa odredbama ovog odbora, ustanove, Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

1.6. Odit

Sistemska i neovisna provjera aktivnosti i dokumenata kliničkog ispitivanja radi utvrđivanja da li je ispitivanje provedeno, podaci uneseni i analizirani i da li je o njima izvještavano u skladu sa Protokolom, standardnim operativnim postupcima (SOP) spoznora, Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

1.7. Potvrda o izvršenom oditu

Izjava kojom se potvrđuje da je obavljen odit.