

Na osnovu člana 56. stav (4) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima Bosne i Hercegovine („Službeni glasnik BiH“, br. 58/08), ministar civilnih poslova Bosne i Hercegovine, na prijedlog Stručnog vijeća Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine,  
d o n o s i

## P R A V I L N I K O KLINIČKIM STUDIJAMA LIJEKA

### POGLAVLJE I - OPŠTE ODREDBE

#### Član 1. (Područje primjene)

(1) Ovaj Pravilnik se primjenjuje na sve kliničke studije lijekova koja se provode u Bosni i Hercegovini.

(2) Ovim Pravilnikom uređuje se:

a) postupak, uslovi i potrebna dokumentacija za davanje dozvole za kliničko ispitivanje lijeka

b) postupak, uslovi i potrebna dokumentacija za prijavu neintervencijskih studija lijeka

(3) Ovim Pravilnikom uređuju se i prava i obaveze učesnika u postupku kliničkog ispitivanja lijeka, kao i vođenje dokumentacije u postupku kliničkog ispitivanja lijekova u Bosni i Hercegovini.

#### Član 2. (Definicije)

(1) Za potrebe ovog Pravilnika primjenjuju se definicije pojmova: „lijeak“, „radiofarmaceutik“, „nuspojava“, „ozbiljna nuspojava“, „unutrašnje pakovanje“ i „vanjsko pakovanje“ kako su propisane u Zakonu o lijekovima i medicinskim sredstvima BiH („Službeni glasnik BiH“, broj 58/08 – u daljem tekstu: Zakon).

(2) Za potrebe ovog Pravilnika primjenjuju se i sljedeće definicije:

a) „klinička studija“ je svako istraživanje u vezi s ljudima namijenjeno:

1. otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških ili drugih farmakodinamičkih učinaka jednog ili više lijekova;

2. utvrđivanju bilo kakvih nuspojava na jedan ili više lijekova; ili

3. proučavanju apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja jednog lijeka ili više njih;  
s ciljem utvrđivanja sigurnosti i učinkovitosti tih lijekova;

b) „kliničko ispitivanje“ je klinička studija koja ispunjava bilo koji od sljedećih uslova:

1. o raspoređivanju ispitanika u određeni terapijski protokol odlučuje se unaprijed i nije obuhvaćeno uobičajenom kliničkom praksom;

2. odluka o propisivanju ispitivanih lijekova donosi se zajedno s odlukom o uključivanju ispitanika u kliničku studiju;

3. dijagnostički postupci ili postupci praćenja uz uobičajenu kliničku praksu primjenjuju se na ispitanike;

c) „kliničko ispitivanje niskog rizika” je kliničko ispitivanje koje ispunjava sve slijedeće uslove kumulativno:

1. ispitivani lijekovi, isključujući placebo, su odobreni;

2. prema planu kliničkog ispitivanja:

1) ispitivani lijekovi koriste se u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet;

2) upotreba ispitivanih lijekova temelji se na dokazima i podupiru je objavljeni znanstveni dokazi o sigurnosti i djelotvornosti tih ispitivanih lijekova;

3. dodatni dijagnostički postupci ili postupci praćenja predstavljaju samo minimalni dodatni rizik ili teret za sigurnost ispitanika u usporedbi s uobičajenom kliničkom praksom;

d) „neintervencijska studija” je klinička studija koja nije kliničko ispitivanje;

e) „ispitivani lijek” znači lijek koji se u kliničkom ispitivanju ispituje ili upotrebljava kao referenca, uključujući i kao placebo;

f) „uobičajena klinička praksa” je način liječenja koji se obično slijedi prilikom liječenja, prevencije ili dijagnoze bolesti ili poremećaja;

g) „ispitivani lijek za naprednu terapiju” je ispitivani lijek koji je lijek za naprednu terapiju;

h) „dodatni lijek” je lijek koji se koristi za potrebe kliničkog ispitivanja kako je opisano u planu kliničkog ispitivanja, ali ne kao ispitivani lijek;

i) „odobreni ispitivani lijek” je lijek koji ima dozvolu za stavljanje u promet u BiH, a koji se upotrebljava kao ispitivani lijek;

j) „odobreni dodatni lijek” je lijek koji ima dozvolu za stavljanje u promet u BiH, a koji se upotrebljava kao dodatni lijek;

k) „etički odbor” je nezavisno, savjetodavno tijelo, čija je dužnost da da ocjenu o opravdanosti kliničkog ispitivanja, kao i mogućnosti sprovođenja kliničkog ispitivanja prema principima Dobre kliničke prakse, a sve to radi osiguranja i zaštite prava, bezbjednosti i dobrobiti ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje, uzimajući u obzir stajališta pacijenata ili udruga pacijenata.

l) „značajna izmjena” je svaka izmjena u vezi s bilo kojim aspektom kliničkog ispitivanja do koje dođe nakon izdavanja dozvole za kliničko ispitivanje a koja bi vjerojatno mogla imati znatni učinak na sigurnost ili prava ispitanika ili na pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem;

m) „naručilac ispitivanja” je pojedinac, društvo, ustanova ili organizacija koja je odgovorna za pokretanje, vođenje i finansiranje kliničkog ispitivanja;

n) „istraživač” je pojedinac koji je odgovoran za provođenje kliničkog ispitivanja na istraživačkom mjestu;

- o) „glavni istraživač” je istraživač odgovoran za vođenje tima istraživača koji provodi kliničko ispitivanje na jednom istraživačkom mjestu;
- p) „ispitanik” je pojedinac koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju, bilo da prima ispitivani lijek ili kao član kontrolne skupine;
- r) „maloljetnik” je ispitanik koji je u skladu sa zakonom mlađi od dobi potrebne za pravnu sposobnost za davanje informiranog pristanka;
- s) „onesposobljeni ispitanik” je ispitanik koji je, iz drugih razloga, a ne dobi potrebne za pravnu sposobnost za davanje informiranog pristanka, nesposoban dati informirani pristanak u skladu sa zakonima Bosne i Hercegovine;
- t) „zakonito imenovani zastupnik” je fizička ili pravna osoba, organ vlasti ili ustanova koja u skladu s nacionalnim zakonom ima ovlaštenje dati informirani pristanak u ime ispitanika koji je onesposobljen ispitanik ili maloljetnik;
- u) „informirani pristanak” je postupak kojim ispitanik slobodno i dobrovoljno izražava svoju spremnost da sudjeluje u određenom kliničkom ispitivanju nakon što je propisno obaviješten o svim aspektima kliničkog ispitivanja koji su važni za njegovu odluku o sudjelovanju, ili, u slučaju maloljetnika i onesposobljenih ispitanika, odobrenje ili saglasnost zakonito imenovanog zastupnika da ih se uključi u kliničko ispitivanje;
- v) „plan kliničkog ispitivanja” je dokument u kojem su opisani ciljevi, plan, metodologija, statistička razmatranja i organizacija kliničkog ispitivanja. Terminom „plan kliničkog ispitivanja” obuhvaćene su sve naknadne verzije plana i izmjene plana kliničkog ispitivanja.
- z) „upute za istraživača” je zbirka kliničkih i nekliničkih podataka o ispitivanom lijeku ili proizvodu koji su relevantni za istraživanje lijeka ili lijekova na ljudima;
- aa) „proizvodnja” je cjelokupna i djelomična proizvodnja, kao i razni postupci raspodjele, pakiranja i označavanja (uključujući maskiranje);
- bb) „početak kliničkog ispitivanja” je prvi čin pronalaženja potencijalnog ispitanika za određeno kliničko ispitivanje, osim ako planom kliničkog ispitivanja nije određeno drugačije;
- cc) „završetak kliničkog ispitivanja” je zadnji posjet zadnjeg ispitanika, ili u kasnijem trenutku, kako je određeno planom kliničkog ispitivanja;
- dd) „prijevremeni završetak kliničkog ispitivanja” je prijevremeni završetak kliničkog ispitivanja uzrokovan bilo čime prije nego što se ispune uvjeti utvrđeni u planu kliničkog ispitivanja;
- ee) „privremena obustava kliničkog ispitivanja” je nepredviđeni prekid u provođenju kliničkog ispitivanja koji izvršava naručitelj ispitivanja s namjerom njegova ponovnog pokretanja;

ff) „suspenzija kliničkog ispitivanja” je prekid provođenja kliničkog ispitivanja koji izvršava Agencija;

gg) „dobra klinička praksa” je međunarodni etički i znanstveni sistem kvaliteta planiranja, izvođenja, zapisivanja, nadzora i izvještavanja o kliničkom ispitivanju na ljudima, koji omogućava vjerodostojnost podataka dobivenih prilikom ispitivanja te zaštitu prava i sigurnosti ispitanika koji je u skladu sa Helsinškom deklaracijom o zaštiti prava pacijenata (u daljnjem tekstu: Helsinška deklaracija).

hh) „inspekcija” je provođenje službene revizije dokumenata, prostora, evidencije, mehanizama za osiguranje kvalitete i svih ostalih resursa za koje Agencija smatra da su povezani s kliničkim ispitivanjem i koji se mogu nalaziti na istraživačkom mjestu, u prostorima naručitelja kliničkog ispitivanja i/ili ugovorne istraživačke organizacije ili u drugim ustanovama gdje nadležno tijelo smatra da se treba provesti inspekcija, a koju izvršava nadležno tijelo;

ii) „štetni događaj” je svaka nepoželjna medicinska pojava kod ispitanika kojem je dat lijek, a koja nije nužno u uzročnoj vezi s ovim liječenjem;

jj) „ozbiljni štetni događaj” je svaka nepoželjna medicinska pojava koja pri bilo kojoj dozi dovodi do potrebe za bolničkim liječenjem ili produljenjem postojećeg bolničkog liječenja, uzrokuje trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirodenu anomaliju ili manu od rođenja, opasna je po život ili izaziva smrt;

kk) „neočekivana ozbiljna nuspojava” je ozbiljna nuspojava čija priroda, ozbiljnost ili ishod nije u skladu s referentnim sigurnosnim informacijama;

ll) „izvještaj o završenom kliničkom ispitivanju” je detaljan opis ispitivanja nakon njegovog završetka i obuhvata opis metodologije ispitivanja, način statističke obrade podataka, opis ispitanika, prikaz i evaluaciju rezultata statističke analize, te kritičku, etičku, statističku i kliničku ocjenu čitavog ispitivanja;

mm) “izvještaj o kliničkom ispitivanju” je pisani izvještaj o toku kliničkog ispitivanja bilo kojeg terapijskog, profilaktičkog ili dijagnostičkog proizvoda, a koji obuhvata kliničku i statističku obradu podataka, prikaze, analize i zaključke;

nn) “jednostruko ili dvostruko slijepo ispitivanje” je takvo kliničko ispitivanje da ispitanik ne zna šta prima (jednostruko slijepo ispitivanje), odnosno, da ni ispitanik, ni istraživač, ni nadležni posmatrač ne znaju šta je ko primio (dvostruko slijepo ispitivanje);

oo) “multicentrično kliničko ispitivanje” je kliničko ispitivanje koje se sprovodi prema jedinstvenom protokolu kliničkog ispitivanja u više centara, vođeno od strane više istraživača, pri čemu centri gdje se ispitivanja sprovode mogu biti locirani u jednoj ili više država;

pp) “dobra laboratorijska praksa (Good Laboratory Practice – GLP)” je sistem smjernica za osiguranje kvaliteta koji osigurava organizacione procese i uslove u kojima se pretklinička laboratorijska ispitivanja planiraju, izvode, nadziru i zapisuju (protokol) i o njima izvještava;

rr) “ICH smjernice” su smjernice Internacionalne Konferencije za Harmonizaciju dobre kliničke prakse;

ss) “sertifikat o dobroj kliničkoj praksi” je dokument kojim se potvrđuje znanje iz oblasti Dobre kliničke prakse prema ICH smjernicama;

tt) “ugovorna istraživačka organizacija (u daljem tekstu: CRO – Contract Research Organisation)” je pravno ili fizičko lice koje sklapa ugovor sa sponzorom kliničkog ispitivanja, na osnovu kojeg od sponzora preuzima sva ili dio ovlaštenja u kliničkom ispitivanju.

uu) “monitor (nadležni posmatrač)” je lice iz tima naručioca ispitivanja koje obavlja nadzor tokom kliničkog ispitivanja i osigurava da se ono sprovodi, dokumentuje i bilježi u skladu sa protokolom ispitivanja, standardnim operativnim postupcima, smjernicama dobre kliničke prakse i važećim propisima;

vv) “oditor” je osoba koja u ime naručioca ispitivanja nezavisno ocjenjuje koliko su sve aktivnosti koje su povezane sa kliničkim ispitivanjem lijeka usklađene sa protokolom, standardnim operativnim procedurama, smjernicama dobre kliničke prakse i važećim propisima;

zz) “nadzor nad podacima i postupcima” je sistemsko ispitivanje koje sprovodi (u pravilu na slučajno odabranom uzorku podataka) osposobljeno lice (zdravstveni radnik visoke stručne spreme: doktor, farmaceut, stomatolog) koje direktno ne učestvuje u ispitivanju, sa ciljem utvrđivanja da li se predmetno kliničko ispitivanje sprovodi prema odobrenom planu ispitivanja, saglasno standardnim operativnim postupcima i Dobroj kliničkoj praksi

aaa) “institucija u kojoj se vrši kliničko ispitivanje” je ustanova koju predlaže naručilac kliničkog ispitivanja i koja ispunjava zahtjeve kliničkog ispitivanja u vezi sa kadrom, opremom i prostorom;

bbb) “randomizacija” je proces uključivanja ispitanika u terapijsku ili kontrolnu grupu, primjenom metoda slučajnog izbora, a u cilju smanjenja pristrasnosti;

ccc) “vulnerabilna grupa” je grupa pojedinaca na čiju spremnost da učestvuju u kliničkom ispitivanju mogu neosnovano uticati očekivanja, opravdana ili ne, da će im učestvovanje donijeti određene pogodnosti, odnosno da će u suprotnom biti izvrgnuti prijetnjama starijih ili nadređenih osoba u slučaju da odbiju učešće;

ddd) “dosje ispitivanog lijeka (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD)” je dokumentacija koja sadrži podatke o kvalitetu ispitivanog i komparativnog lijeka, pretklinička i klinička ispitivanja, odnosno koja sadrži rezultate ispitivanja koji su dovoljno detaljno i objektivno opisani da omoguće objektivnu procjenu odnosa koristi i rizika;

eee) “farmakogenomika” je grana farmakologije koja se bavi ispitivanjem uticaja genoma na dejstvo lijekova kod pacijenata, u cilju istraživanja korelacija između ekspresije gena ili polimorfizma pojedinih nukleotida i efikasnosti ili toksičnosti lijeka;

fff) “farmakogenetika” je grana farmakogenomike koja se bavi ispitivanjem interakcija između pojedinačnih gena i lijekova i time omogućava individualizaciju medikamentozne terapije;

ggg) “nekomercijalna studija (akademska studija)” je klinička studija lijeka koju sprovodi naučno istraživačka ustanova i u kojem ne učestvuje farmaceutska industrija. Ova studija se vrši sa lijekom koji ima dozvolu za promet;

(3) Ispitanik koji je obuhvaćen definicijama „maloljetnik” i „onesposobljeni ispitanik” za potrebe ovog Pravilnika smatra se onesposobljenim ispitanikom.

### Član 3. (Osnovno načelo)

Kliničko ispitivanje lijeka može se provesti samo ako:

- a) su prava, sigurnost, dostojanstvo i dobrobit ispitanika zaštićeni te imaju prevagu nad svim drugim interesima;
- b) je osmišljeno da stvara pouzdane i konzistentne podatke.

## POGLAVLJE II – Postupak odobravanja kliničkog ispitivanja

### Član 4. (Podnošenje zahtjeva za odobravanje kliničkog ispitivanja)

(1) Za dobivanje dozvole za kliničko ispitivanje naručitelj ispitivanja podnosi dokumentaciju iz Priloga I u vezi sa zahtjevom Agenciji preko portala iz člana 71. (u daljem tekstu: portal Agencije).

(2) U roku od deset dana od podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom za kliničko ispitivanje, Agencija potvrđuje zahtjev i obavještava naručitelja ispitivanja putem portala Agencije o slijedećem:

- a) Da li je kliničko ispitivanje za koje je predan zahtjev obuhvaćeno područjem primjene ovog Pravilnika;
- b) Da li je dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna u skladu s Prilogom I.

(3) Ako Agencija ne obavijesti naručitelja u roku iz stava (2) ovog člana, smatra se da kliničko ispitivanje za koje je podnesen zahtjev spada u područje primjene ovog Pravilnika i dokumentacija u vezi sa zahtjevom se smatra potpunom.

(4) Ako Agencija smatra da dokumentacija u vezi sa zahtjevom nije potpuna ili da kliničko ispitivanje za koje je predan zahtjev ne spada u područje primjene ovog Pravilnika, ona o tome obavještava naručitelja ispitivanja putem portala Agencije, te naručitelju ispitivanja daje rok od najviše deset dana da podnese primjedbe na zahtjev za dopunu, ili dopuni dokumentaciju u vezi sa zahtjevom putem portala Agencije.

(5) U roku od pet dana od primitka primjedbi ili upotpunjene dokumentacije u vezi sa zahtjevom Agencija obavještava naručitelja ispitivanja o tome poštuje li zahtjev uvjete navedene u stavu (2) tačka a) i b).

(6) Ako naručitelj ispitivanja nije dao primjedbe niti upotpunio dokumentaciju u vezi sa zahtjevom u roku iz stava (5), smatra se da je zahtjev nepotpun i ne ide u proceduru daljeg ocjenjivanja.

(7) U svrhu ovog dijela, datum na koji naručitelj ispitivanja dobiva obavijest u skladu sa stavom (2) ili (5) smatra se datumom potvrđivanja podnošenja zahtjeva. Ako naručitelj ispitivanja ne dobije nikakvu obavijest, datumom potvrđivanja smatra se posljednji dan rokova iz stavova (2) odnosno (5).

#### Član 5. (Ocjena dokumentacije)

U postupku davanja dozvole kliničkog ispitivanja lijeka Agencija ocjenjuje potpun zahtjev i pribavlja mišljenje Komisije za klinička ispitivanja Agencije (u daljem tekstu: Komisija) u pogledu sljedećih aspekata:

a) Da li je kliničko ispitivanje kliničko ispitivanje s malom intervencijom, ako tako tvrdi naručitelj ispitivanja;

b) usklađenost s Poglavljem VI u odnosu na sljedeće:

1. očekivanu terapeutsku korist i korist za javno zdravlje, uzimajući u obzir sve navedeno u Protokolu kliničkog ispitivanja u odnosu na:

1) karakteristike ispitivanih lijekova i znanje o njima,

2) važnost kliničkog ispitivanja, uključujući predstavljaju li skupine ispitanika koje sudjeluju u kliničkom ispitivanju populaciju koja se treba liječiti, ili ako nije tako, objašnjenje i obrazloženje dano u skladu sa članom 16. tačkom cc) Priloga I ovom Pravilniku, kao i trenutačno stanje znanstvenih spoznaja,

3) pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, uzimajući u obzir statističke pristupe, plan kliničkog ispitivanja i metodologiju, uključujući veličinu uzorka i postupak slučajnog odabira, lijek usporedbe i krajnje pokazatelje;

c) rizike i smetnje za ispitanika uzimajući u obzir sve navedeno:

1. karakteristike ispitivanih lijekova i dodatnih lijekova te znanje o njima,

2. karakteristike intervencije u usporedbi s uobičajenom kliničkom praksom,

3. sigurnosne mjere, uključujući odredbe za mjere za minimizaciju rizika, praćenje, izvještavanje o sigurnosti i sigurnosni plan,

4. rizik za zdravlje ispitanika koji je posljedica zdravstvenog stanja za koje se ispitivani lijek testira;

d) usklađenost sa zahtjevima koji se odnose na proizvodnju ispitivanih lijekova i dodatnih lijekova utvrđenima u Poglavlju IX.

- e) usklađenost sa zahtjevima za označavanje utvrđenima u Poglavlju X;
- f) potpunost i primjerenost uputa za istraživača;
- g) usklađenost sa zahtjevima za informirani pristanak iz Poglavlja VI;
- h) usklađenost mehanizama za nagrađivanje ili naknađivanje ispitanika sa zahtjevima iz Poglavlja VI te istraživača;
- i) usklađenost mehanizama za pronalaženje ispitanika sa zahtjevima iz Poglavlja VI;
- j) usklađenost sa Zakonom o zaštiti ličnih podataka;
- k) usklađenost sa članom 39 ovog Pravilnika;
- l) usklađenost sa članom 40 ovog Pravilnika;
- m) usklađenost sa članom 66 ovog Pravilnika;
- n) usklađenost s primjenjivim pravilima za prikupljanje, čuvanje i buduću upotrebu bioloških uzoraka ispitanika.

#### Član 6. (Uređenje zahtjeva)

- (1) Agencija može dati primjedbu ili zatražiti od naručitelja ispitivanja dodatne informacije u vezi sa zahtjevima iz člana 5.
- (2) Naručitelj ispitivanja je u obavezi da dostavi tražene dodatne informacije iz stava (1) u roku od 30 dana. Rok za odlučivanje po zahtjevu iz člana 7. stav (1) Pravilnika prestaje teći od dana otkad su od naručitelja zatražene dodatne informacije i traje sve do dostave traženih informacija Agenciji.
- (3) Ako naručitelj ispitivanja ne dostavi dodatne informacije u roku koji je odredila Agencija, zahtjev se odbacuje.
- (4) Zahtjev za dodatne informacije i same dodatne informacije podnose se preko portala Agencije.

#### Član 7. (Izdavanje dozvole za kliničko ispitivanje)

- (1) Agencija će u roku od 60 dana od dana prijema potpunog zahtjeva za izdavanje dozvole za kliničko ispitivanje lijeka odlučiti o izdavanju dozvole, uzimajući u obzir mišljenje Komisije u skladu sa članom 5, ili o odbijanju zahtjeva za sprovođenje kliničkog ispitivanja.
- (2) U slučajevima kliničkog ispitivanja gotovog lijeka namijenjenog za gensku terapiju, liječenje somatskim stanicama, uključujući i lijekove koji sadrže genetski modificirane organizme, Agencija je dužna odobriti ili odbiti provođenje kliničkog ispitivanja u roku od 90 dana od dana dostavljanja potpune dokumentacije.



(3) Rok iz stava (2) ovog člana se može produžiti za dodatnih 90 dana u slučaju potrebe dodatnog savjetovanja sa stručnjacima iz ove oblasti.

(4) U slučaju kliničkih ispitivanja gdje se primjenjuje terapija ksenogenim ćelijama, Agencija nema ograničen rok za davanje mišljenja, odnosno izdavanje dozvole o prihvatljivosti sprovođenja kliničkog ispitivanja.

(5) Ako Agencija odbije zahtjev za kliničko ispitivanje, rješenje je konačno u upravnom postupku i protiv njega nije dopuštena žalba, ali se može pokrenuti upravni spor kod nadležnog suda.

#### Član 8. (Rok važenja)

Ako nijedan ispitanik nije uključen u kliničko ispitivanje u BiH u roku od dvije godine od datuma dozvole za kliničko ispitivanje, dozvola prestaje važiti, osim ako nije odobreno produženje od strane Agencije na zahtjev naručitelja ispitivanja, nakon postupka određenog u Poglavlju III.

#### Član 9. (Lica koja ocjenjuju zahtjev)

(1) Agencija obezbjeđuje da lica koja potvrđuju i ocjenjuju zahtjev nisu u sukobu interesa, da su nezavisna od naručitelja ispitivanja, mjesta kliničkog ispitivanja, istraživača koji u ispitivanju sudjeluju i lica koja finansiraju kliničko ispitivanje, kao i da nisu ni pod kakvim drugim nedopuštenim uticajem.

(2) Kako bi se garantovala nezavisnost i transparentnost, Agencija obezbjeđuje da lica koje postupaju po i ocjenjuju zahtjev u vezi s aspektima iz člana 5. nemaju finansijskih ili ličnih interesa koji bi mogli uticati na njihovu nepristrasnost.

(3) Agencija će u postupak davanja ocjene uključiti prihvatljiv broj lica koja zajedno imaju potrebne kvalifikacije i iskustvo, pri čemu je moguće da u tom ocjenjivanju sudjeluje barem jedan laik.

#### Član 10. (Posebna razmatranja u vezi s vulnerabilnim grupama)

(1) Ako su ispitanici maloljetnici, pri ocjenjivanju zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja posebno se uzima u obzir stručno pedijatrijsko mišljenje ili se savjetuje o kliničkim, etičkim i psihosocijalnim problemima na području pedijatrije.

(2) Ako ispitanici pripadaju u kategoriju onesposobljeni ispitanici, pri ocjenjivanju zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja posebno se uzima u obzir stručno znanje o određenoj bolesti i predmetnoj populaciji pacijenata ili se savjetuje o kliničkim, etičkim i psihosocijalnim problemima na području određene bolesti i dotične populacije pacijenata.

(3) Ako su ispitanici trudnice ili dojilje, posebno se treba razmotriti ocjena zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja na temelju stručnog znanja o relevantnom stanju i populaciji koju predstavljaju predmetni ispitanici.

(4) Ako je prema planu kliničkog ispitivanja, po potrebi, omogućeno sudjelovanje određenih skupina ili podskupina ispitanika u kliničkom ispitivanju, posebno se razmatra ocjena zahtjeva za

odobrenje tog kliničkog ispitivanja na temelju stručnog znanja o populaciji koju dotični ispitanici predstavljaju.

(5) U svakom zahtjevu za odobrenje kliničkog ispitivanja posebno se u obzir uzimaju okolnosti provođenja kliničkog ispitivanja.

#### Član 11.

(Povlačenje zahtjeva)

(1) Naručitelj ispitivanja može povući zahtjev u bilo kom trenutku do izdavanja dozvole.

(2) O razlozima povlačenja naručitelj obavještava Agenciju putem portala Agencije.

#### Član 12.

(Ponovno podnošenje zahtjeva)

Ovim poglavljem ne dovodi se u pitanje mogućnost da naručitelj ispitivanja, nakon što ne dobije odobrenje ili nakon što povuče zahtjev, ponovo podnese zahtjev za odobrenje Agenciji. Taj se zahtjev smatra novim zahtjevom za odobrenje drugog kliničkog ispitivanja.

### POGLAVLJE III–Postupak odobravanja značajne izmjene kliničkog ispitivanja

#### Član 13.

(Značajna izmjena)

Značajna izmjena, uključujući dodavanje mjesta ispitivanja ili promjenu glavnog istraživača na mjestu ispitivanja, može se provesti samo ako je odobrena u skladu s postupkom iz ovog poglavlja.

#### Član 14.

(Podnošenje zahtjeva za značajnu izmjenu)

(1) Za dobijanje odobrenja za značajnu izmjenu naručitelj ispitivanja putem portala Agencije podnosi dokumentaciju iz Priloga II.

(2) U roku od deset dana od podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom, Agencija potvrđuje prijem zahtjeva i obavještava naručitelja ispitivanja putem portala Agencije o slijedećem:

a) da li je u pitanju značajna izmjena;

b) da li je zahtjev potpun u skladu s Prilogom II.

(3) Ako Agencija o navedenom nije obavijestila naručitelja ispitivanja u roku iz stava (2), smatra se da je u pitanju značajna izmjena za koju je podnesen zahtjev te da je dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna.

(4) Ako Agencija smatra da se zahtjev ne odnosi na značajnu izmjenu ili da dokumentacija u vezi sa zahtjevom nije potpuna, ona o tome obavještava naručitelja ispitivanja putem portala Agencije te mu daje rok od najviše deset dana da podnese primjedbe na zahtjev, ili upotpuni dokumentaciju u vezi sa zahtjevom putem portala Agencije.

(5) U roku od pet dana od prijema primjedbi ili upotpunjene dokumentacije u vezi sa zahtjevom, Agencija obavještava naručitelja ispitivanja da li zahtjev ispunjava uslove navedene u stavu (2) tačkama a) i b).

(6) Ako Agencija o navedenom nije obavijestila naručitelja ispitivanja u roku iz stava (5), smatra se da je u pitanju značajna izmjena za koju je podnesen zahtjev, te da je dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna.

(7) Ako naručitelj ispitivanja nije dao primjedbe niti upotpunio dokumentaciju u vezi sa zahtjevom u roku iz stava (4), smatra se da je zahtjev nepotpun i biće odbačen te ne ide u proceduru daljeg ocjenjivanja.

(8) U svrhu ovog poglavlja datum na koji naručitelj ispitivanja dobiva obavijest u skladu sa stavom (2) ili (5) smatra se datumom potvrđivanja podnošenja zahtjeva. Ako naručitelj ispitivanja ne dobije nikakvu obavijest, datumom potvrđivanja smatra se posljednji dan rokova iz stava (2), odnosno stava (5).

#### Član 15.

##### (Ocjenjivanje značajne izmjene)

(1) Agencija ocjenjuje zahtjev za odobravanje značajne izmjene, uključujući i hoće li kliničko ispitivanje ostati kliničko ispitivanje niskog rizika nakon njegove značajne izmjene, te izdaje dozvolu o izmjeni kliničkog ispitivanja ili odbija podneseni zahtjev.

(2) U postupku izdavanja dozvole za značajnu izmjenu kliničkog ispitivanja lijeka, Agencija po potrebi pribavlja mišljenje Komisije u pogledu slijedećih aspekata:

- a) značajna izmjena protokola kliničkog ispitivanja;
- b) značajna izmjena informisanog pristanka;
- c) kao i u drugim slučajevima kad Agencija procjeni da je to potrebno.

(3) Agencija će uputiti primjedbe ili zatražiti od naručitelja ispitivanja dodatne informacije po prijedlogu Komisije u vezi s aspektima iz stava (2).

(4) Agencija može uputiti primjedbe ili zatražiti od naručitelja ispitivanja dodatne informacije u vezi sa svim ostalim aspektima značajne izmjene koji nisu predmet razmatranja Komisije, a koje smatra značajnim za odluku po zahtjevu.

(5) Naručitelj ispitivanja odgovara na primjedbe ili podnosi tražene dodatne informacije iz stava (3) i/ili (4) u roku od 15 dana.

(6) Ako naručitelj ispitivanja ne odgovori na primjedbe ili ne dostavi dodatne informacije u roku koji je odredila Agencija u skladu sa stavom (5), zahtjev se odbacuje.

(7) Agencija postupa u skladu sa stavom (1) u roku od 30 dana od datuma potvrđivanja potpunog zahtjeva za odobrenje značajne izmjene.

(8) Rok iz stava (7) prestaje teći od dana kad Agencija zatraži od naručitelja ispitivanja dodatne informacije, i prekid računanja roka traje do ispunjavanja zahtjeva Agencije.

(9) Zahtjev za dodatne informacije i same dodatne informacije podnose se preko portala Agencije.

#### POGLAVLJE IV- DOKUMENTACIJA U VEZI SA ZAHTJEVOM

##### Član 16.

(Dokumentacija u vezi sa zahtjevom)

(1) Dokumentacija u vezi sa zahtjevom za odobrenje kliničkog ispitivanja sadrži sve potrebne dokaze i informacije potrebne za potvrđivanje i ocjenjivanje iz Poglavlja II, i u vezi s:

- a) provođenjem kliničkog ispitivanja, uključujući znanstveni kontekst i poduzete mjere;
- b) naručiteljem ispitivanja, istraživačima, potencijalnim ispitanicima, ispitanicima i mjestima kliničkih ispitivanja;
- c) ispitivanim lijekovima i, prema potrebi, dodatnim lijekovima, posebno njihovim svojstvima, označavanju, proizvodnji i kontroli;
- d) mjerama za zaštitu ispitanika;
- e) opravdanjem da je kliničko ispitivanje kliničko ispitivanje niskog rizika, u slučajevima kad tako tvrdi naručitelj ispitivanja.

(2) Popis tražene dokumentacije i podataka naveden je u Prilogu I.

##### Član 17.

(Dokumentacija u vezi sa zahtjevom za značajne izmjene)

(1) Dokumentacija u vezi sa zahtjevom za odobrenje značajne izmjene treba sadržavati sve potrebne informacije neophodne za potvrđivanje i ocjenjivanje iz Poglavlja III, i to:

- a) referenca na kliničko ispitivanje ili klinička ispitivanja koja su znatno promijenjena uz upotrebu jedinstvenog broja ispitivanja navedenog u članu 71. stav (3);
- b) jasan opis značajne promjene, posebno prirode i razloga značajne promjene;
- c) prikaz podataka i dodatnih informacija s ciljem dokazivanja osnovanosti značajne promjene, prema potrebi;
- d) jasan opis posljedica značajne izmjene u pogledu prava i sigurnosti ispitanika te pouzdanosti i konzistentnosti podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.

2) Popis tražene dokumentacije i informacija određen je u Prilogu II.

##### Član 18.

(Jezički uslovi)

(1) Dokumentacija koja se predaje u vezi sa zahtjevom ili njezinim dijelovima treba biti na jednom od tri zvanična jezika koja su u upotrebi na teritoriji BiH.

(2) Dokumentacija koja se ne odnosi na ispitanika može biti na engleskom jeziku.

## POGLAVLJE V - NEINTERVENCIJSKE I NEKOMERCIJALNE STUDIJE

### Član 19.

(Prijavljivanje i dokumentacija za neintervencijsku i nekomercijalnu studiju)

(1) U postupku podnošenja prijave Agenciji o provođenju neintervencijske ili nekomercijalne studije, predlagač je obavezan dostaviti sljedeću dokumentaciju preko portala Agencije:

- a) popratno pismo uz potpis odgovorne osobe predlagača prijave;
- b) prijava treba sadržavati ime i adresu naručitelja ispitivanja, ime i adresu predlagača prijave (ukoliko naručitelj ima sjedište/prebivalište izvan BiH), te popis glavnih istraživača i ustanova u kojima će se neintervencijska ili nekomercijalna studija provoditi, planirani početak i završetak studije;
- c) ispunjeni obrazac prijave;
- d) plan studije s naznakom oznake plana, verzije i datuma verzije plana studije;
- e) primjerak dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- f) odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputstvo za pacijenta;
- g) informirani pristanak za bolesnika uz navođenje verzije informiranog pristanka i datuma izdavanja verzije;
- h) original informiranog pristanka za bolesnika na engleskom jeziku, ako je primjenjivo;
- i) CV glavnog/ih istraživača, potpisan i datiran;
- j) sertifikat o Dobroj kliničkoj praksi istraživača;
- k) dokaz o uplati troškova.

(2) Agencija je dužna da najkasnije u roku od 30 dana od prijema potpune prijave za neintervencijske ili nekomercijalne studije obavijestiti predlagača o razlozima zbog kojih se izvođenje studije odbija.

(3) Odbijanje zahtjeva za izvođenje kliničke studije iz stava (2) ovog člana izdaje se u formi rješenja koje je konačno u upravnom postupku i protiv kojeg nije dozvoljena žalba, ali se može pokrenuti upravni spor kod nadležnog suda.

(4) Rok iz stava (2) ovog člana prestaje teći od dana kada Agencija od podnosioca prijave kliničke studije zatraži potrebne dopunske podatke ili objašnjenja. Prekid računanja roka traje do ispunjenja zahtjeva Agencije.

(5) Ako podnosilac prijave kliničke studije u roku od 30 dana od Agencije ne dobije negativan odgovor, može početi klinička studija lijeka.

(6) O svim odobrenim neintervencijskim i nekomercijalnim studijama Agencija vodi evidenciju.

## POGLAVLJE VI –Zaštita ispitanika i informirani pristanak

### Član 20.

(Opšta pravila)

(1) Kliničko ispitivanje može se provoditi samo ako su ispunjeni svi sljedeći uslovi:

a) očekivana korist za ispitanike ili javnozdravstvena korist opravdavaju predvidive rizike i smetnje, uz stalno praćenje ispunjenosti ovog uslova;

b) ispitanici ili njihovi zakonito imenovani zastupnici, u slučajevima kada ispitanici nisu bili u mogućnosti dati informirani pristanak, informirani su u skladu s članom 21. st. (5) do (9);

c) ispitanici ili njihovi zakonito imenovani zastupnici, u slučajevima kada ispitanici nisu bili u mogućnosti dati informirani pristanak, dali su informirani pristanak u skladu s članom 21. stavovi (1), (10) i (11);

d) u potpunosti su ispoštovana prava ispitanika na fizički i mentalni integritet, privatnost i zaštitu podataka koji se odnose na njih u skladu sa Zakonom o zaštiti ličnih podataka („Službeni glasnik BiH“ broj: 49/06);

e) kliničko ispitivanje osmišljeno je tako da bude što manje boli, neugode, straha ili drugog predvidljivog rizika za ispitanika, a prag rizika i stupanj boli posebno su određeni i stalno se posmatraju;

(f) zdravstvena zaštita koja se pruža ispitanicima odgovornost je odgovarajuće kvalificiranog liječnika;

(g) ispitanik, ili, kada ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegov zakonito imenovani zastupnik, dobio je kontakt podatke tijela u kojem se u slučaju potrebe mogu dobiti dodatne informacije;

(h) na ispitanike koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju nije izvršen nikakav nedopušten uticaj, uključujući onaj finansijske prirode.

(2) Ne dovodeći u pitanje primjenu Zakona o zaštiti ličnih podataka („Službeni glasnik BiH“ broj 49/06), naručilac ispitivanja može tražiti od ispitanika, ili, kada ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, od njegovog zakonito imenovanog zastupnika, u trenutku kad mu ispitanik ili njegov zakonito imenovani zastupnik daju informirani pristanak za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju, da pristane na to da se njegovi podaci koriste izvan plana kliničkog ispitivanja isključivo u znanstvene svrhe. Taj pristanak ispitanik ili njegov zakonito imenovani zastupnik mogu povući u svakom trenutku.

Znanstveno istraživanje u kojem se koriste podaci izvan plana kliničkog ispitivanja provodi se uz poštovanje odredbi Zakona o zaštiti ličnih podataka.

(3) Svaki se ispitanik, ili, kada ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegov zakonito imenovani zastupnik, bez prouzročene štete i bez obrazloženja može povući iz kliničkog ispitivanja u svakom trenutku opozivanjem svog prethodnog pristanka. Ne dovodeći u pitanje primjenu odredaba Zakona o zaštiti ličnih podataka, povlačenje informiranog pristanka ne utiče na aktivnosti koje se već provode i na korištenje podataka dobivenih na temelju informiranog pristanka prije njegova povlačenja.

Član 21.  
(Informirani pristanak)

(1) Lice koje obavlja razgovor naveden u stavu (5) tačka c) ovog člana i ispitanik, ili, ako ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegov zakonito imenovani zastupnik, daju pisani, datirani i potpisani informirani pristanak nakon što su blagovremeno informirani u skladu sa stavom (5).

(2) Ako ispitanik ne zna pisati, pristanak se može dati i snimiti drugim odgovarajućim sredstvima u prisutnosti barem jednog nepristrasnog svjedoka. U tom slučaju, svjedok potpisuje i datira informirani pristanak ispitanika.

(3) Ispitaniku, ili, kada ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegovom zakonito imenovanom zastupniku, daje se primjerak dokumenta (ili snimke) kojim je informirani pristanak dat. Informirani pristanak se dokumentira.

(4) Ispitaniku ili njegovom zakonito imenovanom zastupniku daje se odgovarajuća količina vremena kako bi odlučio hoće li sudjelovati u kliničkom ispitivanju.

(5) Podaci dati ispitaniku, ili, ako ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegovom zakonito imenovanom zastupniku, u svrhu dobijanja njegovog informiranog pristanka:

a) omogućuju ispitaniku ili njegovom zakonito imenovanom zastupniku da razumiju:

1. vrstu, ciljeve, korist, posljedice, rizike i smetnje kliničkog ispitivanja;
  2. prava ispitanika i garancije u pogledu njegove zaštite, posebno njegovo pravo na odbijanje sudjelovanja i pravo na povlačenje iz kliničkog ispitivanja u svakom trenutku bez prouzročene štete i davanja obrazloženja;
  3. uslove pod kojima se kliničko ispitivanje treba provoditi, uključujući očekivano trajanje sudjelovanja ispitanika u kliničkom ispitivanju;
  4. moguće alternative liječenju, uključujući mjere praćenja ako ispitanik prestane sudjelovati u kliničkom ispitivanju;
- b) sveobuhvatni su, koncizni, jasni, bitni i razumljivi laiku;
- c) osiguravaju se u prethodnom razgovoru s članom istraživačkog tima koji je odgovarajuće kvalificiran;
- d) obuhvaćaju informacije o mjerodavnom sistemu naknade štete navedenom u članu 66. stav (1)

(6) Informacije iz stava (5) pripremaju se u pisanom obliku i dostupne su ispitaniku, ili, kada ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegovom zakonito imenovanom zastupniku.

(7) Tokom razgovora iz stava (5) tačka c), posebna se pažnja posvećuje potrebi za informisanjem posebne populacije pacijenata i pojedinačnih ispitanika, kao i metodama koje se koriste za davanje informacija.

(8) U razgovoru iz stava (5) tačka c), provjerava se da je ispitanik razumio informacije.

(9) Ispitanik se obavještava o sažetku rezultata kliničkog ispitivanja, a sažetak koji je razumljiv laiku bit će dostupan u bazi podataka Agencije navedenoj u članu 71. („baza podataka Agencije”), u skladu s članom 29. stav (3) nezavisno od ishoda kliničkog ispitivanja i, u mjeri u kojoj je to moguće, kada sažeci postanu dostupni.

(10) Ukoliko je ispitanik onesposobljena osoba, na obrascu informiranog pristanka se zahtjeva istovremeno njen potpis i potpis njezina zakonito imenovanog zastupnika.

(11) Ukoliko je ispitanik maloljetnik koji je sposoban stvoriti mišljenje i procijeniti informacije koje su mu date, zahtijeva se da se složi sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju, uz informirani pristanak koji je dao zakonito imenovani zastupnik.

## Član 22.

### (Informirani pristanak u grupnim ispitivanjima)

(1) Agencija može, ne dovodeći u pitanje član 27, i odstupajući od člana 20. stava (1) tačaka b), c) i g), člana 21. stava (1), člana 21. stava (2) točke c), člana 21. stava (3), (4) i (5), člana 23. stava (1) tačaka a), b) i c), i člana 24. stava (1) tačaka a), b) i c), omogućiti istraživačima dobivanje informiranog pristanka na pojednostavljen način utvrđen u stavu (2) ovog člana, uz uslov da su ispunjeni svi elementi navedeni u stavu (3) ovog člana.

(2) Za klinička ispitivanja koja ispunjavaju zahtjeve iz stava (3), smatra se da je informirani pristanak dobijen ako:

a) informacije koje se zahtijevaju u skladu s članom 21. stavom (2) točkama a), b), d) i e) daju se, u skladu s onim što je utvrđeno u planu kliničkog ispitivanja, prije uključivanja ispitanika u kliničko ispitivanje, a tim se informacijama posebno razjašnjava da ispitanik može odbiti sudjelovati u kliničkom ispitivanju ili se može povući u svakom trenutku iz kliničkog ispitivanja bez prouzročene štete; i

b) nakon što je informisan, potencijalni ispitanik ne protivi se sudjelovanju u kliničkom ispitivanju.

(3) Informirani pristanak može se dobiti na pojednostavljen način utvrđen u stavu (2) ako su ispunjeni slijedeći uslovi:

a) metodologijom kliničkog ispitivanja zahtijeva se da se skupinama ispitanika, a ne ispitanicima pojedinačno, dodjeljuju različiti ispitivani lijekovi tijekom kliničkog ispitivanja;

b) kliničko ispitivanje je kliničko ispitivanje niskog rizika a ispitivani lijekovi koriste se u skladu s uslovima odobrenja za stavljanje u promet;

c) nema drugih intervencija osim standardnog liječenja dotičnog ispitanika;

d) u planu kliničkog ispitivanja opravdavaju se razlozi za dobivanje informiranog pristanka na pojednostavljen način i opisuje opseg informacija koje su date ispitanicima, kao i načini davanja informacija.

(4) Istraživač dokumentira sva odbijanja i povlačenja i osigurava da se za klinička ispitivanja ne prikupljaju podaci od ispitanika koji su odbili sudjelovati ili su se povukli iz kliničkog ispitivanja.



## Član 23.

### (Klinička ispitivanja na onesposobljenim ispitanicima)

(1) U slučaju onesposobljenih ispitanika koji nisu dali informirani pristanak, ili ga nisu odbili dati prije početka svoje nesposobnosti, kliničko ispitivanje može se provoditi samo ako su, uz uslove propisane u članu 21, ispunjeni svi slijedeći uslovi:

- a) dobiven je informirani pristanak njihovih zakonito imenovanih zastupnika;
- b) onesposobljeni ispitanici dobili su informacije iz člana 22. stav (2) na način koji je prikladan, a imajući u vidu njihovu sposobnost razumijevanja tih informacija;
- c) istraživač poštuje izričitu želju onesposobljenog ispitanika koji je sposoban stvoriti mišljenje i procijeniti informaciju iz člana 22. stav (2), kako bi odbio sudjelovati u kliničkom ispitivanju ili kako bi se u svakom trenutku povukao iz njega;
- d) ispitanicima ili njihovim zakonito imenovanim zastupnicima ne daju se nikakvi financijski poticaji, osim naknade za troškove i gubitak zarade koji je direktno povezan sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju;
- e) kliničko ispitivanje neophodno je u odnosu na onesposobljene osobe, a podaci usporedive valjanosti ne mogu se dobiti u kliničkim ispitivanjima na osobama koje su u stanju dati informirani pristanak ili drugim metodama istraživanja;
- f) kliničko ispitivanje direktno se odnosi na medicinsko stanje od kojeg ispitanik pati;
- g) znanstveno je osnovano očekivati da će sudjelovanje u kliničkom ispitivanju donijeti:
  1. izravnu korist onesposobljenim ispitanicima, koja premašuje rizike i uključena opterećenja; ili
  2. određenu korist populaciji koju predstavlja onesposobljeni ispitanik, kada se kliničko ispitivanje izravno odnosi na vitalno ugrožavajuće ili iscrpljujuće medicinsko stanje od kojeg ispitanik pati, a takvo će ispitivanje predstavljati minimalne rizike i izazvat će minimalno opterećenje za dotičnog onesposobljenog ispitanika u usporedbi sa standardnim liječenjem stanja onesposobljenog ispitanika.

(2) Stavom (1) tačka g) alineja 2. ne dovode se u pitanje restriktivne odredbe u drugim zakonima kojima se zabranjuje provođenje takvih kliničkih ispitivanja na onesposobljenim ispitanicima, ako nije znanstveno osnovano očekivati da će sudjelovanje u kliničkom ispitivanju donijeti direktnu korist ispitaniku, te premašiti rizike i uključena opterećenja

(3) Ispitanik sudjeluje u postupku davanja informiranog pristanka koliko je to moguće.

## Član 24.

### (Klinička ispitivanja na maloljetnicima)

(1) Kliničko ispitivanje na maloljetnicima može se provoditi samo ako su, osim uslova propisanih članom 28, ispunjeni svi slijedeći uslovi kumulativno:

- a) dobiven je informirani pristanak njihovih zakonito imenovanih zastupnika;
- b) maloljetnici su dobili informacije iz člana 22. stav (2) na način prilagođen njihovoj dobi i mentalnoj zrelosti i od istraživača ili članova istraživačkog tima koji su osposobljeni za rad s djecom ili imaju iskustva u tome;

- c) istraživač poštuje izričitu želju maloljetnika koji je sposoban stvoriti mišljenje i procijeniti informaciju iz člana 22. stav (2), u odnosu na njegovo odbijanje sudjelovanja u kliničkom ispitivanju ili izraženu želju da se u svakom trenutku povuče iz njega;
- d) maloljetnom ispitaniku ili njegovom zakonito imenovanom zastupniku ne daju se nikakvi finansijski poticaji, osim naknade za troškove i gubitak zarade koji je izravno povezan sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju;
- e) namjera kliničkog ispitivanja je ispitati liječenja za medicinsko stanje koje se pojavljuje samo kod maloljetnika ili je kliničko ispitivanje nužno u odnosu na maloljetnike kako bi se potvrdili podaci dobiveni u kliničkim ispitivanjima na osobama koje su stanju dati informirani pristanak ili drugim metodama istraživanja;
- f) kliničko ispitivanje direktno je povezano s medicinskim stanjem od kojeg dotični maloljetnik pati ili je takve prirode da se može provesti samo na maloljetnicima;
- g) znanstveno je utemeljeno očekivati da će sudjelovanje u kliničkom ispitivanju donijeti:
  1. izravnu korist maloljetniku i premašiti rizike i uključena opterećenja; ili
  2. će imati samo određenu korist za populaciju koju predstavlja dotični maloljetnik te će takvo kliničko ispitivanje izazvati samo minimalne rizike i minimalno opterećenje za dotičnog maloljetnika u usporedbi sa standardnim liječenjem stanja maloljetnika.

(2) Maloljetnik sudjeluje u postupku davanja informiranog pristanka na način prilagođen njegovoj dobi i mentalnoj zrelosti.

(3) Ako tokom kliničkog ispitivanja maloljetnik dostigne dob pravne sposobnosti za davanje informiranog pristanka, njegov izričit informirani pristanak pribavlja se prije nego što taj ispitanik može nastaviti sudjelovati u kliničkom ispitivanju.

## Član 25.

### (Klinička ispitivanja na trudnicama ili dojiljama)

Kliničko ispitivanje na trudnicama ili dojiljama može se provoditi samo ako su, osim uslova propisanih članom 21, ispunjeni i slijedeći uslovi:

- a) kliničko ispitivanje ima potencijal izazvati izravnu korist za trudnice ili dojilje ili njihov zametak, plod ili dijete nakon rođenja, te premašuje rizike i uključena opterećenja; ili
- b) ako takvo kliničko ispitivanje nema izravne koristi za dotične trudnice ili dojilje, njihov zametak, plod ili dijete nakon rođenja, može se provesti samo ako:
  1. kliničko ispitivanje usporedive efikasnosti ne može se provoditi na ženama koje nisu trudne ili koje ne doje;
  2. kliničko ispitivanje doprinosi postizanju rezultata koji će donijeti korist trudnicama ili dojiljama ili drugim ženama u pogledu reprodukcije ili drugim zamecima, plodovima ili djeci; i
  3. kliničko istraživanje predstavlja minimalni rizik ili opterećenje za trudnicu ili dojilju i njezin zametak, plod ili dijete nakon rođenja;
- c) kada se istraživanje provodi na ženama koje doje, posebna se briga vodi da se izbjegne svaki negativni utjecaj na zdravlje djeteta; i
- d) ispitaniku se ne daju nikakvi finansijski poticaji osim naknade za troškove i gubitak zarade koji je izravno povezan sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju.

Član 26.  
(Dodatne mjere)

Mogu se propisati i dodatne mjere u pogledu osoba lišenih slobode, osoba koje zbog sudske odluke ne mogu sudjelovati u kliničkim ispitivanjima, ili osoba koje su smještene u ustanove za zdravstvenu njegu.

Član 27.  
(Klinička ispitivanja u hitnim situacijama)

(1) Odstupajući od točaka b) i c) člana 20. stava (1), točaka a) i b) člana 23. stava (1), i točaka a) i b) člana 34. stava (1), informirani pristanak za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju može se dobiti i mogu se dati informacije o kliničkom ispitivanju, nakon odluke da se ispitanik uključi u kliničko ispitivanje uz uslov da je ta odluka donesena u trenutku prve intervencije na ispitaniku, u skladu s planom tog kliničkog ispitivanja, i da su ispunjeni svi sljedeći uslovi:

a) zbog hitnosti situacije izazvane iznenadnim po život opasnim ili drugim iznenadnim ozbiljnim medicinskim stanjem, ispitanik nije u mogućnosti dati prethodni informirani pristanak i dobiti prethodne informacije o kliničkom ispitivanju;

b) znanstveno je osnovano očekivati da će sudjelovanje ispitanika u kliničkom ispitivanju imati potencijala za izazivanje izravne klinički relevantne koristi za ispitanika što će rezultirati mjerljivim zdravstvenim poboljšanjem i ublažiti patnju i/ili poboljšati zdravlje ispitanika ili dijagnozu njihova stanja;

c) nije moguće u okviru terapijskog prozora opskrbiti svim informacijama i dobiti prethodni informirani pristanak od njegova zakonito imenovanog zastupnika;

d) istraživač potvrđuje da nije svjestan nikakvih prigovora u vezi sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju koje je prethodno izrazio ispitanik;

e) kliničko ispitivanje izravno se odnosi na medicinsko stanje ispitanika zbog čega u okviru terapijskog prozora nije moguće dobiti prethodni informirani pristanak od ispitanika ili njegova zakonito imenovanog zastupnika te opskrbiti dodatnim informacijama i kliničko ispitivanje takve je vrste da se može provoditi samo u hitnim situacijama;

f) kliničko ispitivanje predstavlja minimalni rizik ili minimalno opterećenje za ispitanika u usporedbi sa standardnim liječenjem stanja ispitanika.

(2) Nakon intervencije u skladu sa stavom (1), informirani pristanak u skladu s članom 21. traži se za nastavak sudjelovanja ispitanika u kliničkom ispitivanju, a informacije o kliničkom ispitivanju daju se u skladu sa sljedećim zahtjevima:

a) u pogledu onespособljenih ispitanika i maloljetnika, istraživač traži informirani pristanak od njihovih zakonito imenovanih zastupnika bez nepotrebne odgode, a informacije iz člana 21. stava (2) daju se čim prije ispitaniku i njegovu zakonito imenovanom zastupniku;

b) u pogledu drugih ispitanika, istraživač traži informirani pristanak od ispitanika ili njegova zakonito imenovanog zastupnika bez nepotrebne odgode, ovisno o tome što je ranije, a informacije iz člana 21. stava (2) daju se čim prije ispitaniku ili njegovu zakonito imenovanom zastupniku, ovisno o tome što je ranije. U svrhu ove tačke, kada je informirani pristanak dobiven od zakonito imenovanog zastupnika, informirani pristanak za nastavak sudjelovanja u kliničkom ispitivanju dobiva se od ispitanika čim je on u mogućnosti dati informirani pristanak.

(3) Ako ispitanik, ili, prema potrebi njegov zakonito imenovani zastupnik ne da pristanak, informira ga se o pravu da se usprotivi upotrebi podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.

## POGLAVLJE VII - POČETAK, ZAVRŠETAK, PRIVREMENA OBUSTAVA I PRIJEVREMENI ZAVRŠETAK KLINIČKOG ISPITIVANJA

### Član 28.

(Obavještanje o početku kliničkog ispitivanja i završetku pronalaženja ispitanika)

(1) Naručitelj ispitivanja obavještava Agenciju o početku kliničkog ispitivanja u svakom istraživačkom centru u BiH preko portala Agencije. Obavijest je neophodno dostaviti u roku od 15 dana od početka kliničkog ispitivanja.

(2) Naručitelj ispitivanja obavještava Agenciju o prvom posjetu prvog ispitanika u svakom istraživačkom centru u BiH preko portala Agencije. Obavijest je neophodno dostaviti u roku od 15 dana od početka prvog posjeta prvog ispitanika.

(3) Naručitelj ispitivanja obavještava Agenciju o završetku uključivanja ispitanika u svakom istraživačkom centru u BiH preko portala Agencije. Obavijest je neophodno dostaviti u roku od 15 dana od završetka pronalaženja ispitanika. U slučaju ponovnog započinjanja pronalaženja ispitanika, primjenjuje se stav (1).

### Član 29.

(Završetak kliničkog ispitivanja, privremena obustava i prijevremeni završetak kliničkog ispitivanja te objavljivanje rezultata)

(1) Naručitelj ispitivanja obavještava Agenciju o završetku kliničkog ispitivanja u svakom istraživačkom centru u BiH preko portala Agencije. Obavijest je neophodno dostaviti u roku od 15 dana od završetka kliničkog ispitivanja.

(2) Naručitelj ispitivanja obavještava Agenciju o završetku kliničkog ispitivanja u svim zemljama u kojim se provodilo kliničko ispitivanje, preko portala Agencije. Obavijest je neophodno dostaviti u roku od 15 dana od završetka kliničkog ispitivanja u posljednjoj zemlji u kojoj se provodilo kliničko ispitivanje.

(3) Nevezano za ishod kliničkog ispitivanja, u roku od jedne godine od završetka kliničkog ispitivanja u svim zemljama u kojim se provodilo kliničko ispitivanje, naručilatelj ispitivanja predaje bazi podataka Agencije sažetak rezultata kliničkog ispitivanja. Sadržaj tog sažetka određen je u Prilogu IV, a pored njega se predaje i sažetak napisan tako da je razumljiv laiku. Sadržaj tog sažetka određen je u Prilogu V.

(4) Kad iz opravdanih znanstvenih razloga, navedenih u planu kliničkog ispitivanja, nije moguće predati sažetak rezultata u roku od jedne godine, sažetak rezultata predaje se čim je dostupan. U tom slučaju, u planu kliničkog ispitivanja posebno se navodi kada će rezultati biti dostavljeni, zajedno s opravdanjem.

(5) Osim sažetka rezultata, u situaciji kad se kliničko ispitivanje namjeravalo koristiti za dobijanje dozvole za stavljanje ispitivanog lijeka u promet, podnositelj zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet predaje bazi podataka Agencije izvještaj o kliničkom istraživanju u roku od 30 dana nakon što je završen postupak za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, ili nakon što je podnositelj zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet odlučio povući zahtjev.

(6) U situaciji kad naručitelj ispitivanja odluči dobrovoljno objaviti neobrađene podatke, Agencija izrađuje smjernice za formatiranje i objavljivanje tih podataka.

(7) Naručitelj ispitivanja u obavezi je da obavijesti Agenciju o privremenoj obustavi kliničkog ispitivanja u zdravstvenim centrima u BiH zbog razloga koji ne utiču na ravnotežu između koristi i rizika, preko portala Agencije. Tu obavijest neophodno je dostaviti u roku od 15 dana od privremene obustave kliničkog ispitivanja u zdravstvenim centrima u BiH i u istoj navesti razloge takvih mjera.

(8) Kada se ponovno pokrene privremeno obustavljeno kliničko ispitivanje iz stava (7), naručitelj ispitivanja obavještava o istom Agenciju preko portala. Obavijest je neophodno dostaviti u roku od 15 dana od ponovnog pokretanja privremeno obustavljenog kliničkog ispitivanja u BiH.

(9) Ako se privremeno obustavljeno kliničko ispitivanje ne pokrene ponovo u roku od dvije godine od dana privremene obustave, s tim datumom ili s datumom odluke naručitelja ispitivanja o nepokretanju privremeno obustavljenog kliničkog ispitivanja, ovisno o tome koji datum nastupi ranije, smatraće se datumom završetka kliničkog ispitivanja.

(10) U slučaju prijevremenog završetka kliničkog ispitivanja, datum prijevremenog završetka smatra se datumom završetka kliničkog ispitivanja.

(11) U slučaju prijevremenog završetka kliničkog ispitivanja zbog razloga koji ne utiču na ravnotežu između koristi i rizika, naručitelj ispitivanja obavještava Agenciju preko portala o razlozima takvim mjerama, i, prema potrebi, o mjerama praćenja ispitanika.

(12) Ne dovodeći u pitanje primjenu stava (5), ako se planom kliničkog ispitivanja omogućuje datum prijevremene analize podataka prije završetka kliničkog ispitivanja, a rezultati su kliničkog ispitivanja dostupni, sažetak tih rezultata predaje se bazi podataka Agencije u roku od jedne godine od datuma prijevremene analize podataka.

### Član 30.

(Privremena obustava ili prijevremeni završetak kliničkog ispitivanja radi zaštite ispitanika)

(1) Naručilac ispitivanja obavještava Agenciju o privremenoj obustavi ili prijevremenom završetku kliničkog ispitivanja zbog promjene odnosa između koristi i rizika preko portala Agencije. Obavijest se dostavlja bez nepotrebne odgode najkasnije 15 dana od datuma privremene obustave ili prijevremenog završetka i uključuje razloge za takve mjere, kao i dalje aktivnosti.

(2) Ponovno pokretanje kliničkog ispitivanja nakon takve privremene obustave iz stava (1) smatra se znatnom promjenom podložnom postupku odobrenja utvrđenom u Poglavlju III.

## POGLAVLJE VIII -Izvjestavanje o sigurnosti u okviru kliničkog ispitivanja

### Član 31.

(Elektronska baza podataka za izvještavanje o sigurnosti)

(1) Agencija će uspostaviti, voditi i održavati elektronsku bazu podataka za izvještavanje iz članova 33. i 34. Ta baza podataka sadržavaće podatke (modul baze podataka) koje sadrži IS Farmakovigilansa”.

(2) Agencija razvija standardni internetski strukturirani obrazac putem kojeg naručitelji ispitivanja prijavljuju u bazu podataka navedenu u stavu (1) sumnju na ozbiljne nuspojave.

### Član 32.

(Obavještavanje naručitelja ispitivanja od strane istraživača o štetnim događajima i ozbiljnim štetnim događajima)

(1) Istraživač bilježi i evidentira štetne događaje ili laboratorijske nepravilnosti koje su u planu kliničkog ispitivanja navedene kao ključne za ocjenjivanje sigurnosti, i o njima obavještava naručitelja ispitivanja u skladu sa zahtjevima za obavještavanje i u rokovima određenima planom kliničkog ispitivanja.

(2) Istraživač bilježi i evidentira sve štetne događaje osim ako je drukčije predviđeno planom kliničkog ispitivanja. Istraživač obavještava naručitelja istraživanja o svim ozbiljnim štetnim događajima koji se ispitaniku koje je istraživač liječio dogode tokom kliničkog ispitivanja, osim ako je drugačije predviđeno planom kliničkog ispitivanja.

(3) Istraživač bez nepotrebnog odlaganja i u roku od 24 sata od saznavanja za iste obavještava naručitelja ispitivanja o ozbiljnim štetnim događajima, osim ako, za određene štetne događaje, planom kliničkog ispitivanja nije utvrđeno da hitno izvještavanje nije potrebno. Ako je potrebno, istraživač naručitelju šalje izvještaj praćenja (“follow up” report) kako bi se naručitelju ispitivanja omogućilo da utvrdi utiče li ozbiljni štetni događaj na odnos koristi i rizika kliničkog ispitivanja.

(4) Naručitelj ispitivanja vodi detaljnu evidenciju o svim štetnim događajima o kojima ga je istraživač obavijestio.

(5) Ako istraživač otkrije ozbiljne štetne događaje koji mogu biti uzročno povezani s lijekom koji se koristi u kliničkom ispitivanju, a pojave se nakon završetka kliničkog ispitivanja kod ispitanika koje je istraživač liječio, istraživač bez nepotrebnog odlaganja izvještava naručitelja ispitivanja o ozbiljnom štetnom događaju.

### Član 33.

(Obavještanje Agencije od strane naručitelja ispitivanja o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave)

(1) Naručitelj kliničkog ispitivanja koje se provodi u BiH prijavljuje elektroničkim putem i bez odlaganja u bazu podataka iz člana 31. stav (1) sve relevantne informacije o sumnji na slijedeće neočekivane ozbiljne nuspojave:

a) sve sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave na ispitivane lijekove koje se dogode tokom tog kliničkog ispitivanja;

b) sve sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave koje su povezane s istom aktivnom supstancom, bez obzira na farmaceutski oblik i jačinu ili indikaciju koja se istražuje, u ispitivanom lijeku i koje se pojave u kliničkom ispitivanju koje se provodi (isključivo) van BiH, ako je to kliničko ispitivanje naručio:

1. taj naručitelj; ili

2. različit naručitelj koji je dio istog matičnog društva kao i naručitelj kliničkog ispitivanja, ili koji s naručiteljem kliničkog ispitivanja zajednički razvija lijek na temelju službenog sporazuma. Za te potrebe, pribavljanje ispitivanog lijeka ili informacija o sigurnosnim pitanjima budućem potencijalnom nositelju odobrenja za stavljanje u promet ne smatraju se zajedničkim razvojem; i

c) sve sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave ispitivanog lijeka koje se pojavljuju kod bilo kojeg od ispitanika u kliničkom ispitivanju, koje se utvrde ili koje naručitelj uvidi na kraju kliničkog ispitivanja.

(2) Rok za obavještanje Agencije od strane naručitelja o sumnjama na neočekivane ozbiljne nuspojave utvrđen je u zavisnosti od ozbiljnosti nuspojave te iznosi:

a) u slučaju smrtonosnih ili po život opasnih sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave, što je prije moguće, a u svakom slučaju najkasnije u roku od sedam dana nakon što naručitelj sazna za nuspojavu;

b) u slučaju nesmrtonosnih nuspojava ili sumnji na ozbiljne nuspojave koje nisu opasne po život, najkasnije u roku od 15 dana nakon što naručitelj sazna za nuspojavu;

c) u slučaju sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave koje su isprva smatrane nesmrtonosnim i neopasnim po život, a za koje se ispostavi da su smrtonosne ili opasne po život, što je prije moguće, a u svakom slučaju najdalje u roku od sedam dana nakon što naručitelj sazna da je nuspojava smrtonosna ili opasna po život.

Ako je potrebno osigurati blagovremeno izvještanje, naručitelj ispitivanja može predati početni nepotpuni izvještaj nakon kojeg će uslijediti potpuni izvještaj, u skladu s odjeljkom D Priloga III.

### Član 34.

(Godišnje obavještanje Agencije od strane naručitelja ispitivanja)

(1) U pogledu ispitivanih lijekova (osim placeba), naručitelj ispitivanja obavezan je da podnosi godišnji izvještaj Agenciji o sigurnosti svakog ispitivanog lijeka koji se koristi u kliničkom ispitivanju kojemu je on naručitelj putem baze podataka iz člana 31. stav (1).

(2) U slučaju kliničkog ispitivanja koje uključuje korištenje više od jednog ispitivanog lijeka, naručitelj ispitivanja može, ako je to predviđeno planom kliničkog ispitivanja, podnijeti jedan izvještaj o sigurnosti za sve ispitivane lijekove koji se koriste u tom kliničkom ispitivanju.

(3) Godišnji izvještaj iz stava (1) sadrži samo ukupne i anonimne podatke.

(4) Obaveza iz stava (1) počinje s prvim odobrenjem kliničkog ispitivanja izdatim primjenom ovog Pravilnika, a završava sa završetkom zadnjeg kliničkog ispitivanja koje naručitelj ispitivanja provodi s ispitivanim lijekom.

#### Član 35. (Tehnički aspekti)

Tehnički aspekti obavještavanja o sigurnosti u skladu s članovima 32. do 35. sadržani su u Prilogu III.

#### Član 36. (Obavještavanje u pogledu dodatnih lijekova)

Obavještavanje o sigurnosti u pogledu dodatnih lijekova vrši se u skladu s Pravilnikom o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lijekove ("Službeni glasnik Bosne i Hercegovine", broj 58/12) .

**POGLAVLJE IX - Provođenje kliničkog ispitivanja, nadzor naručitelja ispitivanja, etički odbor, obuka i iskustvo, dodatni lijekovi**

#### Član 37. (Usklađenost s planom kliničkog ispitivanja i dobrom kliničkom praksom)

(1) Naručitelj kliničkog ispitivanja i istraživač dužni su obezbjediti da se kliničko ispitivanje provodi u skladu s planom kliničkog ispitivanja i načelima dobre kliničke prakse.

(2) Ne dovodeći u pitanje nijednu drugu odredbu ili smjernice Agencije, naručitelj ispitivanja i istraživač dužni su prilikom sastavljanja plana kliničkog ispitivanja te primjenjivanja ovog Pravilnika i plana kliničkog ispitivanja implementirati i standarde za kvalitetu i ICH-ove smjernice za dobru kliničku praksu.

(3) Agencija će javno objaviti detaljne ICH-ove smjernice za dobru kliničku praksu iz stava (2).

#### Član 38. (Praćenje i izvještavanje)

(1) Kako bi se utvrdilo da se štite prava, sigurnost i dobrobit ispitanika, da su dostavljeni podaci pouzdani i konzistentni, te da je provođenje kliničkog ispitivanja u skladu sa zahtjevima ovog Pravilnika, naručitelj ispitivanja prati provođenje kliničkog ispitivanja na odgovarajući način.



(2) Naručitelj ispitivanja određuje stepen i prirodu praćenja na temelju ocjene koja u obzir uzima sve elemente kliničkog ispitivanja, uključujući posebno:

- a) je li kliničko ispitivanje kliničko ispitivanje niskog rizika;
- b) cilj i metodologiju kliničkog ispitivanja; i
- c) stepen odstupanja intervencije od uobičajene kliničke prakse.

(3) Naručitelj ispitivanja putem portala Agencije mora podnijeti izvještaj o kliničkom ispitivanju Agenciji jednom godišnje, ili češće, na zahtjev Agencije.

#### Član 39.

(Kvalifikacije lica koje sudjeluju u provođenju kliničkog ispitivanja)

(1) Istraživač u kliničkom ispitivanju treba biti lice sa završenim medicinskim ili stomatološkim fakultetom i specijalizacijom u oblasti u kojoj se primarno primjenjuje lijek koje se klinički ispituje. Istraživač mora imati i dodatno znanje u oblasti Dobre kliničke prakse u kliničkom ispitivanju, a što se dokazuje odgovarajućim sertifikatom.

(2) Drugi pojedinci koji su uključeni u provođenje kliničkog ispitivanja moraju imati odgovarajući kvalificirani stepen i vrstu obrazovanja, obuku i iskustvo za obavljanje svojih zadataka.

(3) Sektor za klinička ispitivanja Agencije izdaje sertifikate iz oblasti Dobre kliničke prakse u kliničkom ispitivanju, s rokom važenja tri godine.

(4) Detaljan sadržaj sertifikata, postupak i uslove za njegovo izdavanje propisao je direktor Agencije.

#### Član 40.

(Mjesto kliničkih ispitivanja)

(1) Kliničko ispitivanje se može sprovoditi u jednoj ili više zdravstvenih ustanova koje predloži naručilj kliničkog ispitivanja.

(2) Ako se kliničko ispitivanje sprovodi u više zdravstvenih ustanova na teritoriji BiH, naručilj kliničkog ispitivanja određuje glavno mjesto kliničkog ispitivanja.

(3) Naručitelj ispitivanja zaključuje ugovor sa zdravstvenom ustanovom o sprovođenju kliničkog ispitivanja.

(4) Ugovorom iz stava (3) ovog člana uređuju se: uslovi i način sprovođenja određenog kliničkog ispitivanja u zdravstvenoj ustanovi, visina i način plaćanja naknade koju naručilj kliničkog ispitivanja isplaćuje zdravstvenoj ustanovi za korištenje kapaciteta zdravstvene ustanove za sprovođenje kliničkog ispitivanja, broj zdravstvenih radnika i drugih lica koja učestvuju u sprovođenju kliničkog ispitivanja a koji su zaposleni u zdravstvenoj ustanovi, kao i druga bitna pitanja za regulisanje njihovih međusobnih odnosa.

(5) Zdravstvena ustanova iz stava (1) ovog člana mora da obezbjedi uslove za rad istraživača, kao i nesmetan rad monitora, oditora i ovlašćenog lica Agencije za kontrolu sprovođenja kliničkog ispitivanja u skladu sa Zakonom, ovim Pravilnikom i smjernicama Dobre kliničke prakse.

#### Član 41. (Etički odbor)

(1) Etički odbor se formira u zdravstvenoj ustanovi u skladu sa zakonima i podzakonskim aktima kojima se uređuje zdravstvena zaštita u entitetima i Brčko Distriktu BiH.

(2) U zdravstvenoj ustanovi u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje, sastav etičkog odbora, zadaci, operativni i drugi dokumenti koji se odnose na rad etičkog odbora a koje određuje ta zdravstvena ustanova, moraju biti u skladu sa smjernicama Dobre kliničke prakse i odredbama ovog Pravilnika.

(3) Agencija neće izdati dozvolu za kliničko ispitivanje ukoliko nema priložene pozitivne odluke etičkog odbora zdravstvene ustanove.

(4) Kod multicentričnih kliničkih ispitivanja koja se sprovode u BiH, etički odbor u zdravstvenoj ustanovi koja je glavno mjesto kliničkog ispitivanja u BiH pruža stručnu pomoć drugim etičkim odborima u zdravstvenim ustanovama u kojima se sprovodi isto kliničko ispitivanje, i donosi odluke za zdravstvenu ustanovu koja nema formiran etički odbor.

#### Član 42. (Sljedivost, skladištenje, vraćanje i uništavanje ispitivanih lijekova)

(1) Ispitivani lijekovi moraju biti sljedivi. Skladište se, vraćaju i/ili uništavaju na način i sa ciljem da se obezbjedi sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih u kliničkom ispitivanju, posebno uzimajući u obzir je li ispitivani lijek odobren ispitivani lijek i da li je riječ o kliničkom ispitivanju niskog rizika. Isto se primjenjuje i na neodobrene dodatne lijekove.

(2) Relevantne informacije o sljedivosti, skladištenju, vraćanju i uništavanju lijekova iz stava (1) sadržane su u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom za odobrenje kliničkog ispitivanja.

#### Član 43. (Izvjštavanje o ozbiljnim kršenjima)

(1) Naručitelj ispitivanja obavještava Agenciju putem portala Agencije o ozbiljnom kršenju odredbi ovog Pravilnika ili protokola kliničkog ispitivanja koji se primjenjuje u trenutku kršenja, bez nepotrebnog odlaganja i najkasnije sedam dana nakon saznanja o kršenju.

(2) Za potrebe ovog člana, „ozbiljno kršenje” podrazumijeva kršenje koje može u znatnoj mjeri uticati na sigurnost i prava ispitanika ili na pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.

#### Član 44.

(Ostale obaveze izvještavanja relevantne za sigurnost ispitanika)

(1) Naručitelj ispitivanja obavještava Agenciju putem portala Agencije o svim neočekivanim događajima koji utiču na ravnotežu između koristi i rizika kliničkog ispitivanja, ali koji nisu sumnja na neočekivane ozbiljne nuspojave iz člana 32. Ta obavijest se dostavlja bez nepotrebnog odgađanja, a najkasnije 15 dana od datuma kad je naručitelj saznao za događaj.

(2) Naručitelj ispitivanja putem portala Agencije podnosi sve izvještaje o inspekciji tijela drugih zemalja koja se odnose na kliničko ispitivanje. Ako to Agencija zatraži, naručitelj podnosi prevod izvještaja ili njegova sažetka na jednom od tri službena jezika u upotrebi u BiH.

#### Član 45.

(Hitne sigurnosne mjere)

(1) Ako postoji vjerojatnost da će neočekivani događaj ozbiljno uticati na odnos koristi i rizika, naručitelj ispitivanja i istraživač poduzimaju odgovarajuće hitne sigurnosne mjere kako bi zaštitili ispitanike.

(2) Naručitelj ispitivanja obavještava Agenciju o neočekivanom događaju i preduzetim mjerama putem portala Agencije. Obavijest se dostavlja bez nepotrebnog odgađanja, a najkasnije sedam dana od datuma poduzimanja mjera.

(3) Ovaj član ne dovodi u pitanje primjenu odredaba Poglavlja III i Poglavlja VIII.

#### Član 46.

(Upute za istraživača)

(1) Naručitelj ispitivanja daje istraživaču upute za istraživača. Uputa za istraživača je pregled postojećih podataka kliničkih i pretkliničkih ispitivanja o lijekovima koji se ispituju u kliničkom ispitivanju.

(2) Uputa za istraživača sadrži:

- a) uvodne napomene;
- b) fizička, hemijska i farmaceutska svojstva i formulaciju lijeka;
- c) pretklinička ispitivanja (farmakodinamika i toksikologija);
- d) djelovanje ispitivanog lijeka kod ljudi (farmakokinetika);
- e) sažetak glavnih karakteristika lijeka i zaključak.

(3) Upute za istraživača sadrže informacije o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti lijeka, kao i ocjenu odnosa rizika i koristi lijeka koji se ispituje.

(4) Upute za istraživača ažuriraju se kada nove i relevantne informacije o sigurnosti postanu dostupne, te ih naručitelj revidira barem jednom godišnje.

#### Član 47.

##### (Bilježenje i obrada informacija, čuvanje informacija)

(1) Sve informacije u vezi s kliničkim ispitivanjem naručitelj ili istraživač prema potrebi bilježe, obrađuju, razrađuju i čuvaju na način koji omogućava precizno izvještavanje, tumačenje i provjeru, te istovremeno obezbjeđuje zaštitu povjerljivosti evidencije i ličnih podataka ispitanika u skladu s Zakonom o zaštiti ličnih podataka.

(2) Kako bi se obrađene informacije i lični podaci zaštitili od neovlaštenog ili nezakonitog pristupa, otkrivanja, širenja, izmjena, uništenja ili nenamjernog gubitka, posebno ako obrada uključuje prenos putem mreže, provode se odgovarajuće tehničke i organizacijske mjere.

#### Član 48.

##### (Glavna datoteka kliničkog ispitivanja)

(1) Naručitelj ispitivanja i istraživač vode glavnu datoteku kliničkog ispitivanja. Glavna datoteka kliničkog ispitivanja u svakom trenutku sadrži bitne dokumente koji se odnose na to kliničko ispitivanje, a koji omogućavaju provjeru provođenja kliničkog ispitivanja i kvalitetu prikupljenih podataka, uzimajući u obzir sve karakteristike kliničkog ispitivanja, uključujući i da li u pitanju kliničko ispitivanje niskog rizika. Agenciji glavna datoteka kliničkog ispitivanja mora biti lako i direktno dostupna na zahtjev.

(2) Sadržaj glavne datoteke kliničkog ispitivanja koju vodi istraživač i one koju vodi naručitelj ispitivanja može se razlikovati ako to opravdava različita priroda odgovornosti istraživača i naručitelja ispitivanja.

#### Član 49.

##### (Arhiviranje glavne datoteke kliničkog ispitivanja)

(1) Osim ako se drugim propisom ne zahtijeva arhiviranje na duže razdoblje, naručitelj ispitivanja i istraživač imaju obavezu čuvati sadržaj glavne datoteke kliničkog ispitivanja najmanje 25 godina po završetku kliničkog ispitivanja. Čuvanje medicinske dokumentacija ispitanika vršiće se u skladu s entitetskim propisima o evidencijama u području zdravstva.

(2) Sadržaj glavne datoteke kliničkog ispitivanja arhivira se tako da je na zahtjev nadležnih tijela lako i direktno dostupan.

(3) Svaki prenos vlasništva sadržaja glavne datoteke kliničkog ispitivanja se mora dokumentovati. Novi vlasnik pritom preuzima na sebe obaveze propisane ovim članom.

(4) Naručitelj ispitivanja imenuje pojedince u svojoj organizaciji koji su odgovorni za poslove arhiviranja. Pristup arhivama ograničen je na te pojedince.

(5) Mediji na kojima se pohranjuje sadržaj glavne datoteke kliničkog ispitivanja obezbjeđuju cjelovitost i čitljivost sadržaja tokom čitavog perioda propisanog stavom (1).

(6) Svaka izmjena sadržaja glavne datoteke kliničkog ispitivanja mora biti sljedeća.

Član 50.  
(Dodatni lijekovi)

(1) U kliničkom ispitivanju smiju se upotrebljavati samo dodatni lijekovi koji imaju dozvolu za stavljanje u promet na teritoriji BiH (u daljem tekstu: odobreni dodatni lijek).

(2) Stav (1) ne primjenjuje se ako u BiH nije dostupan ni jedan odobreni dodatni lijek ili ako od naručitelja ispitivanja nije razumno očekivati da upotrebljava odobreni dodatni lijek. Opravdanje za to navodi se u planu kliničkog ispitivanja.

(3) Entitetska ministarstva zdravlja i Odjel za zdravstvo Brčko Distrikta BiH osiguravaju da dodatni lijekovi koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet na teritoriji BiH mogu biti uvezeni na teritoriju BiH za potrebe njihovog korištenja u kliničkim ispitivanjima u skladu sa stavom (2), a na osnovu dozvole o odobravanju kliničkog ispitivanja koju je izdala Agencija.

POGLAVLJE X - Proizvodnja ispitivanih lijekova i dodatnih lijekova

Član 51.  
(Područje primjene ovog poglavlja)

Ovo poglavlje se primjenjuje na proizvodnju ispitivanih lijekova i dodatnih lijekova.

Član 52.  
(Odobrenje proizvodnje)

(1) Proizvodnja ispitivanih lijekova u BiH podliježe posjedovanju odgovarajućeg odobrenja.

(2) Kako bi dobio odobrenje iz stava (1), podnositelj zahtjeva mora ispunjavati uslove propisane Zakonom i Pravilnikom o uslovima za proizvodnju lijeka ("Službeni glasnik Bosne i Hercegovine", broj 73/14).

(3) Stav (1) ne primjenjuje se na slijedeće postupke:

a) ponovno označavanje ili ponovno pakovanje, ako te postupke u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama obavljaju farmaceuti ili druga ovlaštena lica, i ako se ispitivani lijekovi namjeravaju koristiti isključivo u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama koji sudjeluju u istom kliničkom ispitivanju unutar Bosne i Hercegovine;

b) pripremu radiofarmaceutika koji se upotrebljavaju kao dijagnostički ispitivani lijekovi, ako taj postupak u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama obavljaju farmaceuti ili druga ovlaštena lica, i ako se ispitivani lijekovi namjeravaju koristiti isključivo u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama koji sudjeluju u istom kliničkom ispitivanju unutar Bosne i Hercegovine;

c) pripremu magistralnih i galenskih preparata koji se upotrebljavaju kao ispitivani lijekovi, ako se taj postupak provodi u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama koje je ovlastila Agencija za provođenje takvih postupaka i ako se ispitivani lijekovi namjeravaju koristiti

isključivo u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama koji sudjeluju u istom kliničkom ispitivanju unutar Bosne i Hercegovine.

(4) Kako bi se osigurala sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, postupci iz stava (3) moraju ispunjavati odgovarajuće i srazmjerne zahtjeve. Postupci se podvrgavaju redovitim inspekcijama.

#### Član 53.

(Proizvodnja ispitivanih lijekova)

(1) Ispitivani lijekovi proizvode se primjenom dobre proizvođačke prakse koja osigurava kvalitetu lijekova, kako bi se zaštitila sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost kliničkih podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem ("GMP-dobra proizvođačka praksa"). Isto se dokazuje dostavljanjem sertifikata dobre proizvođačke prakse.

(2) Stav (1) ne primjenjuje se na postupke iz člana 52. stav (3).

(3) Agencija obezbjeđuje usklađenost sa zahtjevima ovog člana inspekcijским nadzorima

#### Član 54.

(Promjena odobrenih ispitivanih lijekova)

Članovi 52 i 53. primjenjuju se na odobrene ispitivane lijekove samo u pogledu svake promjene takvih lijekova koja nije obuhvaćena dozvolom za stavljanje lijeka u promet.

#### Član 55.

(Proizvodnja dodatnih lijekova)

Ako dodatni lijek nema dozvolu za stavljanje u promet, ili ako je dodatni lijek koji posjeduje dozvolu za stavljanje u promet promijenjen, no takva promjena nije obuhvaćena dozvolom za stavljanje lijeka u promet, on se proizvodi u skladu sa dobrom proizvođačkom praksom iz člana 53. stav (1), ili barem istovjetnom standardu kako bi se osigurala odgovarajuća kvaliteta.

### POGLAVLJE XI - Označavanje

#### Član 56.

(Ispitivani i dodatni lijekovi koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet)

(1) Na vanjskom i unutrašnjem pakovanju ispitivanih i dodatnih lijekova koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet (u daljem tekstu: neodobreni ispitivani lijekovi i neodobreni dodatni lijekovi) navode se sljedeće informacije:

- a) informacije kojima se identifikuju osobe za kontakt ili osobe koje sudjeluju u kliničkom ispitivanju;
- b) informacije kojima se identifikuje kliničko ispitivanje;
- c) informacije kojima se identifikuje lijek;
- d) informacije u vezi s upotrebom lijeka.

(2) Informacije koje se trebaju navesti na vanjskom i unutrašnjem pakovanju obezbjeđuju sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, uzimajući u obzir plan kliničkog ispitivanja, da li su proizvodi ispitivani ili dodatni lijekovi, te imaju li ti proizvodi posebne karakteristike.

(3) Informacije koje se trebaju navesti na vanjskom i unutarnjem pakiranju trebaju biti jasno čitljive.

(4) Popis informacija koje se trebaju navesti na vanjskom i unutrašnjem pakovanju propisan je u Prilogu VI.

#### Član 57.

(Odobreni ispitivani i odobreni dodatni lijekovi)

(1) Odobreni ispitivani lijekovi i odobreni dodatni lijekovi označavaju se:

a) u skladu s članom 56. stavom (1); ili

b) u skladu s odredbama Pravilnika o sadržaju i načinu označavanja vanjskog i unutrašnjeg pakovanja lijeka ("Službeni glasnik Bosne i Hercegovine" broj 40/10).

(2) Nezavisno od stava (1) tačka b), ako posebne okolnosti kliničkog ispitivanja predviđene planom kliničkog ispitivanja tako zahtijevaju kako bi se osigurala sigurnost ispitanika ili pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, na vanjskom i unutrašnjem pakovanju odobrenih ispitivanih proizvoda navode se dodatne pojedinosti u vezi s identifikacijom kliničkog ispitivanja i podacima kontakt osobe. Popis tih dodatnih pojedinosti koje se navode na vanjskom i unutarnjem pakiranju propisan je u trećem dijelu Priloga VI.

#### Član 58.

(Radiofarmaceutici koji se upotrebljavaju kao ispitivani lijekovi ili dodatni lijekovi za medicinsku dijagnozu)

(1) Članovi 56. i 57. ne primjenjuju se na radiofarmaceutike koji se upotrebljavaju kao dijagnostički ispitivani lijekovi ili dijagnostički dodatni lijekovi.

(2) Proizvodi iz prvog stava označavaju se na odgovarajući način kako bi se osigurala sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.

#### Članak 59.

(Jezik u upotrebi)

Jezik na kojemu su informacije na oznaci određuje Agencija.

## POGLAVLJE XII - Naručitelj, istraživač, monitor

### Član 60. (Naručitelj ispitivanja)

- (1) Kliničko ispitivanje može imati jednog ili više naručitelja.
- (2) Svaki naručitelj ispitivanja može putem pisanog ugovora delegirati bilo koji zadatak ili sve svoje zadatke pojedincu, ustanovi ili ugovornoj istraživačkoj organizaciji. Takvo delegiranje ne dovodi u pitanje odgovornost naručitelja ispitivanja, posebno u pogledu sigurnosti ispitanika i pouzdanosti te konzistentnosti podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.
- (3) Istraživač i naručitelj ispitivanja mogu biti ista osoba.

### Član 61. (Više naručitelja ispitivanja)

- (1) Ne dovodeći u pitanje primjenu člana 60, ako kliničko ispitivanje ima više od jednog naručitelja, svi naručitelji ispitivanja imaju odgovornosti naručitelja ispitivanja određene ovim Pravilnikom, osim ako naručitelji ispitivanja ne odluče drugačije pisanim ugovorom kojim se određuju odgovornosti svakoga od njih. Ako u ugovoru nije navedeno kojem se naručitelju ispitivanja dodjeljuje određena odgovornost, tu odgovornost imaju solidarno svi naručitelji ispitivanja.
- (2) Odstupajući od stava (1), naručitelji ispitivanja su zajednički solidarno odgovorni za određivanje:
  - a) naručitelja ispitivanja odgovornog za usklađenost s obavezama naručitelja ispitivanja u postupcima odobravanja utvrđenim u poglavljima II i III;
  - b) naručitelja ispitivanja odgovornog da bude kontaktna točka zaprimanja svih pitanja ispitanika i istraživača u vezi s kliničkim ispitivanjem i pružanje odgovora na njih;
  - c) naručitelja ispitivanja odgovornog za provođenje mjera u skladu s članom 67.

### Član 62. (Glavni istraživač)

- (1) Glavni istraživač obezbjeđuje usklađenost kliničkog ispitivanja na mjestu kliničkog ispitivanja sa zahtjevima ovog Pravilnika.
- (2) Glavni istraživač istovremeno može da vodi najviše pet kliničkih ispitivanja koja su u aktivnoj fazi uključivanja pacijenata.
- (3) Glavni istraživač dodjeljuje zadatke članovima skupine istraživača na način koji ne ugrožava sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem na mjestu kliničkog ispitivanja.



#### Član 63.

(Zakonito imenovani zastupnik naručitelja ispitivanja u BiH)

Ako naručitelj kliničkog ispitivanja nije registrovan, odnosno nema prebivalište u BiH, on obezbjeđuje da fizičko ili pravno lice koje je njegov zakonito imenovani zastupnik za BiH, ima prebivalište, odnosno sjedište u BiH. Takav zakonito imenovani zastupnik odgovoran je za obezbjeđenje ispunjavanja obaveza naručitelja ispitivanja propisanih ovim Pravilniku i njemu se obraća za svu komunikaciju s naručiteljem ispitivanja predviđenu ovim Pravilnikom. Sva komunikacija s navedenim zakonito imenovanim zastupnikom smatra se komunikacijom s naručiteljem ispitivanja.

U slučaju da je zakonito imenovani zastupnik za kontakt fizičko lice, to lice može biti samo glavni istraživač.

#### Član 64.

(Monitor)

(1) Monitoring je postupak praćenja procesa kliničkog ispitivanja i potvrđivanje da je sprovođenje, dokumentovanje i izvještavanje u skladu sa protokolom kliničkog ispitivanja, standardnim operativnim postupcima, Dobrom kliničkom praksom i važećim propisima.

(2) Monitora određuje naručilac ispitivanja uz saglasnost glavnog istraživača.

(3) Broj monitora zavisi od složenosti ispitivanja i broja centara koji u njemu učestvuju.

(4) Podaci o monitoru koji se dostavljaju Agenciji trebaju sadržavati najmanje slijedeće informacije: CV sa kontaktom, radnim iskustvom i nazivom radnog mjesta, dokaz o edukaciji iz oblasti Dobre kliničke prakse, dokaz o državljanstvu BiH.

#### Član 65.

(Odgovornost)

Odredbe ovog poglavlja nisu od uticaja, odnosno, ne isključuju eventualnu građanskoopravnu i krivičnoopravnu odgovornost naručitelja ispitivanja, istraživača ili osoba kojima je naručitelj ispitivanja delegirao određene zadatke.

### POGLAVLJE XIII - Naknada štete

#### Član 66.

(Naknada štete)

(1) Agencija zahtjeva od podnosioca zahtjeva za kliničko ispitivanje da obezbijedi dokaz o naknadi za bilo kakav oblik štete koju bi mogao pretrpjeti ispitanik, a koja proizlazi iz sudjelovanja u kliničkom ispitivanju koje je provedeno u BiH. Obezbiđenje naknade štete uspostavlja se u obliku polise osiguranja ili sličnog identičnog mehanizma obezbjeđenja naknade, a koji je primjeren prirodi i opsegu rizika.

(2) Agencija ne zahtijeva od podnosioca zahtjeva za kliničko ispitivanje nikakvu dodatnu upotrebu obezbjeđenja iz stava (1) za klinička ispitivanja niskog rizika ako je bilo kakva moguća šteta koju bi ispitanik mogao pretrpjeti, a koja je posljedica upotrebe ispitivanog lijeka u skladu s planom upravo tog kliničkog ispitivanja, pokrivena polisom osiguranja koja je podnesena u sklopu dokumentacije na osnovu koje je data dozvola za stavljanje lijeka u promet.

#### POGLAVLJE XIV - NADZOR, INSPEKCIJE I KONTROLE AGENCIJE

##### Član 67.

(Mjere koje poduzima Agencija)

(1) Ako Agencija osnovano smatra da zahtjevi utvrđeni ovim Pravilnikom više nisu ispunjeni, ona može preduzeti slijedeće mjere na teritoriji BiH:

- a) ukinuti dozvolu za kliničko ispitivanje;
- b) suspendirati kliničko ispitivanje;
- c) zahtijevati od naručitelja da promijeni bilo koji aspekt kliničkog ispitivanja.

(2) Prije nego što Agencija poduzme bilo koju od mjera iz stava (1), osim ako je potrebno odmah djelovati, zatražiće mišljenje naručitelja i/ili istraživača. To mišljenje potrebno je dostaviti u roku od sedam dana.

##### Član 68.

(Inspekcija)

Inspektorat Agencije provodi inspekcije kako bi nadzirao usklađenost s ovim Pravilnikom. Agencija obezbjeđuje da su ti inspektori odgovarajuće kvalificirani i osposobljeni.

##### Član 69.

(Nadzor nad sprovođenjem kliničkog ispitivanja)

(1) Provjera nad sprovođenjem kliničkog ispitivanja vrši se u cilju usklađenosti kliničkog ispitivanja sa protokolom ispitivanja, načelima dobre kliničke prakse i propisima.

(2) Nadzor se može vršiti u zdravstvenoj ustanovi u kojoj se kliničko ispitivanje sprovodi, kod naručioca ispitivanja, ugovorne istraživačke organizacije, ovlaštenog zastupnika ugovorne istraživačke organizacije, u dijelu poslova koje obavlja ugovorna istraživačka organizacija, odnosno ovlašteni zastupnik ugovorne istraživačke organizacije, kao i na mjestu proizvodnje.

(3) Inspektor svoju ulogu obavlja prije, u toku, ili poslije sprovođenja kliničkog ispitivanja.

##### Član 70.

(Mjere inspeksijskog nadzora)

(1) U postupku nadzora nad sprovođenjem kliničke studije na mjestu gdje se vrši pregled iz člana 69. stav (2) ovog Pravilnika, inspektor može:

a) zatražiti da se u određenom roku dostave potrebni podaci o sprovođenju kliničke studije, ako već započetu kliničku studiju nije potrebno hitno obustaviti radi zaštite zdravlja ispitanika;

b) privremeno ili trajno zaustaviti kliničku studiju:

1. ako utvrdi da nisu ispunjeni uslovi koji su navedeni u Zakonu, ovom Pravilniku i Smjernicama dobre kliničke prakse;

2. ako utvrdi da nisu ispunjeni uslovi navedeni u dozvoli/prijavi za sprovođenje kliničke studije;

3. ako to zahtijeva bezbjednost ispitanika ili zaštita javnog zdravlja;

4. ako glavni istraživač, podistraživači ili bilo koje druge osobe uključene u odobrene kliničke studije ne udovoljavaju propisanim obavezama i ne postupaju u skladu sa principima Dobre kliničke prakse.

(2) Ako se u datom roku uočene nepravilnosti ne otklone, nakon izvršene kontrole inspektor odlučuje o daljem sprovođenju kliničke studije.

(3) Pri donošenju rješenja o obustavi, odnosno zabrani daljeg sprovođenja kliničke studije inspektor može pribaviti mišljenje Komisije za klinička ispitivanja.

(4) Nakon inspekcije Inspektorat Agencije izrađuje zapisnik o inspekciji koji se dostavlja tijelu nad kojim je inspekcija provedena i naručitelju ispitivanja relevantne kliničke studije, putem portala Agencije.

## POGLAVLJE XV - INFRASTRUKTURA U PODRUČJU INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

### Član 71.

(Portal Agencije)

(1) Agencija na teritoriji BiH uspostavlja i održava portal kao jedinstven elektronski sistem za unošenje i evidentiranje podataka i informacija koji se odnose na klinička ispitivanja u skladu s ovim Pravilnikom. Portal Agencije je tehnički napredan i pristupačan korisniku kako bi se obezbijedila efikasnost i ekonomičnost u postupanju.

(2) Podaci i informacije koji se predaju preko portala Agencije skladište se u bazi podataka Agencije.

### Član 72.

(Baza podataka Agencije)

(1) Agencija uspostavlja i održava bazu podataka kliničkih ispitivanja za teritoriju BiH. Agencija je kontrolor baze podataka kliničkih ispitivanja te obezbjeđuje izbjegavanje nepotrebnog dupliranja između te baze i IS Farmakovigilanse.

(2) Baza podataka Agencije sadrži podatke i informacije podnesene u skladu s ovim Pravilnikom.

(3) U ovoj bazi podataka se svako kliničko ispitivanje zavodi pod jedinstvenim brojem ispitivanja. Naručitelj ispitivanja poziva se na navedeni broj ispitivanja u svim daljim podnošenjima koja su povezana s tim kliničkim ispitivanjem ili se na njega pozivaju.

(4) Baza podataka Agencije uspostavlja se kako bi olakšala komunikaciju naručitelja i Agencije te omogućuje naručiteljima ispitivanja da se pozivaju na prethodno podnošenje zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja ili znatne promjene. Baza istovremeno omogućuje građanima pristup kliničkim informacijama o lijekovima. U tu svrhu, svi podaci koji se čuvaju u bazi podataka Agencije su u lako pretraživom obliku, a svi povezani podaci okupljeni su pomoću broja ispitivanja.

(5) Baza podataka Agencije podržava bilježenje i unošenje svih podataka o lijekovima bez dozvole za stavljanje u promet u BiH i supstanci koje nisu odobrene kao dio lijeka u BiH, koje su potrebne za održavanje tog rječnika. U tu svrhu i s ciljem omogućavanja da se naručitelj pozove na prethodne zahtjeve, za svaki lijek bez dozvole za stavljanje u promet izdaje se broj lijeka, a za svaku novu aktivnu supstancu koja nije prethodno odobrena kao dio lijeka u BiH, izdaje se kôd aktivne supstance. To se čini prije ili tokom podnošenja zahtjeva za odobrenje prvih kliničkih ispitivanja s tim proizvodom ili aktivnom supstancom podnesenim u skladu s ovim Pravilnikom. Ti se brojevi navode u svim daljim zahtjevima za klinička ispitivanja i za značajne izmjene. Podaci podneseni u skladu s ovim stavom, kojima se opisuju lijekovi i supstance usklađeni su s međunarodnim normama za identifikaciju lijekova i aktivnih tvari. Ako se ispitivani lijek koji već ima dozvolu za stavljanje u promet u BiH i/ili aktivna supstanca koja je dio lijeka s dozvolom za stavljanje u promet u BiH koriste u kliničkom ispitivanju, JIDL broj i ATC kod lijeka navode se u zahtjevu za to kliničko ispitivanje.

(6) Baza podataka Agencije javno je dostupna, osim ako je povjerljivost za sve podatke i informacije koje sadrži ili dio njih, opravdana na osnovu:

- a) zaštite ličnih podataka u skladu sa Zakonom o zaštiti ličnih podataka;
- b) zaštite poslovno povjerljivih informacija, posebno uzimanjem u obzir statusa zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, osim ako postoji opravdani javni interes za objavu;
- c) zaštite povjerljive komunikacije između Agencije i podnosioca zahtjeva u vezi s dobijanjem dozvole za kliničko ispitivanje;
- d) obezbjeđenja djelotvornog nadzora provođenja kliničkog ispitivanja.

(7) Ne dovodeći u pitanje stav (6), podaci iz dokumentacije u vezi sa zahtjevom nisu javno dostupni prije donošenja odluke o kliničkim ispitivanjima, osim ako postoji opravdani javni interes za objavljivanje.

(8) Baza podataka Agencije sadrži lične podatke samo u onoj mjeri u kojoj je to nužno u svrhu primjene stava (2).

(9) Lični podaci ispitanika nisu nikad javno dostupni.

(10) Naručitelj ispitivanja neprestano u bazi podataka Agencije ažurira informacije o svim promjenama kliničkih ispitivanja koje nisu znatne promjene, ali su relevantne za nadzor kliničkog ispitivanja od strane Agencije.

(11) Agencija obezbjeđuje da ispitanici čiji se podaci obrađuju mogu djelotvorno ostvarivati svoja prava na informiranje, pristup, ispravku i protivljenje u skladu sa Zakonom o zaštiti ličnih podataka. Agencija obezbjeđuje da ispitanik čiji se podaci obrađuju može djelotvorno ostvarivati pravo na pristup podacima koji se odnose na njega, i da ima pravo na ispravku ili brisanje netačnih i nepotpunih podataka. U okviru svojih odgovornosti, Agencija obezbjeđuje brisanje netačnih i nezakonito obrađenih podataka u skladu s odredbama Zakona o zaštiti ličnih podataka. Ispravke i brisanja vrše se što prije, a najkasnije 60 dana nakon što je ispitanik uputio zahtjev.

#### Član 73.

(Funkcionalnost portala i baze podataka Agencije)

(1) Agencija utvrđuje funkcionalne specifikacije za portal i bazu podataka za klinička ispitivanja, uz određivanje vremenskog okvira za njihovo provođenje.

(2) Agencija objavljuje na svojoj službenoj web stranici kad portal i baza podataka za klinička ispitivanja budu potpuno funkcionalni i kad sistemi budu ispunjavali funkcionalne specifikacije sastavljene u skladu sa stavom (1).

### POGLAVLJE XVI -NAKNADE ZA VOĐENJE POSTUPKA

#### Član 74.

(Opšte načelo)

Naručilac kliničke studije obavezan je da plati sve naknade u vezi s vođenjem postupka kliničkog ispitivanja.

### POGLAVLJE XVII - OSTALE ODREDBE

#### Član 75.

(Posebni zahtjevi za posebne skupine lijekova)

(1) Ovim Pravilnikom ne isključuje se primjena važećih propisa kojima se zabranjuje ili ograničava upotreba svake specifične vrste ljudskih ili životinjskih ćelija ili prodaja, snabdjevanje i upotreba lijekova koji sadrže te ćelije ili se sastoje ili dobivaju od njih, ili lijekova koji se koriste kao sredstva za prekidanje trudnoće, ili lijekova koji sadrže narkotike u smislu relevantnih međunarodnih konvencija na snazi.

(2) Ne smiju se provoditi klinička ispitivanja genske terapije koja mogu uzrokovati izmjene genoma u reproduktivnim stanicama ispitanika.

#### Član 76.

(Posebni zahtjevi za posebne populacije ispitanika)

Klinička ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji mogu se odobriti samo ukoliko je naručilac ispitivanja prethodno pribavio pozitivnu odluku Evropske Agencije za lijekove ("European

Medicinal Agency"-EMA) o sporazumu o planu pedijatrijskog istraživanja, kao i mišljenje pedijatrijskog odbora.

Član 77.

(Troškovi ispitivanih lijekova, drugih proizvoda i postupci)

Troškove ispitivanih lijekova, dodatnih lijekova, medicinskih sredstava korištenih za njihovu primjenu i postupaka koji se posebno zahtijevaju planom ispitivanja, ne snosi ispitanik.

Član 78.

(Zaštita podataka)

Zaštita ličnih podataka obezbjeđena je primjenom odredaba Zakona o zaštiti ličnih podataka.

POGLAVLJE XVIII - ZAVRŠNE ODREDBE

Član 79.

(Stupanje na snagu i primjena)

(1) Ovaj Pravilnik stupa na snagu i primjenjivaće se osmog dana od dana objave u Službenom glasniku BiH, i istim se stavlja van snage Pravilnik o kliničkom ispitivanju lijeka i medicinskog sredstva ("Službeni glasnik BiH" broj: 4/10), osim članova 33-39. istog.

(2) Odredbe pravilnika koje se odnose na funkcionisanje i korištenje portala Agencije će se početi primjenjivati u roku od 6 mjeseci od dana objave obavijesti navedene u članu 73. stav (2) Pravilnika.

## PRILOG I- DOKUMENTACIJA U VEZI S PODNOŠENJEM ZAHTJEVA

### POGLAVLJE I - UVOD I OPŠTA NAČELA

#### Član 1.

Naručitelj ispitivanja, poziva se na bilo koji prethodni zahtjev, ako je prethodno podnesen. Ako je te zahtjeve predao drugi naručitelj ispitivanja, dostavlja se pisani sporazum tog naručitelja.

#### Član 2.

Ako kliničko ispitivanje ima više od jednog naručitelja, detaljne informacije o odgovornostima svakog od naručitelja podnose se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom.

#### Član 3.

Zahtjev potpisuje naručitelj ispitivanja ili predstavnik naručitelja. Potpis potvrđuje da je naručitelj ispitivanja utvrdio sljedeće:

- (a) navedene su informacije potpune;
- (b) priloženi dokumenti sadrže točan prikaz dostupnih informacija;
- (c) kliničko ispitivanje treba provesti u skladu s planom kliničkog ispitivanja; i
- (d) kliničko ispitivanje treba provesti u skladu s ovim Pravilnikom.

### POGLAVLJE II - POPRATNO PISMO

#### Član 4.

U popratnom pismu navode se broj ispitivanja i EudraCT broj ispitivanja te skreće pažnja na specifičnosti kliničkog ispitivanja.

#### Član 5.

U popratnom pismu nije neophodno ponovo navoditi informacije koje su već sadržane u obrascu zahtjeva, uz sljedeće izuzetke:

- a) posebne karakteristike populacije kliničkog ispitivanja, poput ispitanika koji nisu u mogućnosti dati informirani pristanak, maloljetnika te trudnica ili dojilja;
- b) uključuje li kliničko ispitivanje prvu primjenu nove aktivne tvari na ljudima;
- c) da li je znanstveno mišljenje u vezi s kliničkim ispitivanjem ili ispitivanim lijekom dao Etički komitet;

- d) da li je kliničko ispitivanje dio plana pedijatrijskog istraživanja (PPI) odobren od strane EMA-e.
- e) jesu li ispitivani lijekovi ili dodatni lijekovi narkotici, psihotropne tvari ili radiofarmaceutici;
- f) sastoje li se ispitivani lijekovi od genetski modificiranog organizma ili organizama ili ih sadrže;
- g) da li je naručitelju ispitivanja za ispitivani lijek za rijetku bolest odobren status za liječenje rijetkih bolesti;
- h) sveobuhvatan popis, uključujući regulatorni status, svih lijekova i popis svih dodatnih lijekova;
- i) popis medicinskih sredstava na koje će se odnositi ispitni postupak u kliničkom ispitivanju, ali koji nisu dio lijeka ili lijekova, zajedno s izjavom o tome posjeduje li medicinski proizvod oznaku CE za planiranu upotrebu.
- j) spisak zemalja u kojima je odobreno ili odbijeno kliničko ispitivanje istog lijeka;
- k) spisak zemalja u kojima je studijski lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet, ili izjavu da nije još dobio dozvolu za stavljanje u promet niti u jednoj državi.

#### Član 6.

U popratnom se pismu navodi gdje se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom nalaze informacije navedene u članu 5.

#### Član 7.

U popratnom se pismu navodi smatra li naručitelj ispitivanja da kliničko ispitivanje zahtijeva malu intervenciju i sadrži detaljno obrazloženje istoga.

#### Član 8.

U popratnom se pismu navodi zahtijeva li metodologija kliničkog ispitivanja da se skupinama ispitanika a ne ispitanicima pojedinačno, dodjeljuju različiti lijekovi tokom kliničkog ispitivanja te da li će se zbog toga pristanak dobivati na pojednostavljen način.

#### Član 9.

U popratnom se pismu navodi gdje se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom nalaze potrebne informacije za ocjenjivanje toga je li nuspojava sumnja na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu, odnosno referentne sigurnosne informacije.



## Član 10.

U slučaju ponovnog podnošenja zahtjeva, u popratnom pismu navodi se jedinstveni broj ispitivanja u Agenciji za prethodno podnošenje zahtjeva za kliničko ispitivanje, naglašavaju se promjene u odnosu na prethodno podnošenje zahtjeva te prema potrebi navodi način na koji su se riješila sva neriješena pitanja iz prvog zahtjeva.

## POGLAVLJE III - OBRAZAC ZAHTJEVA AGENCIJE

### Član 11.

Neophodno je dostaviti propisno ispunjen obrazac zahtjeva Agencije.

## POGLAVLJE IV - PLAN KLINIČKOG ISPITIVANJA

### Član 12.

Plan kliničkog ispitivanja opisuje cilj, plan, metodologiju, statistička razmatranja, svrhu i organizaciju kliničkog ispitivanja.

### Član 13.

Plan kliničkog ispitivanja određuje se sljedećim:

- a) naslovom kliničkog ispitivanja;
- b) brojem plana ispitivanja;
- c) naručiteljevim kodnim brojem plana kliničkog ispitivanja koji je specifičan za svaku njegovu verziju (ako je relevantan);
- d) datumom i brojem verzije koji se ažurira nakon svake izmjene;
- e) kratkim naslovom ili nazivom koji je dodijeljen planu ispitivanja; i
- f) imenom i adresom naručitelja, kao i imenom i funkcijom predstavnika ili predstavnika naručitelja ovlaštenih za potpisivanje plana ili svih znatnijih promjena plana.

### Član 14.

Plan kliničkog ispitivanja mora biti napisan u lako dostupnom formatu koji se može pretraživati, a ne u obliku skeniranih slika.

## Član 15.

Plan kliničkog ispitivanja sadrži barem:

- a) izjavu o tome da kliničko ispitivanje treba provoditi u skladu s planom, ovim Pravilnikom i načelima dobre kliničke prakse;
- b) sveobuhvatan popis svih ispitivanih lijekova i svih pomoćnih lijekova;
- c) sažetak rezultata nekliničkih studija koji potencijalno mogu biti od kliničke važnosti i rezultata drugih kliničkih ispitivanja relevantnih za to kliničko ispitivanje;
- d) sažetak poznatih i potencijalnih rizika i koristi, uključujući procjenu očekivane koristi i rizika da bi se dopustila ocjena u skladu s članom 5. Pravilnika, a za ispitanike u kliničkom ispitivanju u izvanrednoj situaciji dokumentira se znanstvena utemeljenost očekivanja da sudjelovanje ispitanika ima potencijal za stvaranje direktne klinički relevantne koristi;
- e) ako su pacijenti bili uključeni u osmišljavanje kliničkog ispitivanja, opis njihova sudjelovanja;
- f) opis i razlozi korištenog doziranja, režima doziranja, puteva i načina primjene te vremena liječenja za sve lijekove i pomoćne lijekove;
- g) izjavu o tome jesu li ispitivani lijekovi i pomoćni lijekovi korišteni u kliničkom ispitivanju odobreni; ako su odobreni, hoće li se u kliničkom ispitivanju koristiti u skladu s uvjetima njihovih odobrenja za stavljanje u promet i, ako nisu odobreni, obrazloženje za upotrebu neodobrenih pomoćnih lijekova u kliničkom ispitivanju;
- h) opis skupina i podskupina ispitanika koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju, uključujući, ako je primjenjivo, skupine ispitanika s posebnim potrebama, na primjer dob, spol, sudjelovanje zdravih dobrovoljaca i ispitanika s rijetkim i izrazito rijetkim bolestima;
- i) upućivanje na literaturu i podatke koji se odnose na kliničko ispitivanje i popratne informacije o kliničkom ispitivanju;
- j) raspravu o važnosti kliničkog ispitivanja kako bi se omogućila procjena u skladu s članom 5. Pravilnika;
- k) opis vrste kliničkog ispitivanja koje se provodi i raspravu o planu projekta (uključujući shematski prikaz plana, postupaka i faza projekta, po potrebi);
- l) specifikaciju primarnih i sekundarnih pokazatelja, ako postoje, koje treba mjeriti tijekom kliničkog ispitivanja;
- m) opis poduzetih mjera za smanjivanje pristranosti, uključujući, po potrebi, postupak slučajnog odabira i maskiranje;

n) opis očekivanog trajanja sudjelovanja ispitanika i opis redoslijeda i trajanja svih perioda kliničkog ispitivanja, uključujući izvještaj praćenja, po potrebi;

o) jasnu i nedvosmislenu definiciju završetka predmetnog kliničkog ispitivanja te, ako se ne radi o datumu zadnjeg posjeta zadnjeg ispitanika, navođenje procijenjenog datuma završetka uz obrazloženje;

p) opis kriterija za obustavu dijelova kliničkog ispitivanja ili cijelog kliničkog ispitivanja;

r) mehanizme za održavanje kodova slučajnog odabira kliničkog ispitivanja i postupke za razbijanje kodova, po potrebi;

s) opis postupaka za utvrđivanje podataka koje je potrebno izravno zabilježiti u formularima za izvješće o slučaju koji se smatraju podacima o izvorima;

t) opis mehanizama za usklađivanje s primjenjivim pravilima za prikupljanje, pohranu i buduće korištenje bioloških uzoraka prikupljenih od ispitanika kliničkog istraživanja, ako je to primjenjivo, osim ako su sadržani u odvojenom dokumentu;

u) opis mehanizama za sljedivost, skladištenje, uništavanje i vraćanje ispitivanog lijeka i neodobrenog dodatnog lijeka u skladu s članom 42. Pravilnika;

v) opis statističkih metoda koje će se koristiti, uključujući, ako je potrebno:

1. raspored svih planiranih privremenih analiza i broj ispitanika koji se planiraju prijaviti,

2. razlog odabira veličine uzorka,

3. izračune utjecaja kliničkog ispitivanja i kliničke relevantnosti,

4. razinu značaja koja se primjenjuje,

5. kriterije prekida kliničkog ispitivanja,

6. postupke obrazloženja nedostajućih, neiskorištenih i lažnih podataka te izvještavanje o svakom odstupanju od izvornog statističkog plana, i

7. odabir ispitanika koji se uvrštavaju u analize;

z) opis kriterija za uključenje i isključenje ispitanika, uključujući kriterije za povlačenje pojedinih ispitanika iz liječenja ili kliničkog ispitivanja;

aa) opis postupaka koji se odnose na povlačenje ispitanika iz liječenja ili iz kliničkog ispitivanja, uključujući postupke za prikupljanje podataka o povučenim ispitanicima, postupcima za zamjenu ispitanika i praćenju ispitanika koji su se povukli iz liječenja ili kliničkog ispitivanja;

bb) opravdanje za uključivanje ispitanika koji nisu sposobni dati informirani pristanak ili drugih posebnih populacija, kao što su maloljetnici;

cc) obrazloženje za odabir pola ili dobi ispitanika te, ako je posebna polna ili dobna skupina isključena iz kliničkih ispitivanja ili nije dovoljno zastupljena u njemu, objašnjenje razloga i obrazloženje za te kriterije isključenja;

dd) detaljan opis postupka pronalaženja ispitanika i davanja informiranog pristanka, posebno ako ispitanici nisu sposobni dati informirani pristanak;

ee) opis postupaka liječenja, uključujući lijekove, koji su dopušteni ili nisu dopušteni, prije ili tokom kliničkog ispitivanja;

ff) opis postupaka odgovornosti za opskrbu i primjenu lijekova na ispitanike, uključujući održavanje maskiranja, po potrebi;

gg) opis postupaka za praćenje usklađenosti ispitanika, po potrebi;

hh) opis mehanizama za praćenje izvođenja kliničkog ispitivanja;

ii) opis mehanizama za njegu ispitanika nakon što njihovo sudjelovanje u kliničkom ispitivanju završi ako je takva dodatna njega potrebna zbog sudjelovanja ispitanika u kliničkom ispitivanju i ako se razlikuje od one koja se obično očekuje za medicinsko stanje u pitanju;

jj) specifikacija parametara djelotvornosti i neškodljivosti, kao i metode i vremenski okvir za procjenu, bilježenje i analizu tih parametara;

kk) opis etičkih razmatranja koja se odnose na kliničko ispitivanje ako nisu drugdje opisana;

ll) izjava naručitelja ispitivanja (bilo u planu kliničkog ispitivanja ili posebnom dokumentu) kojom se potvrđuje da istraživači i ustanove uključene u kliničko ispitivanje trebaju dopustiti praćenje vezano uz kliničko ispitivanje, revizije i regulatorne inspekcije, uključujući pružanje direktnog pristupa podacima o izvorima i dokumentima;

mm) opis politike objavljivanja;

nn) propisno obrazložene razloge za predaju sažetka rezultata kliničkih ispitivanja nakon više od jedne godine;

oo) opis mehanizama za usklađivanje s primjenjivim pravilima za zaštitu osobnih podataka; organizacijske i tehničke mjere koje će se provesti kako bi se izbjegao neovlašteni pristup obrađenim informacijama i osobnim podacima ili njihovo otkrivanje, širenje, izmjena ili gubitak;

pp) opis mjera koje će se provesti kako bi se osigurala povjerljivost evidencije i ličnih podataka ispitanika;

rr) opis mjera koje će se provesti u slučaju povrede sigurnosti podataka kako bi se ublažili mogući negativni učinci.

#### Član 16.

Ako se kliničko ispitivanje provodi s aktivnom supstancom koja je u BiH dostupna pod različitim trgovačkim nazivima u više odobrenih lijekova, u planu kliničkog ispitivanja liječenje se može definirati samo u pogledu aktivne supstance ili anatomsko-terapijsko-kemijske klasifikacije lijekova (oznaka ATC) (3.–5. razina), bez navođenja trgovačkog naziva svakog proizvoda.

#### Član 17.

U pogledu obavještanja o štetnim događajima, u planu kliničkog ispitivanja navode se sljedeće kategorije:

- a) štetni događaji ili laboratorijske nepravilnosti koje su ključne za ocjenjivanje sigurnosti i o kojima istraživač mora izvijestiti naručitelja ispitivanja;
- b) ozbiljni štetni događaji o kojima istraživač ne treba hitno izvijestiti naručitelja.

#### Član 18.

Plan kliničkog ispitivanja opisuje postupke:

- a) izazivanja i bilježenja štetnih događaja koje provodi istraživač i izvještavanja od strane naručitelja o relevantnim štetnim događajima koje podnosi istraživač;
- b) izvještavanja istraživača od strane naručitelja o onim ozbiljnim štetnim događajima za koje je planom kliničkog ispitivanja utvrđeno da ne zahtijevaju hitno izvještavanje;
- c) izvještavanja od strane naručitelja ispitivanja bazi podataka IS Farmakovigilanse o sumnjama na neočekivane ozbiljne nuspojave; i
- d) izvještavanja o praćenju ispitanika nakon nuspojava, uključujući vrstu i trajanje praćenja.

#### Član 19.

Pitanja koja se odnose na označivanje i otkrivanje identiteta ispitivanih lijekova po potrebi se rješavaju u planu kliničkog ispitivanja.

#### Član 20.

Planu kliničkog ispitivanja prilaže se sažetak plana na jednom od jezika u službenoj upotrebi u BiH.

## Član 21.

Skeniranu stranu Plana kliničkog ispitivanja datiranu i potpisanu od strane glavnog istraživača i naručioca ispitivanja, odnosno njegovog zakonskog zastupnika.

## POGLAVLJE V - UPUTE ZA ISTRAŽIVAČA (UI)

### Član 22.

Dostavljaju se upute za istraživača, pripremljene u skladu sa stupnjem znanstvenih saznanja i međunarodnim smjernicama.

### Član 23.

Svrha uputa za istraživača jest pružanje informacija istraživačima i ostalim osobama koje sudjeluju u kliničkom ispitivanju kako bi se olakšalo njihovo razumijevanje razloga za ključne karakteristike plana kliničkog ispitivanja, kao što su doza, učestalost/vremenski razmak doze, načini primjene i postupci praćenja sigurnosti, te njihova usklađenost s njima.

### Član 24.

Informacije u uputama za istraživača iznose se u konciznom, jednostavnom, objektivnom, uravnoteženom i nepromotivnom obliku koji kliničaru ili istraživaču omogućuje njihovo razumijevanje i nepristrano ocjenjivanje primjerenosti predloženog kliničkog ispitivanja u pogledu odnosa rizika i koristi. Pripremaju se na temelju svih dostupnih informacija i dokaza koji podržavaju razloge za predloženo kliničko ispitivanje i sigurnu upotrebu ispitivanog lijeka u kliničkom ispitivanju te se iznose u obliku sažetaka.

### Član 25.

Ako je ispitivani lijek odobren i upotrebljava se u skladu s uslovima odobrenja za stavljanje u promet, upute za istraživača su odobreni sažetak karakteristika proizvoda (SPC). Ako se uslovi upotrebe u kliničkom ispitivanju razlikuju od onih koji su odobreni, sažetak karakteristika proizvoda dopunjava se sažetkom relevantnih nekliničkih i kliničkih podataka koji podržavaju upotrebu ispitivanog lijeka u kliničkom ispitivanju. Ako je ispitivani lijek u planu kliničkog ispitivanja naveden samo prema svojoj aktivnoj supstanci, naručitelj ispitivanja odabiraće jedan sažetak karakteristika proizvoda koji predstavlja upute za istraživača za sve lijekove koji sadrže tu aktivnu supstancu i upotrebljavaju se na bilo kojem istraživačkom mjestu.

### Član 26.

Ako upute za istraživača nisu sažetak karakteristika proizvoda, one sadrže jasno prepoznatljiv odjeljak pod nazivom „referentne sigurnosne informacije” (RSI). U skladu sa članovima 10. i 11. Priloga III, RSI sadrži informacije o proizvodu ispitivanog lijeka i o tome kako se određuje koje

se nuspojave treba smatrati očekivanim nuspojavama i informacije o učestalosti i prirodi tih nuspojava.

## POGLAVLJE VI - DOKUMENTACIJA KOJA SE ODNOSI NA USKLAĐENOST S DOBROM PROIZVOĐAČKOM PRAKSOM (DPP) ZA ISPITIVANI LIJEK

### Član 27.

Ne treba se podnijeti dokumentacija koja se odnosi na usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom ako je ispitivani lijek odobren u BiH i nije izmijenjen.

### Član 28.

U svim slučajevima na koje nije primjenjiv član 27, potrebno je dostaviti potvrdu o ispunjavanju uslova dobre proizvođačke prakse koja ne smiju biti starija od tri godine, za sva proizvodna mjesta uključujući i proizvodno mjesto aktivne supstance (GMP sertifikat izdat od farmaceutskih GMP inspekcija regulatornih tijela potpisnica konvencije i članica PIC/S ili GMP inspekcije ove Agencije).

### Član 29.

Za postupke vezane uz ispitivane lijekove iz člana 52. stava (3) koji ne podliježu odobrenju u skladu s članom 52. predaje se dokumentacija kojom se dokazuje usklađenost sa zahtjevima iz člana 52 stav (3).

## POGLAVLJE VII - DOSJE ISPITIVANOG LIJEKA (IMPD)

### Član 30.

Dosje ispitivanog lijeka pruža informacije o kvaliteti ispitivanog lijeka, proizvodnji i kontroli ispitivanog lijeka te podatke iz nekliničkih studija i njegove kliničke upotrebe.

ODJELJAK A - Podaci koji se odnose na ispitivani lijek

### Član 31.

U pogledu podataka, dosje ispitivanog lijeka može se zamijeniti drugom dokumentacijom koja se može podnijeti samostalno ili s pojednostavljenim dosjeom ispitivanog lijeka. Taj „pojednostavljeni dosje ispitivanog lijeka” detaljnije je uređen ODJELJKOM B: „Pojednostavljenje dosjea ispitivanog lijeka pozivanjem na drugu dokumentaciju”.

### Član 32.

Na početku svakog odjeljka dosjea ispitivanog lijeka nalaze se detaljan sadržaj i rječnik pojmova.

#### Član 33.

Informacije u dosjeu ispitivanog lijeka moraju biti koncizne. Dosje ispitivanog lijeka ne smije biti nepotrebno opsežan. Preporučljivo je podatke iznijeti u tablici i priložiti kratak opis u kojem se ističu glavne točke.

#### Član 34.

Podaci o kvaliteti predaju se strukturirani na logičan način kao što je 3. modul ICH formata zajedničkog tehničkog dokumenta.

#### Član 35.

Dosje ispitivanog lijeka sadrži i sažetke nekliničkih farmakoloških i toksikoloških podataka za sve ispitivane lijekove koji se upotrebljavaju u kliničkom ispitivanju u skladu s međunarodnim smjernicama. Sadrži popis referenci na provedene studije i odgovarajuću literaturu. Kada je to moguće, preporučljivo je podatke iznijeti u tabeli i priložiti kratak opis u kojem se ističu glavne tačke. Sažeci provedenih studija omogućuju ocjenjivanje primjerenosti studije i da li je studija provedena u skladu s prihvatljivim planom.

#### Član 36.

Neklinički farmakološki i toksikološki podaci predaju se strukturirani na logičan način, kao što je 4. modul formata ICH zajedničkog tehničkog dokumenta.

#### Član 37.

Dosje ispitivanog lijeka pruža kritičku analizu podataka, uključujući opravdanje za izostavljanje pojedinih podataka, kao i ocjenu sigurnosti proizvoda u okviru predloženog kliničkog ispitivanja, a ne samo činjenični sažetak provedenih studija.

#### Član 38.

Dosje ispitivanog lijeka sadrži izjavu o statusu dobre laboratorijske prakse.

#### Član 39.

Testni materijal upotrijebljen u studijama toksičnosti predstavlja onaj upotrijebljen u kliničkom ispitivanju u pogledu kvalitativnih i kvantitativnih profila onečišćenja. Priprema testnog materijala podliježe kontrolama koje su neophodne kako bi se to osiguralo, te na taj način pružila potpora valjanosti studije.



#### Član 40.

Podaci o kliničkim ispitivanjima i ljudskom iskustvu predaju se strukturirani na logičan način, kao što je 5. modul formata ICH zajedničkog tehničkog dokumenta.

#### Član 41.

Ovaj odjeljak pruža sažetke svih dostupnih podataka iz prethodnih kliničkih ispitivanja i o ljudskom iskustvu s ispitivanim lijekovima. On također sadrži izjavu o usklađenosti s dobrom kliničkom praksom tih prethodnih kliničkih ispitivanja.

#### Član 42.

Ovaj odjeljak pruža kratki integrirani sažetak s kritičkom analizom nekliničkih i kliničkih podataka u vezi s mogućim rizicima i koristima lijeka ispitivanog u predloženom kliničkom ispitivanju, osim ako te informacije nisu već navedene u planu kliničkog ispitivanja. U potonjem slučaju on upućuje na relevantni odjeljak u planu kliničkog ispitivanja. U tekstu se navode sve studije koje su prijevremeno završene i raspravlja se o razlozima. Prilikom svakog ocjenjivanja predvidljivih rizika i očekivanih koristi za studije na maloljetnicima ili onesposobljenim odraslim osobama u obzir se uzimaju specifične odredbe propisane ovim Pravilnikom.

#### Član 43.

Ako je potrebno, o granicama sigurnosti raspravlja se u pogledu relativnog sistematskog izlaganja ispitivanom lijeku, po mogućnosti na temelju podataka o „površini pod krivuljom” (AUC) ili podataka o vršnoj koncentraciji (C<sub>max</sub>), ovisno o tome koji se smatraju relevantnijima, a ne u pogledu primijenjene doze. Raspravlja se i o kliničkoj relevantnosti svih rezultata nekliničkih i kliničkih studija, kao i o svim preporukama za dalje praćenje učinaka i sigurnosti u kliničkim ispitivanjima.

### ODJELJAK B- Pojednostavljenje dosjea ispitivanog lijeka pozivanjem na drugu dokumentaciju

#### Član 44.

Podnositelj se može pozvati na drugu dokumentaciju koja je predana samostalno ili s pojednostavljenim dosjeom ispitivanog lijeka.

#### Član 45.

Podnositelj može predati samostalni dosje ispitivanog lijeka ili se pozvati na upute istraživača za referentne sigurnosne informacije i sažetke pretkliničkih i kliničkih dijelova dosjea ispitivanog lijeka. U potonjem slučaju sažeci pretkliničkih i kliničkih informacija uključuju podatke, po mogućnosti u tabelama, koji pružaju dovoljno podataka kako bi ocjenitelji mogli donijeti odluku

o mogućoj toksičnosti ispitivanog lijeka i sigurnosti njegove upotrebe u predloženom kliničkom ispitivanju. Ako postoji neki posebni aspekt pretkliničkih ili kliničkih podataka koji zahtijeva detaljno objašnjenje stručnjaka ili raspravu koja izlazi iz okvira onoga što bi obično bilo uključeno u upute za istraživača, pretkliničke i kliničke informacije predaju se kao dio dosjea ispitivanog lijeka.

#### Član 46.

Podnositelj može podnijeti verziju sažetka karakteristika proizvoda važeću u trenutku podnošenja zahtjeva, kao dosje ispitivanog lijeka ako je ispitivani lijek odobren. Tačni zahtjevi navedeni su u tabeli 1. Ako se dostavljaju novi podaci, to treba biti jasno navedeno.

Tabela 1.: Sadržaj pojednostavljenog dosjea ispitivanog lijeka

Vrste prethodnog ocjenjivanja	Podaci o kvaliteti	Neklinički podaci	Klinički podaci
Ispitivani lijek je odobren ili ima odobrenje za stavljanje u promet u EU i u kliničkom ispitivanju se upotrebljava:			
— unutar uslova SPC-a	SPC		
— izvan uslova SPC-a	SPC	Ako je primjenjivo	Ako je primjenjivo
— nakon promjene (na primjer maskiranja)	L+D	SPC	SPC
Odobren je drugi farmaceutski oblik ili jačina ispitivanog lijeka ili on ima odobrenje za stavljanje u promet u EU te ispitivani lijek dobavlja nositelj odobrenja za stavljanje u promet	SPC+L+D	Da	Da
Ispitivani lijek nije odobren i nema odobrenje za stavljanje u promet u EU, ali aktivna supstanca nalazi se u odobrenom lijeku i			
— dobavlja je isti proizvođač	SPC+L+D	Da	Da
— dobavlja je drugi proizvođač	SPC+T+L+D	Da	Da
Ispitivani lijek je bio predmet prethodnog odobrenog zahtjeva za kliničko ispitivanje u BiH te nije bio mijenjan i			
— od zadnje izmjene zahtjeva za kliničko ispitivanje nema novih dostupnih podataka,	Pozivanje na prethodno podnošenje zahtjeva		
— od zadnje izmjene zahtjeva za kliničko ispitivanje ima novih dostupnih podataka,	Novi podaci	Novi podaci	Novi podaci
— upotrebljava se pod drugim uslovima	Ako je primjenjivo	Ako je primjenjivo	Ako je primjenjivo

(T: podaci koji se odnose na aktivnu supstancu; L: podaci koji se odnose na ispitivani lijek; D: dodatne informacije o prostorima i opremi, procjeni sigurnosti kontaminacije stranim

supstancama, novim pomoćnim supstancama te rastvaračima za rekonstituciju i sredstvima za razrjeđivanje)

#### Član 47.

Ako je ispitivani lijek u planu kliničkog ispitivanja definiran u pogledu aktivne supstance ili oznake ATC (vidjeti gore, član 16.) podnositelj može zamijeniti dosje ispitivanog lijeka jednim reprezentativnim sažetkom karakteristika proizvoda za svaku aktivnu supstancu/aktivnu supstancu koja pripada toj grupi ATC. Umjesto toga, podnositelj može podnijeti dokument sastavljen od informacija koje su identične onima u reprezentativnom sažetku karakteristika proizvoda za svaku aktivnu supstancu koja bi se u kliničkom ispitivanju mogla upotrebljavati kao ispitivani lijek.

ODJELJAK C-Dosje ispitivanog lijeka u slučajevima placeba

#### Član 48.

Ako je ispitivani lijek placebo, zahtjevi u vezi s informacijama ograničeni su na podatke o kvaliteti. Ako placebo ima isti sastav kao testirani ispitivani lijek (s iznimkom aktivne supstance), ako ga proizvodi isti proizvođač i ako nije sterilan, nije potrebna nikakva dodatna dokumentacija.

POGLAVLJE VIII- MIŠLJENJE PEDIJATRIJSKOG ODBORA I PLAN PEDIJATRIJSKOG ISTRAŽIVANJA (PPI)

#### Član 49.

U slučaju zahtjeva za vršenje kliničkog ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji, potrebno je podnijeti primjerak odluke EMA-e o sporazumu o planu pedijatrijskog istraživanja i mišljenje pedijatrijskog odbora.

POGLAVLJE IX- SADRŽAJ OZNAKA ISPITIVANIH LIJEKOVA

#### Član 50.

Dostavlja se opis sadržaja oznaka ispitivanih lijekova u skladu s Prilogom VI.

POGLAVLJE X -MEHANIZMI ZA PRONALAZENJE ISPITANIKA

#### Član 51.

Ako nisu opisani u planu kliničkog ispitivanja, u zasebnom se dokumentu detaljno opisuju postupci za uključivanje ispitanika te jasno navodi koji je prvi korak pronalaženja ispitanika.

## Član 52.

Ako se pronalaženje ispitanika vrši putem oglasa, podnose se primjerci oglasnog materijala, uključujući sav tiskani materijal te audiosnimke ili vizualne snimke. Izlažu se predloženi postupci za rješavanje odgovora na oglas. To uključuje kopije komunikacija koje se koriste za pozivanje ispitanika na sudjelovanje u kliničkom ispitivanju i mehanizme za davanje informacija ili savjeta kandidatima za koje se smatra da nisu prikladni za uključivanje u kliničko ispitivanje.

## POGLAVLJE XI - INFORMACIJE ZA ISPITANIKU, OBRAZAC ZA INFORMIRANI PRISTANAK I POSTUPAK DOBIVANJA INFORMIRANOG PRISTANKA

### Član 53.

Sve informacije date ispitanicima (ili, po potrebi, njihovim zakonito imenovanim zastupnicima) prije njihove odluke o tome hoće li ili neće sudjelovati u ispitivanju podnose se zajedno s obrascem za pisani informirani pristanak ili drugim alternativnim sredstvima u skladu s članom 21. stav (1) za bilježenje informiranog pristanka.

### Član 54.

Potrebno je navesti opis postupaka u vezi s pribavljanjem informiranog pristanka za sve ispitanike, a posebno:

- a) u kliničkim ispitivanjima s maloljetnicima ili onesposobljenim ispitanicima opisuju se postupci za dobivanje informiranog pristanka od zakonito imenovanih zastupnika te sudjelovanje maloljetnika ili onesposobljenog ispitanika;
- (b) ako se upotrebljava postupak s pristankom kojem je svjedočio nepristrani svjedok, potrebno je navesti relevantne informacije o razlogu za korištenje nepristranog svjedoka, izboru nepristranog svjedoka i postupku za dobivanje informiranog pristanka.

## POGLAVLJE XII - PRIMJERENOST ISTRAŽIVAČA

### Član 55.

Podnosi se popis planiranih istraživačkih mjesta, ime i funkcija glavnih istraživača i planirani broj ispitanika na tim mjestima.

### Član 56.

Podnosi se opis kvalifikacija istraživača u aktuelnom CV-u te ostali relevantni dokumenti. Opisuje se prethodna obuka u vezi s načelima dobre kliničke prakse ili iskustvo iz rada vezanog uz klinička ispitivanja i njegu pacijenata. Neophodno je dostaviti GCP sertifikat, izdan od strane odgovarajućeg nadležnog tijela (Agencija, u BiH).

#### Član 57.

Navode se uslovi, kao što je ekonomski interes i pripadnost ustanovi, koji bi mogli uticati na nepristranost istraživača.

### POGLAVLJE XIII - PRIMJERENOST MONITORA

#### Član 58.

Podnosi se opis kvalifikacija monitora u aktualnom CV-u te prilaži svi relevantni dokumenti. Opisuje se prethodna obuka u vezi s načelima dobre kliničke prakse ili iskustvo iz rada vezanog uz klinička ispitivanja i njegu pacijenata. Neophodno je dostaviti GCP sertifikat, izdan od strane odgovarajućeg nadležnog tijela (Agencija u BiH), te dokaz o državljanstvu BiH.

### POGLAVLJE XIV - PRIMJERENOST PROSTORA (INFORMACIJE PO POJEDINOM ISTRAŽIVAČKOM CENTRU)

#### Član 59.

Podnosi se ugovor iz člana 40. stav (3) Pravilnika i pozitivno mišljenje institucionalnog/ih Etičkog/ih odbora stručne institucije kojim se potvrđuje da isti daju pozitivno mišljenje o predmetnom kliničkom ispitivanju.

### POGLAVLJE XV - DOKAZ O OSIGURANJU ILI NAKNADI

#### Član 60.

Podnosi se dokaz o zaključenom ugovoru o osiguranju sa osiguravajućom kućom iz BiH (u kojem treba da stoje broj i datum polise, podaci o broju centara, imenima glavnih istraživača i broju ispitanika, koji se treba redovno obnavljati) ili sličnog identičnog mehanizma obezbjeđenja naknade, a koji je primjeren prirodi i opsegu rizika.

### POGLAVLJE XVI - FINANSIJSKI I DRUGI DOGOVORI

#### Član 61.

- (1) Potrebno je priložiti kratak opis finansiranja kliničkog ispitivanja.
- (2) Podnose se informacije o finansijskim transakcijama i naknadi štete isplaćenju ispitanicima i istraživaču/istraživačkom mjestu za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju, kao i opis svakog drugog dogovora između naručitelja ispitivanja i istraživačkog mjesta.

#### Član 62.

- (1) Podnosi se pismo autorizacije predstavniku naručitelja, ukoliko je primjenljivo.
- (2) Ukoliko je predstavnik naručitelja fizičko lice, potrebno je dostaviti dokaz o državljanstvu BiH.

## POGLAVLJE XVII - DOKAZ O PLAĆANJU NAKNADE

### Član 63.

Potrebno je priložiti dokaz o uplati propisane naknade.

## POGLAVLJE XVIII - DOKAZ DA SE PODACI OBRAĐUJU U SKLADU S PRAVOM O ZAŠTITI PODATAKA

### Član 64.

Podnosi se izjava naručitelja ili njegova predstavnika o tome da će se podaci prikupljati i obrađivati u skladu sa Zakonom o zaštiti ličnih podataka.

## PRILOG II- DOKUMENTACIJA U VEZI SA ZAHTJEVOM ZA ZNAČAJNU IZMJENU

### POGLAVLJE I - UVOD I OPŠTA NAČELA

#### Član 1.

Ako se značajna izmjena odnosi na više kliničkih ispitivanja istog naručitelja i istog ispitivanog lijeka, naručitelj ispitivanja može podnijeti jedan zahtjev za odobrenje značajne izmjene. Popratno pismo sadrži popis svih kliničkih ispitivanja na koja se odnosi zahtjev za značajnu izmjenu s njihovim jedinstvenim brojevima ispitivanja Agencije i pripadajućim kodnim brojevima promjena svakog od tih kliničkih ispitivanja.

#### Član 2.

Zahtjev potpisuje naručitelj ispitivanja ili predstavnik naručitelja. Potpis potvrđuje da je naručitelj ispitivanja utvrdio sljedeće:

- a) navedene su informacije potpune;
- b) priloženi dokumenti sadrže tačan prikaz dostupnih informacija; i
- c) kliničko ispitivanje provest će se u skladu s izmjenjenom dokumentacijom.

### POGLAVLJE II - POPRATNO PISMO

#### Član 3.

Popratno pismo sa sljedećim informacijama:

- a) brojem protokola, jedinstvenim brojem ispitivanja Agencije s naslovom kliničkog ispitivanja i kodnim brojem značajne izmjene koji omogućuje jedinstvenu identifikaciju značajne izmjene i koji se dosljedno koristi u cijeloj dokumentaciji u vezi sa zahtjevom;
- b) podacima o podnositelju;
- c) podacima o značajnoj izmjeni (naručiteljev kodni broj značajne izmjene i datum), pri čemu se izmjena može odnositi na nekoliko promjena u planu kliničkog ispitivanja ili priloženim znanstvenim dokumentima;
- d) istaknutom napomenom o posebnim pitanjima koja se odnose na izmjenu i napomena o tome gdje se u izvornoj dokumentaciji u vezi sa zahtjevom nalaze relevantne informacije ili tekst;
- e) informacijama koje nisu sadržane u obrascu zahtjeva za izmjenu, a koje bi mogle utjecati na rizik za ispitanike;
- f) po potrebi, popisom svih kliničkih ispitivanja koja su značajno izmjenjena s jedinstvenim brojevima ispitivanja Agencije i pripadajućim kodnim brojevima izmjena.

### POGLAVLJE III- OBRAZAC ZAHTJEVA ZA IZMJENU

#### Član 4.

Prilikom podnošenja zahtjeva za izmjenu, potrebno je priložiti propisno ispunjen obrazac zahtjeva za izmjenu.

## POGLAVLJE IV - OPIS PROMJENE

### Član 5.

Izmjena je predstavljena i opisana na sljedeći način:

- a) izvod iz dokumenata koji se mijenjaju koji prikazuje prethodni i novi tekst pomoću funkcije praćenja izmjena, kao i izvod koji prikazuje samo novi tekst i objašnjenje izmjena; i
- b) nezavisno od tačke a), ako su izmjene toliko rasprostranjene ili dalekosežne da opravdavaju sasvim novu verziju dokumenta, nova verzija cijelog dokumenta (u takvim se slučajevima u dodatnoj tabeli navode dopune dokumenata, pri čemu se identične izmjene mogu grupirati).

### Član 6.

Nova se verzija dokumentuje i identificira prema datumu i ažuriranom broju inačice.

## POGLAVLJE V - POPRATNE INFORMACIJE

### Član 7.

Po potrebi, dodatne popratne informacije uključuju barem:

- a) sažetke podataka;
- b) ažuriranu ukupnu ocjenu rizika i koristi;
- c) moguće posljedice za ispitanike koji već sudjeluju u kliničkom ispitivanju;
- d) moguće posljedice za procjenu rezultata;
- e) dokumente koji se odnose na sve promjene podataka koje su pružili ispitanici ili njihovi zakonito imenovani zastupnici, postupak dobivanja informiranog pristanka, obrasce za dobivanje informiranog pristanka, informativne obrasce ili pozivna pisma; i
- f) obrazloženje promjena koje se traže u zahtjevu za značajnu izmjenu.

## POGLAVLJE VI - AŽURIRANJE OBRASCA ZAHTJEVA

### Član 8.

Ako značajna izmjena uključuje promjene podataka na obrascu zahtjeva Agencije iz Priloga I, podnosi se revidirana verzija tog obrasca. Polja koja su obuhvaćena značajnom izmjenom ističu se na revidiranom obrascu.

## POGLAVLJE VII - DOKAZ O PLAĆANJU NAKNADE

### Član 9.

Potrebno je priložiti dokaz o uplati propisane naknade.



## PRILOG III - IZVJEŠTAVANJE O SIGURNOSTI

### POGLAVLJE I- IZVJEŠTAVANJE ISTRAŽIVAČA NARUČITELJU ISPITIVANJA O OZBILJNIM ŠTETNIM DOGAĐAJIMA

#### Član 1.

Istraživač nakon završetka kliničkog ispitivanja ne treba aktivno pratiti ispitanike koje je liječio u pogledu štetnih događaja, osim ako u planu kliničkog ispitivanja nije određeno drukčije.

### POGLAVLJE II - IZVJEŠTAVANJE NARUČITELJA ISPITIVANJA AGENCIJI O SUMNJI NA NEOČEKIVANE OZBILJNE NUSPOJAVE (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions -SUSAR) U SKLADU S ČLANOM 33.

#### ODJELJAK A - Štetni događaji i uzročnost

#### Član 2.

Pogreške u davanju lijeka, trudnoća, te upotreba lijeka izvan okvira onoga što je predviđeno u planu kliničkog ispitivanja, uključujući pogrešnu upotrebu i zloupotrebu proizvoda, podložni su istoj obavezi izvještavanja o nuspojavama.

#### Član 3.

Prilikom određivanja je li štetni događaj nuspojava, razmatra se postoji li opravdana mogućnost uspostavljanja uzročne veze između događaja i ispitivanog lijeka na temelju analize dostupnih dokaza.

#### Član 4.

U nedostatku informacija koje istraživač izvjestitelj pruža o uzročnosti, naručitelj ispitivanja savjetuje se s istraživačem izvjestiteljem i potiče ga da izrazi svoje mišljenje o tom pitanju. Naručitelj ispitivanja ne umanjuje vrijednost ocjene uzročnosti koju daje istraživač. Ako se naručitelj ispitivanja ne slaže s istraživačevom ocjenom uzročnosti, u izvještaju o neočekivanim ozbiljnim nuspojavama se navodi mišljenje obojice.

#### ODJELJAK B - „Očekivanost”/„neočekivanost” i referentne sigurnosne informacije

#### Član 5.

Prilikom određivanja je li štetan događaj neočekivan, razmatra se dodaje li događaj značajne informacije o specifičnosti, porastu učestalosti ili ozbiljnosti poznate ozbiljne nuspojave koja je već dokumentirana.

## Član 6.

Očekivanost nuspojave utvrđuje naručitelj ispitivanja u referentnim sigurnosnim informacijama. Očekivanost se određuje na temelju prethodno uočenih događaja s aktivnom supstancom, a ne na osnovu očekivanih farmakoloških svojstava lijeka ili događaja povezanih s ispitanikovom bolešću.

## Član 7.

Referentne sigurnosne informacije navedene u izvještaju ili uputama za istraživača. Popratno pismo upućuje na mjesto gdje se referentne sigurnosne informacije nalaze unutar dokumentacije u vezi sa zahtjevom. Naručitelj ispitivanja kao referentne sigurnosne informacije odabire onaj sažetak karakteristika proizvoda koji je najprikladniji s obzirom na sigurnost ispitanika.

## Član 8.

Referentne sigurnosne informacije mogu se promjeniti tokom provođenja kliničkog ispitivanja. Za potrebe izvještavanja o neočekivanim ozbiljnim nuspojavama primjenjuje se ona verzija referentnih sigurnosnih informacija koja je važeća u trenutku pojave neočekivanih ozbiljnih nuspojava. Stoga, promjena referentnih sigurnosnih informacija utječe na broj nuspojava o kojima se treba izvijestiti kao o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave. U pogledu primjenjivih referentnih sigurnosnih informacija za potrebe godišnjeg izvješća o sigurnosti, vidjeti Odjeljak C ovog Priloga.

## Član 9.

Ako je istraživač izvjestitelj osigurao informacije o očekivanosti, naručitelj ispitivanja uzima ih u obzir.

ODJELJAK C - Informacije za izvještavanje o neočekivanim ozbiljnim nuspojavama

## Član 10.

Informacije u izvještaju uključuju barem sljedeće:

- a) jedinstveni broj ispitivanja Agencije;
- b) naručiteljev broj studije;
- c) prepoznatljivog ispitanika pod kodnim imenom;
- d) prepoznatljivog istraživača;
- e) sumnju na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu;
- f) mogući ispitivani lijek (uključujući ime-kodni broj aktivne tvari);
- g) procjenu uzročnosti.

## Član 11.

Osim navedenog u članu 10, kako bi se izvještaj obrađivao na pravilan način u elektroničkom obliku, dostavljaju se i sljedeći administrativni podaci:

- a) pošiljateljeva jedinstvena identifikacijska oznaka izvještaja o nuspojavama lijeka;

- b) datum prijema početnih informacija iz primarnih izvora;
- c) datum prijema najnovijih informacija;
- d) globalni jedinstveni identifikacijski broj predmeta;
- e) identifikacijski broj pošiljatelja.

#### ODJELJAK D - Izvještaj praćenja o SUSAR-u

##### Član 12.

Ako je početni izvještaj o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave iz člana 33. stava (2) točke a) Pravilnika (smrtonosna ili opasna po život) nepotpun, (na primjer: ako naručitelj ispitivanja nije dao sve informacije u roku od sedam dana), naručitelj ispitivanja u roku od dodatnih osam dana podnosi potpun izvještaj na osnovu početnih informacija.

##### Član 13.

Odbrojavanje za predaju početnog izvještaja (dan 0 = Di 0) počinje čim naručitelj ispitivanja dobije informacije koje sadrže minimalne kriterije izvještavanja.

##### Član 14.

Ako naručitelj ispitivanja dobije značajne nove informacije o već zabilježenom slučaju, odbrojavanje opet kreće od nultog dana, odnosno od datuma prijema novih informacija. Te se informacije navode u izvještaju praćenja u roku od 15 dana.

##### Član 15.

Ako je početni izvještaj o sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu iz člana 33. stav (2) tačke c) za koju se na početku smatralo da nije smrtonosna ili opasna po život, no za koju se ispostavi da je smrtonosna ili opasna po život, nepotpuno, o njoj se izvještava što je prije moguće, ali u roku od sedam dana od saznanja da je nuspojava smrtonosna ili opasna po život. Naručitelj ispitivanja podnosi ispunjen izvještaj unutar dodatnih osam dana.

##### Član 16.

U slučajevima kada se za SUSAR za koji se na početku smatralo da nije smrtonosan ili opasan po život ispostavi da je smrtonosan ili opasan po život, sastavlja se zajednički izvještaj ako početni izvještaj još nije predan.

#### ODJELJAK E - Otkrivanje identiteta dodijeljenog liječenja

##### Član 17.

Istraživač otkriva identitet dodijeljenog liječenja ispitanika tokom provođenja kliničkog ispitivanja samo ako je otkrivanje identiteta relevantno za sigurnost ispitanika.

#### Član 18.

Prilikom izvještavanja Agenciji o SUSAR-u, naručitelj otkriva identitet liječenja dodijeljenog ispitanicima na koje se SUSAR odnosi.

#### Član 19.

Ako je riječ o mogućoj sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu, samo naručitelj ispitivanja otkriva identitet samo za tog ispitanika. Lijek i dalje ostaje maskiran za druge osobe koje su odgovorne za kontinuirano provođenje kliničkog ispitivanja (kao što su uprava, monitori, istraživači) i one osobe koje su odgovorne za analizu podataka i tumačenje rezultata nakon završetka kliničkog ispitivanja, kao što je biometrijski kadar.

#### Član 20.

Otkrivene informacije dostupne su samo onim licima koja trebaju sudjelovati u izvještavanju o sigurnosti Agenciji, Komisiji za farmakovigilansu ili osobama koje kontinuirano provode ocjenjivanje sigurnosti tijekom kliničkog ispitivanja.

#### Član 21.

Međutim, ako je za klinička ispitivanja koja se provode kod bolesti s visokim morbiditetom ili visokim mortalitetom, gdje bi krajnji pokazatelji učinkovitosti mogli biti i sumnja na neočekivane ozbiljne nuspojave ili kad je krajnji pokazatelj učinkovitosti kliničkog ispitivanja smrt ili drugi „ozbiljni” ishod (o kojem bi se potencijalno moglo izvijestiti kao o sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu), sistematskim otkrivanjem identiteta ispitivanog lijeka mogao bi se ugroziti integritet kliničkog ispitivanja. U tim i sličnim okolnostima naručitelj ispitivanja u planu kliničkog ispitivanja ističe koje ozbiljne događaje treba liječiti kao povezane s bolešću i koji nisu podložni sistematskom otkrivanju identiteta ispitivanog lijeka i ubrzanom izvješćivanju.

#### Član 22.

Ako se nakon otkrivanja identiteta ispitivanog lijeka za događaj ispostavi da se radi o SUSAR-u, primjenjuju se pravila za izvještavanje o sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu određena člankom 33. i Odjeljkom B ovog Priloga.

### ODJELJAK F - GODIŠNJE IZVJEŠTAVANJE NARUČITELJA ISPITIVANJA O SIGURNOSTI

#### Član 23.

Izveštaj u dodatku sadrži referentne sigurnosne informacije koje su na snazi na početku razdoblja o kojem se izvješćuje.

#### Član 24.

Referentne sigurnosne informacije koje su na snazi na početku perioda o kojem se izvještava služe kao referentne sigurnosne informacije tijekom razdoblja o kojem se izvještava.

#### Član 25.

Ako se referentne sigurnosne informacije tokom perioda o kojem se izvještava znatno promijene, te se promjene navode u godišnjem izvještaju o sigurnosti. Štoviše, u tom se slučaju revidirane referentne sigurnosne informacije podnose kao dodatak izvještaju, uz referentne sigurnosne informacije koje su na snazi na početku razdoblja o kojem se izvješćuje. Unatoč promjeni referentnih sigurnosnih informacija, referentne sigurnosne informacije koje su na snazi na početku perioda o kojem se izvještava služe kao referentne sigurnosne informacije tokom perioda o kojem se izvještava.

## PRILOG IV- SADRŽAJ SAŽETAKA REZULTATA KLINIČKOG ISPITIVANJA

### Član 1.

Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja sadrži slijedeće informacije o kliničkom ispitivanju:

- a) identifikacijski broj kliničkog ispitivanja (uključujući naslov ispitivanja i broj protokola);
- b) podaci za identifikaciju (uključujući EudraCT broj ispitivanja i druge podatke za identifikaciju);
- c) detalji o naručitelju ispitivanja (uključujući znanstvene i javne kontaktne točke);
- d) regulatorne pojedinosti u području pedijatrije;
- e) faza analize rezultata (uključujući informacije o datumu prelazne analize podataka, privremene ili konačne faze analize, datumu opšte obustave kliničkog ispitivanja). Za klinička ispitivanja koja ponavljaju studije o lijekovima koji su već odobreni i koriste se u skladu s uslovima dozvole za stavljanje lijeka u promet, sažetak rezultata također bi morao navesti nedostatke utvrđene u ukupnim rezultatima kliničkog ispitivanja u vezi s relevantnim aspektima učinkovitosti dotičnog lijeka;
- f) opšte informacije o kliničkom ispitivanju (uključujući podatke o glavnim ciljevima ispitivanja, planu projekta, znanstvenoj utemeljenosti i obrazloženju razloga za ispitivanje; datumu početka ispitivanja, poduzetim mjerama zaštite ispitanika, pozadinskoj terapiji kao i korištenim statističkim metodama);
- g) populacija ispitanika (uključujući informacije o stvarnom broju ispitanika koji su uključeni u kliničko ispitivanje u BiH i u drugim zemljama, podjelu po dobnoj skupini, podjelu po spolu).

### Član 2.

Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja sadrži slijedeće informacije o ispitanicima:

- a) pronalaženje ispitanika (uključujući informacije o broju ispitanika koji su razmotreni, pronađeni i povučeni; kriterije uključenja i isključenja; detalje postupka slučajnog odabira i maskiranja; korištenim ispitivanim lijekovima);
- b) period koji je prethodio nalogu;
- c) period nakon naloga.

### Član 3.

Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja sadrži slijedeće informacije o osnovnim karakteristikama:

- a) osnovne karakteristike (obavezno) dobi;
- b) osnovne karakteristike (obavezno) pola;
- c) osnovne karakteristike (neobavezno) posebne karakteristike studije.

### Član 4.

Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja sadrži slijedeće informacije o krajnjim tačkama:

- a) Definicije krajnjih tačkaka;
- b) Statističke analize.

Informacije se daju za onoliko krajnjih tačkaka koliko ih je definirano u planu kliničkog ispitivanja.

## Član 5.

Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja sadrži slijedeće informacije o štetnim događajima:

- a) informacije o štetnim događajima;
- b) skupina za obavješćivanje o štetnim događajima;
- c) ozbiljni štetni događaj;
- d) štetni događaji koji nije ozbiljan.

## Član 6.

Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja sadrži slijedeće informacije o dodatnim informacijama:

- a) opšte znatne izmjene;
- b) opšti prekidi i ponovno započinjanje;
- c) ograničenja, razmatranje izvora mogućih pristranosti i nepreciznosti, te upozorenja;
- d) izjava stranke koja podnosi zahtjev o točnosti podnesenih informacija.

## PRILOG V- SADRŽAJ SAŽETKA REZULTATA KLINIČKOG ISPITIVANJA ZA LAIKE

### Član 1.

Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja za laike sadrži sljedeće informacije:

- a) identifikacijski broj kliničkog ispitivanja (uključujući naslov ispitivanja, broj protokola, EudraCT broj ispitivanja i druge podatke za identifikaciju);
- b) ime i kontakt podatke naručitelja ispitivanja;
- c) opšte informacije o kliničkom ispitivanju (uključujući informacije o mjestu i vremenu ispitivanja, glavnim ciljevima ispitivanja i obrazloženje razloga za njegovo provođenje);
- d) populaciju ispitanika (uključujući informacije o broju ispitanika koji su uključeni u ispitivanje u BiH i drugim zemljama; podjelu po dobnoj skupini i podjelu po polu; kriterije uključenja i isključenja);
- e) korištene ispitivane lijekove;
- f) opis nuspojava i njihove učestalosti;
- g) ukupne rezultate kliničkog ispitivanja;
- h) napomene o ishodu kliničkog ispitivanja;
- i) napomenu o predviđenom praćenju kliničkog ispitivanja;
- j) napomenu o tome gdje se mogu pronaći dodatne informacije.



## PRILOG VI- OZNAČAVANJE ISPITIVANIH LIJEKOVA I DODATNIH LIJEKOVA

### DIO PRVI - NEODOBRENI ISPITIVANI LIJEKOVI POGLAVLJE I - OPŠTA PRAVILA

#### Član 1.

Na unutrašnjem i vanjskom pakovanju navode se sljedeće pojedinosti:

- a) ime, adresa i telefonski broj glavnog kontakta za informacije o proizvodu, kliničkom ispitivanju i hitnom otkrivanju identiteta ispitivanog lijeka; to može biti naručitelj ispitivanja, ugovorna istraživačka organizacija ili istraživač (za potrebe ovog Priloga naziva se „glavni kontakt”);
- b) naziv tvari i njezina jačina ili snaga, a u slučaju slijepih kliničkih ispitivanja, naziv tvari treba navesti s nazivom lijeka usporedbe ili placeba na pakiranju neovlaštenog ispitivanog lijeka i lijeka usporedbe ili placeba;
- c) farmaceutski oblik, put primjene, količina doznih jedinica;
- d) serijski ili kodni broj kojim se identificira sadržaj i postupak pakiranja;
- e) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju ispitivanja, istraživačkog mjesta, istraživača i naručitelja ispitivanja ako nisu drugdje navedeni;
- f) identifikacijski broj ispitanika i/ili broj liječenja i, po potrebi, broj posjeta;
- g) ime istraživača (ako nije navedeno pod točkom (a) ili (e));
- h) upute za upotrebu (može se uputiti na uputu o lijeku ili drugi dokument s objašnjenjima koji je namijenjen ispitaniku ili osobi koja daje proizvod);
- i) „samo za upotrebu u kliničkim ispitivanjima” ili slična formulacija;
- j) uvjeti pohrane;
- k) razdoblje upotrebu (datum isteka roka valjanosti ili datum ponovnog testiranja, po potrebi) u formatu mjesec i godina te na način kojim se izbjegava svaka dvosmislenost; i
- l) „držati izvan dohvata djece”, osim ako proizvod nije namijenjen upotrebi u ispitivanjima u kojima ispitanici proizvod ne odnose kući.

#### Član 2.

Mogu se navesti simboli ili piktogrami kako bi se pojasnile određene informacije koje su prethodno navedene. Mogu se prikazati dodatne informacije, upozorenja ili upute za rukovanje.

#### Član 3.

3. Ne zahtjeva se da se adresa i telefonski broj glavnog kontakta navode na oznaci ako su ispitanicima dane upute o lijeku ili karton u kojem se nalaze ti podaci te im je dana uputa da ga drže uza sebe u svakom trenutku.

### POGLAVLJE II - OGRANIČENO OZNAČIVANJE UNUTARNJEG PAKOVANJE

#### ODJELJAK A- UNUTRAŠNJE I VANJSKO PAKOVANJE ZAJEDNO

#### Član 4.

Ako se proizvod ispitaniku ili osobi koja daje lijek daje u unutarnjem i vanjskom pakiranju koje bi trebalo ostati zajedno, a na vanjskom pakiranju nalaze se pojedinosti navedene u odjeljku A.1., na unutarnjem pakiranju (ili zatvorenom doznom priboru koji sadrži unutarnje pakiranje) navode se sljedeće pojedinosti:

- a) ime glavnog kontakta;
- b) farmaceutski oblik, put primjene (može se izostaviti za krute oblike lijekova koji se uzimaju oralno), količina doznih jedinica te, u slučaju kliničkih ispitivanja koji ne uključuju maskiranje oznake, naziv/identifikator i jačina/snaga;
- c) serijski i/ili kodni broj kojim se identificira sadržaj i postupak pakiranja;
- d) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju ispitivanja, istraživačkog mjesta, istraživača i naručitelja ispitivanja ako nisu drugdje navedeni;
- e) identifikacijski broj ispitanika i/ili broj liječenja i, po potrebi, broj posjeta; i
- f) razdoblje upotrebe (datum isteka roka valjanosti ili datum ponovnog testiranja, po potrebi) u formatu mjesec i godina te na način kojim se izbjegava svaka dvosmislenost.

#### ODJELJAK B - MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

#### Član 5.

Ako je unutarnje pakiranje u obliku blistera ili malenih jedinica kao što su ampule na kojima se pojedinosti iz člana 4. ne mogu prikazati, oznaka s tim pojedinostima stavlja se na vanjsko pakiranje. Unutarnje pakiranje sadrži sljedeće:

- a) ime glavnog kontakta;
- b) put primjene (može se izostaviti za krute oblike lijekova koji se uzimaju oralno) te, u slučaju kliničkih ispitivanja koji ne uključuju maskiranje oznake, naziv/identifikator i jačinu/snagu;
- c) serijski ili kodni broj kojim se identificira sadržaj i postupak pakiranja;
- d) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju ispitivanja, istraživačkog mjesta, istraživača i naručitelja ispitivanja ako nisu drugdje navedeni;
- e) identifikacijski broj ispitanika/broj liječenja i, po potrebi, broj posjeta; i
- f) razdoblje upotrebe (datum isteka roka valjanosti ili datum ponovnog testiranja, po potrebi) u formatu mjesec i godina te na način kojim se izbjegava svaka dvosmislenost.

#### DIO DRUGI- NEODOBRENI DODATNI LIJEKOVI

#### Član 6.

Na unutarnjem i vanjskom pakiranju navode se sljedeće pojedinosti:

- a) ime glavnog kontakta;
- b) naziv lijeka, njegova jačina i farmaceutski oblik;
- c) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih tvari izražen po doznoj jedinici;
- d) serijski ili kodni broj kojim se identificira sadržaj i postupak pakiranja;
- e) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju mjesta kliničkog ispitivanja, istraživača i ispitanika;

- f) upute za upotrebu (može se uputiti na uputu o lijeku ili drugi dokument s objašnjenjima koji je namijenjen ispitaniku ili osobi koja daje proizvod);
- g) „samo za upotrebu u kliničkim ispitivanjima” ili slična formulacija;
- h) uvjeti pohrane; i
- i) razdoblje upotrebe (datum isteka roka valjanosti ili datum ponovnog testiranja, po potrebi).

#### DIO TREĆI- DODATNO OZNAČIVANJE ODOBRENIH ISPITIVANIH LIJEKOVA

##### Član 7.

U skladu s članom 57. stavom (2), na vanjskom i unutrašnjem pakovanju nalaze se sljedeće pojedinosti:

- a) ime glavnog kontakta;
- b) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju mjesta kliničkog ispitivanja, istraživača, naručitelja ispitivanja i ispitanika;
- c) „samo za upotrebu u kliničkim ispitivanjima” ili slična formulacija.

#### DIO ČETVRTI- ZAMJENA INFORMACIJA

##### Član 8.

Pojedinosti koje su navedene u prvom, drugom, i trećem dijelu, osim onih pojedinosti navedenih u članu 9, mogu se izostaviti s oznake proizvoda i učiniti dostupnima na drugi način, na primjer upotrebom centraliziranog elektroničkog sustava randomizacije, upotrebom centraliziranog informacijskog sustava, pod uslovom da sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka nisu ugroženi. To se opravdava u planu kliničkog ispitivanja.

##### Član 9.

- 9. Pojedinosti iz sljedećih točaka ne smiju se izostaviti s oznake proizvoda:
  - a) Član 1. tačke b), c), d), f), j) i k);
  - b) Član 4. tačke b), c), e) i f);
  - c) Član 5. tačke b), c), e) i f);
  - d) Član 6. tačke b), d), e), h) i i).