

VODIČ ZA PRIJAVU IZMJENA I DOPUNA KLINIČKOG ISPITIVANJA LIJEKA

Naručilac kliničkog ispitivanja prati naučno-tehnički razvoj struke, rezultate farmakovigilanse i druge relevantne podatke i na osnovu njih predlaže Agenciji izmjene i dopune kliničkog ispitivanja lijeka.

Naručilac kliničkog ispitivanja obavezan je obavijestiti Agenciju o svim izmjenama i dopunama kliničkog ispitivanja sa detaljnim opisom promjena i valjanim obrazloženjem.

Značajne izmjene i dopune kliničkog ispitivanja podliježu postupku pribavljanja mišljenja i odobrenja Agencije, i naručilac ispitivanja ih može uvesti samo uz prethodno pribavljenu saglasnost Agencije.

Ostale izmjene i dopune kliničkog ispitivanja, odnosno izmjene i dopune koje se ne mogu svrstati pod „značajne“, ne podliježu postupku pribavljanja mišljenja i odobrenja Agencije, već se o istima obavještava Agencija.

1. KLASIFIKACIJA IZMJENA I DOPUNA KLINIČKOG ISPITIVANJA

Značajne izmjene u sprovođenju kliničkog ispitivanja mogu nastati zbog izmjena protokola ili novih informacija koje se odnose na naučna dokumenta koja podupiru ispitivanje.

Izmjene i dopune kliničkog ispitivanja smatraju se **značajnim** tamo gdje vjerovatno imaju značajan uticaj na:

- bezbjednost ili fizički ili mentalni integritet ispitanika, ili
- naučnu vrijednost ispitivanja, ili
- sprovođenje ili organizaciju ispitivanja, ili
- kvalitet ili sigurnost bilo kog IMP-a koji se koristi u ispitivanju.

Kada je ispunjen bilo koji od gore navedenih kriterijuma, izmjena i dopuna se treba smatrati **značajnom**. Naručilac ispitivanja treba da procjeni da li se izmjena i dopuna treba smatrati značajnom. Ova procjena se treba izvesti na osnovu pojedinačnog slučaja s obzirom na gore navedene kriterijume. Ukoliko je moguće, naručilac ispitivanja može uključiti i savjete Nezavisnog odbora za monitoring ispitivanja. Iako odgovornost za ovu procjenu leži na naručiocu ispitivanja, u slučajevima kada se naručilac konsultuje sa Agencijom savjet će biti dat bez odlaganja i bez naknade.

Primjeri u tekstu koji slijedi treba da služe kao vodič za odluku naručioca ispitivanja.

Napomena: navedene liste nisu potpune. Naručilac treba odlučivati od slučaja do slučaja da li se izmjena i dopuna klasifikuje kao značajna ili ne, odnosno da li ispunjava kriterijume za značajnu izmjenu i dopunu.

PROTOKOL

Lista izmjena i dopuna protokola koje su obično značajne:

- promjena glavnog cilja kliničkog ispitivanja;
- promjena primarne ili sekundarne krajnje tačke koja će vjerovatno imati značajan uticaj na sigurnost ili naučnu vrijednost kliničkog ispitivanja;
- korišćenje novog mjerenja za primarnu krajnju tačku;
- novi toksikološki ili farmakološki podaci ili novo tumačenje toksikoloških ili farmakoloških podataka koji će vjerovatno uticati na procjenu rizika / koristi;
- promjena u definiciji kraja ispitivanja, čak i ako je ispitivanje već završilo;
- dodavanje grupe („trial arm“) ili placebo grupe;
- promjene kriterija uključivanja ili isključenja, kao što su promjene starosnog područja, ako ove promjene vjerovatno imaju značajan uticaj na sigurnost ili naučnu vrijednost kliničkog ispitivanja;
- promjena rasporeda uzimanja uzoraka od ispitanika;
- smanjenje broja posjeta monitoringa;
- promjena postupka dijagnostike ili medicinskog nadzora koji će vjerovatno imati značajan uticaj na sigurnost ili naučnu vrijednost kliničkog ispitivanja;
- povlačenje nezavisnog odbora za praćenje podataka;
- promjena IMP-a;
- promjena doziranja IMP;
- promjena načina primjene IMP-a;
- promjena dužine primjene IMP-a;
- promjena dizajna studije koja će vjerovatno imati značajan uticaj na primarnu ili glavnu sekundarnu statističku analizu ili procjenu rizika / koristi;
- promjena statističke analize podataka.

Lista izmjena i dopuna protokola i/ili druge dokumentacije vezano za ispitanike koje su obično značajne:

- promjena informacija za ispitanika ili njegovog zakonski imenovanog zastupnika;
- promjena obrasca za informisani pristanak;
- promjena postupka dobijanja informisanog pristanka;
- promjena regrutacije ispitanika.

Lista izmjena i dopuna koje obično nisu značajne:

- promjene u identifikaciji ispitivanja (npr. promjena naziva ispitivanja itd.);
- dodavanje/brisanje eksplorativnih/tercijarnih krajnjih tačaka;
- manje povećanje trajanja ispitivanja (<10% ukupnog vremena ispitivanja);
- povećanje trajanja > 10% ukupnog vremena ispitivanja, pod uslovom da:
 - izlaganje tretmanu sa IMP-om nije produženo,
 - definicija kraja ispitivanja je nepromjenjena,
 - i
 - aranžman monitoringa je nepromjenjen;
- promjena u broju ispitanika u kliničkom ispitivanju na mjestu ispitivanja, ako se ukupan broj ispitanika u BiH ne mijenja ili je povećanje / smanjenje zanemarljivo s obzirom na apsolutni broj ispitanika;

- promjena u broju ispitanika u kliničkom ispitivanju u BiH, ako se ukupan broj ispitanika ne mijenja ili je povećanje / smanjenje zanemarljivo s obzirom na apsolutni broj učesnika;
- promjena u dokumentaciji koju koristi istraživački tim za bilježenje studijskih podataka (na primjer, test lista ispitanika, CRF);
- dodatni sigurnosni nadzor koji nije dio hitne sigurnosne mjere, ali se preduzima iz predostrožnosti;
- manja pojašnjenja protokola;
- ispravka tipografskih grešaka.

PODACI O KVALITETU ISPITIVANOG LIJEKA

Izmjena i dopuna podataka o kvalitetu ispitivanog lijeka kao što su izmjene:

- uvoza lijeka;
- naziva ili koda ispitivanog lijeka;
- unutrašnjeg pakovanja lijeka;
- proizvođača aktivne supstance;
- proizvodnog procesa aktivne supstance;
- specifikacije aktivne supstance;
- proizvođača lijeka;
- proizvodnje lijeka;
- specifikacije (kod puštanja ili u roku upotrebe) lijeka;
- specifikacije ekscipijenasu gdje oni mogu uticati karakteristike gotovog lijeka;
- roka upotrebe lijeka, uključujući i rok upotrebe nakon prvog otvaranja i rekonstitucije;
- velike promjene u formulaciji;
- uslova čuvanja lijeka;
- postupka ispitivanja aktivne supstance;
- postupka ispitivanja lijeka;
- postupka ispitivanja nefarmakopejskih ekscipijenasu;

se smatraju značajnim tamo gdje vjerovatno imaju značajan uticaj na:

- bezbjednost ili fizički ili mentalni integritet ispitanika, ili
- naučnu vrijednost ispitivanja, ili
- sprovođenje ili organizaciju ispitivanja, ili
- kvalitet ili sigurnost bilo kog IMP-a koji se koristi u ispitivanju.

Za detaljnija uputstva oko klasifikacije izmjena podataka o kvalitetu pogledati važeću EU (EMA) smjernicu [Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials](#).

Primjeri značajnih izmjena i dopuna podataka o kvalitetu biološkog ispitivanog lijeka:

- promjena proizvođača (e) aktivne supstance ili lijeka;
- značajne promjene u proizvodnom procesu (kao što je nova ekspresiona ćelijska linija, dodatak ili propuštanje koraka prečišćavanja, promjene koraka koji utiču na virusni klirens, bilo koji proces prerade koji nije opisan u IMPD-u);
- promjene koje dovode do pojave novih nečistoća i supstanci vezanih za proizvod; promjena u specifikaciji, ako su kriterijumi prihvatljivosti prošireni ili postupci testiranja se brišu ili su zamijenjeni;

- promjena formulacije uključujući promjene u koncentraciji aktivne supstance i sastavu ekscipijenasa;
- promjena unutrašnjeg pakovanja, ako se mijenja priroda materijala;
- produžetak roka upotrebe koji prevazilazi prihvaćeni protokol ispitivanja stabilnosti;
- promjene u odobrenim preporukama za stabilnost u upotrebi;
- bilo koji produžetak roka upotrebe van definisanog protokola ili bez prethodno dostavljene izjave o nastavku sprovođenja studija stabilnosti.

Međutim, produženje roka upotrebe na osnovu dogovorenog protokola se obično ne smatra značajnim izmjenama ako:

- svako dodatno produženje roka ne prelazi duplo veći u odnosu na odobreni rok upotrebe, ali ne duže od dvanaest meseci;
- produžetak je pokriven i usklađen sa odobrenim protokolom ispitivanja stabilnosti;
- nisu uočeni značajni trendovi ili ishodi van specifikacija (OoS) tokom studije stabilnosti na određenoj temperaturi skladištenja;
- naručilac je dužan da obavijesti Agenciju o neočekivanim problemima stabilnosti u toku studije (uključujući trendove i OoS) i predložiti korektivne mjere po potrebi.

Za detaljnija uputstva oko klasifikacije izmjena podataka o kvalitetu biološkog ispitivanog lijeka pogledati važeću EMA smjernicu [Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials](#).

FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKI PODACI

Izmjene i dopune podataka iz prekliničkih farmakoloških i toksikoloških ispitivanja gdje je to **relevantno za tekuće kliničko ispitivanje (ukoliko je došlo do izmjene odnosa rizik/korist)**, na primjer:

- rezultati novih farmakoloških testova;
- nova interpretacija postojećih farmakoloških testova;
- rezultati novih toksikoloških testova;
- nova interpretacija postojećih toksikoloških testova;
- rezultati novih studija interakcija lijeka.

KLINIČKI PODACI

Izmjene i dopune podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustava primjene ispitivanog lijeka na ljudima gdje je to **relevantno za tekuće kliničko ispitivanje (ukoliko je došlo do izmjene odnosa rizik/korist)**, na primjer:

- podaci o bezbjednosti dobijeni iz kliničkog ispitivanja ili na osnovu iskustva primjene ispitivanog lijeka na ljudima;
- rezultati novih kliničkih farmakoloških testova;
- nova interpretacija postojećih kliničkih farmakoloških testova;
- novi podaci dobijeni iz kliničkih ispitivanja;
- nova interpretacija postojećih podataka iz kliničkih ispitivanja;
- novi podaci dobijeni na osnovu iskustva primjene ispitivanog lijeka na ljudima;
- nova interpretacija postojećih podataka na osnovu iskustva primjene ispitivanog lijeka na ljudima.

ORGANIZACIJA SPROVOĐENJA KLINIČKOG ISPITIVANJA

Značajne izmjene i dopune organizacije sprovođenja kliničkog ispitivanja su promjene:

- glavnog istraživača;
- nacionalnog koordinatora (ukoliko postoji);
- mjesta ispitivanja (nova mjesta);
- naručioca ispitivanja, pravnog zastupnika ili podnosioca zahtjeva za kliničko ispitivanje;
- prenošenje glavnih zaduženja i obaveza u kliničkom ispitivanju.

Izmjene i dopune organizacije sprovođenja kliničkog ispitivanja koje obično nisu značajne su:

- svaka promjena lica koja nisu naručilac ispitivanja, pravni zastupnik ili podnosilac zahtjeva za kliničko ispitivanje, na primjer monitori (CRA) koji prate kliničko ispitivanje;
- svaka promjena u kontaktnim podacima osoba navedenih u dokumentaciji;
- promjene u unutrašnjoj organizaciji naručioca ispitivanja ili lica kojima su delegirani određeni zadaci;
- promjene u logističkim aranžmanima za čuvanje / transportovanje uzoraka;
- promjena tehničke opreme.

BROŠURA ZA ISTRAŽIVAČA

Lista izmjena i dopuna brošure za istraživača koje su obično značajne:

- novi toksikološki ili farmakološki podaci ili novo tumačenje toksikoloških ili farmakoloških podataka od značaja za istraživača;
- izmjene referentnih sigurnosnih informacija za godišnji izvještaj o bezbjednosti.

Godišnje ažuriranje brošure za istraživača **nije po sebi značajna izmjena**. Međutim, naručilac **treba potvrditi** da li se ažuriranje odnosi na promjene koje će se smatrati značajnim. U tom slučaju izmjene brošure podliježe postupku pribavljanja mišljenja i odobrenja Agencije.

GODIŠNJI IZVEŠTAJ O BEZBJEDNOSTI (DSUR)

Godišnji izvještaj o bezbjednosti (DSUR) nije po sebi izmjena. Međutim, naručilac treba provjeriti da li podaci predstavljeni u DSUR-u zahtjevaju izmjenu dokumentacije dostavljene uz zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja. Ako je izmjena značajna, izmjene dokumentacije podliježu postupku pribavljanja mišljenja i odobrenja Agencije.

KOMBINACIJA ZNAČAJNIH IZMJENA I DOPUNA

Naručilac treba da procjeni i da li kombinacija značajnih izmjena i dopuna dovodi do promjene kliničkog ispitivanja u mjeri u kojoj se može smatrati potpuno novim kliničkim ispitivanjem, koja bi tada bila predmet novog postupka za odobrenje.

2. FORMAT I SADRŽAJ ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA IZMJENU I DOPUNU

Zahtjev za izdavanje dozvole za izmjenu i dopunu kliničkog ispitivanja potrebno je da sadrži:

- Prpratno pismo
- Obrazac zahtjeva (Aneks III važećeg Pravilnika)
- Opis izmjene i dokumentacija koja se odnosi na izmjenu
 - 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).
Nova se verzija dokumentuje i identificira prema datumu i ažuriranom broju verzije.
- Prateće informacije, uključujući, gde je primjenjivo:
 - a) sažetke podataka;
 - b) ažuriranu ukupnu ocjenu rizika i koristi;
 - c) moguće posljedice za ispitanike koji već učestvuju u kliničkom ispitivanju;
 - d) moguće posljedice za procjenu rezultata;
 - e) dokumente koji se odnose na bilo kakve izmjene informacija koje su dostavljene ispitanicima ili njihovim zakonski imenovanim zastupnicima, postupka dobijanja informisanog pristanka, obrazaca za dobijanje informisanog pristanka, informativnih obrazaca ili pozivnih pisama; i
 - f) obrazloženje promjena koje se traže u zahtjevu za značajnu izmjenu.
- Odobrenje/pozitivna mišljenja lokalnih Etičkih odbora/komiteta, u slučaju da značajne izmjene utiču na informacije koje su dostavljene i koje procjenjuje i Etički odbor/komitet.¹
- Spisak nadležnih organa na koje je prijava podnesena i detalji odluka, ukoliko je dostupno.
- Ako značajna izmjena uključuje promjene podataka na obrascu zahtjeva za kliničko ispitivanje (Aneks (I) Pravilnika), podnosi se revidirana verzija tog obrasca. Polja koja su obuhvaćena značajnom izmjenom ističu se na revidiranom obrascu.
- Dokaz o uplati propisane naknade.

¹ Odobrenje lokalnog Etičkog odbora/komiteta nije potrebno ako se značajne izmjene i dopune odnose na:

- kvalitet ispitivanog lijeka;
- promjenu nacionalnog koordinatora;
- promjenu naručioca ispitivanja, pravnog zastupnika ili podnosioca zahtjeva za kliničko ispitivanje;
- prenošenje glavnih zaduženja i obaveza u kliničkom ispitivanju.

Ako je u pitanju značajna izmjena i dopuna brošure za istraživača, dovoljno je dostaviti dokaz o notifikaciji lokalnog Etičkog odbora/komiteta.

Ako se izmjena i dopuna odnosi na uvođenje novog istraživačkog centra, odnosno na izmjenu glavnog istraživača, potrebno je dostaviti:

- Prpratno pismo
- Obrazac zahtjeva (Aneks III Pravilnika)
- Odobrenje/pozitivno mišljenje lokalnog Etičkog odbora/komiteta
- CV glavnog istraživača i sertifikat o Dobroj kliničkoj praksi
- Izjava glavnog istraživača da je upoznat sa karakteristikama lijeka i da razumije cilj i plan kliničkog ispitivanja i da će raditi u skladu sa važećim propisima i principima Dobre kliničke prakse.
- Dokaz o osiguranju ispitanika od mogućih štetnih posljedica učešća u kliničkom ispitivanju lijeka i medicinskog sredstva koje mora obuhvatiti kompletan period kliničkih ispitivanja, pribavljeno od osiguravajućeg društva sa teritorije BiH (u kojem treba da stoji ime novog centra, ime glavnog istraživača i broj ispitanika).
- Revidirana verzija obrasca zahtjeva za kliničko ispitivanje (Aneks (I) Pravilnika). Polja koja su obuhvaćena značajnom izmjenom ističu se na revidiranom obrascu.
- Dokaz o uplati propisane naknade.

Dokumentaciju je potrebno dostaviti u elektronskoj formi na 8 CD-ova. Potpisano popratno pismo, potpisan obrazac zahtjeva i dokaz o uplati propisane naknade dostaviti u papirnoj formi.

3. TROŠKOVI U VEZI SA POSTUPKOM

Troškovi u vezi s postupkom prijave i izdavanja dozvole za **značajne izmjene i dopune dozvole za kliničko ispitivanje lijeka** su u skladu sa tačkom e) člana 12. Pravilnika o vrsti, visini i načinu plaćanja troškova za obavljanje poslova Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine („Službeni glasnik BiH“, broj 70/09) **1.000,00KM** po zahtjevu nezvezano za broj izmjena i dopuna u okviru jednog zahtjeva.

Značajne izmjene i dopune organizacije sprovođenja kliničkog ispitivanja lijeka se kategoriju kao manje administrativne izmjene i dodaci kliničkom ispitivanju lijeka, te su u skladu sa tačkom f) člana 12. Pravilnika o vrsti, visini i načinu plaćanja troškova za obavljanje poslova Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine („Službeni glasnik BiH“, broj 70/09) troškovi u vezi s postupkom prijave i izdavanja dozvole za značajne izmjene i dopune dozvole su **500,00 KM**.

Uz svaki zahtjev potrebno je dostaviti i dokaz o uplati administrativne takse 20,00KM.