

**VODIČ ZA KLASIFIKACIJU PRIJAVE POSTMARKETINŠKOG NEINTERVENCIJSKOG ISPITIVANJA
U ODNOSU NA ZAHTJEV ZA KLINIČKO ISPITIVANJE**

Postmarketinška faza prema važećem Pravilniku o kliničkim ispitivanjima predstavlja ispitivanje lijeka, odnosno praćenje i prikupljanje dodatnih podataka o njegovoj efikasnosti i bezbjednosti, nakon dobijanja dozvole za plasiranje lijeka na tržište.

Ovaj algoritam odlučivanja i njegove napomene pomoći će Vam da odgovorite na pitanje da li je određeno ispitivanje na ljudima postmarketinško neintervencijsko ispitivanje (NIS) ili kliničko ispitivanje.

Počnite s pitanjem A i slijedite uputstva. Dodatne informacije su navedene u napomenama ispod tabele. Ako sumnjate u odgovor na bilo koje od pitanja, obratite se Sektoru za klinička ispitivanja Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine.

A	<p><i>Da li se ispituje lijek ?</i></p> <p>A. Da li je ispitivana supstanca ili proizvod predstavljen kao lijek ili funkcioniše kao takav, u skladu sa Zakonom o lijekovima Bosne i Hercegovine? ⁽¹⁾</p>	<p>Ako je Vaš odgovor NE ispitivanje ne spada u područje kliničkih ispitivanja</p> <p>Ako je Vaš odgovor DA, idite na pitanje B</p>
B	<p><i>Koje efekte lijeka ispitujuete?</i></p> <p>B. Da li je cilj ispitivanja o lijeku :</p> <p>B.1. Otkriti ili potvrditi/uporediti njegove kliničke efekte?</p> <p>B.2. Otkriti ili provjeriti/uporediti njegove farmakološke efekte, npr. farmakodinamiku?</p> <p>B.3. Identifikacija ili potvrda/uporedba njegovih nuspojava?</p>	<p>Ako je Vaš odgovor NE na sva pitanja pod B, ispitivanje je postmarketinško neintervencijsko.</p>

	B.4. Proučavanje ili provjera/upoređivanje njegove farmakokinetike, npr. apsorpcije, distribucije, metabolizma ili izlučivanja?	Ako je Vaš odgovor DA na bilo koje od pitanja, idite na pitanje C
C	<p>Zašto ispitujete te efekte?</p> <p>C. Da li je cilj ispitivanja o lijeku :</p> <p>C.1. Utvrditi ili provjeriti/uporediti efikasnost lijeka? ⁽²⁾⁽³⁾</p> <p>C.2. Utvrditi ili provjeriti/uporediti bezbjednost lijeka?</p>	<p>Ako je Vaš odgovor NE na sva pitanja pod C, ispitivanje je postmarketinško neintervencijsko.</p> <p>Ako je Vaš odgovor DA na bilo koje od pitanja, idite na pitanje D</p>
D	<p>Kako ispitujete te efekte?</p> <p>D.1. Da li se o raspoređivanju bilo kojeg pacijenta uključenog u ispitivanje na određenu terapijsku strategiju unaprijed odlučuje protokolom kliničkog ispitivanja⁽⁴⁾, i da li to raspoređivanje spada u normalnu kliničku praksu?⁽⁵⁾</p> <p>D.2. Da li se odluka o propisivanju određenog lijeka jasno donosi zajedno sa odlukom o uključivanju pacijenta u ispitivanje?</p> <p>D.3. Da li se dodatni dijagnostički postupci ili postupci praćenja primjenjuju na pacijente uključene u ispitivanje, osim onih koji se primjenjuju u normalnoj kliničkoj praksi?⁽⁵⁾</p>	<p>Ako je Vaš odgovor NE na sva pitanja pod D, ispitivanje je postmarketinško neintervencijsko.</p> <p>Ako je Vaš odgovor DA na bilo koje od pitanja, idite na pitanje E, ispitivanje je kliničko ispitivanje</p>

<p>E</p>	<p><i>Da li je vaše kliničko ispitivanje ispitivanje postmarketinško kliničko ispitivanje?</i></p> <p>E.1. Da li se radi o ispitivanju jednog ili više lijekova, koji svi imaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet?</p> <p>E.2. Da li protokol kliničkog ispitivanja navodi da</p> <p>(i) se ispitivani lijekovi koriste u skladu sa uslovima odobrenja za stavljanje u promet; ili</p> <p>(ii) je upotreba ispitivanih lijekova zasnovana na dokazima i potkrijepljena objavljenim naučnim dokazima o efikasnosti i bezbjednosti tih ispitivanih lijekova;</p> <p>E.3. Da li dodatni postupci dijagnostike ili praćenja ne predstavljaju više od minimalnog dodatnog rizika ili opterećenja za sigurnost ispitanika u poređenju sa normalnom kliničkom praksom? ⁽⁵⁾ (“Da” na ovo pitanje znači da dodatne procedure ne predstavljaju više od minimalnog rizika ili opterećenja; “Ne” znači da dodatne procedure predstavljaju više od minimalnog rizika ili opterećenja)</p>	<p>Ako je vaš odgovor NE na bilo koje od pitanja pod E, ispitivanje je kliničko ispitivanje.</p> <p>Ako je Vaš odgovor DA na SVA pitanja pod E, ispitivanje je postmarketinško neintervencijsko kliničko ispitivanje.</p>
----------	--	---

(1) Sljedeće supstance se ne smatraju lijekovima:

- Ljudska cijela krv, krvna zrnca ili plazma (ovo ne uključuje derivate ljudske cijele krvi, ljudskih krvnih zrnaca i ljudske plazme koji uključuju proces proizvodnje)
- Prehrambeni proizvodi, uključujući dodatke ishrani
- Kozmetički proizvodi i Medicinska sredstva

Kategorizacija graničnih proizvoda je u nadležnosti Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH. Kada postoji neizvjesnost o statusu datog proizvoda, potrebno je sprovesti proces o kategorizaciji proizvoda u Agenciji.

(2) Efikasnost je koncept naučnog dokazivanja da li i u kojoj mjeri je lijek sposoban za dijagnosticiranje, prevenciju ili liječenje bolesti i proizlazi iz farmaceutskog zakonodavstva BiH.

(3) To uključuje ispitivanja o upotrebi lijekova koji se koriste u redovnoj kliničkoj praksi (eng. *utilisation studies*) i ispitivanja u svrhu procjene prikladnosti formulacije za određenu populaciju.

(4) Raspoređivanje pacijenata u terapijsku grupu randomizacijom koja je planirana protokolom kliničkog ispitivanja ne može se smatrati trenutnom praksom

(5) Dodjela jedne od navedenih terapeuskih strategija implicira da se NE RADI o standardnoj kliničkoj praksi:

- Primjena lijeka bez važeće Dozvole za stavljanje lijeka u promet ili proizvoda gdje nije predviđena aplikacija za dozvolu sa stavljanje lijeka u promet (npr. magistralni pripravci)
- Primjena lijeka kod zdravih dobrovoljaca ili pacijenata bez kliničke indikacije za primjenu lijeka ili medicinski ustanovljene potrebe
- Druge intervencije koje nisu obuhvaćene članom 37 Helsinške deklaracije
- Zasljepljivanje ili randomizacija prilikom dodjele tretmana
- Dodatni ili učestaliji dijagnostički ili nadzorni procesi ili uzimanje uzoraka, koji se obavljaju samo radi zadovoljavanja ciljeva ispitivanja
- Bilo koja procedura koja se ne smatra kliničkom praksom kod pojedinačnog pacijenta u okviru zdravstvenog sistema

U tabeli niže je dat pregled dokumenata koje je potrebno predati Agenciji za lijekove i medicinska sredstva BiH pri prijavi neintervencijskog ispitivanja, u poređenju sa dokumentima koje je potrebno predati pri zahtjevu za kliničko ispitivanje.

Vrsta dokumenta	Kliničko ispitivanje	Postmarketinško neintervencijsko ispitivanje	Komentari na dokumente potrebne za postmarketinško neintervencijsko ispitivanje
Prpratno pismo uz zahtjev za provođenje kliničkog ispitivanja	DA	DA	
Protokol ispitivanja	DA	DA	
Sažetak protokola	DA	DA	
Brošura za istraživača	DA	NE	
Sažetak karakteristika lijeka (SmPC)	Samo ako je lijek registrovan	X	
Dosije o ispitivanom lijeku (moduli 3.2.A, 3.2.P, 3.2.S)	DA	NE	
Druge infomacije o ispitivanom lijeku (sertifikati analize, GMP sertifikati, MA; označavanje lijeka / naljepnice)	DA	NE	
Uputstvo za upotrebu	DA	NE	Uputstvo za upotrebu je sastavni dio registrovanog lijeka
Uzorak test liste	DA	DA	
Informisani pristanak	DA	DA	Samo ukoliko se radi o prospektivnom dizajnu NIS. Ukoliko se radi o retrospektivnom dizajnu NIS, dostavlja se izjava da će se vršiti anonimizacija podataka.

Druge informacije za ispitanika (dnevnic, upitnici, ID kartica, i sl.)	DA	DA	
Biografije istraživača	DA	DA	
GCP certifikat istraživača	DA	NE	NIS spadaju u domen dobre farmakoepidemiološke prakse
Polisa osiguranja za ispitanike	DA	NE	Ispitanici se liječe u okvirima standardne zdravstvene zaštite
Odluke lokalnih Etičkih odbora	DA	DA	Za neintervencijske studije s prospektivnim dizajnom. Za neintervencijske studije s retrospektivnim dizajnom (isključivo obrada podataka iz različitih izvora evidencija u zdravstvu), dovoljna je notifikacija etičkom komitetu.
Spisak država u kojima se vrši isto kl. ispitivanje (u slučaju multicentričnog ispitivanja)	DA	DA	
Izjava o regrutaciji ispitanika i opis načina na koji će se od ispitanika tražiti pristanak	DA	DA	
Dokaz o uplati troškova	DA	DA	
Pismo autorizacije (ako je primjenjivo)	DA	DA	
CV i GCP certifikat monitora	DA	NE	NIS je namjenjen da odražava kliničku praksu iz stvarnog okruženja. Tradicionalno praćenje i verifikacija – kako se izvodi u GCP ispitivanjima, nije prikladno za studije koje procjenjuju pacijente u stvarnom okruženju i može

			uzrokovati ometanje i pristrasnost u izvođenju studije. S druge strane, moguće je organizovati nadzor koji će osigurati da je dokumentovanje i izvještavanje u skladu sa protokolom kliničkog ispitivanja, standardnim operativnim postupcima, Dobrom farmakoepidemiološkom praksom i važećim propisima.
--	--	--	--

Istraživački projekti ne spadaju u domen neintervencijskih studija i ne prijavljuju se Agenciji za lijekove i medicinska sredstva BiH.

Pojam istraživački projekti se odnose na:

- projekte prikupljanja i analiziranja informacija o oboljenju koji **nisu specifični za određeni lijek** ili tretman (epidemioške studije, *disease area* studije..)
- projekte koji podrazumjevaju analizu ranije prikupljenih uzoraka bioloških materijala ili radioloških prikaza,
- projekti koji za prikupljanje informacija koriste elektronske upitnike zatvorenog tipa (nije moguć unos slobodnog teksta) i **ne prikupljaju informacije o sigurnosti upotrebe lijekova** (npr. upitnici o kvalitetu života pacijenata).

Market research (istraživanje tržišta vođeno protokolom, koje je namijenjeno za objavljivanje) ne spada u domen neintervencijskih studija i ne prijavljuju se Agenciji za lijekove i medicinska sredstva BiH.

Akademski neintervencijski ispitivanja nije potrebno prijaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva BiH.