

Pravilnik o sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i način sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva

"Službeni glasnik RS", br. 64/2011 i 91/2013.

I. UVODNE ODREDBE

1. Sadržina pravilnika

Član 1.

Ovim pravilnikom propisuje se sadržaj, odnosno dokumentacija za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i način sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva u humanoj medicini.

2. Izrazi upotrebljeni u ovom pravilniku

Član 2.

Izrazi upotrebljeni u ovom pravilniku imaju, u smislu ovog pravilnika, sledeće značenje:

1) Kliničko ispitivanje leka je ispitivanje koje se vrši na ljudima da bi se utvrdila ili potvrdila klinička, farmakološka i farmakodinamska dejstva leka, utvrdila svaka neželjena reakcija na ispitivani lek, da bi se ispitala njegova resorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje leka i utvrdila njegova bezbednost, odnosno efikasnost. Kliničko ispitivanje leka obuhvata i postmarketinško intervencijsko kliničko ispitivanje leka, kao i postmarketinško neintervencijsko kliničko ispitivanje leka;

2) Kliničko ispitivanje medicinskog sredstva je postupak kojim se utvrđuje ili potvrđuje da su bezbednost i efikasnost medicinskog sredstva u skladu sa deklarisanom primenom koju je odredio proizvođač.

3) Postmarketinško intervencijsko kliničko ispitivanje leka je ispitivanje u kome se lek primenjuje u skladu sa uslovima navedenim u dozvoli za stavljanje leka u promet (uslovima navedenim u sažetku karakteristika leka),

a koje zahteva dodatne dijagnostičke procedure, kao i procedure praćenja koje su utvrđene Protokolom o kliničkom ispitivanju leka;

4) Studije bioekvivalencije in vivo su kliničke studije na ispitanicima (zdravim dobrovoljcima ili bolesnicima) kojima je cilj upoređivanje brzine i stepena resorpcije iz farmaceutskih oblika lekova koji ispoljavaju sistemsko dejstvo i u kojima se nalaze ekvimolarne količine aktivne supstance;

5) Postmarketinško neintervencijsko kliničko ispitivanje leka (farmakoepidemiološko ispitivanje) je ispitivanje u kome se lek primenjuje u skladu sa uslovima navedenim u dozvoli za stavljanje leka u promet kod koga izbor pacijenta nije unapred određen Protokolom kliničkog ispitivanja već spada u tekuću praksu ustaljenog načina lečenja, s tim da je propisivanje leka jasno odvojeno od odluke da se pacijent uključi u ispitivanje. Dodatne dijagnostičke procedure ili procedure praćenja ne primenjuju se, a dobijeni rezultati analiziraju se epidemiološkim metodama;

6) Lek koji se klinički ispituje je farmaceutski oblik aktivne supstance koja se ispituje ili je placebo s kojim se ispitivana supstanca poredi, kao i lek koji ima dozvolu za stavljanje u promet kada mu je izmenjen oblik ili pakovanje, odnosno kada se koristi drugačije nego što je dozvolom za stavljanje leka u promet odobren način korišćenja, kada se lek ispituje za primenu u novoj indikaciji ili kada se lek koristi za dobijanje novih informacija o njegovoj odobrenoj upotrebi;

7) Smernice Dobre kliničke prakse u kliničkom ispitivanju - GCP (u daljem tekstu: Dobra klinička praksa) jesu sistem smernica za obezbeđenje kvaliteta pri planiranju i sprovođenju kliničkih ispitivanja radi dobijanja validnih kliničkih zaključaka uz odgovarajuću zaštitu učesnika u ispitivanjima;

8) Ispitanik je lice koje učestvuje u kliničkom ispitivanju leka bez obzira na to da li koristi lek koji se klinički ispituje ili učestvuje u ispitivanju radi kontrole primene leka, tj. ako uzima lek s kojim se lek u kliničkom ispitivanju poredi;

9) Informisani pristanak ispitanika je pismena izjava ispitanika, sa datumom i potpisom, o učestvovanju u određenom kliničkom ispitivanju leka, koju je dalo lice koje je sposobno da da saglasnost ili, ako lice nije sposobno da da saglasnost, koju je dao njegov zakonski zastupnik, u skladu sa zakonom, a koja je data dobrovoljno posle potpunog informisanja o prirodi, značaju, posledicama ispitivanja i riziku po zdravlje (u daljem tekstu: dobrovoljni informisani pristanak);

10) Bezbednost ispitanika označava fizički i mentalni integritet, odnosno bezbednost ispitanika koji učestvuje u kliničkom ispitivanju leka;

11) Identifikaciona šifra ispitanika je jedinstvena oznaka koju istraživač dodeljuje svakom ispitaniku umesto imena, radi zaštite identiteta ispitanika

kada prijavljuje neželjene reakcije na lek, odnosno kada daje druge podatke u vezi s kliničkim ispitivanjem leka;

12) Istraživač u kliničkom ispitivanju je doktor medicine ili doktor stomatologije koji je neposredno uključen i odgovoran za lečenje i negu pacijenata ili učesnika u ispitivanju i odgovoran za sprovođenje kliničkog ispitivanja; ako kliničko ispitivanje leka sprovodi istraživački tim, istraživač koji je odgovoran za sprovođenje kliničkog ispitivanja leka je glavni istraživač;

13) Brošura za istraživača je dokument koji sadrži pretkliničke i kliničke podatke o ispitivanom leku, koji su značajni za testiranje ispitivanog leka;

14) Etički odbor je stručni organ koji se obrazuje u zdravstvenoj ustanovi u skladu sa zakonom kojim se uređuje zdravstvena zaštita;

15) Odluka etičkog odbora je odluka koju donosi etički odbor o tome da se kliničko ispitivanje leka može sprovesti na mestu ispitivanja, u ograničenjima koja je utvrdio etički odbor i Smernice Dobre kliničke prakse, u skladu sa zakonom i ovim pravilnikom;

16) Protokol kliničkog ispitivanja lekova i medicinskih sredstava (u daljem tekstu: Protokol) je dokument koji opisuje ciljeve, dizajn, metodologiju statistička razmatranja i organizaciju kliničkog ispitivanja. Termin protokol obuhvata Protokol, verzije Protokola i izmene i dopune Protokola;

17) Sponzor kliničkog ispitivanja leka je fizičko ili pravno lice koje preuzima odgovornost za započinjanje, sprovođenje, odnosno finansiranje kliničkog ispitivanja;

18) Izveštaj o završenom kliničkom ispitivanju leka je dokument o kompletnom ispitivanju terapijske, profilaktičke ili dijagnostičke efikasnosti leka koji se ispituje, u kome su navedeni objedinjeni klinički i statistički značajni podaci, nalazi i analize dobijenih rezultata ispitivanja (izveštaj o toku, rezultatima i zaključcima ispitivanja u skladu sa Smernicama Dobre kliničke prakse);

19) Tromesečni izveštaj o toku kliničkog ispitivanja leka obuhvata izveštaj o broju uključenih ispitanika po mestima u kojima se sprovodi kliničko ispitivanje, pojavu neželjenih događaja, kao i druge značajne podatke u sprovođenju kliničkog ispitivanja;

20) Komparativni lek je ispitivani lek ili lek sa tržišta koji predstavlja aktivnu kontrolu ili placebo s kojim se upoređuje lek koji se klinički ispituje;

21) Kontrola sprovođenja kliničkog ispitivanja je postupak kojim Agencija kontroliše da li određeno kliničko ispitivanje teče u skladu s Protokolom, odnosno Smernicama Dobre kliničke prakse, na mestu izvođenja kliničkog ispitivanja leka, na lokaciji sponzora, kod drugog pravnog ili fizičkog lica na

koje je predlagač ugovorom preneo ovlašćenja ili deo ovlašćenja u kliničkom ispitivanju leka, ili po potrebi na drugim relevantnim mestima;

22) Izvorna dokumentacija su originalna dokumenata, podaci i dosijei (npr. istorija bolesti, klinička i administrativna dokumenta, laboratorijski nalazi, memorandumi, dnevnici ispitanika ili test liste ispitanika, evidencija o izdatim lekovima, automatski zapisi, kopije ili prepisi overeni posle provere verodostojnosti, negativi fotografija, mikrofilmovi ili magnetni zapisi, rendgenski snimci, evidencija koja se čuva u apoteci, laboratoriji i medicinsko-tehničkim službama uključenim u kliničko ispitivanje leka);

23) Izvorni podaci su svi originalni medicinski podaci iz izvorne dokumentacije i overene kopije originalnih kliničkih i laboratorijskih nalaza ili drugih rezultata aktivnosti sprovedenih tokom kliničkog ispitivanja leka neophodni za procenu rezultata ispitivanja, a nalaze se u izvornoj dokumentaciji (kao originali ili overene kopije);

24) Obezbeđenje kvaliteta kliničkog ispitivanja leka je skup planiranih i sistemskih aktivnosti ustanovljenih da bi se obezbedilo sprovođenje kliničkog ispitivanja, kao i unošenje, čuvanje i analiza podataka u skladu sa Smernicama Dobre kliničke prakse, zakonom i ovim pravilnikom;

25) Mesto kliničkog ispitivanja leka je zdravstvena ustanova ili više zdravstvenih ustanova u kojima se ispitanik leči, a u kojima se sprovodi kliničko ispitivanje;

26) Monitor je posebno osposobljeno lice koje za potrebe sponzora prati sprovođenje kliničkog ispitivanja leka i obezbeđuje da su tok, dokumentacija i izveštaji o kliničkom ispitivanju leka u skladu sa Protokolom, standardnim operativnim postupcima, Smernicama Dobre kliničke prakse i važećim propisima;

27) Standardni operativni postupci - SOP jesu detaljna, pismena uputstva za postizanje ujednačenosti svih postupaka u izvođenju kliničkog ispitivanja leka;

28) Izveštaj monitora je pismeni izveštaj koji monitor dostavlja predlagaču kliničkog ispitivanja leka posle svake posete mestu ispitivanja, kao i izveštaj o svim drugim podacima u vezi s kliničkim ispitivanjem leka, u skladu sa standardnim operativnim postupcima predlagača kliničkog ispitivanja leka;

29) Oditor je posebno osposobljeno lice koje u ime sponzora nezavisno ocenjuje koliko su sve aktivnosti koje su povezane sa kliničkim ispitivanjem leka usklađene sa Protokolom, standardnim operativnim postupcima sponzora, Smernicama Dobre kliničke prakse, zakonom i ovim pravilnikom;

30) Osnovna dokumentacija su dokumenta koja pojedinačno i zbirno omogućavaju procenu sprovođenja kliničkog ispitivanja i kvalitet dobijenih podataka;

31) Test lista je štampani ili elektronski dokument za svakog ispitanika, namenjen beleženju svih podataka koji se zahtevaju Protokolom, radi prijavljivanja predlagaču;

32) Multicentrično kliničko ispitivanje je kliničko ispitivanje leka koje se izvodi prema jedinstvenom Protokolu na više mesta ispitivanja i sprovodi ga više istraživača, bez obzira na to da li su mesta kliničkog ispitivanja u jednoj zemlji ili u više zemalja;

33) Ugovorna istraživačka organizacija je pravno lice kome je sponzor kliničkog ispitivanja leka ugovorom preneo deo obaveza ili sve svoje obaveze u vezi s kliničkim ispitivanjem leka i odgovorno je za poslove sponzora u postupcima odobravanja i sprovođenja kliničkog ispitivanja leka na teritoriji Republike Srbije;

34) Slepo kliničko ispitivanje leka je postupak kojim se obezbeđuje da jedna ili više strana u ispitivanju nema uvid u pripadnost ispitanika terapijskim grupama. Jednostruko slepo kliničko ispitivanje pristup znači da ispitanik, odnosno ispitanici nemaju uvid u pripadnost terapijskoj grupi, dok dvostruko slepo kliničko ispitivanje znači da uvid u pripadnost terapijskim grupama po pravilu nemaju ispitanik, istraživač, monitor, kao i analitičar podataka;

35) Randomizacija je postupak svrstavanja ispitanika u terapijsku ili kontrolnu grupu, metodom slučajnosti pri redosledu uključivanja da bi se smanjila pristrasnost istraživača;

36) Nekomercijalna klinička ispitivanja leka (akademska klinička ispitivanja leka) sprovode naučnoistraživačke ustanove i u njima ne učestvuje farmaceutska industrija. Ova ispitivanja se vrše sa lekom koji ima dozvolu za lek.

II. KLINIČKO ISPITIVANJE LEKA

Član 3.

Predlaganje kliničkog ispitivanja, sprovođenje kliničkog ispitivanja i izveštavanje o kliničkom ispitivanju leka obavlja se u skladu sa Smernicama Dobre kliničke prakse (GCP).

Kliničko ispitivanje leka na deci obavlja se i u skladu sa Smernicama kliničkog ispitivanja lekova na deci, koje su odštampane uz ovaj pravilnik i čine njegov sastavni deo.

Kliničko ispitivanje leka obuhvata i postmarketinško intervencijsko, odnosno neintervencijsko kliničko ispitivanje leka, nekomercijalno kliničko ispitivanje leka (akademska klinička ispitivanje leka) i kliničko ispitivanje bioraspoloživosti, odnosno bioekvivalencije.

Odredbe ovog pravilnika ne odnose se na postmarketinška neintervencijska klinička ispitivanja leka, osim ako ovim pravilnikom nije drugačije određeno.

1. Zahtev za odobrenje kliničkog ispitivanja leka

Član 4.

Zahtev za odobrenje kliničkog ispitivanja leka podnosi se Agenciji na obrascu zahteva za odobrenje kliničkog ispitivanja.

Zahtev iz stava 1. ovog člana dat je na Obrascu 1 koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Podnosilac zahteva za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva je sponzor kliničkog ispitivanja (u daljem tekstu: sponzor) sa sedištem u Republici Srbiji, odnosno ugovorna istraživačka organizacija kojoj je sponzor preneo ovlašćenje za te poslove.

2. Obrazac zahteva za odobrenje kliničkog ispitivanja

Član 5.

Sponzor pre početka kliničkog ispitivanja leka podnosi Agenciji zahtev na Obrascu 1 iz člana 4. stav 2. ovog pravilnika sa dokumentacijom za odobrenje kliničkog ispitivanja.

3. Dokumentacija za odobrenje kliničkog ispitivanja

Član 6.

Dokumentacija za odobrenje kliničkog ispitivanja leka sadrži:

- 1) propratno pismo sponzora;
- 2) Protokol;
- 3) sažetak Protokola na srpskom jeziku;
- 4) saznanja o neželjenim reakcijama na lek, ako nisu u sastavu Brošure za istraživača;
- 5) Brošuru za istraživača, osim za kliničko ispitivanje biorasploživosti, odnosno bioekvivalence leka;
- 6) dosije o ispitivanom leku (IMPD), odnosno dokumentaciju iz dosijea o ispitivanom leku u drugom formatu ako sponzor nema traženu dokumentaciju pripremljenu u IMPD formatu;
- 7) sažetak karakteristika leka koji ima dozvolu za lek;
- 8) uzorak test liste (CRF);

9) odluku etičkog odbora zdravstvene ustanove u kojoj treba da se sprovodi kliničko ispitivanje, odnosno etičkih odbora ako se radi o multicentričnom kliničkom ispitivanju leka;

10) pismenu saglasnost direktora zdravstvene ustanove, odnosno zdravstvenih ustanova u kojima će se sprovoditi kliničko ispitivanje leka;

11) dokumentaciju o leku koji se ispituje, sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) zemlje Evropske unije ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve u pogledu Dobre proizvođačke prakse, odnosno sertifikat o primeni Dobre proizvođačke prakse koji je izdalo nadležno ministarstvo u skladu sa zakonom, odnosno izveštaj inspekcije za lekove nadležnog ministarstva o ispunjenosti uslova za proizvodnju lekova za kliničko ispitivanje, koji nije stariji od šest meseci, sertifikat analize, obeležavanje leka na srpskom jeziku i originalnom jeziku;

11a) dokaz da komparativni lek ima dozvolu za lek u Republici Srbiji, zemljama Evropske unije ili zemljama koje imaju iste ili slične zahteve za stavljanje leka u promet;

12) sertifikat kojim se potvrđuje da materijal životinjskog ili humanog porekla koji se koristi u proizvodnji leka ne predstavlja rizik za transmisionu spongiformnu encefalopatiju - TSE sertifikat, ukoliko je potreban;

13) dodatni zahtevi za lekove sa specifičnim karakteristikama (genetski modifikovani organizmi, radiofarmaceutici);

14) sertifikat Dobre proizvođačke prakse za mesto proizvodnje aktivne biološke supstance zemlje Evropske unije ili druge zemlje koja ima iste zahteve u pogledu Dobre proizvođačke prakse, odnosno izjavu kvalifikovanog lica za puštanje serije leka za kliničko ispitivanje kojom potvrđuje da je aktivna biološka supstanca proizvedena u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom za aktivne supstance, odnosno izveštaj inspekcije nadležnog ministarstva o usaglašenosti proizvodnje aktivne biološke supstance sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance, koji nije stariji od šest meseci,

15) pismenu izjavu glavnog istraživača da je upoznat sa osobinama leka u kliničkom ispitivanju i sa ciljem kliničkog ispitivanja, kao i da će ispitivanje vršiti u skladu sa važećim propisima i načelima Dobre kliničke prakse;

16) dokaz da uvoznik leka za kliničko ispitivanje ima dozvolu za promet lekova na veliko koju je izdalo nadležno ministarstvo;

17) kratku biografiju i reference glavnog istraživača;

18) dokaz da je sponzor osigurao lica koja se podvrgavaju kliničkom ispitivanju za slučaj nastanka štete po zdravlje ispitanika za period u kojem se sprovodi kliničko ispitivanje;

19) obrazac informacije za ispitanika i pisanog pristanka koje potpisuju ispitanici, na srpskom jeziku;

20) overenu kopiju ugovora o prenosu ovlašćenja na ugovornu istraživačku organizaciju;

21) druge informacije za ispitanike (dnevnik za pacijenta, uputstva i dr, na srpskom jeziku);

22) spisak država u kojima je lek dobio dozvolu za lek;

23) spisak država u kojima je odobreno kliničko ispitivanje istog leka, odnosno odobrenja etičkih odbora i ovlašćenih tela;

24) spisak mesta u kojima se vrši isto kliničko ispitivanje leka, ako je ispitivanje multicentrično;

25) dodatne informacije koje se odnose na zaštitu zdravlja ispitanika, na zahtev Agencije;

26) dokaz da su plaćene propisane tarife Agenciji za izdavanje dozvole za kliničko ispitivanje leka.

4. Način podnošenja dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja

Član 7.

Dokumentacija za odobrenje kliničkog ispitivanja iz člana 6. ovog pravilnika u pismenom obliku podnosi se Agenciji na jeziku i pismu, koji su u službenoj upotrebi u Republici Srbiji.

Dokumentacija iz stava 1. ovog člana može se podneti i u elektronskoj formi (10 diskova), s tim da sponzor uz elektronsku dokumentaciju dostavlja i dokumentaciju u pismenoj formi.

Ako sponzor podnosi dokumentaciju o leku u obliku fotokopije, dužan je da Agenciji pismeno potvrdi verodostojnost fotokopije sa originalnom dokumentacijom.

Dokumentacija za odobrenje kliničkog ispitivanja iz člana 6. stav 1. tač. 2), 4), 5), 6), 7), 8), 11), 12), 13) i 14) može se podneti i na engleskom jeziku.

5. Sadržaj propratnog pisma

Član 8.

Propratno pismo iz člana 6. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu sponzora;
- 2) predmet ili kratak sadržaj zahteva za odobrenje kliničkog ispitivanja;
- 3) naziv kliničkog ispitivanja;
- 4) naziv leka koji se klinički ispituje;
- 5) farmaceutski oblik i jačinu leka;

- 6) ime proizvođača;
- 7) spisak dokumentacije;
- 8) datum i potpis lica odgovornog za kliničko ispitivanje leka.

6. Sadržaj Protokola kliničkog ispitivanja

Član 9.

Protokol iz člana 6. stav 1. tačka 2) ovog pravilnika sadrži:

- 1) opšte informacije;
- 2) osnovne informacije;
- 3) ciljeve i svrhu kliničkog ispitivanja leka;
- 4) plan kliničkog ispitivanja leka;
- 5) izbor ispitanika;
- 6) podatke o lečenju ispitanika;
- 7) procenu efikasnosti;
- 8) procenu bezbednosti;
- 9) statističke podatke;
- 10) podatke o direktnom pristupu izvornim podacima ili dokumentima;
- 11) podatke o kontroli i obezbeđenju kvaliteta;
- 12) etičke aspekte kliničkog ispitivanja leka;
- 13) podatke o rukovanju podacima i čuvanju dokumentacije;
- 14) podatke o finansiranju kliničkog ispitivanja leka i osiguranju ispitanika;
- 15) način objavljivanja rezultata u kliničkom ispitivanju leka;
- 16) druge priloge.

Sadržaj Protokola dat je u Prilogu 1. koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

7. Brošura za istraživača

Član 10.

Brošura za istraživača iz člana 6. stav 1. tačka 5) ovog pravilnika sadrži:

- 1) naslovnu stranu;
- 2) izjavu o tajnosti podataka;
- 3) sadržaj;
- 4) sažetak;
- 5) uvod;
- 6) fizička, hemijska i farmaceutska svojstva farmaceutskog oblika leka;
- 7) podatke o pretkliničkom ispitivanju leka;
- 8) podatke o delovanju ispitivanog leka na čoveka;
- 9) zaključak.

Sadržaj Brošure za istraživača dat je u Prilogu 2. koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Pored podataka iz stava 1. ovog člana, Brošura za istraživača sadrži informacije o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka, kao i ocenu odnosa rizika i koristi leka koji se ispituje.

8. Prijava postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja leka

Član 11.

Postmarketinško neintervencijsko kliničko ispitivanje leka koji ima dozvolu za lek sponzor prijavljuje Agenciji pre početka ispitivanja leka, ako se ispitivanje sprovodi po odobrenom sažetku karakteristika leka.

Prijava iz stava 1. ovog člana sadrži:

- 1) prpratno pismo sponzora iz člana 6. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika;
- 2) ispunjen Obrazac 1 iz člana 4. stav 2. ovog pravilnika zahteva koji se odnosi na prijavu kliničkog ispitivanja;
- 3) mišljenje etičkog odbora zdravstvene ustanove u kojoj treba da se sprovodi kliničko ispitivanje, odnosno etičkih odbora ako se radi o multicentričnom kliničkom ispitivanju leka;
- 4) dokaz da su plaćene propisane tarife.

Agencija izdaje potvrdu o prijemu prijave za postmarketinško neintervencijsko kliničko ispitivanje leka iz stava 1. ovog člana najkasnije 30 dana od dana podnošenja prijave.

9. Prijava izmene i dopune postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja

Član 12.

Ako sponzor podnese prijavu za nova mesta postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja, Agencija izdaje potvrdu o izmeni ili dopuni prijave postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja.

10. Izmene i dopune sprovođenja kliničkog ispitivanja leka

Član 13.

Sponzor prati naučnotehnički razvoj struke, rezultate farmakovigilance i druge značajne podatke i na osnovu njih prijavljuje Agenciji administrativne i suštinske izmene i dopune u sprovođenju kliničkog ispitivanja leka koje mogu bitno uticati na bezbednost, odnosno fizički i psihički integritet

ispitanika, na naučnu vrednost kliničkog ispitivanja, na dalji tok sprovođenja kliničkog ispitivanja, kao i na kvalitet i bezbednost ispitivanog leka (u daljem tekstu: suštinske izmene i dopune).

Administrativne izmene i dopune iz stava 1. ovog člana mogu da se odnose i na drugu propisanu dokumentaciju u postupku izdavanja odobrenja za klinička ispitivanja.

Agencija izdaje potvrdu za administrativne izmene i dopune iz stava 1. ovog člana na dan podnošenja prijave.

11. Suštinske izmene i dopune

Član 14.

Suštinske izmene i dopune odnose se i na:

- 1) Protokol;
- 2) organizaciju kliničkog ispitivanja;
- 3) kvalitet ispitivanog leka;
- 4) farmakološko-toksikološke podatke;
- 5) kliničke podatke;
- 6) drugu propisanu dokumentaciju u postupku izdavanja odobrenja za kliničko ispitivanje leka na osnovu procene Agencije.

a) Suštinske izmene i dopune Protokola

Član 15.

Suštinske izmene i dopune Protokola odnose se na: ciljeve kliničkog ispitivanja, dizajn kliničkog ispitivanja, dobrovoljni informisani pristanak ispitanika, proceduru odabira ispitanika, parametre efikasnosti, raspored uzimanja uzoraka od ispitanika, promene postupka praćenja ispitanika, broj ispitanika, uzrast ispitanika, kriterijume po kojima se ispitanici uključuju u ispitivanje leka i isključuju iz ispitivanja, praćenje bezbednosti, dužinu uzimanja ispitivanog leka, promene u doziranju ispitivanog leka, promene komparativnog leka, analizu statističkih podataka.

b) Suštinske izmene i dopune organizacije sprovođenja kliničkog ispitivanja

Član 16.

Suštinske izmene i dopune organizacije sprovođenja kliničkog ispitivanja su promene glavnog istraživača, mesta ispitivanja (nova mesta), sponzora ili ovlašćenog predstavnika, promena u dužnostima koje su prenete na

ugovornu istraživačku organizaciju, kao i promena završetka kliničkog ispitivanja.

v) Suštinske izmene i dopune podataka o kvalitetu ispitivanog leka

Član 17.

Suštinske izmene i dopune podataka o kvalitetu ispitivanog leka su: promene koda ili imena ispitivanog leka, unutrašnjeg pakovanja leka, proizvođača aktivne supstance, proizvodnog procesa aktivne supstance, specifikacije aktivne supstance, proizvodnje leka, specifikacije leka, specifikacije ekscipijenasa gde oni mogu uticati na gotov lek, roka upotrebe leka uključujući i rok upotrebe nakon prvog otvaranja i rekonstitucije, velike promene u formulaciji, uslova čuvanja leka, postupka ispitivanja aktivne supstance, postupka ispitivanja nefarmakopejskih ekscipijenasa.

Produžetak roka upotrebe ispitivanog leka ne smatra se suštinskom izmenom i dopunom u odnosu na vrstu leka ako:

- 1) se odobreni rok upotrebe ne produžava dvostruko, a ne više od 12 meseci;
- 2) je produženje roka opravdano studijom stabilnosti i u skladu sa odobrenim protokolom studije stabilnosti;
- 3) nema značajnih trendova ili rezultata izvan granica specifikacije otkrivenih u toku ispitivanja stabilnosti;
- 4) nema uticaja na kvalitet i bezbednost ispitivanog leka.

Ako se u toku kliničkog ispitivanja leka pojave rezultati izvan granica specifikacije, sponzor predlaže odgovarajuće korektivne mere i obaveštava Agenciju.

g) Suštinske izmene i dopune prekliničkih farmakološko - toksikoloških podataka

Član 18.

Suštinske izmene i dopune prekliničkih farmakološko - toksikoloških podataka odnose se na: rezultate novih farmakoloških testova, novu interpretaciju postojećih farmakoloških testova, rezultate novih toksikoloških testova, novu interpretaciju postojećih toksikoloških testova i na rezultate novih studija interakcija leka.

d) Suštinske izmene i dopune kliničkih podataka

Član 19.

Suštinski izmene i dopune kliničkih podataka odnose se na: podatke o bezbednosti kliničkog ispitivanja ili podatke o bezbednosti dobijenih na osnovu iskustava iz kliničkih ispitivanja sa ispitivanim lekom, rezultate novih kliničkih farmakoloških testova, novu interpretaciju postojećih kliničkih farmakoloških testova, rezultate novih kliničkih ispitivanja, novu interpretaciju postojećih kliničkih podataka, nove podatke dobijene na osnovu kliničkih ispitivanja sa ispitivanim lekom i na novu interpretaciju postojećih podataka na osnovu kliničkih iskustava sa ispitivanim lekom na ljudima.

Suštinske izmene i dopune test liste odnose se samo na slučajeve kada se test lista menja, odnosno dopunjuje u skladu sa izmenom protokola.

12. Sadržaj zahteva za odobrenje suštinskih izmena i dopuna

Član 20.

Zahtev za odobrenje suštinskih izmena i dopuna iz člana 14. ovog pravilnika sadrži :

- 1) propratno pismo sponzora;
- 2) ispunjen obrazac za suštinske izmene i dopune;
- 3) dokumentaciju koja se odnosi na suštinske izmene i dopune;
- 4) odluku etičkog odbora zdravstvene ustanove u kojoj treba da se sprovodi kliničko ispitivanje, odnosno etičkih odbora ako se radi o multicentričnom kliničkom ispitivanju leka;
- 5) dokaz da su plaćene propisane tarife.

Zahtev za odobrenje suštinskih izmena i dopuna dat je na Obrascu 3 koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

a) Sadržaj propratnog pisma

Član 21.

Propratno pismo iz člana 20. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu sponzora;
- 2) kratko obaveštenje o suštinskim izmenama i dopunama;
- 3) naziv kliničkog ispitivanja leka;
- 4) naziv leka koji se klinički ispituje;
- 5) farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje leka;
- 6) ime proizvođača leka;
- 7) spisak dokumentacije;
- 8) datum i potpis lica odgovornog za kliničko ispitivanje leka.

13. Odluka etičkog odbora kada se suštinska izmena i dopuna odnosi na kvalitet ispitivanog leka

Član 22.

Odluka etičkog odbora ili etičkih odbora iz člana 20. stav 1. tačka 4) ovog pravilnika nije potrebna ako se suštinske izmene i dopune odnose na kvalitet ispitivanog leka, odnosno na promenu nosioca dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja leka.

14. Dokumentacija koja se dostavlja kada se suštinske izmene i dopune odnose na novo mesto kliničkog ispitivanja, odnosno na izmenu glavnog istraživača

Član 23.

Ako se suštinska izmena i dopuna odnosi na novo mesto kliničkog ispitivanja, odnosno na izmenu glavnog istraživača, sponzor, pored dokumentacije iz člana 20. stav 1. ovog pravilnika, dostavlja i: polis osiguranja, biografiju glavnog istraživača, saglasnost zdravstvene ustanove - novog mesta kliničkog ispitivanja, izjavu glavnog istraživača da je upoznat sa osobinama leka u kliničkom ispitivanju i sa ciljem kliničkog ispitivanja, kao i da će ispitivanje vršiti u skladu sa važećim propisima i načelima Dobre kliničke prakse.

15. Shodna primena odredaba ovog pravilnika

Član 24.

Odredbe čl. 13 - 23. ovog pravilnika koje se odnose na izmene i dopune Protokola, odnosno dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja shodno se primenjuju na postmarketinško intervencijsko kliničko ispitivanje leka, nekomercijalno kliničko ispitivanje leka (akademsko kliničko ispitivanje leka), kao i na izdavanje dozvole za bioraspoloživost, odnosno bioekvivalenciju.

16. Obaveze u sprovođenju kliničkog ispitivanja leka

Član 25.

Obaveze u sprovođenju kliničkog ispitivanja leka odnose se na obaveze sponzora, glavnog istraživača, obaveze zdravstvene ustanove u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje, kao i obaveze etičkog odbora.

17. Sponzor

Član 26.

U izvršavanju obaveza u kliničkom ispitivanju leka sponzor vrši sledeće poslove:

1) priprema dokumentaciju koja je potrebna za dobijanje dozvole za kliničko ispitivanje leka ili medicinskog sredstva, odnosno priprema dokumentaciju za prijavljivanje postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja leka, kao i dokumentaciju koja se prilaže uz zahtev za odobrenje suštinske izmene i dopune;

2) određuje glavnog istraživača koji potpisuje izjavu da se slaže sa predloženim Protokolom i sa glavnim istraživačem potpisuje ugovor za obavljanje poslova kliničkog ispitivanja leka, u skladu sa zakonom i ovim pravilnikom;

3) određuje mesto kliničkog ispitivanja leka u kojem će se sprovesti kliničko ispitivanje leka na osnovu ugovora sa zdravstvenom ustanovom o upotrebi prostora, opreme i kadra za sprovođenje kliničkog ispitivanja leka;

4) pre početka kliničkog ispitivanja leka osigurava lica koja se podvrgavaju kliničkom ispitivanju, u skladu sa zakonom, za slučaj nastanka štete po zdravlje ispitanika, a koja je izazvana kliničkim ispitivanjem leka;

5) obezbeđuje dovoljno pretkliničkih i kliničkih podataka o leku koji se ispituje, koje u odgovarajućem obliku stavlja na raspolaganje glavnom istraživaču;

6) obaveštava glavnog istraživača, Agenciju i etički odbor zdravstvene ustanove o svim novim značajnim podacima koji se odnose na lek koji se klinički ispituje;

7) obezbeđuje ažuriranje Brošure za istraživača najmanje jedanput godišnje;

8) obezbeđuje podatke o kvalitetu leka koji se klinički ispituje, kao i podatke o ranije sprovedenom pretkliničkom i kliničkom ispitivanju tog leka i dostavlja lek glavnom istraživaču pošto dobije dozvolu za kliničko ispitivanje;

9) čuva zapise koji dokumentuju prevoz, prijem, izdavanje, vraćanje i uništavanje ispitivanog leka;

10) obezbeđuje sistem za preuzimanje ispitivanog leka i dokumentuje preuzimanje (npr. za povraćaj leka s greškom, preuzimanje leka pošto se završi kliničko ispitivanje, preuzimanje leka posle isteka njegovog roka trajanja);

11) obezbeđuje sistem za povlačenje neiskorišćenog ispitivanog leka i za dokumentovanje takvog povlačenja;

12) preuzima mere radi obezbeđenja kvaliteta leka u odnosu na stabilnost leka, u toku sprovođenja kliničkog ispitivanja leka;

13) raspolaže dovoljnim količinama ispitivanog leka za naknadnu potvrdu specifikacija ako se to pokaže neophodnim i čuva dokumentaciju o analizi i karakteristikama uzoraka proizvodne serije;

14) određuje uslove čuvanja ispitivanog leka, kao i postupke za rastvaranje leka i sredstava za infuziju ako je to planirano i o tome obaveštava sve strane (monitore, istraživače, farmaceute i dr.);

15) obezbeđuje da sistem šifriranja ispitivanog leka u slepim ispitivanjima sadrži mehanizme koji omogućavaju brzu identifikaciju leka u hitnim slučajevima, ali i onemogućava da se to ispitivanje nepropisno prekine;

16) izveštava Agenciju i etički odbor o svim ozbiljnim neželjenim reakcijama na lek u kliničkom ispitivanju i ozbiljnim neželjenim događajima u kliničkom ispitivanju, u skladu s podzakonskim aktom kojim se uređuje način prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lek;

17) obezbeđuje ispitaniku potpunu zdravstvenu zaštitu za lečenje određene bolesti ili stanja koje je posledica kliničkog ispitivanja leka;

18) odgovoran je za uvođenje i obezbeđenje kvaliteta i sistema kontrole kvaliteta u skladu sa standardnim operativnim postupcima, da bi se obezbedilo da sprovođenje ispitivanja, dobijanje podataka, dokumentovanje i izveštavanje budu u skladu sa propisima o kliničkom ispitivanju, Protokolom i Dobrom kliničkom praksom;

19) obezbeđuje monitora i oditora u kliničkom ispitivanju leka;

20) prijavljuje blagovremeno Agenciji i glavnom istraživaču suštinske izmene i dopune u skladu sa zakonom kojim se uređuju lekovi i medicinska sredstva i ovim pravilnikom;

21) čuva osnovnu dokumentaciju koja se odnosi na klinička ispitivanja;

22) uništava neupotrebljene količine ispitivanog leka.

18. Ugovorna istraživačka organizacija

Član 27.

Sponzor, u postupku odobravanja i sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, može da prenese deo obaveza ili sve svoje obaveze u vezi s kliničkim ispitivanjem leka na ugovornu istraživačku organizaciju koja ima sedište u Republici Srbiji.

Sponzor koji nema sedište u Republici Srbiji svoje obaveze u vezi sa odobravanjem i sprovođenjem kliničkog ispitivanja može da vrši preko svog zastupnika, odnosno predstavništva sa sedištem u Republici Srbiji, u skladu sa zakonom kojim se uređuju privredna društva i zakonom kojim se uređuje spoljnotrgovinsko poslovanje.

Za prenete obaveze ili deo obaveza u vezi s kliničkim ispitivanjem leka odgovorna je ugovorna istraživačka organizacija, s tim da prenošenje svih

obaveza ili dela obaveza na ugovornu istraživačku organizaciju ne oslobađa sponzora kliničkog ispitivanja od krajnje odgovornosti za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

Pravno lice, odnosno zastupnik ili predstavništvo iz st. 1. i 2. ovog člana Agenciji podnosi dokaz da je upisano u odgovarajući registar u skladu sa zakonom kojim se uređuje registracija privrednih subjekata.

19. Lice odgovorno za dokumentaciju i farmakovigilancu

Član 28.

Sponzor mora da ima u Republici Srbiji lice odgovorno za dokumentaciju u postupku dobijanja dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja i za farmakovigilancu s kojim je zaključio ugovor o radu s punim radnim vremenom na neodređeno vreme.

Lice iz stava 1. ovog člana mora da ima završen medicinski, stomatološki ili farmaceutski fakultet i dodatne edukacije u oblasti kliničkih ispitivanja i farmakovigilance.

Sponzor obaveštava Agenciju o odgovornom licu iz stava 1. ovog člana.

20. Glavni istraživač i istraživački tim

Član 29.

Glavni istraživač je odgovoran za sprovođenje kliničkog ispitivanja u skladu sa zakonom, propisima donesenim na osnovu zakona, Protokolom i Smernicama Dobre kliničke prakse.

a) Glavni istraživač

Član 30.

Glavni istraživač je lice s najmanje završenim medicinskim ili stomatološkim fakultetom, završenom specijalizacijom iz oblasti u kojoj se primarno primenjuje lek koji se klinički ispituje i koje je zaposleno u zdravstvenoj ustanovi na neodređeno vreme s punim radnim vremenom.

Glavni istraživač treba da ima dokaze o sticanju dodatnog znanja u oblasti kliničkih ispitivanja lekova (sertifikat, odnosno potvrdu o učešću na sertifikovanim, odnosno akreditovanim edukacijama iz oblasti kliničkih ispitivanja), kao i dokaz da je ranije učestvovao u sprovođenju kliničkih ispitivanja.

b) Obaveze glavnog istraživača pre početka kliničkog ispitivanja

Član 31.

Pre početka kliničkog ispitivanja leka, glavni istraživač:

1) dostavlja sponzoru biografiju i dokumentaciju koja dokazuje njegovu stručnost i osposobljenost za glavnog istraživača u skladu sa članom 30. stav 1. ovog pravilnika;

2) potpisuje izjavu da je upoznat sa osobinama leka koji se klinički ispituje, kao i s ciljem kliničkog ispitivanja leka koje će se izvoditi po priloženom Protokolu, u skladu s propisima;

3) sa sponzorom kliničkog ispitivanja leka potpisuje odgovarajući ugovor o obavljanju poslova kliničkog ispitivanja leka, u skladu sa zakonom i ovim pravilnikom;

4) dostavlja sponzoru i čuva spisak članova istraživačkog tima kojima je dodelio značajne obaveze u kliničkom ispitivanju.

v) Glavni istraživač i članovi istraživačkog tima

Član 32.

Glavni istraživač, u postupku predlaganja istraživačkog tima, upoznaje članove istraživačkog tima s Protokolom, pretkliničkim i kliničkim podacima o leku, test listama i redovno ih obaveštava o važnim izmenama i dopunama Protokola i problemima u izvođenju kliničkog ispitivanja leka.

Članovi istraživačkog tima dužni su da obaveštavaju glavnog istraživača o neželjenim reakcijama na lek koji se klinički ispituje ili neželjenim događajima i potrebnim merama koje je neophodno preduzeti za zaštitu zdravlja ispitanika.

g) Poslovi glavnog istraživača i istraživačkog tima

Član 33.

Glavni istraživač i istraživački tim obavljaju sledeće poslove u toku kliničkog ispitivanja leka:

1) određuju dovoljan broj ispitanika, u skladu sa kriterijumima utvrđenim Protokolom za uključivanje ispitanika i isključivanje iz kliničkog ispitivanja;

2) daju usmeno i pismeno objašnjenje ispitanicima, na njima razumljiv način, o podacima o leku koji se klinički ispituje, cilju i planu izvođenja kliničkog ispitivanja, opasnosti i koristi za ispitanika, načinu izbora ispitanika, približnom broju ispitanika i drugim mogućim oblicima lečenja, kao i o prednosti takvog lečenja i negativnim stranama;

3) pribavljaju pismeni dobrovoljni informisani pristanak ispitanika za učestvovanje u kliničkom ispitivanju leka;

4) obezbeđuju ispitaniku odgovarajuću zdravstvenu zaštitu za vreme kliničkog ispitivanja i posle završetka kliničkog ispitivanja ako se lečenje nastavlja ili ako je bolest ili stanje posledica kliničkog ispitivanja leka;

5) obezbeđuju tačnost, potpunost, čitljivost i ažuriranost podataka u vezi s kliničkim ispitivanjem leka, kao i tajnost podataka koji su dostupni nadzoru predlagača i Agencije;

6) obezbeđuju da podaci navedeni u test listama budu u skladu sa izvornom dokumentacijom;

7) čuvaju tajnost šifre ispitanika, odnosno slede postupke randomizacije ispitivanja ako postoje i obezbeđuju da se šifra otkrije samo u slučajevima dozvoljenim Protokolom, a ako se sprovodi slepo ispitivanje, glavni istraživač treba sponzoru hitno da dokumentuje i objasni svako prevremeno dešifrovanje ispitivanog leka;

8) čuvaju osnovnu dokumentaciju koja se odnosi na klinička ispitivanja.

d) Obaveze glavnog istraživača u vezi sa lekom koji se klinički ispituje

Član 34.

Glavni istraživač u toku kliničkog ispitivanja leka dužan je da:

1) odredi datum početka i završetka kliničkog ispitivanja leka u dogovoru sa sponzorom, kao i da obavesti sponzora o prekidu kliničkog ispitivanja leka;

2) obezbedi da se na odgovarajući način čuva lista primljenih lekova koji se klinički ispituju, da se evidentira izdavanje i potrošnja uzoraka lekova koji se klinički ispituju za svakog ispitanika i da vrati sponzoru neupotrebljene količine leka koji se klinički ispituje. Evidencija treba da sadrži datum, količine, šarže odnosno serijske brojeve, rok trajanja (ako nije istekao) i jedinstvenu identifikacionu šifru dodeljenu ispitivanom leku i ispitanicima;

3) čuva zapise koji dokumentuju da su ispitanicima date doze naznačene u Protokolu i da su podudarne s brojem doza ispitivanog leka, koje su dobijene od sponzora;

4) obezbedi da se lekovi koji se klinički ispituju čuvaju na način koji navede sponzor i u skladu s propisima;

5) u slučaju neposredne opasnosti za ispitanika obavesti sponzora o prekidu kliničkog ispitivanja leka;

6) pripremi Izveštaj o završenom kliničkom ispitivanju leka.

Glavni istraživač, ako je potrebno, dužan je da predloži izmenu i dopunu Protokola, a ako se predložena promena odobri, dužan je da obezbedi da se svi ispitanici upoznaju sa odobrenom izmenom i dopunom Protokola i da se nastavi lečenje u skladu sa izmenom i dopunom Protokola.

đ) Sastav istraživačkog tima

Član 35.

Glavni istraživač određuje sastav istraživačkog tima za mesto kliničkog ispitivanja.

Sastav istraživačkog tima iz stava 1. ovog člana čine: doktor medicine, doktor stomatologije, diplomirani farmaceut, kao i drugi stručnjaci sa odgovarajućim obrazovanjem, zavisno od vrste kliničkog ispitivanja leka.

21. Ugovor sa sponzorom kliničkog ispitivanja leka

Član 36.

Glavni istraživač, članovi istraživačkog tima, kao i lica iz člana 35. stav 2. ovog pravilnika potpisuju sa sponzorom ugovor o delu u skladu sa zakonom kojim se uređuje rad, koji sadrži i iznos naknade za obavljanje poslova u kliničkom ispitivanju leka.

22. Mesto kliničkog ispitivanja leka

Član 37.

Kliničko ispitivanje leka, kao i postmarketinško intervencijsko kliničko ispitivanje leka i postmarketinško neintervencijsko kliničko ispitivanje leka obavlja se u zdravstvenoj ustanovi koja ima dozvolu za obavljanje zdravstvene delatnosti izdatu od strane ministarstva nadležnog za poslove zdravlja, u skladu s propisima kojima se uređuje zdravstvena zaštita.

Kliničko ispitivanje leka iz stava 1. ovog člana može se sprovesti u jednom ili više mesta koje predloži sponzor.

23. Ugovor sponzora sa zdravstvenom ustanovom

Član 38.

Sponzor kliničkog ispitivanja leka zaključuje ugovor s zdravstvenom ustanovom o sprovođenju kliničkog ispitivanja leka.

Ugovorom iz stava 1. ovog člana uređuju se: uslovi i način sprovođenja određenog kliničkog ispitivanja leka, visina i način plaćanja nadoknade koju sponzor isplaćuje centru za korišćenje kapaciteta centra za sprovođenje kliničkog ispitivanja, broj zdravstvenih radnika i drugih lica koja učestvuju u sprovođenju kliničkog ispitivanja leka, a koji su zaposleni u zdravstvenoj ustanovi, kao i druga pitanja bitna za regulisanje njihovih međusobnih odnosa.

Zdravstvena ustanova iz stava 1. ovog člana mora da obezbedi uslove za rad istraživača i glavnog istraživača, kao i neometan rad monitora, oduora i ovlašćenog lica Agencije za kontrolu sprovođenja kliničkog ispitivanja u skladu sa zakonom, ovim pravilnikom i smernicama Dobre kliničke prakse.

24. Etički odbor zdravstvene ustanove u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje leka

Član 39.

Etički odbor obrazuje se u zdravstvenoj ustanovi u skladu sa zakonom kojim se uređuje zdravstvena zaštita.

25. Odluka Etičkog odbora

Član 40.

Etički odbor donosi odluku na osnovu dokumentacije sponzora, koja se odnosi na dobijanje dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja odnosno izmene i dopune Protokola odnosno dozvole, a koja se dostavlja i Agenciji.

O odluci o sprovođenju kliničkog ispitivanja Etički odbor obaveštava sponzora i Agenciju u roku od 15 dana u pismenoj formi.

26. Obaveštavanje Etičkog odbora o sprovođenju postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja leka

Član 41.

Sponzor, odnosno glavni istraživač, dužan je da prijavi Etičkom odboru mesto sprovođenja postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja leka na ispitanicima koji ostvaruju zdravstvenu zaštitu u zdravstvenoj ustanovi u kojoj je glavni istraživač zaposlen.

27. Multicentrično kliničko ispitivanje leka

Član 42.

Za multicentrično kliničko ispitivanje leka koje se sprovodi na teritoriji Republike Srbije u više zdravstvenih ustanova, etički odbor zdravstvene ustanove u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje leka mora da donese odluku iz člana 6. stav 1. tačka 9) ovog pravilnika.

28. Etički odbor Srbije

Član 43.

Rad Etičkih odbora u zdravstvenim ustanovama u sprovođenju kliničkog ispitivanja lekova koordinira Etički odbor Srbije, koji se osniva u skladu sa zakonom kojim se uređuje zdravstvena zaštita.

Etički odbor Srbije, u skladu sa zakonom kojim se uređuje zdravstvena zaštita, prati sprovođenje kliničkih ispitivanja lekova u zdravstvenim ustanovama na teritoriji Republike Srbije, odlučuje i daje mišljenja o spornim pitanjima koja su od značaja za sprovođenje kliničkih ispitivanja lekova u zdravstvenim ustanovama u Republici Srbiji.

Agencija je dužna da obaveštava Etički odbor Srbije o sprovođenju kliničkih ispitivanja lekova za koje je data dozvola za sprovođenje kliničkih ispitivanja.

Agencija može, pre izdavanja dozvole za sprovođenje kliničkih ispitivanja leka, tražiti mišljenje Etičkog odbora Srbije o podnetom zahtevu za sprovođenje kliničkog ispitivanja leka, odnosno o svim pitanjima koja se mogu javiti u toku sprovođenja kliničkog ispitivanja leka.

29. Izveštavanje o sprovođenju kliničkog ispitivanja leka

Član 44.

Sponzor je dužan da tromesečno izveštava Agenciju i etički odbor o toku sprovođenja kliničkog ispitivanja leka, kao i ako se prevremeno završi, odnosno prekine kliničko ispitivanje, i to u roku od 15 dana od dana prekida odnosno prevremenog završetka sprovođenja kliničkog ispitivanja leka.

Sponzor je dužan je da obavesti Agenciju i etički odbor o završetku sprovođenja kliničkog ispitivanja leka u roku od 90 od dana završetka kliničkog ispitivanja leka.

Obaveštenje o prekidu, odnosno prevremenom završetku, odnosno završetku kliničkog ispitivanja dato je na Obrascu 4 koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

30. Završni izveštaj o rezultatima kliničkog ispitivanja leka

Član 45.

Sponzor priprema završni izveštaj o rezultatima kliničkog ispitivanja leka koji dostavlja Agenciji u roku od godinu dana po završetku kliničkog ispitivanja leka.

Izveštaj iz stava 1. ovog člana mora da sadrži pozitivne i negativne rezultate kliničkog ispitivanja leka, na osnovu kojih se donosi objektivna

procena kliničkog ispitivanja leka, odnosno procena koristi i rizika po zdravlje od ispitivanog leka, kao i bezbednosti i efikasnosti leka.

Sadržaj izveštaja o završenom kliničkom ispitivanju dat je u Prilogu 3 koji je odštampani su uz ovaj pravilnik i čine njegov sastavni deo.

Sponzor priprema završni izveštaj o rezultatima postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja leka.

31. Uvoz leka koji se klinički ispituje

Član 46.

Lek koji se klinički ispituje uvozi se na osnovu odobrenja Agencije.

Agencija izdaje odobrenje za uvoz leka iz stava 1. ovog člana na osnovu zahteva pravnog lica koje ima dozvolu za promet na veliko lekova.

Uz zahtev za uvoz leka koji se klinički ispituje podnosi se odobrenje Agencije za sprovođenje kliničkog ispitivanja, obrazac izjave glavnog istraživača zdravstvene ustanove - mesta kliničkog ispitivanja leka i sertifikat analize leka koji se uvozi za kliničko ispitivanje.

Uz zahtev iz stava 3. ovog člana, za komparativni lek, podnosi se dokaz da ima dozvolu za lek u Republici Srbiji, zemljama Evropske unije ili zemljama koje imaju iste ili slične zahteve za stavljanje leka u promet.

Izjava iz stava 3. ovog člana odštampana je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

III. KLINIČKO ISPITIVANJE MEDICINSKOG SREDSTVA

Član 47.

Sponzor, pre početka kliničkog ispitivanja medicinskog sredstva, podnosi Agenciji zahtev sa za odobrenje kliničkog ispitivanja medicinskog sredstva sa dokumentacijom, za medicinska sredstva IIa, IIb, III klase i aktivna implatibilna medicinska sredstva (AIMD).

Sponzor prijavljuje Agenciji kliničko ispitivanje medicinskih sredstava I klase.

Zahtev iz stava 1. ovog člana dat je na Obrascu 2 koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

1. Sadržaj dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja medicinskog sredstva

Član 48.

Dokumentacija za odobrenje kliničkog ispitivanja medicinskog sredstva sadrži:

- 1) prpratno pismo sponzora;
- 2) Protokol kliničkog ispitivanja medicinskog sredstva ili plan kliničkog ispitivanja (CIP);
- 3) sažetak Protokola na srpskom jeziku;
- 4) saznanja o neželjenim reakcijama na medicinsko sredstvo (ako nisu u sastavu Brošure za istraživača);
- 5) Brošuru za istraživača;
- 6) pozitivnu odluku odgovarajućeg etičkog odbora, odnosno etičkih odbora ako se radi o multicentričnom kliničkom ispitivanju medicinskog sredstva;
- 7) pismenu saglasnost direktora zdravstvene ustanove odnosno zdravstvenih ustanova u kojima će se sprovoditi kliničko ispitivanje medicinskog sredstva;
- 8) dokumentaciju o medicinskom sredstvu koje se ispituje, EN ISO sertifikat 13485 sistem menadžmenta kvaliteta, sertifikat analize rizika, testove biokompatibilnosti, sertifikat analize gotovog proizvoda, obeležavanje medicinskog sredstva na srpskom jeziku i originalnom jeziku, kako za ispitivano medicinsko sredstvo, tako i za komparativno medicinsko sredstvo; kao i odgovarajuće sertifikate za aparate (potvrda o usklađenosti sa direktivama Evropske unije koje se odnose na elektromagnetnu kompatibilnost i električnu bezbednost);
- 9) podatke o medicinskom sredstvu: naziv, tip, model, oznaku, veličinu;
- 10) dokumentaciju koja se odnosi na polazne materijale, ako je to potrebno;
- 11) dokumentaciju koja se odnosi na postupak izrade medicinskog sredstva;
- 12) - **brisana** -
- 13) predlog označavanja medicinskog sredstva i uputstva za upotrebu za glavnog istraživača na srpskom i engleskom jeziku;
- 14) pismenu izjavu glavnog istraživača o tome da je upoznat sa osobinama medicinskog sredstva koje se klinički ispituje i s ciljem kliničkog ispitivanja, kao i da će ispitivanje vršiti u skladu s propisima i načelima Dobre kliničke prakse;
- 15) dozvolu za obavljanje prometa na veliko medicinskih sredstava koju je uvozniku izdalo nadležno ministarstvo;
- 16) kratku biografiju i reference glavnog istraživača;
- 17) dokaz da je sponzor osigurao ispitanika za slučaj nastanka štete po zdravlje ispitanika na period u kojem se sprovodi kliničko ispitivanje;

18) obrazac informacije za ispitanika i pismenog pristanka koje potpisuju ispitanici, na srpskom jeziku;

19) spisak država u kojima je medicinsko sredstvo u prometu;

20) druge informacije za ispitanike (dnevnik za pacijenta, uputstva i dr, na srpskom jeziku);

21) spisak država u kojima je medicinsko sredstvo dobilo dozvolu za medicinsko sredstvo;

22) spisak država u kojima je odobreno kliničko ispitivanje tog medicinskog sredstva, odnosno odobrenja etičkih odbora i ovlašćenih tela;

23) spisak mesta kliničkog ispitivanja u kojima se vrši isto kliničko ispitivanje medicinskih sredstava, ako je ispitivanje multicentrično;

24) dodatne informacije koje se odnose na zaštitu zdravlja ispitanika, na zahtev Agencije;

25) dokaz da su plaćene propisane tarife Agenciji za izdavanje dozvole za kliničko ispitivanje medicinskog sredstva.

2. Shodna primena odredaba ovog pravilnika na medicinska sredstva

Član 49.

Odredbe čl. 7 - 46. ovog pravilnika shodno se primenjuju na medicinska sredstva.

ZAVRŠNA ODREDBA

Član 50.

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o uslovima i načinu kliničkog ispitivanja leka, postupku i sadržaju dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka ("Službeni glasnik RS", br. 19/07 i 44/09).

STUPANJE NA SNAGU

Član 51.

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku Republike Srbije".

SMERNICA ICH: E 11 (faza 5) KLINIČKO ISPITIVANJE LEKOVA NA DECI

1. UVOD

1.1. Ciljevi smernice

Izbor registrovanih lekova za lečenje dece za sada je ograničen. Cilj ove smernice je da se, na međunarodnom nivou, podstakne i olakša razvoj lekova namenjenih za lečenje dece.

Ova smernica daje kratak pregled ključnih pitanja u vezi s razvojem lekova za decu i osnovnih pristupa za odobravanje primene lekova u lečenju dece na osnovu bezbednih, efikasnih i etički opravdanih ispitivanja sprovedenih u pedijatrijskoj populaciji.

1.2. Osnov

Smernice "Internacionalne konferencije za harmonizaciju" (smernice ICH) koje sadrže značajne informacije u vezi s kliničkim ispitivanjem lekova na deci su:

- E2: Upravljanje kliničkim podacima o bezbednosti;
- E3: Struktura i sadržaj izveštaja o kliničkom ispitivanju;
- E4: Podaci o doznoj zavisnosti koji podržavaju registraciju leka;
- E5: Etnički faktori za prihvatanje kliničkih podataka iz drugih zemalja;
- E6: Dobra klinička praksa: objedinjene smernice;
- E8: Opšta razmatranja vezana za klinička ispitivanja;
- E9: Statistička načela u kliničkim ispitivanjima;
- E10: Izbor kontrolne grupe u kliničkom ispitivanju;
- M3: Pretklinička ispitivanja bezbednosti lekova za sprovođenje kliničkih ispitivanja lekova na ljudima;
- Q1: Ispitivanje stabilnosti;
- Q2: Validacija analitičkih postupaka;
- Q3: Ispitivanje nečistoća.

1.3. Predmet smernice

Ova smernica obuhvata sledeća pitanja u vezi s kliničkim ispitivanjem leka na deci:

- 1) razmatranja vezana za pokretanje programa kliničkog ispitivanja leka na deci;
- 2) planiranje početka kliničkog ispitivanja leka na deci u fazi razvoja leka;

- 3) vrste ispitivanja (farmakokinetičko, farmakokinetičko - farmakodinamsko (PK/PD), ispitivanje efikasnosti i ispitivanje bezbednosti);
- 4) starosne grupe pedijatrijske populacije;
- 5) etičku opravdanost sprovođenja kliničkih ispitivanja na deci.

Ovom smernicom ne pruža se detaljan pregled svih navedenih pitanja; ta pitanja su detaljnije razrađena u smernicama ICH i dokumentima nadležnih organa i pedijatrijskih udruženja pojedinih zemalja.

1.4. Opšti principi

Deci treba davati samo one lekove čija je upotreba u lečenju dece na odgovarajući način ispitana. Za bezbednu i efikasnu farmakoterapiju za decu, potrebna su pravovremena saznanja o pravilnoj primeni leka u dečijoj populaciji različitog uzrasta, a često je potreban i razvoj prikladnih pedijatrijskih formulacija. Unapređenje formulacija supstanci, kao i dizajna kliničkog ispitivanja leka na deci olakšava razvoj lekova za pedijatrijsku upotrebu. Kada se radi o lekovima za lečenje oboljenja i stanja odraslih za koje se očekuje da će biti u upotrebi i za lečenje dece, programi njihovog razvoja obično obuhvataju i dečiju populaciju. Sticanje dodatnih saznanja o efikasnosti leka u lečenju dece, svakako je značajan cilj. Međutim, do tog cilja treba doći ne dovodeći u pitanje dobrobit dece koja učestvuju u kliničkom ispitivanju. Odgovornost za to dele farmaceutske kompanije, nadležni organi, zdravstveni radnici i društvo u celini.

2. SMERNICE

2.1. Pitanja koja treba razmotriti pri pokretanju programa razvoja leka za lečenje dece

Neophodno je sakupiti podatke o odgovarajućoj primeni leka na deci, izuzev za lek čija primena kod dece uopšte nije prikladna.

U odeljku 2.3. raspravlja se o planiranju početka kliničkog ispitivanja na deci u odnosu na ispitivanje na odraslim pacijentima, na šta mogu uticati medicinske potrebe i potrebe zdravstvenog sistema pojedinih zemalja. Već na samom početku razvoja leka i potom periodično tokom razvoja leka, potrebno je sa regulatornim organima jasno utvrditi kada je opravdan početak kliničkog ispitivanja i pristup tom programu. Program pedijatrijskog razvoja leka ne sme odložiti završetak ispitivanja leka na odraslim, kao ni dostupnost leka odraslim pacijentima.

Odluka o pedijatrijskom razvoju leka, kao i sam program obuhvataju brojne faktore, uključujući:

- prevalencu oboljenja i stanja koje treba lečiti kod dece;

- ozbiljnost oboljenja, odnosno stanja koje treba lečiti kod dece;
- postojanje i prikladnost lekova za lečenje oboljenja, odnosno stanja kod dece, uključujući njihovu efikasnost, kao i bezbednosni profil (što obuhvata i sva specifična razmatranja o pedijatrijskoj bezbednosti) te terapije;
- činjenicu da li je lek nov ili pripada grupi lekova s poznatim osobinama;
- činjenicu da li su u pitanju specifične pedijatrijske indikacije za primenu leka;
- potrebu da se utvrde specifični pedijatrijski parametri praćenja efikasnosti leka;
- raspon uzrasta dece kojima je lek namenjen;
- specifične probleme u vezi sa pedijatrijskom bezbednosti leka tokom njegovog razvoja, uključujući sve uočene pretkliničke bezbednosne probleme;
- eventualnu potrebu razvoja nove pedijatrijske formulacije leka.

Najznačajniji faktor, pri tome, je postojanje ozbiljnog ili po život opasnog oboljenja, odnosno stanja za koje primena ispitivanog leka može da znači važan napredak u lečenju. U takvim slučajevima, treba što pre započeti ispitivanje primene leka na deci.

Razmatranje podataka o bezbednosti leka iz pretkliničkih ispitivanja, koja su važna za sprovođenje kliničkih ispitivanja leka na deci, opisana su u smernici ICH: M3, odeljak 11.

Važno je napomenuti da su za sprovođenje kliničkih ispitivanja leka na deci, najznačajniji podaci iz kliničkih ispitivanja leka na odraslima. Načelno bi trebalo da budu dostupna i pretklinička ispitivanja toksičnosti ponovljene doze leka, ispitivanja reproduktivne toksičnosti i genotoksičnosti. Potreba da se sprovedu posebna ispitivanja toksičnosti leka na juvenilnim životinjama razmatra se od slučaja do slučaja.

2.2. Pedijatrijske formulacije

Postoji potreba da se izradi posebna formulacija leka za decu radi tačnijeg doziranja i veće komplijanse (boljeg pridržavanja terapije) kod dece. Određene formulacije, ukusi i boje mogu se pri oralnoj primeni pokazati prihvatljivijim u nekoj zemlji ili regionu, u odnosu na druge regione. Za decu različitog uzrasta mogu biti poželjne ili potrebne različite formulacije kao što su tečnosti, suspenzije i tablete za žvakanje. Takođe, mogu biti potrebne i različite koncentracije leka u tim formulacijama. Potrebno je razmotriti i razvoj alternativnih sistema za oslobađanje leka.

Kod injekcija treba utvrditi odgovarajuće koncentracije leka koje omogućavaju tačnu i bezbednu primenu doze. Kada se radi o lekovima u bočicama za jednokratnu upotrebu, treba razmotriti prikladno pojedinačno pakovanje jednokratnih doza.

Moguća je razlika u toksičnosti nekih pomoćnih supstanci (ekscipijenasa) kod dece različite starosne dobi, kao i između dece i odraslih; npr. benzil alkohol je toksičan za nedonošćad. Zavisno od aktivnog sastojka i pomoćnih supstanci, prikladna primena leka na novorođenčadi može zahtevati novu formulaciju, odnosno odgovarajuće podatke o razblaženju postojeće formulacije. Internacionalno usklađivanje prihvatljivosti pomoćnih supstanci u formulaciji i postupaka validacije omogućiće dostupnost odgovarajućih pedijatrijskih formulacija u svim delovima sveta.

2.3. Planiranje ispitivanja

U kliničkoj fazi razvoja leka, planiranje pedijatrijskog ispitivanja zavisice od samog leka, vrste bolesti koju treba lečiti i bezbednosti ispitivanog leka, kao i od bezbednosti i efikasnosti drugih postojećih lekova. Budući da razvoj formulacija za decu može biti zahtevan i dugotrajan, važno je da se pedijatrijski razvoj leka planira još u ranoj fazi kliničkog razvoja leka kod odraslih.

2.3.1. Lekovi za lečenje bolesti od kojih su najviše ili isključivo pogođena deca

Za lečenje bolesti od kojih su najviše ili isključivo pogođena deca celokupan razvojni program leka sprovodiće se na deci, izuzev kada se radi o ispitivanju bezbednosti leka koje se obično sprovodi na odraslima. Za neke lekove, čak i u tim ranim fazama razvoja leka, ispitivanje ima smisla sprovoditi jedino na deci (npr. tamo gde ispitivanja na odraslima ne bi pružila nikakva nova saznanja ili bi ih ispitivanje izložilo nepotrebnom riziku). Jedan od takvih primera je surfaktant za respiratorni distres sindrom kod nedonošćadi, kao i lekovi za lečenje metaboličkih ili genetičkih poremećaja specifičnih za dečiju populaciju.

2.3.2. Lekovi za terapiju ozbiljnih i po život opasnih bolesti, koje se javljaju i kod odraslih i kod dece, ali za koje drugih mogućnosti lečenja nema ili su ograničene

Postojanje ozbiljne ili po život opasne bolesti, za koju primena ispitivanog leka može značiti važan napredak u lečenju, zahteva da se što pre započne ispitivanje leka na deci. U tom slučaju, pedijatrijski razvoj leka treba započeti rano, odmah nakon početnog uvida u bezbednost i efikasnost leka za odrasle. Rezultati ispitivanja leka na deci treba da budu uključeni u dokumentaciju uz zahtev za stavljanje leka u promet. Tamo gde to nije moguće, treba detaljno obrazložiti zašto nema tih podataka.

2.3.3. Lekovi za lečenje drugih oboljenja i stanja

U slučaju lekova za lečenje drugih oboljenja i stanja, bez obzira što će lekovi biti korišćeni i za lečenje dece, ispitivanje može započeti u kasnijim fazama kliničkog razvoja leka, kao i u slučaju bezbednosnih problema pri primeni leka i pored dovoljnog postmarketinškog iskustva primene u lečenju odraslih. Farmaceutске kompanije moraju imati jasan plan pedijatrijskih ispitivanja i opravdane razloge za vremenski raspored. Ispitivanje lekova za lečenje drugih oboljenja i stanja kod dece ne treba započeti pre druge ili treće faze ispitivanja. U većini slučajeva, u vreme podnošenja zahteva za stavljanje leka u promet dostupni su ograničeni podaci u vezi sa ispitivanjem leka na deci, ali se više saznanja očekuje nakon puštanja leka u promet.

Naime, nakon prve i druge faze ispitivanja, za većinu novih hemijskih supstanci ispitivanje na odraslima prekida se zbog slabe efikasnosti ili neprihvatljive bezbednosti leka. Stoga, rano uključivanje pedijatrijske populacije u ispitivanje može tu populaciju nepotrebno izložiti supstanci koja će se pokazati beskorisnom. Međutim, ako lek predstavlja važan napredak u lečenju dece, ispitivanje na deci treba započeti u ranoj fazi razvoja leka čak i kada se ne radi o ozbiljnoj bolesti, a dokumentacija uz zahtev za stavljanje leka u promet treba da obuhvati i podatke o ispitivanjima leka na deci. Razlog zbog kojeg nema tih podataka mora biti detaljno obrazložen. Stoga je pre početka ispitivanja leka na deci, važno dobro proceniti moguću korist od lečenja i potencijalne rizike za decu, kao i potrebu da se taj lek uvede u kliničku praksu.

2.4. Vrste ispitivanja

Principi opisani u smernicama ICH: E4, E5, E6 i E10 odnose se i na ispitivanja leka na deci. Treba izdvojiti nekoliko problema specifičnih za ispitivanje leka na deci. Prilikom ispitivanja leka na deci u jednom regionu, treba imati u vidu unutrašnje (npr. farmakogenetičke) i spoljne faktore (npr. ishranu) koji mogu uticati na mogućnost ekstrapolacije rezultata sa tog regiona na drugi.

Kada će se lek primenjivati za lečenje dece u istim indikacijama koje su proučavane i odobrene za odrasle, a razvoj bolesti kod odraslih i dece je sličan i ishod terapije komparabilan, prikladna je ekstrapolacija rezultata efikasnosti leka sa odraslih na dečiju populaciju. U takvim slučajevima, farmakokinetičke studije u svim starosnim grupama bolesne dece (koja će primati ispitivani lek u kliničkoj praksi) zajedno sa studijama bezbednosti, mogu obezbediti adekvatne i dovoljne informacije o primeni leka u pedijatrijskoj populaciji, dozvoljavajući izbor pedijatrijskih doza koje će obezbediti da koncentracije leka u krvi budu slične kao kod odraslih. Ako se takav pristup primeni, farmakokinetički podaci dobijeni za odraslu

populaciju moraju biti dostupni, da bi se planirala pedijatrijska farmakokinetička studija.

Kada će se ispitivani lek primenjivati na mlađoj pedijatrijskoj populaciji u istim terapijskim indikacijama koje su proučavane kod starije pedijatrijske populacije, a razvoj bolesti je sličan i ishod terapije komparabilan, moguća je ekstrapolacija rezultata efikasnosti leka sa starije na mlađu pedijatrijsku populaciju. U takvim slučajevima, farmakokinetičke studije u relevantnim starosnim grupama bolesne dece (koja će primati ispitivani lek u kliničkoj praksi) zajedno sa studijama bezbednosti, može biti dovoljna da obezbedi adekvatne informacije o primeni leka na mlađoj pedijatrijskoj populaciji.

Pristup koji se zasniva na farmakokinetici nije dovoljan za lekove za koje se zna ili za koje se očekuje da njihov nivo u krvi ne odgovara njihovim efektima, odnosno za koje se pretpostavlja da se između odraslih i dece značajno razlikuje odnos primenjene doze leka (nivo u krvi) i postignutog odgovora. U takvim slučajevima, obično se očekuje kliničko ispitivanje na deci ili ispitivanje farmakoloških efekata leka.

U slučajevima gde se očekuje sličan razvoj ili ishod bolesti između dece i odraslih, ali odgovarajući nivoi leka u krvi nisu poznati, radi potvrde efikasnosti leka i utvrđivanja potrebne doze i koncentracije leka za postizanje farmakodinamskih efekata, moguće je primeniti samo merenje farmakodinamskih efekata leka koji su povezani s njegovom kliničkom efikasnošću. Takva ispitivanja mogu potvrditi pretpostavku da će postizanje određene izloženosti ispitivanom leku na deci dovesti do željenog terapijskog ishoda. Takav PK/PD pristup, u kombinaciji sa studijama bezbednosti i drugim relevantnim studijama, omogućava da se izbegne potreba za sprovođenjem kliničkih ispitivanja efikasnosti leka u pedijatrijskoj populaciji.

U drugim slučajevima gde se farmakokinetički pristup ne može primeniti (npr. kod lekova za lokalnu primenu na koži - topikalni preparati), ekstrapolacija dobijenih rezultata efikasnosti sa jedne na drugu grupu pacijenata može biti zasnovana na ispitivanjima koja uključuju farmakodinamske parametre praćenja, odnosno druge odgovarajuće procene efikasnosti leka (parametre praćenja). Takođe, mogu biti potrebna i ispitivanja lokalne podnošljivosti leka. Za procenu bezbednosti leka, može biti značajno i određivanje nivoa leka u krvi, kao i određivanje sistemskih efekata.

Ako se radi o novim indikacijama za primenu leka na deci, odnosno, ako se očekuje različit tok bolesti i ishod lečenja između odraslih i dece, potrebno je sprovesti klinička ispitivanja efikasnosti leka na pedijatrijskoj populaciji.

2.4.1. Farmakokinetika

Farmakokinetičke studije uglavnom se moraju sprovesti da bi podržale razvoj formulacije leka i odredili farmakokinetički parametri za različite uzraste dece, koje podržavaju preporučeno doziranje. Poređenja relativne bioraspoloživosti između formulacija leka za decu i oralnih formulacija leka za odrasle treba sprovoditi na odraslima. Na deci treba sprovoditi konačna ispitivanja farmakokinetike, da bi se utvrdile optimalne doze kod svih starosnih grupa dece kojima je lek namenjen.

Pedijatrijske farmakokinetičke studije sprovode se na bolesnoj deci. Zbog toga je moguća veća varijabilnost između ispitanika kod bolesne dece, nego kod zdravih volontera ali tako dobijeni podaci bolje odražavaju buduću kliničku primenu leka kod dece.

Ako se radi o lekovima koji pokazuju linearnu farmakokinetiku kod odraslih, ispitivanja farmakokinetike pojedinačne doze na deci mogu pružiti dovoljno informacija za izbor optimalne doze. Ako treba, taj se izbor može potvrditi povremenim uzimanjem uzoraka u kliničkim ispitivanjima različitih doza leka. Bilo kakva nelinearnost u resorpciji, distribuciji i eliminaciji leka, kao i bilo kakve razlike u dužini trajanja efekta između pojedinačne doze i ponovljenih doza leka kod odraslih, upućuju na potrebu za farmakokinetičkim ispitivanjem leka u ravnotežnom stanju (steady state) na deci. Svi ti pristupi omogućeni su poznavanjem farmakokinetičkih parametara kod odraslih. U planiranju farmakokinetičkih ispitivanja na deci, često se može pokazati korisnim i poznavanje puteva eliminacije leka (renalni ili metabolički), kao i promene tih procesa zavisno od uzrasta.

Za većinu lekova preporučene doze za decu izražavaju se u miligramima po kilogramu telesne mase (mg/kg) i kreću se sve do maksimalne doze za odrasle. Mada je doziranje izraženo u mg/m² telesne površine daleko povoljnije, klinička iskustva ukazuju na to da su česte greške u merenju visine ili dužine (posebno male dece i odojčadi), kao i u izračunavanju površine tela koje polazi od tih merenja. Neke lekove je važno dozirati na osnovu telesne površine (npr. lekove s malom terapijskom širinom, kao što su onkološki lekovi), ali treba preduzeti dodatne mere opreza da bi se doze ispravno izračunale.

2.4.1.1 Praktična razmatranja koja omogućavaju ispitivanja farmakokinetike

Volumen krvi, koji se može uzeti od ispitanika u pedijatrijskoj studiji, treba da bude što manji. On se mora opravdati Protokolom. Institucionalni odbor za klinička ispitivanja (Nezavisni etički odbor), razmatra i određuje najveću količinu krvi (obično u mililitrima po kilogramu - ml/kg, odnosno procentualno u odnosu na ukupan volumen krvi) koja se može uzeti radi

ispitivanja. Postoji nekoliko načina da se uzimanje krvi i broj uboda u venu svedu na najmanju moguću meru.

- Primena osetljivih metoda za određivanje sadržaja leka i njegovih metabolita, kojima je potreban manji volumen krvi u uzorku;

- Uključivanje laboratorija sa iskustvom u obradi uzoraka malog volumena krvi za farmakokinetičke analize i laboratorijska ispitivanja bezbednosti leka (krvna slika, klinička biohemija);

- Istovremeno sakupljanje uzoraka krvi za rutinska klinička ispitivanja i za farmakokinetičku analizu, kad god je to moguće;

- Primena stalnog katetera i tome slično, da bi se osećaj neugodnosti smanjio na najmanju moguću meru, o čemu se govori u odeljku 2.6.5;

- Primena populacione farmakokinetike i povremenog uzorkovanja, zasnovanog na teoriji optimalnog uzorkovanja, da bi se broj uzoraka uzetih od svakog bolesnika sveo na najmanji mogući.

Tehnike uzorkovanja obuhvataju:

- Pristup povremenog uzorkovanja u kome svaki bolesnik prema unapred utvrđenom rasporedu učestvuje sa dva do četiri određivanja, do ukupne površine ispod krive (PIK) koja je populaciono određena;

- Analizu populacione farmakokinetike, primenom najoptimalnijeg rasporeda uzorkovanja prema modelu podataka za odrasle.

2.4.2 Efikasnost

Principi za dizajn kliničkog ispitivanja, statističku obradu i izbor kontrolnih grupa, koje su opisane u smernicama ICH: E6, E9 i E10, generalno se primenjuju i za klinička ispitivanja efikasnosti leka na deci. Neke su pojedinosti međutim specifične samo za pedijatrijska ispitivanja. U odeljku 2.4. govori se o ekstrapolaciji rezultata ispitivanja efikasnosti sa odraslih na decu ili ekstrapolaciji rezultata ispitivanja efikasnosti sa starije dece na mlađu. Gde su potrebna ispitivanja efikasnosti leka na deci, treba razviti, validirati i primeniti različite parametre merenja za pojedine starosne i razvojne grupe dece. Za subjektivne simptome kao što je bol, potrebni su drugačiji parametri merenja, koji su u skladu sa starosnom grupom pedijatrijskih pacijenata. Odgovor na lek dece obolele od hroničnih bolesti može biti različit, ne samo zbog trajanja bolesti i njenih hroničnih efekata nego i zbog stepena razvoja bolesnika. Mnoge bolesti nedonoščadi i novorođenčadi specifične su za te grupe mlađe dece ili imaju specifične manifestacije, što onemogućava ekstrapolaciju rezultata efikasnosti sa starije dece na mlađu i zahteva nove metode procene terapijskog ishoda.

2.4.3. Bezbednost leka

Smernice ICH: E2 i E6 koje opisuju izveštavanje o neželjenim događajima, primenjuju se i za ispitivanja na deci. Za izveštavanje o neželjenim događajima treba koristiti normalne laboratorijske vrednosti i klinička merenja koja su prilagođena dečijem uzrastu. Nenamerno izlaganje dece leku (slučajno progutan lek i sl.) pruža priliku za dobijanje dodatnih podataka o bezbednosti i farmakokinetici leka i bolji uvid u povezanost neželjenog događaja sa primenjenom dozom.

Lekovi mogu uticati na telesni i mentalni razvoj, a deca se međusobno mogu razlikovati u ispoljavanju neželjenih događaja. Budući da organizmi u razvoju mogu drugačije odgovoriti na primenjene lekove od zrelih organizama, neki neželjeni događaji i interakcije s drugim lekovima uočeni kod dece ne moraju se javljati i kod odraslih. Dodatno, zbog brzine rasta i razvoja neki neželjeni događaji ne moraju se javiti akutno, već u kasnijem stepenu razvoja i sazrevanja. Radi utvrđivanja eventualnih efekata leka na sazrevanje i razvoj skeleta, ponašanje, kognitivne funkcije, polne organe i imunološki sistem, mogu biti potrebna dugotrajna ispitivanja pedijatrijskih pacijenata tokom tretmana ili njihovo dugotrajno praćenje nakon završetka tretmana.

2.4.4. Postmarketinške informacije

Prilikom dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet, saznanja o leku obično su ograničena. Stoga je posebno važno pratiti primenu leka na pedijatrijskoj populaciji, nakon stavljanja leka u promet. U nekim slučajevima je važno sprovesti dugotrajne follow-up studije da bi se utvrdili efekti određenih lekova na rast i razvoj dece. Postmarketinško praćenje nakon stavljanja leka u promet, odnosno dugotrajne studije praćenja, mogu pružiti informacije o bezbednosti, odnosno efikasnosti leka kod pojedinih starosnih grupa dece, odnosno dodatna saznanja u vezi s primenom leka na celokupnoj dečijoj populaciji.

2.5. Podela dece prema uzrastu

Svaka podela dece prema uzrastu donekle je proizvoljna, ali niže navedena klasifikacija može biti osnov za razmišljanje o planu ispitivanja na deci. Za odluku kako izvršiti podelu dece prema uzrastu u ispitivanju, treba uzeti u obzir i razvojnu biologiju i farmakologiju. Stoga je potreban fleksibilan pristup, koji će obezbediti da ispitivanje bude odraz postojećih saznanja iz oblasti pedijatrijske farmakologije. Izbor starosne grupe dece koja će biti uključena u ispitivanje zavisi od leka koji se ispituje i mora biti potpuno opravdan.

Ako su putevi eliminacije leka dobro utvrđeni i ontogeneza tih puteva poznata, starosna grupa dece za farmakokinetička ispitivanja može biti izabrana na osnovu graničnog uzrasta (break point) iznad koga postoje značajne promene eliminacije leka. Ponekad je prikladnije prikupiti podatke za širi raspon uzrasta dece i proučiti uticaj uzrasta na farmakokinetiku leka, kao kontinuirane kovarijate. Različiti parametri efikasnosti leka mogu se definisati za različite starosne grupe, a ta podela ne mora da odgovara sledećoj klasifikaciji. Raspodela populacije u više starosnih grupa može nepotrebno da poveća broj dece koju treba uključiti u ispitivanje. Ako se radi o dugotrajnim ispitivanjima, deca mogu prelaziti iz jedne starosne dobi u drugu, a dizajn ispitivanja i plan statističke analize moraju predvideti promene u broju pedijatrijskih pacijenata u određenoj starosnoj grupi.

Predložena je jedna od mogućih podela na starosne grupe. Međutim, u svim grupama postoji značajno preklapanje u razvoju (npr. fizičkom, kognitivnom, psihosocijalnom). Uzrast je utvrđen na osnovu navršenih dana, meseci ili godina.

- Novorođenčad rođena pre termina (nedonoščad);
- Novorođenčad rođena u terminu (0 - 27 dana, novorođenčad);
- Deca uzrasta od 28 dana do 23 meseca (dojenčad i mala deca);
- Deca uzrasta od dve do 11 godina (predškolska deca: od dve do šest godina i deca uzrasta od sedam do 11 godina);
- Adolescenti (od 12 do 16 - 18 godina, što zavisi od zemlje, npr. mlađi adolescenti: od 12 do 15 godina i stariji adolescenti: od 16 do 20 godina).

2.5.1. Nedonoščad

Ispitivanje lekova na nedonoščadi otvara posebna pitanja budući da su i patofiziologija i odgovori na lečenje jedinstveni za tu grupu. Složenost ispitivanja na nedonoščadi i s tim u vezi etička pitanja upućuju na potrebu da se pažljivo izradi Protokol ispitivanja u saradnji sa neonatolozima i neonatalnim farmakolozima. Samo je u retkim slučajevima moguća ekstrapolacija rezultata efikasnosti sa odraslih (pa čak i sa starije dece) na nedonoščad.

Nedonoščad nisu ujednačena starosna grupa. Velika je razlika između nedonoščeta teškog 500 g i rođenog u 25. nedelji trudnoće i nedonoščeta teškog 1.500 g i rođenog u 30. nedelji trudnoće. Takođe, razlikuju se deca sa malom porođajnom telesnom težinom nezrela ili sa zastojem u rastu. Za te bolesnike važno je razmotriti sledeće: (1) gestacijski i postnatalni uzrast (prilagođen uzrast); (2) nezrelost renalnog i hepatičkog mehanizama eliminacije; (3) vezivanje za proteine plazme i otpuštanje iz te veze (posebno bilirubina); (4) penetraciju leka u centralni nervni sistem (CNS); (5) stanja bolesti specifična za novorođenčad (npr. respiratorni distress sindrom, ductus

arteriosus, primarna plućna hipertenzija); (6) podložnosti svojstvene nedonoščadima (npr. sklonost ka nekrotizirajućem enterokolitisu, intraventrikularnom krvarenju, retinopatiji nedonoščadi); (7) brzo i neujednačeno sazrevanje svih fizioloških i farmakoloških procesa, što zahteva promene u doziranju pri hroničnoj izloženosti leku i (8) transdermalnu resorpciju leka i drugih supstanci. Pitanja koja treba razmotriti u vezi dizajna ispitivanja su: (1) razvrstavanje dece prema telesnoj težini i uzrastu (gestacijskom i postnatalnom); (2) uzimanje malog volumena krvi (nedonošče teško 500 g ima samo 40 ml krvi); (3) mali broj pedijatrijskih pacijenata u jednom mestu kliničkog ispitivanja i razlike u zbrinjavanju dece između pojedinih mesta kliničkog ispitivanja i (4) poteškoće u proceni ishoda.

2.5.2. Novorođenčad

Iako su novorođenčad rođena u terminu zrelija u razvoju od nedonoščadi, i na njih se primenjuju prethodno razmatrani fiziološki i farmakološki principi. Kod njih, volumen raspodele leka može biti drugačiji od onoga kod starije dece zbog različitog odnosa telesne tečnosti i masnoća kao i zbog visokog odnosa površine kože i telesne mase. Krvno-moždana barijera još nije potpuno zrela, pa lekovi i endogene supstance (npr. bilirubin) mogu penetrirati u CNS i delovati toksično. Resorpcija leka nakon oralne primene manje je predvidljiva nego kod starije dece. Mehanizmi eliminacije leka putem jetre i bubrega još nisu zreli i prolaze kroz brze promene; stoga u prvim nedeljama života novorođenčeta, treba prilagođavati doziranje leka. Mnogo je primera povećane podložnosti novorođenčeta ka toksičnim efektima lekova, koja proizlazi iz ograničene eliminacije (npr. aplastična anemija uzrokovana hloramfenikolom - grey baby syndrome). S druge strane, novorođenčad rođena u terminu manje su osetljiva na neke neželjene događaje (npr. na nefrotoksičnost aminoglikozida) od bolesnika starijeg uzrasta.

2.5.3. Dojenčad i mala deca

Deci uzrasta od 28 dana do 23 meseca CNS sazreva brzo, razvija se imunološki sistem i celo telo raste. Resorpcija leka nakon oralne primene tada je pouzdanija. Nastavlja se i brzo sazrevanje mehanizama eliminacije leka putem jetre i bubrega. Računajući u mg/kg, mnogi se lekovi kod dece uzrasta jedne do dve godine eliminišu brže nego kod odraslih. Razvojni put sazrevanja zavisi od specifičnosti puteva eliminacije leka. Razlike u sazrevanju između dece iz te starosne grupe, često su značajne.

2.5.4. Deca uzrasta dve do 11 godina

Većina puteva eliminacije leka (renalni i hepatički) u tom uzrastu je zrela, uz eliminaciju leka koja je često veća nego kod odraslih. Promene u eliminaciji leka mogu zavisiti od sazrevanja specifičnih metaboličkih puteva.

U Protokolu treba navesti specifične strategije kojima se mogu utvrditi svi efekti leka na rast i razvoj dece tog uzrasta. U tom uzrastu postoji nekoliko prekretnica u psihomotornom razvoju dece, na koje mogu negativno uticati lekovi koji djeluju na CNS. Polazak u školu i veće kognitivne i motoričke veštine mogu uticati na sposobnost deteta da učestvuje u nekim vrstama ispitivanja efikasnosti leka. Faktori korisni za merenje efikasnosti leka kod dece obuhvataju rast skeleta, povećanje telesne težine, pohađanje škole i uspeh u školi. Uključivanje tih ispitanika u studiju treba da obezbedi odgovarajuću reprezentativnost za celokupnu starosnu grupu budući da je važno uključiti dovoljan broj mlađih pacijenata za procenu leka. Retko je u toj starosnoj grupi potrebno dodatno podeliti decu prema godinama starosti, ali se podela može pokazati svrsishodnom na osnovu razmatranja farmakokinetičkih parametara, odnosno parametara efikasnosti leka (efficacy endpoint).

Ulazak u pubertet vrlo je neujednačen među decom i javlja se ranije kod devojčica, kod kojih je normalan već od njihove 9. godine. Pubertet može uticati na delovanje enzima koji razgrađuju lekove, pa računajući u mg/kg, ponekad su potrebna značajna sniženja doze kod nekih lekova (npr. teofilina). U nekim slučajevima, bolje je posebno ispitati uticaj puberteta na ponašanje leka upoređivanjem rezultata pre ulaska deteta u pubertet i posle ulaska u pubertet. U drugim slučajevima, prikladnije je pratiti razvoj puberteta prema Tanner-ovoj skali ili pratiti biološke pokazatelje puberteta i proučiti njihov eventualni uticaj na pubertetske promene.

2.5.5. Adolescenti (od 12 do 18 godina)

Adolescencija je period polnog sazrevanja, a lekovi mogu uticati na delovanje polnih hormona i sprečiti razvoj deteta. U nekim ispitivanjima, kod ispitanika tog uzrasta opravdano je proveriti trudnoću i ispitati seksualne aktivnosti i primenu oralnih kontraceptiva.

To je i period ubrzanog telesnog rasta i nastavka neurokognitivnog razvoja. Lekovi i bolesti koje usporavaju ili ubrzavaju ulazak u pubertet, mogu snažno uticati na pubertetski rast, a time i na konačnu visinu bolesnika. Postepene kognitivne i emocionalne promene mogu uticati na ishod kliničkih ispitivanja.

Na mnoge bolesti takođe utiču hormonske promene u pubertetu (npr. veća otpornost na insulin kod dijabetes melitusa, učestalo javljanje epileptičkih

napada u periodu menarhe, promene u učestalosti i intenzitetu napada migrene i astme). Hormonske promene mogu isto tako uticati i na rezultate kliničkih ispitivanja.

Ušavši u ovu starosnu grupu, adolescenti na sebe preuzimaju odgovornost za vlastito zdravlje i lečenje. Nepridržavanje režima lečenja je specifičan problem, posebno ako lekovi (npr. steroidi) utiču na izgled. Veoma je važno proveravati komplijansu ovih ispitanika u kliničkim ispitivanjima. Posebnu pažnju treba obratiti na upotrebu nepropisanih lekova, alkohola i duvana.

Gornja granica te starosne grupe razlikuje se od zemlje do zemlje. Stariji adolescenti (od 16 do 20 godina) mogu se uključiti u ispitivanja odraslih, premda može biti poteškoća sa komplijansom tih ispitanika. Zbog problema specifičnih za period adolescencije može biti prikladno ispitivanje na adolescentima (bez obzira na to da li su uključeni u Protokol za odrasle ili u zaseban Protokol) u mestima kliničkog ispitivanja koja raspoložu potrebnim znanjima i iskustvom u zbrinjavanju ove posebne populacije.

2.6. Etička pitanja vezana za ispitivanja na deci

Deca su veoma osetljiva grupa ispitanika. Stoga je potrebno uvesti posebne mere zaštite njihovih prava u kliničkom ispitivanju leka i sprečiti njihovo izlaganje nepotrebnom riziku. Svrha ovog odeljka je da pruži etičke okvire za sprovođenje ispitivanja na deci.

Da bi kliničko ispitivanje leka bilo korisno za ispitanike kao i za drugu decu, mora biti dobro dizajnirano da bi se obezbedio kvalitet i omogućila interpretacija dobijenih rezultata. Dodatno, očekuje se i da ispitanici imaju koristi od kliničkog ispitivanja, izuzev u posebnim okolnostima koje su opisane u smernici ICH: E6, odeljak 4.8.14.

2.6.1. Etički odbor ustanove - nezavisni etički odbor

Uloga i nadležnost etičkog odbora, koja je opisana u smernici ICH: E6, ključna je u zaštiti ispitanika. Pri razmatranju Protokola koji obuhvata dečiju populaciju, etički odbor mora imati članove ili eksperte koji raspoložu znanjem iz etičkih, kliničkih i psihosocijalnih pitanja u vezi sa decom.

2.6.2. Uključivanje ispitanika u kliničko ispitivanje leka

Ispitanici, odnosno njihovi roditelji ili rođaci ne smeju ni na koji način biti neprimereno navođeni na učestvovanje u ispitivanju. Naknade i životni troškovi mogu biti u okviru troškova pedijatrijskog kliničkog ispitivanja. Naknade treba da odobreni etički odbor.

Pri sprovođenju ispitivanja leka na deci, treba obuhvatiti demografske predstavnike zemlje ili regiona i bolest koja se ispituje (uzorak mora biti

reprezentativan), osim tamo gde postoje opravdani razlozi za njihovo ograničeno učestvovanje u ispitivanju.

2.6.3. Pristanak i saglasnost

Po pravilu, deca zakonski nisu sposobna da daju svojevolsni pristanak za učestvovanje u ispitivanju. Stoga njihovo učestvovanje zavisi od odluke njihovih roditelja, odnosno staratelja koji preuzimaju odgovornost za učestvovanje deteta u kliničkom ispitivanju. Roditelj, odnosno staratelj mora biti potpuno upoznat sa ispitivanjem i dobijanje njegovog pristanka mora da bude u skladu sa zakonom. Sve učesnike treba što bolje upoznati sa ispitivanjem, koristeći jezik i pojmove koji su njima razumljivi. Gde je to izvodljivo, učesnici treba da daju svoju saglasnost za učestvovanje u ispitivanju (starost u kojoj se daje saglasnost treba da odredi etički odbor u skladu sa zakonom). Učesnici koji su mentalno zreli treba da potpišu i datiraju poseban obrazac o saglasnosti ili obrazac izjave o pristanku. U oba slučaja, učesnici moraju biti upoznati sa svojim pravom da odbiju da učestvuju, odnosno da se povuku iz ispitivanja u bilo kom trenutku. Treba obratiti pažnju na znakove prekomerne patnje kod bolesnika koji nisu u stanju da jasno izraze svoju patnju. Iako treba poštovati ispitanikovu odluku da se povuče iz ispitivanja, u terapijskim ispitivanjima ozbiljnih i po život opasnih bolesti moguće su takve okolnosti koje, prema mišljenju istraživača i roditelja, odnosno staratelja, mogu ugroziti dobrobit deteta ako se ono povuče iz ispitivanja. U takvim okolnostima, dalji pristanak roditelja, odnosno staratelja dovoljan je da dete nastavi učestvovanje u ispitivanju. Samostalni, odnosno stariji maloletnici (uzrast je utvrđen zakonom) mogu sami dati pristanak.

Podatke koji se mogu prikupiti u manje ranjivoj populaciji koja je dala pristanak za učestvovanje u ispitivanju leka, ne treba prikupljati u osetljivim populacijama, odnosno od bolesnika koji nisu u stanju da daju i svojevolsni pristanak. Ispitivanja na hendikepiranoj ili deci iz socijalnih ustanova treba ograničiti na one bolesti i zdravstvena stanja koja su uglavnom ili isključivo povezana sa tom populacijom, odnosno na okolnosti u kojima se očekuje da će njihova bolest ili zdravstveno stanje promeniti farmakokinetičke ili farmakodinamske karakteristike leka.

2.6.4. Smanjenje rizika na najmanju moguću meru

Kakva god bila važnost ispitivanja leka u dokazivanju ili opovrgavanju njegove vrednosti, ono može povrediti ispitanika čak i kada od ispitivanja cela društvena zajednica ima koristi. Treba preduzeti sve napore da se to spreči. Pre početka kliničkog ispitivanja, istraživači moraju imati potpuni

uvid u sve pretkliničke i kliničke podatke o toksičnosti leka (navedene u Brošuri za istraživača). Da bi se rizik u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima sveo na minimum, potrebno je da osoblje koje ih sprovodi bude dobro obučeno i iskusno u ispitivanjima leka na deci, što uključuje i prepoznavanje i obradu eventualnih neželjenih događaja za tu populaciju.

Pri dizajniranju pedijatrijskog ispitivanja treba učiniti svaki napor da bi se broj učesnika i postupaka sveo na najmanji, u skladu sa dobrim dizajnom za konkretno ispitivanje. Treba utvrditi mehanizme za brzo prekidanje ispitivanja, u slučaju neočekivanih opasnosti.

2.6.5. Smanjenje patnje ispitanika na najmanju moguću meru

Učestali invazivni postupci mogu boleti i plašiti decu. Osećaj neugodnosti može se svesti na najmanju moguću meru ako ispitivanje dizajniraju i sprovode istraživači iskusni u lečenju dece.

Protokoli i ispitivanja moraju biti osmišljeni i dizajnirani specifično za dečiju populaciju (a ne samo prilagođeni iz Protokola za odrasle) i mora da ih odobri etički odbor, kao što je opisano u odeljku 2.6.1.

Praktična razmatranja koja mogu obezbediti pozitivno iskustvo ispitanika u kliničkom ispitivanju leka i što manji osećaj neugodnosti uključuju:

- Osoblje sa znanjem i iskustvom u radu s decom i potrebama dece, uključujući veštine u izvođenju pedijatrijskih postupaka;
- Fizički prostor s nameštajem, igračkama, dnevnim aktivnostima i hranom, koji su prilagođeni uzrastu;
- Sprovođenje ispitivanja u poznatom okruženju, kao što je bolnica ili klinika u kojoj ispitanici i inače primaju zdravstvenu zaštitu;
- Načine za smanjenje neugodnosti povezane sa izvođenjem postupaka kao što su:
 - lokalna anestezija pre uvođenja intravenskoga katetera,
 - primena stalnih katetera, umesto učestalih uboda u venu radi uzimanja uzoraka krvi,
 - istovremeno prikupljanje posebnih uzoraka krvi (predviđenih Protokolom) i rutinskih kliničkih uzoraka.

Etički odbor treba da razmotri koliko je uboda u venu prihvatljivo za dobijanje uzoraka krvi predviđenih Protokolom i da se pobrine da je osoblje koje sprovodi ispitivanje jasno razumelo postupak u slučaju da stalni kateter tokom vremena postane neupotrebljiv. Mora se poštovati pravo ispitanika da odbije dalje učestvovanje u procedurama ispitivanja, izuzev u slučaju opisanom u odeljku 2.6.3.

NAPOMENA REDAKCIJE: *Obrasce možete preuzeti u PDF formatu putem interneta klikom na sledeći link:*

PRILOG 1.

SADRŽAJ PROTOKOLA KLINIČKOG ISPITIVANJA

Protokol treba da sadrži dole navedene delove. Međutim, informacije vezane za mesto kliničkog ispitivanja mogu se navesti na posebnim stranama Protokola ili u posebnom ugovoru, a neke informacije koje su dole navedene mogu biti deo drugih dokumenata povezanih s Protokolom, kao što je Brošura za istraživača.

1. Opšte informacije

1.1. Naziv Protokola, identifikacioni broj Protokola i datum. Sve izmene i dopune takođe treba da nose broj izmene i dopune i datum.

1.2. Ime i adresa sponzora i monitora (ako se adresa monitora razlikuje od adrese sponzora).

1.3. Imena i zvanja osoba ovlašćenih da potpišu Protokol i izmene i dopune Protokola u ime sponzora.

1.4. Ime, zvanje i detalji za kontakt (adresa i broj telefona) sa istraživačem kojeg je sponzor zadužio za ispitivanje.

1.5. Imena i zvanja istraživača odgovornih za sprovođenje ispitivanja i adrese i brojevi telefona mesta ispitivanja.

1.6. Ime, zvanje i detalji za kontakt (adresa i broj telefona) sa kvalifikovanim spoljnim konsultantom odgovornim za donošenje važnih medicinskih (ili stomatoloških) odluka u mestu ispitivanja (ako to nije istraživač).

1.7. Naziv i adresa laboratorija i drugih medicinskih i/ili tehničkih službi i/ili ustanova uključenih u ispitivanje.

2. Osnovne informacije

2.1. Ime i opis leka koji se ispituje.

2.2. Sažetak potencijalno značajnih rezultata pretkliničkih ispitivanja, kao i rezultata drugih kliničkih ispitivanja značajnih za planiranje ispitivanja.

2.3. Opis i obrazloženje načina primene, doze, režim i dužina terapije.

2.4. Izjava da će se ispitivanje sprovoditi uz poštovanje Protokola, smernica Dobre kliničke prakse i propisa.

2.5. Opis strukture ispitanika koji su uključeni u ispitivanje.

2.6. Reference i podaci značajni za ispitivanje koji potvrđuju racionalnu osnovu za ispitivanje.

3. Ciljevi i svrha ispitivanja

Detaljan opis ciljeva i svrhe ispitivanja.

4. Plan ispitivanja

Naučni integritet ispitivanja i verodostojnost podataka dobijenih ispitivanjem bitno zavise od plana ispitivanja. Opis plana ispitivanja obuhvata:

4.1. Detaljan opis primarnih rezultata i sekundarnih rezultata ako postoje, koje treba meriti tokom ispitivanja.

4.2. Opis vrste ispitivanja (npr. dvostruko slepo, placebo kontrolisano, randomizovano) i šematski dijagram plana ispitivanja, postupaka i faza.

4.3. Opis mera preduzetih za smanjenje, odnosno izbegavanje pristrasnosti, uključujući:

- a) randomizaciju,
- b) kodiranje.

4.4. Opis ispitivane terapije, doze i režima doziranja leka koji se ispituje. Uključiti opis doza, pakovanja i obeležavanja leka, koji se ispituje.

4.5. Očekivano vreme učešća ispitanika i opis i dužina svih pojedinačnih faza ispitivanja, uključujući i period praćenja ako je predviđen.

4.6. Opis operativnih postupaka za obustavu ili prekid ispitivanja za ispitanike, delove ispitivanja ili celokupno ispitivanje.

4.7. Postupci za vođenje dokumentacije o upotrebi leka koji se ispituje, uključujući placebo i komparativni lek, ako ih ima.

4.8. Održavanje šifara za randomizaciju i postupci za njihovo razotkrivanje.

4.9. Utvrđivanje onih podataka koje treba direktno unositi u test liste (npr. bez prethodno pisanog ili elektronskog zapisa podataka) i koji će se smatrati izvornim podacima.

5. Izbor i isključivanje ispitanika iz ispitivanja.

5.1. Kriterijum za uključivanje ispitanika u ispitivanje.

5.2. Kriterijumi za neuključivanje ispitanika u ispitivanje.

5.3. Kriterijumi za isključivanje ispitanika iz ispitivanja (završetak terapije lekom koji se ispituje, odnosno lečenja koje se ispituje) i posebni postupci:

a) kada i kako isključiti ispitanika iz ispitivanja odnosno terapije lekom koji se ispituje;

b) vrsta potrebnih podataka o isključenim ispitanicima i rok za njihovo prikupljanje;

v) da li i kako treba zameniti ispitanike;

g) period u kojem će se pratiti ispitanici isključeni iz terapije lekom koji se ispituje, odnosno iz lečenja.

6. Lečenje ispitanika

6.1. Terapija koja će se primeniti, uključujući nazive svih lekova, doze, režim doziranja, način primene i dužinu lečenja, uključujući period praćenja ispitanika, za svaki lek koji se ispituje za svaku terapijsku grupu, odnosno za svaki deo ispitivanja.

6.2. Dozvoljena upotreba lekova, odnosno terapija (uključujući urgentnu) koja je dozvoljena pre, odnosno tokom ispitivanja.

6.3. Postupci za praćenje komplijanse ispitanika.

7. Procena efikasnosti

7.1. Utvrđivanje parametara efikasnosti.

7.2. Metode i period za procenu, beleženje i analizu parametara efikasnosti.

8. Procena bezbednosti

8.1. Utvrđivanje parametara bezbednosti.

8.2. Metode i period za procenu, beleženje i analizu parametara bezbednosti.

8.3. Postupci za podsticanje izveštavanja o neželjenim događajima i pridruženim oboljenjima, kao i postupci za njihovo beleženje i prijavljivanje.

8.4. Način i dužina praćenja ispitanika posle neželjenog događaja.

9. Statistički podaci

9.1. Opis statističkih metoda koje će se primeniti, uključujući planirano vreme za obradu podataka u toku ispitivanja.

9.2. Broj ispitanika planiranih za uključivanje u ispitivanje. Ako su ispitivanja multicentrična, treba navesti broj planiranih ispitanika za svako mesto u kome će se vršiti ispitivanje. Razlog za pažljiv izbor veličine uzoraka, odnosno broja ispitanika uključuje uticaj na značajnost ispitivanja i kliničku opravdanost.

9.3. Stepen značajnosti koji će se koristiti.

9.4. Kriterijumi za završetak ispitivanja.

9.5. Postupak za objašnjenje nedostataka i neiskorišćenih i lažnih podataka.

9.6. Postupci za prijavljivanje bilo kog odstupanja od statističkog plana (bilo koje odstupanje od statističkog plana treba opisati i obrazložiti u Protokolu, odnosno u završnom izveštaju).

10. Direktan pristup izvornim podacima i dokumentima

Sponzor treba da obezbedi da u Protokolu ili drugom pisanom dokumentu bude naznačeno da će istraživači, odnosno ustanove omogućiti direktan pristup izvornim podacima i dokumentima radi vršenja monitoringa ispitivanja, odita, procene koju vrši etički odbor ustanove i kontrole koju vrši Agencija.

11. Kontrola kvaliteta i obezbeđenje kvaliteta.

12. Etički aspekti ispitivanja

Opis etičkih aspekata vezanih za kliničko ispitivanje.

13. Korišćenje podataka i čuvanje dokumentacije

14. Finansije i osiguranje

Način finansiranja i osiguranja treba navesti samo ako nisu navedeni u posebnom ugovoru.

15. Politika objavljivanja

Dogovor o objavljivanju rezultata ispitivanja treba navesti samo ako nije naveden u posebnom ugovoru.

16. Prilozi

PRILOG 2.

SADRŽAJ BROŠURE ZA ISTRAŽIVAČA

Brošura za istraživača (u daljem tekstu: Brošura) je zbir kliničkih i pretkliničkih podataka o leku koji se ispituje, a koji su značajni za kliničko ispitivanje na ljudima.

Brošura treba da sadrži naslovnu stranu i izjavu o tajnosti podataka.

Na naslovnoj strani treba navesti ime sponzora, identifikaciju leka koji se ispituje (identifikacioni broj, hemijsko ime, INN ili generički naziv, zaštićeno ime, ako postoji), kao i datum izdavanja Brošure.

Navodi se broj važeće Brošure, kao i datum i broj izdavanja Brošure koja se zamenjuje.

Sponzor može po želji da uključi izjavu kojom upućuje istraživača da Brošuru smatra poverljivim dokumentom i da je koristi samo za informisanje isključivo istraživačkog tima, kao i za dostavljanje etičkom odboru i Agenciji.

Brošura treba da sadrži i sledeća poglavlja, dokumentovana dostupnim podacima iz literature:

1. Sadržaj

2. Sažetak

Dati kratak sažetak (po mogućstvu do dve strane), navodeći dostupne značajne fizičko-hemijske, farmaceutske, farmakološke, toksikološke, farmakokinetičke i kliničke osobine leka koji se ispituje.

3. Uvod

Kratko uvodno poglavlje treba da sadrži hemijsko ime (INN ili generički naziv, zaštićeno ime, ako postoji) leka koji se ispituje, sve aktivne supstance, farmakološku grupu i klasifikaciju u grupi, racionalnu osnovu za sprovođenje ispitivanja i predviđenu profilaktičku, terapijsku ili dijagnostičku efikasnost. Uvodno poglavlje treba da postavi načela po kojima će se vršiti procena rezultata ispitivanja leka koji se ispituje.

4. Fizičko-hemijske, farmaceutske osobine i formulacija

Navesti aktivnu supstancu ispitivanog leka (uključujući hemijsku, odnosno strukturnu formulu) i kratak sažetak o značajnim fizičko-hemijskim i farmaceutskim osobinama. Da bi se omogućilo preduzimanje odgovarajućih mera bezbednosti tokom kliničkih ispitivanja, treba obrazložiti datu formulaciju leka koji će se koristiti, uključujući sve ekscipijense ako je to

klinički značajno. Sačiniti uputstvo za čuvanje i rukovanje određenim farmaceutskim oblicima leka.

Navesti svaku strukturnu sličnost s drugim poznatim lekovima.

5. Pretklinička ispitivanja

Navesti rezultate u vidu sažetka svih značajnih pretkliničkih farmakoloških, toksikoloških, farmakokinetičkih studija leka koji se ispituje. U sažetku treba objasniti korišćenu metodologiju, rezultate i razmatranje značajnih nalaza o leku koji se ispituje i moguće neželjene i neočekivane reakcije na lek kod ljudi.

Ako su poznate i dostupne, te informacije mogu da uključuju:

- Vrste oglednih životinja na kojima je sprovedeno pretkliničko ispitivanje;

- Broj i pol životinja u svakoj grupi;
- Jedinicu doze (npr. mg/kg);
- Režim doziranja;
- Način primene;
- Dužinu primene, odnosno upotrebe leka;
- Informacije o sistemske raspodeli;
- Dužinu praćenja posle terapije;
- Rezultate, uključujući sledeće aspekte:
 - prirodu i frekvenciju farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
 - stepen ili intenzitet farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
 - vreme povlačenja reakcije,
 - trajanje reakcija,
 - odnos doze i reakcije.

U cilju bolje preglednosti poželjno je da se podaci prikažu tabelarno.

U sledećim poglavljima treba razmotriti najvažnije nalaze iz pretkliničkih studija, uključujući uočene reakcije pri primenjenim dozama, moguću ekstrapolaciju na ljude i svaki drugi aspekt koji će se proučavati na ljudima. Ako je moguće, treba uporediti nalaze efikasnih i netoksičnih doza na istoj životinjskoj vrsti (razmotriti terapijski indeks). Treba istaći značaj tih informacija pri planiranju doziranja za ljude. Kad god je moguće, poređenja treba vršiti na bazi nivoa leka u krvi, odnosno u tkivu, a ne na bazi jedinice doziranja (npr. mg/kg).

5.1. Pretklinička farmakologija

Navodi se sažetak farmakoloških osobina leka koji se ispituje, a ako postoje, i osobine metabolita otkrivenih nakon studija na životinjama. Takav sažetak treba da sadrži studije na osnovu kojih se može proceniti moguće terapijsko dejstvo (npr. način delovanja leka, vezivanje za receptore i selektovanost vezivanja), kao i one kojima se može proceniti bezbednost

(npr. posebne studije za procenu farmakološkog delovanja osim onih u kojima se ispituje postizanje terapijske efikasnosti).

5.2. Farmakokinetika i metabolizam proizvoda kod životinja

Dati sažetak farmakokinetike i biološke transformacije i dispozicije ispitivanog leka kod svih ispitivanih vrsta. Pri razmatranju rezultata treba uzeti u obzir resorpciju i lokalnu i sistemsku bioraspoloživost leka koji se ispituje i njegovih metabolita, kao i njihovu vezu s farmakološkim i toksikološkim podacima dobijenim iz ispitivanja na životinjskim vrstama.

5.3. Toksikologija

U sažetku opisati toksično delovanje leka iz značajnih studija sprovedenih na različitim životinjskim vrstama i treba da sadrži sledeće elemente:

- pojedinačna doza;
- ponovljena doza;
- kancerogenost;
- posebna ispitivanja kao što su izazivanje iritacija i alergijski potencijal;
- reproduktivna toksikologija;
- genotoksičnost (mutagenost);

6. Delovanje ispitivanog leka na čoveka

Detaljno navesti poznate reakcije na lek, uključujući informacije o farmakokinetici, metabolizmu, farmakodinamici, odnosno doze i efikasnosti, bezbednosti i ostalim farmakološkim dejstvima. Gde je moguće treba navesti sažetak svakog kliničkog ispitivanja, kao i informacije o rezultatima drugačije upotrebe leka od one predviđene u kliničkim ispitivanjima, kao što su iskustva sa tržišta iz zemlje gde se lek nalazi u prometu.

6.1. Farmakokinetika i metabolizam leka kod ljudi

Ako su dostupne, treba dati sažetak podataka o farmakokinetici ispitivanog leka, uključujući sledeće:

- farmakokinetika (uključujući, ako je moguće, metabolizam, resorpciju, vezivanje za proteine plazme, raspodelu i eliminaciju);
- bioraspoloživost ispitivanog leka (apsolutnu, odnosno relativnu, ako je moguće) za različite farmaceutske oblike;
- posebne grupe u okviru populacije (npr. pol, starost, oštećenje funkcije određenih organa);
- interakcije (npr. interakcije lek - lek i uticaji hrane);
- ostale farmakokinetičke podatke (npr. rezultate ispitivanja sprovedenih u različitim grupama populacije tokom kliničkih ispitivanja).

6.2. Bezbednost i efikasnost

Navesti sažetak informacija o bezbednosti, farmakodinamskim osobinama, efikasnosti lekova koji se ispituju (i metabolizmu, ukoliko je potrebno), kao i informacije o doznoj zavisnosti reakcije, dobijene u prethodnim ispitivanjima na ljudima (zdravi dobrovoljci, odnosno pacijenti). Analizirati

značaj svih tih podataka. Kada su kompletirana brojna klinička ispitivanja, jasna prezentacija podataka iz nekoliko ispitivanja može se postići upotrebom sažetka o bezbednosti i efikasnosti po indikacijama. Zbirni tabelarni prikaz neželjenih reakcija na lek iz svih kliničkih ispitivanja (uključujući ona za sve ispitivane indikacije) može biti vrlo značajan. Treba razmotriti važne razlike koje se javljaju u vezi s uzrokom i incidencom neželjene reakcije na lek, za različite indikacije ili podgrupe.

Brošura treba da obezbedi opis mogućih razlika i neželjenih reakcija na lek, koji se mogu predvideti na osnovu ranijih iskustava s lekom koji se ispituje i s lekovima iz iste ATC grupe. Treba navesti upozorenja ili posebne mere koje se moraju preduzeti kao deo ispitivane upotrebe leka.

6.3. Iskustvo sa tržišta

Navesti zemlje u kojima je lek koji se ispituje dobio dozvolu za stavljanje u promet, zemlje gde je dobijanje dozvole odbijeno, gde je lek povučen sa tržišta ili gde je dozvola ukinuta. Bilo koju značajnu informaciju dobijenu sa tržišta treba objasniti (npr. formulacije, doziranje, način primene, neželjene reakcije na lek).

7. Sažetak podataka i uputstva istraživača

Navodi se sveobuhvatna analiza pretkliničkih i kliničkih podataka i informacije iz različitih izvora o leku koji se ispituje, ako je moguće. Istraživaču se tako obezbeđuje najinformativnija prezentacija dostupnih podataka, uz procenu uticaja tih informacija na buduća klinička ispitivanja.

Kada postoje, treba razmotriti objavljene podatke o lekovima iz iste ATC grupe. To može da pomogne istraživaču da predvidi neželjene reakcije na lek ili druge probleme u kliničkom ispitivanju.

Podacima iz ovog poglavlja se moraju jasno prezentovati mogući rizici i neželjene reakcije na lek, kao i posebni testovi, zapažanja i mere opreza koje mogu biti potrebne tokom kliničkog ispitivanja. Podaci treba da budu zasnovani na postojećim fizičko-hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim pojedinostima o ispitivanom leku. Treba obezbediti uputstvo istraživaču kako da prepozna i leči moguće slučajeve predoziranja i neželjene reakcije na lek, na bazi ranijih iskustava kod ljudi i farmakologiji ispitivanog leka.

PRILOG 3.

SADRŽAJ IZVEŠTAJA O ZAVRŠENOM KLINIČKOM ISPITIVANJU

Izveštaj o završenom kliničkom ispitivanju treba da sadrži sledeće elemente:

1. Naslovna strana

Naslovna strana sadrži sledeće podatke:

- Naslov (ispitivanja);
- Naziv aktivne supstance leka koji se ispituje;
- Ispitivanu indikaciju;
- Ako se ne može zaključiti iz naslova, treba dati kratak opis (jedna do dve rečenice) načina ispitivanja (randomizirano, unakrsno, komparativno, placebo kontrolisano, otvoreno, jednostruko slepo, dvostruko slepo), poređenja (placebo, aktivna kontrola, zavisnost doze i delovanja), trajanje terapije, doze i populacione grupe ispitanika;
- Ime sponzora
- Identifikaciju Protokola (broj Protokola);
- Faze ispitivanja;
- Datum početka ispitivanja (uključivanje prvog ispitanika ili na osnovu druge definicije koja se može verifikovati);
- Datum ranijeg završetka ispitivanja, ako postoji;
- Datum završetka ispitivanja (kompletiranje podataka za poslednjeg ispitanika);
- Ime i zvanje glavnog istraživača ili koordinatora ispitivanja, odnosno spoljnog konsultanta odgovornog za medicinske odluke kojeg je imenovano sponzor;
- Naziv kompanije, odnosno sponzora, ime osobe odgovorne za izveštaj od strane sponzora (treba navesti ime i detalje za kontakt sa osobom koju je zadužila kompanija, odnosno sponzor, za pitanja koja mogu proisteći u toku ocene izveštaja o ispitivanju);
- Potvrdu da je ispitivanje obavljeno u saglasnosti sa Smernicama Dobre kliničke prakse, uključujući i arhiviranje osnovne dokumentacije;
- Datum kada je izveštaj sačinjen (navodeći svaki prethodni izveštaj o istoj studiji s nazivom i datumom).

2. Kratak sadržaj

Priložiti kratak sadržaj (najviše na tri strane) koji obuhvata kratak pregled kliničkog ispitivanja. Kratak sadržaj pored teksta i p-vrednosti treba da sadrži numeričke podatke i ilustrovan prikaz rezultata.

3. Sadržaj izveštaja o pojedinačnim završenim kliničkim ispitivanjima

Sadržaj obuhvata:

- broj strane poglavlja, uključujući i zbirne tabele, slike i grafikone,
- spisak i broj stranica u prilogima, tabelama i svakoj test listi koja je priložena.

4. Spisak skraćenica i definicije

Navesti spisak skraćenica, definicije posebnih termina, kao i mernih jedinica koje su korišćene u izveštaju.

5. Etika (etički deo)

5.1. Etički odbor ustanove

Priložiti pozitivno mišljenje etičkog odbora ustanove o sprovedenom ispitivanju, kao i spisak svih etičkih odbora od kojih je zatraženo mišljenje i ime predsednika svakog odbora.

5.2. Izjava o etičkom izvođenju ispitivanja

Priložiti izjavu o tome da je ispitivanje izvedeno u saglasnosti sa etičkim principima koji se zasnivaju na Helsinškoj deklaraciji o biomedicinskom istraživanju na ljudima.

5.3. Informacija za ispitanika i njegov pismeni pristanak

Opisati kako i kada je dobijen pisani pristanak ispitanika na njegovo uključivanje u kliničko ispitivanje.

6. Istraživačko i organizaciono obezbeđenje kliničkog ispitivanja

Opisuje se podela dužnosti i aktivnosti važnih za predlaganje, sprovođenje, kontrolu i procenu ispitivanja. Prilaže se spisak istraživača u svakom pojedinačnom mestu ispitivanja, zajedno sa njihovim biografijama i podacima o stručnosti. Prilaže se i spisak svih saradnika koji su učestvovali u izvođenju kliničkog ispitivanja. Ako je kliničko ispitivanje obimno, navode se samo najvažniji podaci.

7. Uvod

Navodi se faza kliničkog ispitivanja u odnosu na celokupan razvoj leka, osnovne karakteristike kliničkog ispitivanja (obrazloženje, ciljevi, ciljna populaciona grupa, osnovni primarni rezultati). Navode se propisi i preporuke nadležnih organa koje su uzete u obzir prilikom pripreme plana kliničkog ispitivanja.

8. Cilj kliničkog ispitivanja

Navesti opšte ciljeve ispitivanja.

9. Plan istraživanja

9.1. Opšti plan ispitivanja

9.2. Razmatranje plana ispitivanja, uključujući i izbor kontrolne grupe

9.3. Izbor populacione grupe za kliničko ispitivanje

9.3.1. Kriterijumi za uključivanje ispitanika u kliničko ispitivanje

9.3.2. Kriterijumi za isključivanje ispitanika iz kliničkog ispitivanja

9.3.3. Ispitanici isključeni iz terapije ili kliničkog ispitivanja

9.4. Lečenje

9.4.1. Primenjeno lečenje

9.4.2. Identitet ispitivanog leka

9.4.3. Metod razvrstavanja ispitanika u grupe za lečenje

9.4.4. Izbor doza leka koji se ispituje

9.4.5. Izbor režima doziranja za svakog ispitanika

9.4.6. Kodiranje

9.4.7. Prethodna i pridružena terapija

9.4.8. Usaglašavanje lečenja

- 9.5. Parametri efikasnosti i bezbednosti
 - 9.5.1. Određivanje efikasnosti i bezbednosti i šematski prikaz plana
 - 9.5.2. Prikladnost metoda merenja
 - 9.5.3. Osnovni parametri efikasnosti
 - 9.5.4. Merenje koncentracije leka
- 9.6. Obezbeđenje kvaliteta podataka
- 9.7. Statističke metode koje su planirane u Protokolu i određivanje veličine uzoraka
 - 9.7.1. Statistički i analitički plan
 - 9.7.2. Određivanje veličine uzoraka
- 9.8. Odstupanje od ispitivanja ili planiranih analiza
- 10. Ispitanici u kliničkom ispitivanju
 - 10.1. Evidencija ispitanika
 - 10.2. Odstupanje od Protokola
- 11. Procena efikasnosti
 - 11.1. Analiza ukupnih podataka
 - 11.2. Demografske i ostale osnovne karakteristike
 - 11.3. Određivanje ujednačenosti lečenja
 - 11.4. Rezultati efikasnosti i tabelarni prikaz podataka o ispitaniku
 - 11.4.1. Analiza efikasnosti
 - 11.4.2. Statistički, odnosno analitički podaci
 - 11.4.2.1. Regulisanje kovarijansi
 - 11.4.2.2. Postupanje sa isključenim ili izgubljenim podacima
 - 11.4.2.3. Prethodne analize i monitoring podataka
 - 11.4.2.4. Multicentrična ispitivanja
 - 11.4.2.5. Višestruka upoređivanja/multicentričnost
 - 11.4.2.6. Utvrđivanje "uspešno podređenih" ispitanika
 - 11.4.2.7. Ispitivanja sa aktivnom kontrolom namenjena utvrđivanju ekvivalentnosti
 - 11.4.2.8. Ispitivanje (procena) podgrupa
 - 11.4.3. Tabelarni prikaz podataka o individualnom odgovoru
 - 11.4.4. Doza leka, koncentracija leka i efikasnost, kao i njihova međuzavisnost
 - 11.4.5. Interakcije lek-lek i lek u odnosu na pridruženo oboljenje
 - 11.4.6. Grafički prikaz podataka o individualnom delovanju leka na ispitanika
 - 11.4.7. Zaključci o efikasnosti
- 12. Procena bezbednosti
 - 12.1. Trajanje izloženosti ispitanika
 - 12.2. Neželjeni događaji
 - 12.2.1. Kratak pregled neželjenih događaja

- 12.2.2. Prikaz neželjenih događaja (evidencija o neželjenim događajima)
- 12.2.3. Analiza neželjenih događaja
- 12.2.4. Spisak neželjenih događaja kod ispitanika
- 12.3. Smrt, ostali ozbiljni neželjeni događaji i drugi značajni neželjeni događaji.
 - 12.3.1. Spisak smrtnih slučajeva, ostali ozbiljni neželjeni događaji i drugi značajni neželjeni događaji
 - 12.3.1.1. Smrtni slučajevi
 - 12.3.1.2. Drugi ozbiljni neželjeni događaji
 - 12.3.1.3. Drugi značajni neželjeni događaji
 - 12.3.2. Prikaz smrtnih slučajeva, ostalih ozbiljnih neželjenih događaja i drugih značajnih neželjenih događaja
 - 12.3.3. Analiza i razmatranje smrtnih slučajeva, ostalih ozbiljnih neželjenih događaja i drugih značajnih neželjenih događaja
- 12.4. Kliničko laboratorijsko ispitivanje
 - 12.4.1. Spisak laboratorijskih merenja za svakog ispitanika (16.2.8) i svaki neuobičajeni laboratorijski nalaz (14.3.4)
 - 12.4.2. Evaluacija svih laboratorijskih parametara
 - 12.4.2.1. Laboratorijske vrednosti
 - 12.4.2.2. Promene laboratorijske vrednosti za svakog ispitanika
 - 12.4.2.3. Klinički značajne individualne abnormalnosti
- 12.5. Vitalni znaci, fizički (telesni) nalaz i druga zapažanja koja se odnose na bezbednost ispitanika
- 12.6. Zaključci o bezbednosti
- 13. Razmatranje i opšti zaključci
- 14. Tabele, slike i grafikoni koji se odnose na ispitivanje, ali se ne nalaze u tekstu
 - 14.1. Demografski podaci
 - 14.2. Podaci o efikasnosti
 - 14.3. Podaci o bezbednosti
 - 14.3.1. Prikaz neželjenih događaja
 - 14.3.2. Spisak smrtnih slučajeva, ostalih ozbiljnih i značajnih neželjenih događaja
 - 14.3.3. Prikaz smrtnih slučajeva, ostalih ozbiljnih i nekih drugih značajnih neželjenih događaja
 - 14.3.4. Spisak neuobičajenih laboratorijskih nalaza (za svakog ispitanika)
- 15. Spisak referenci
- 16. Prilozi
 - 16.1. Podaci o ispitivanju
 - 16.1.1. Protokol, izmene i dopune Protokola
 - 16.1.2. Obrazac test liste (samo jedna stranica)

16.1.3. Spisak etičkih odbora (kao i ime predsednika na zahtev Agencije), prikaz pismene informacije za ispitanike i obrazac pismenog pristanka

16.1.4. Spisak i opis istraživača i drugih bitnih učesnika u ispitivanju, uključujući i skraćenu (na jednoj strani) biografiju ili odgovarajući pregled obuka i iskustva koja su vezana za izvođenje kliničkog ispitivanja

16.1.5. Potpisi glavnog istraživača ili istraživača koordinatora ili spoljnog konsultanta sponzora na osnovu zahteva Agencije

16.1.6. Spisak ispitanika koji dobijaju ispitivanu aktivnu supstancu, odnosno ispitivani lek iz posebne serije ako se koristi više serija istog proizvoda

16.1.7. Šema i šifre u randomizaciji (identifikaciji ispitanika i vrsta lečenja)

16.1.8. Sertifikat o izvršenim oditima (ako postoji);

16.1.9. Dokumentacija o statističkim metodama

16.1.10. Dokumentacija o standardizaciji međulaboratorijskih metoda i procedura za obezbeđenje kvaliteta ako je korišćena

16.1.11. Publikacije koje su proizašle iz rezultata kliničkih ispitivanja

16.1.12. Važne publikacije koje su navedene u izveštaju

16.2. Podaci o ispitanicima

16.2.1. Svi ispitanici i ispitanici koji su narušili ispitivanje

16.2.2. Odstupanje od Protokola

16.2.3. Ispitanici isključeni iz analize efikasnosti;

16.2.4. Demografski podaci

16.2.5. Komplikansa i podaci o koncentraciji leka (ako su dostupni)

16.2.6. Pojedinačni podaci o efikasnosti leka na ispitanika

16.2.7. Spisak neželjenih događaja (za svakog ispitanika)

16.2.8. Spisak laboratorijskih ispitivanja za svakog ispitanika na zahtev Agencije

16.3. Obrazac test liste

16.3.1. Test liste za smrtne slučajeve, druge ozbiljne neželjene događaje i isključivanje ispitanika zbog neželjene reakcije na lek koji se ispituje

16.3.2. Ostale priložene test liste

16.4. Spisak podataka o ispitanicima.

IZJAVA GLAVNOG ISTRAŽIVAČA ZA UVOZ LEKA ZA KLINIČKO ISPITIVANJE

Naziv kliničkog ispitivanja leka/medicinskog sredstva, broj i datum izdavanja dozvole:	
--	--

Broj Protokola kliničkog ispitivanja:	
Sponzor i ugovorna istraživačka organizacija:	
Naziv leka/medicinskog sredstva: a) lek koji se klinički ispituje; b) uporedni lek za kliničko ispitivanje; c) ostali lekovi navedeni na karti kliničkog ispitivanja.	
Farmaceutski oblik i jačina leka za koji se traži uvoz:	
Nosilac dozvole za lek, odnosno upisa u Registar medicinskog sredstva, ako lek ima dozvolu za lek u Republici Srbiji.	
Proizvođač leka/medicinskog sredstva za koje se traži uvoz:	
Količina leka i period za koji je lek/medicinsko sredstvo potreban:	
Ovim preuzimam punu odgovornost da je lek/medicinsko sredstvo neophodan u sprovođenju kliničkom ispitivanju prema navedenoj dozvoli	

Pečat zdravstvene ustanove

Potpis glavnog istraživača

Datum