

На основу члана 78. став 3. Закона о лековима и медицинским средствима („Службени гласник РС”, бр. 30/10, 107/12, 105/17 – др. закон и 113/17 – др. закон) и члана 17. став 4. и члана 24. Закона о Влади („Службени гласник РС”, бр. 55/05, 71/05 – исправка, 101/07, 65/08, 16/11, 68/12 – УС, 72/12, 7/14 – УС, 44/14 и 30/18 – др. закон),

Министар здравља доноси

ПРАВИЛНИК

о клиничком испитивању лекова у хуманој медицини

I. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ

1. Садржина Правилника

Члан 1.

Овим правилником прописује се садржај захтева, односно документација за одобрење клиничког испитивања лека, као и начин спровођења клиничког испитивања лека у хуманој медицини.

2. Изрази употребљени у овом правилнику

Члан 2.

Изрази употребљени у овом правилнику имају значење утврђено Законом о лековима и медицинским средствима (у даљем тексту: Закон) и овим правилником и то:

- 1) Клиничко испитивање лека је испитивање које се врши на људима да би се утврдила или потврдила клиничка, фармаколошка и фармакодинамска дејства лека, утврдила свака нежељена реакција на испитивани лек, да би се испитала његова ресорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање лека и утврдила његова безбедност, односно ефикасност;
- 2) Постмаркетиншко интервенцијско клиничко испитивање лека је испитивање у коме се лек примењује у складу са условима наведеним у дозволи за лек, а које захтева додатне дијагностичке процедуре, као и процедуре праћења које су дефинисане Протоколом о клиничком испитивању лека;
- 3) Студије биоеквиваленције *In Vivo* су клиничке студије на испитаницима (здравим добровољцима или болесницима) којима је циљ упоређивање брзине и степена ресорпције из фармацеутских облика лекова који испољавају системско дејство и у којима се налазе еквимоларне количине активне супстанце;
- 4) Постмаркетиншко неинтервенцијско клиничко испитивање лека (фармакоепидемиолошко испитивање) је испитивање у коме се лек примењује у складу са условима наведеним у дозволи за лек код кога избор

пацијента није унапред одређен Протоколом клиничког испитивања већ спада у текућу праксу устаљеног начина лечења, с тим да је прописивање лека јасно одвојено од одлуке да се пацијент укључи у испитивање. Додатне дијагностичке процедуре или процедуре праћења не примењују се, а добијени резултати анализирају се епидемиолошким методама;

5) Лек који се клинички испитује је фармацеутски облик активне супстанце која се испитује или је плацебо с којим се испитивана супстанца пореди, као и лек који има дозволу за стављање у промет када му је измењен облик или паковање, односно када се користи другачије него што је дозволом за стављање лека у промет одобрен начин коришћења, када се лек испитује за примену у новој индикацији или када се лек користи за добијање нових информација о његовој одобреној употреби;

6) Смернице Добре клиничке праксе у клиничком испитивању – *GCP (Good Clinical Practice)* (у даљем тексту: Добра клиничка пракса) јесу систем смерница за обезбеђење квалитета при планирању и спровођењу клиничких испитивања ради добијања валидних клиничких закључака уз одговарајућу заштиту учесника у испитивањима;

7) Испитаник је лице које учествује у клиничком испитивању лека без обзира на то да ли користи лек који се клинички испитује или учествује у испитивању ради контроле примене лека, тј. ако узима лек с којим се лек у клиничком испитивању пореди;

8) Информисани пристанак испитаника је писмена изјава испитаника, са датумом и потписом, о учествовању у одређеном клиничком испитивању лека, коју је дало лице које је способно да да сагласност или, ако лице није способно да да сагласност, коју је дао његов законски заступник, у складу са законом, а која је дата добровољно после потпуног информисања о природи, значају, последицама испитивања и ризику по здравље (у даљем тексту: добровољни информисани пристанак);

9) Безбедност испитаника означава физички и ментални интегритет, односно безбедност испитаника који учествује у клиничком испитивању лека;

10) Идентификациона шифра испитаника је јединствена ознака коју истраживач додељује сваком испитанику уместо имена, ради заштите идентитета испитаника када пријављује нежељене реакције на лек, односно када даје друге податке у вези с клиничким испитивањем лека;

11) Истраживач у клиничком испитивању је доктор медицине или доктор стоматологије који је непосредно укључен и одговоран за лечење и негу пацијената или учесника у испитивању и одговоран за спровођење клиничког испитивања; ако клиничко испитивање лека спроводи истраживачки тим, истраживач који је одговоран за спровођење клиничког испитивања лека је главни истраживач;

- 12) Брошура за истраживача је документ који садржи претклиничке и клиничке податке о испитиваном леку, који су значајни за тестирање испитиваног лека;
- 13) Етички одбор Србије је стручно тело које се стара о пружању и спровођењу здравствене заштите на нивоу Републике Србије, на начелима професионалне етике, састављено од истакнутих стручњака који имају значајне резултате у раду, као и допринос у области здравствене заштите, професионалне етике здравствених радника и хуманистичких наука у складу са законом којим се уређује здравствена заштита, чија је одговорност да заштити права, сигурност и добробит испитаника укључених у клиничко испитивање, као и да обезбеди јавну заштиту њихових права;
- 14) Протокол клиничког испитивања лекова (у даљем тексту: Протокол) је документ који описује циљеве, дизајн, методологију, статистичка разматрања и организацију клиничког испитивања. Термин протокол обухвата Протокол, верзије Протокола и измене и допуне Протокола;
- 15) Спонзор клиничког испитивања је појединац или правно лице (у даљем тексту: спонзор) које преузима одговорност за започињање, спровођење, односно финансирање клиничког испитивања;
- 16) Извештај о завршеном клиничком испитивању лека је документ о комплетном испитивању терапијске, профилактичке или дијагностичке ефикасности лека који се испитује, у коме су наведени обједињени клинички и статистички значајни подаци, налази и анализе добијених резултата испитивања (извештај о току, резултатима и закључцима испитивања у складу са Смерницама Добре клиничке праксе);
- 17) Тромесечни извештај о току спровођења клиничког испитивања лека обухвата извештај о броју укључених испитаника по местима у којима се спроводи клиничко испитивање, појаву нежељених догађаја, као и друге значајне податке у спровођењу клиничког испитивања;
- 18) Компаративни лек је испитивани лек или лек који има дозволу за лек и који представља активну контролу или плацебо с којим се упоређује лек који се клинички испитује;
- 19) Контрола спровођења клиничког испитивања је поступак којим Агенција контролише да ли одређено клиничко испитивање тече у складу с Протоколом, односно Смерницама Добре клиничке праксе, на месту извођења клиничког испитивања лека, на локацији спонзора, код другог правног или физичког лица на које је предлагач уговором пренео овлашћења или део овлашћења у клиничком испитивању лека, или по потреби на другим релевантним местима;
- 20) Изворна документација су оригинална докумената, подаци и досијеи (нпр. историја болести, клиничка и административна документа, лабораторијски налази, меморандуми, дневници испитаника или тест листе

испитаника, евиденција о издатим лековима, аутоматски записи, копије или преписи оверени после провере веродостојности, негативи фотографија, микрофилмови или магнетни записи, рендгенски снимци, евиденција која се чува у апотеци, лабораторији и медицинско-техничким службама укљученим у клиничко испитивање лека);

21) Изворни подаци су сви оригинални медицински подаци из изворне документације и оверене копије оригиналних клиничких и лабораторијских налаза или других резултата активности спроведених током клиничког испитивања лека неопходни за процену резултата испитивања, а налазе се у изворној документацији (као оригинали или оверене копије);

22) Обезбеђење квалитета клиничког испитивања лека је скуп планираних и системских активности установљених да би се обезбедило спровођење клиничког испитивања, као и уношење, чување и анализа података у складу са Смерницама Добре клиничке праксе, законом и овим правилником;

23) Место клиничког испитивања лека је здравствена установа или више здравствених установа у којима се испитаник лечи, а у којима се спроводи клиничко испитивање;

24) Монитор је посебно оспособљено лице које за потребе спонзора прати спровођење клиничког испитивања лека и обезбеђује да су ток, документација и извештаји о клиничком испитивању лека у складу са Протоколом, стандардним оперативним поступцима, Смерницама Добре клиничке праксе и важећим прописима;

25) Стандардни оперативни поступци – СОП јесу детаљна, писмена упутства за постизање уједначености свих поступака у извођењу клиничког испитивања лека;

26) Извештај монитора је писмени извештај који монитор доставља спонзору клиничког испитивања лека после сваке посете месту испитивања, као и извештај о свим другим подацима у вези с клиничким испитивањем лека, у складу са стандардним оперативним поступцима спонзора клиничког испитивања лека;

27) Одитор (*Auditor*) је посебно оспособљено лице које у име спонзора независно оцењује колико су све активности које су повезане са клиничким испитивањем лека усклађене са Протоколом, стандардним оперативним поступцима спонзора, Смерницама Добре клиничке праксе, законом и овим правилником;

28) Основна документација су документа која појединачно и збирно омогућавају процену спровођења клиничког испитивања и квалитет добијених података;

29) Тест листа је штампани или електронски документ за сваког испитаника, намењен бележењу свих података који се захтевају Протоколом, ради пријављивања спонзору;

30) Мултицентрично клиничко испитивање је клиничко испитивање лека које се изводи према јединственом Протоколу на више места испитивања и које спроводи више истраживача, без обзира на то да ли су места клиничког испитивања у истој земљи или у различитим земљама;

31) Уговорна истраживачка организација (*Contract Research Organization*) је правно лице коме је спонзор клиничког испитивања лека писменим путем пренео део обавеза или све своје обавезе у вези са спровођењем клиничког испитивања лека и одговорно је за послове које им је спонзор пренео у поступцима одобравања и спровођења клиничког испитивања лека на територији Републике Србије;

32) Слепо клиничко испитивање лека је поступак којим се обезбеђује да једна или више страна у испитивању нема увид у припадност испитаника терапијским групама. Једноструко слепо клиничко испитивање значи да испитаник, односно испитаници немају увид у припадност терапијској групи, док двоструко слепо клиничко испитивање значи да увид у припадност терапијским групама по правилу немају испитаник, истраживач, монитор, као и аналитичар података;

33) Рандомизација (*Randomization*) је поступак сврставања испитаника у терапијску или контролну групу, методом случајности при редоследу укључивања да би се смањила пристрасност истраживача;

34) Некомерцијална клиничка испитивања лека су испитивања у којима не учествује фармацеутска индустрија као спонзор. Ова испитивања се врше са леком који има дозволу за лек у Републици Србији;

35) Озбиљан прекршај (*Serious breach*) је одступање од Протокола, односно смерница Добре клиничке праксе и представља одступање за које се сматра да утиче на безбедност испитаника или њихов ментални интегритет, као и на конзистентност података добијених у клиничком испитивању;

36) Одступање од Протокола (*Protocol deviation*) је свака промена и одступање од дизајна или процедура у испитивању дефинисаних у одобреном Протоколу, информисаном пристанку или документима у вези са испитивањем. Одступања од Протокола су и кршење Протокола, изузеће од Протокола, планирана и непланирана одступања. Одступања од Протокола могу бити велика и мала (*Major, Minor*).

II. КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ ЛЕКА

Члан 3.

Предлагање клиничког испитивања, спровођење клиничког испитивања и извештавање о клиничком испитивању лека обавља се у складу са Смерницама Добре клиничке праксе.

Клиничко испитивање лека на деци обавља се и у складу са Смерницама клиничког испитивања лекова на деци, које су одштампане уз овај правилник и чине његов саставни део (Прилог 4.).

Клиничко испитивање лека обухвата и постмаркетиншко интервенцијско, односно неинтервенцијско клиничко испитивање лека, некомерцијално клиничко испитивање лека (укључујући академско клиничко испитивање лека) и клиничко испитивање биорасположивости, односно биоеквиваленције.

Одредбе овог правилника не односе се на постмаркетиншка неинтервенцијска клиничка испитивања лека, осим ако овим правилником није другачије одређено.

1. Захтев за одобрење клиничког испитивања лека

Члан 4.

Захтев за одобрење спровођења клиничког испитивања лека и захтев за мишљење Етичког одбора Србије подносе се преко Агенције истовремено.

Захтев за одобрење клиничког испитивања садржи:

- 1) податке о клиничком испитивању (назив испитивања, број Протокола клиничког испитивања, верзија Протокола, датум Протокола, број амандмана, датум амандмана, број подстудије, верзија подстудије, датум подстудије, број амандмана, датум амандмана),
- 2) податке о спонзору (адреса, поштански број, место, телефон, телефакс, имејл, ПИБ, држава),
- 3) податке о подносиоцу захтева (назив, адреса, поштански број, град, ПИБ),
- 4) контакт лице (струка, телефон, факс, имејл),
- 5) одговорно лице за документацију (струка, телефон, факс, имејл),
- 6) одговорно лице за фармаковигиланцу (струка, телефон, факс, имејл),
- 7) одговорно лице за фармаковигиланцу из друге фирме (име и презиме, струка, телефон, факс, имејл, назив фирме),
- 8) врста подносиоца (спонзор или уговорна истраживачка организација),
- 9) главни циљ испитивања,
- 10) терапијска област (кардиоваскуларна, ЦНС, респираторна, антиинфективна, онкологија, гастроинтестинална, ендокринологија, дерматологија, други),
- 11) назив обољења,
- 12) фазе испитивања (I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV),

- 13) податке о студији биоеквиваленције,
- 14) врста испитивања (нове индикације, фармакокинетичка испитивања, одређивање дозе, нова група пацијената, нова комбинација лека, нови фармацеутски облик, повећати број испитаника, постмаркетиншко испитивање, други),
- 15) ако се испитује терапијско деловање навести индикације,
- 16) начин испитивања (рандомизовано, плацебо контролисано, двоструко слепо, унакрсно, отворено, double dummy, компаративно, једноструко слепо, други),
- 17) податке о испитаницима (пацијенти, здрави добровољци),
- 18) податке о укупном број испитаника у свим центрима и укупном броју у Републици Србији,
- 19) центри (испитивање у једном центру, међународно мултицентрично, у више центара у Републици Србији),
- 20) дужина примене испитиваног лека:
 - (1) појединачна доза или поновљена доза (број дана, број недеља, број месеци);
- 21) податке о периоду праћења након последњег узимања лека,
- 22) податке о предвиђеном трајању испитивања,
- 23) податке о критеријумима за укључивање пацијената (пол, старост, болест),
- 24) образложење уколико је студија академска,
- 25) оквирни датум почетка испитивања,
- 26) податке да ли је испитивање повезано са добијањем дозволе за стављање лека у промет у Републици Србији,
- 27) податке да ли је клиничко испитивање већ одобрено у другим земљама,
- 28) податке о периоду важења полисе осигурања,
- 29) податке о леку:
 - (1) ако је лек регистрован у Републици Србији (број дозволе, датум издавања, назив лека, ИНН, облик и доза);
 - (2) ако лек није регистрован у Републици Србији (назив лека, ИНН, фармацеутски облик, јачина);
 - (3) податак да ли је лек био испитиван у Републици Србији;
 - (4) податак да ли лек има дозволу за лек у другим земљама;

- (5) податак да ли испитивани лек садржи више активних супстанци, укупан број;
- (6) врста лека (радиофармацеутски лек, лек за стоматолошку употребу, дериват крви, лек који садржи синтетску активну супстанцу, лек који садржи наркотик или психотропну супстанцу, биотехнолошки лек, биљни лек, имунолошки лек, други);
- (7) произвођач (адреса, поштански број, место, држава);
- (8) податак о земљама у којима лек има дозволу (земља, број дозволе, датум издавања);
- (9) податак о студијама одобреним у Републици Србији (број студије, датум издавања дозволе);
- (10) податак о активној супстанци (назив, податак да ли је супстанца садржана у леку који већ има дозволе за лек у свету);
- (11) произвођач активне супстанце (адреса, поштански број, место, држава);
- (12) податак о земљама у којима лек са истом активном супстанцом има дозволу (земља, број дозволе, година издавања);
- 30) податке о другим лековима (компаратори, остали лекови):
- (1) ако је лек регистрован у Републици Србији (број дозволе, датум издавања, назив лека, ИНН, облик и доза);
- (2) ако лек није регистрован у Републици Србији (назив лека, фармацеутски облик, јачина);
- (3) произвођач (адреса, поштански број, место, држава);
- 31) податке о земљама у којима је испитивање већ одобрено (земља, број дозволе, датум издавања),
- 32) податке о земљама у којима је планирано спровођење мултицентричног испитивања,
- 33) податке о установи (назив, одељење, адреса, место, поштански број, име истраживача и звање, број планираних пацијената),
- 34) податке о мониторингу (други вид надзора, монитор, мониторинг),
- 35) податке о овлашћеном увознику за потребе спровођења клиничког испитивања.

Подносилац захтева за одобрење клиничког испитивања лека је спонзор са седиштем у Републици Србији, односно уговорна истраживачка организација којој је спонзор пренео овлашћење за те послове.

Ако захтев из става 1. овог члана није потпун и уредан, подносилац захтева се обавештава да захтев допуни и уреди у прописаном року, у складу са законом.

Ако подносилац не допуни захтев у остављеном року, Агенција одбацује захтев као непотпун и о томе обавештава подносиоца захтева.

Рок за доношење одлуке за спровођење клиничког испитивања лека почиње да тече од дана утврђивања потпуности захтева.

2. Подношење и разматрање захтева са документацијом за одобрење клиничког испитивања

Члан 5.

Спонзор пре почетка клиничког испитивања лека подноси Агенцији захтев за одобрење клиничког испитивања лека са документацијом за одобрење клиничког испитивања, као и Етичком одбору Србије захтев за давање мишљења у електронској форми.

Одредбе става 1. овог члана примењују се и на измене, односно допуне клиничког испитивања лека.

Захтеви и други поднесци који се подносе електронски, подносе се на електронском обрасцу доступном на web-презентацији Агенције.

3. Документација за одобрење клиничког испитивања

Члан 6.

Документација за одобрење клиничког испитивања лека садржи:

- 1) пропратно писмо спонзора;
- 2) Протокол;
- 3) сажетак Протокола на српском језику;
- 4) сазнања о нежељеним реакцијама на лек, ако нису у саставу Брошуре за истраживача;
- 5) Брошуру за истраживача, осим за клиничко испитивање биорасположивости, односно биоеквиваленце лека;
- 6) досије о испитиваном леку (*IMPД*), односно документацију из досијеа о испитиваном леку у другом формату ако спонзор нема тражену документацију припремљену у *IMPД* формату;
- 7) сажетак карактеристика лека који има дозволу за лек у Републици Србији;
- 8) узорак, односно нацрт тест листе (CRF), уз обавезу спонзора да након добијања одобрења за спровођење клиничког испитивања достави финалну верзију тест листе кроз административну измену;

9) доказ да компаративни лек има дозволу за лек у Републици Србији, земљама Европске уније или земљама које имају исте или сличне захтеве за стављање лека у промет, а који се обележава у складу са Анексом 13. смерница Добре произвођачке праксе;

10) документацију о леку који се испитује, сертификат Добре произвођачке праксе (GMP сертификат) земље Европске уније или друге земље која има исте или сличне захтеве у погледу Добре произвођачке праксе, односно сертификат о примени Добре произвођачке праксе који је издало надлежно министарство у складу са законом, односно извештај инспекције за лекове надлежног министарства о испуњености услова за производњу лекова за клиничко испитивање, који није старији од шест месеци, ако је место производње испитиваног лека на територији земаља чланица Европске економске зоне (EEA) прихвата се Сертификат добре произвођачке праксе доступан на web-презентацији базе података Европске уније – EUDRA GMP, сертификат анализе, обележавања лека на оригиналном језику и нацрт на српском језику;

11) сертификат којим се потврђује да материјал животињског или хуманог порекла који се користи у производњи лека не представља ризик за трансмисиону спонгиформну енцефалопатију – TSE сертификат, уколико је потребан;

12) додатни захтеви за лекове са специфичним карактеристикама (генетски модификовани организми, радиофармацеутици);

13) сертификат Добре произвођачке праксе за место производње активне биолошке супстанце земље Европске уније или друге земље која има исте захтеве у погледу Добре произвођачке праксе, односно изјаву квалификованог лица за пуштање серије лека за клиничко испитивање којом потврђује да је активна биолошка супстанца произведена у складу са Добром произвођачком праксом за активне супстанце, односно извештај инспекције надлежног министарства о усаглашености производње активне биолошке супстанце са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце, који није старији од шест месеци;

14) писмену изјаву главног истраживача да је упознат са особинама лека у клиничком испитивању и са циљем клиничког испитивања, као и да ће испитивање вршити у складу са важећим прописима и начелима Добре клиничке праксе, као и потписану страницу сагласности на Протокол;

15) доказ да увозник лека за клиничко испитивање има дозволу за промет лекова на велико коју је издало надлежно министарство;

16) потписану и датiranу актуелну кратку биографију и референце главног истраживача на српском језику, не старију од 12 месеци на препорученом обрасцу који се објављује на web-презентацији Агенције и GCP сертификат не старији од три године;

- 17) потписану и датирану актуелну кратку биографију и референце монитора на српском језику, не старију од 12 месеци на препорученом обрасцу који се објављује на web-презентацији Агенције и GCP сертификат не старији од три године;
- 18) доказ да је спонзор осигурао лица која се подвргавају клиничком испитивању за случај настанка штете по здравље испитаника за период у којем се спроводи клиничко испитивање;
- 19) образац информације за испитаника и писаног пристанка које потписују испитаници, на српском језику и мастер верзија на енглеском језику;
- 20) овлашћење о преносу дела обавеза или свих обавеза у вези са клиничким испитивањем на уговорну истраживачку организацију, као и превод на српски језик оверен од стране судског тумача;
- 21) друге информације за испитанике (дневник за пацијента, упутства и др, на српском језику);
- 22) износ финансијских средстава која спонзор клиничког испитивања обезбеђује за спровођење клиничког испитивања лека за потребе главног истраживача и чланова истраживачког тима – нацрт буџета студије;
- 23) поступке за укључивање испитаника, уколико нису обухваћени Протоколом;
- 24) информације о накнадама неопходних трошкова испитаницима;
- 25) списак држава у којима је лек добио дозволу за лек или је у поступку издавања дозволе за лек;
- 26) списак држава у којима је одобрено клиничко испитивање истог лека, односно одобрења етичких одбора и овлашћених тела;
- 27) списак држава у којима је одбијено клиничко испитивање истог лека, односно одбијено од стране етичких одбора и овлашћених тела, укључујући и разлоге одбијања;
- 28) списак места у којима се врши исто клиничко испитивање лека, ако је испитивање мултицентрично;
- 29) сагласност органа установе у складу са статутом, да се истраживање спроведе у тој здравственој установи;
- 30) додатне информације које се односе на заштиту здравља испитаника, на захтев Агенције и/или Етичког одбора Србије;
- 31) Нацрт уговора или уговор између спонзора и здравствене установе;
- 32) доказ да су плаћене прописане тарифе Агенцији за издавање дозволе за клиничко испитивање лека.

Након утврђивања потпуности захтева Агенција разматра документацију прописану ставом 1. овог члана осим тач. 22), 23), 24), 29) и 31), док Етички одбор Србије разматра документацију прописану тач. 1)–5), 7)–9), 14) и 16)–32) овог члана.

4. Начин подношења документације за одобрење клиничког испитивања

Члан 7.

Документација за одобрење клиничког испитивања из члана 6. овог правилника подноси се Агенцији, односно Етичком одбору Србије преко Агенције, у електронској форми на језику и писму који су у службеној употреби у Републици Србији.

Ако спонзор подноси документацију о леку у облику фотокопије, потребно је да Агенцији докаже у складу са законом веродостојност фотокопије са оригиналном документацијом.

Документација за одобрење клиничког испитивања из члана 6. став 1. тач. 2), 4), 5), 6), 8), 10), 11), 12) и 13) овог правилника може се поднети и на енглеском језику, као и документација из тачке 9) овог правилника у случају да компаративни лек нема дозволу за лек у Републици Србији.

5. Садржај пропратног писма

Члан 8.

Пропратно писмо из члана 6. став 1. тачка 1) овог правилника садржи:

- 1) лого, назив и адресу спонзора;
- 2) назив клиничког испитивања, шифру Протокола и фазу клиничког испитивања;
- 3) назив лека који се клинички испитује;
- 4) фармацеутски облик и јачину лека, дозирање и начин примене лека у испитивању, као и дужину трајања примене лека према Протоколу;
- 5) име произвођача лека који ће се користити на центрима у Републици Србији;
- 6) навести врсту лека за који се подноси захтев за клиничко испитивање;
- 7) да ли се ради о клиничком испитивању у којем се први пут испитивани лек примењује код људи;
- 8) да ли је клиничко испитивање део педијатријског плана истраживања Европске агенције за лекове;
- 9) да ли спонзор клиничког испитивања за испитивани лек за ретку болест има одобрен статус „*orphan designation*“;

- 10) листу (и регулаторни статус) свих лекова и додатних лекова који ће се користити у испитивању; као и листу свих медицинских средстава (регулаторни статус, поседовање *CE* знака) која ће се испитивати у клиничком испитивању;
- 11) податке где се у документацији налазе информације за процену тога да ли је нежељена реакција сумња на неочекивану озбиљну нежељену реакцију, односно референтне безбедносне информације;
- 12) опис клиничког испитивања који садржи: резултате претклиничких испитивања (или разлоге зашто нису рађена), опис медицинског стања, циљеве и крајње тачке, дизајн клиничког испитивања, планирани број испитаника глобално и у Републици Србији, главне укључујуће и искључујуће критеријуме, дозвољену и забрањену истовремену терапију;
- 13) да ли је дизајн клиничког испитивања у складу са препорукама Европске агенције за лекове и ИСН смерницама;
- 14) списак документације;
- 15) датум и потпис, односно електронску идентификацију, у складу са законом лица одговорног за документацију у поступку добијања дозволе за спровођење клиничког испитивања лека.

6. Садржај Протокола клиничког испитивања

Члан 9.

Протокол из члана 6. став 1. тачка 2) овог правилника садржи:

- 1) опште информације;
- 2) основне информације;
- 3) циљеве и сврху клиничког испитивања лека;
- 4) план клиничког испитивања лека;
- 5) избор испитаника;
- 6) податке о лечењу испитаника;
- 7) процену ефикасности;
- 8) процену безбедности;
- 9) статистичке податке;
- 10) податке о директном приступу изворним подацима или документима;
- 11) податке о контроли и обезбеђењу квалитета;
- 12) етичке аспекте клиничког испитивања лека;
- 13) податке о руковању подацима и чувању документације;

14) податке о финансирању клиничког испитивања лека и осигурању испитаника;

15) начин објављивања резултата у клиничком испитивању лека;

16) друге прилоге.

Ближи садржај Протокола дат је у Прилогу 1. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

7. Брошура за истраживача

Члан 10.

Брошура за истраживача из члана 6. став 1. тачка 5) овог правилника садржи:

1) насловну страну;

2) изјаву о тајности података;

3) садржај;

4) сажетак;

5) увод;

6) физичка, хемијска и фармацеутска својства фармацеутског облика лека;

7) податке о претклиничком испитивању лека;

8) податке о деловању испитиваног лека на човека;

9) закључак.

Ближи садржај Брошуре за истраживача дат је у Прилогу 2. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

Поред података из става 1. овог члана, Брошура за истраживача садржи информације о квалитету, безбедности и ефикасности лека, као и оцену односа ризика и користи лека који се испитује.

8. Пријава постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека

Члан 11.

Постмаркетиншко неинтервенцијско клиничко испитивање лека који има дозволу за лек спонзор пријављује Агенцији пре почетка испитивања лека, ако се испитивање спроводи по одобреном сажетку карактеристика лека.

Пријава из става 1. овог члана садржи:

1) пропратно писмо спонзора из члана 6. став 1. тачка 1) овог правилника у којем спонзор наводи: име лека који се испитује, поступак испитивања, број испитаника, број истраживача и установа у којима се испитивање спроводи,

- 2) доказ да су плаћене прописане тарифе,
- 3) податке о клиничком испитивању (назив испитивања, број Протокола клиничког испитивања, верзија Протокола, датум Протокола),
- 4) податке о спонзору (адреса, поштански број, место, телефон, телефакс, имејл, ПИБ, држава),
- 5) податке о подносиоцу захтева (назив, адреса, поштански број, град, ПИБ),
- 6) контакт лице (струка, телефон, факс, имејл),
- 7) одговорно лице за документацију (струка, телефон, факс, имејл),
- 8) одговорно лице за фармаковигиланцу (струка, телефон, факс, имејл),
- 9) одговорно лице за фармаковигиланцу је из друге фирме (име и презиме, струка, телефон, факс, имејл, назив фирме),
- 10) врста подносиоца (спонзор или уговорна истраживачка организација),
- 11) главни циљ испитивања,
- 12) терапијска област (кардиоваскуларна, ЦНС, респираторна, антиинфективна, онкологија, гастроинтестинална, ендокринологија, дерматологија, други),
- 13) назив обољења,
- 14) дужина примене испитиваног лека,
- 15) податке о предвиђеном трајању испитивања,
- 16) оквирни датум почетка испитивања,
- 17) податке да ли је клиничко испитивање већ одобрено у другим земљама,
- 18) податке о леку:
 - (1) назив лека, ИНН, фармацеутски облик, јачина, произвођач (адреса, поштански број, место, држава), број дозволе, датум издавања дозволе;
 - (2) врста лека (радиофармацеутски лек, лек за стоматолошку употребу, дериват крви, лек који садржи синтетску активну супстанцу, лек који садржи наркотик или психотропну супстанцу, биотехнолошки лек, биљни лек, имунолошки лек, други);
- 19) податке о установи (назив, одељење, адреса, место, поштански број, име истраживача и звање, број планираних пацијената).

Агенција издаје потврду о пријему пријаве за постмаркетиншко неинтервенцијско клиничко испитивање лека из става 1. овог члана најкасније 30 дана од дана подношења пријаве.

9. Пријава измене и допуне постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања

Члан 12.

Спонзор подноси пријаву Агенцији за нова места постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања као и за замену главног истраживача.

Агенција издаје потврду о измени или допуни пријаве постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања најкасније 30 дана о дана подношења пријаве.

10. Измене и допуне спровођења клиничког испитивања лека

Члан 13.

Спонзор прати наунотехнички развој струке, резултате фармаковигиланце и друге значајне податке и на основу њих пријављује Агенцији административне и суштинске измене и допуне у спровођењу клиничког испитивања лека које могу битно утицати на безбедност, односно физички и психички интегритет испитаника, на научну вредност клиничког испитивања, на даљи ток спровођења клиничког испитивања, као и на квалитет и безбедност испитиваног лека (у даљем тексту: суштинске измене и допуне).

Административне измене и допуне из става 1. овог члана могу да се односе и на другу прописану документацију у поступку издавања одобрења за клиничка испитивања.

Агенција издаје потврду за административне измене и допуне из става 1. овог члана на дан подношења пријаве.

О одобреним суштинским изменама и допунама обавештава се подносилац захтева и оне чине саставни део дозволе за спровођење клиничког испитивања лека.

Измене и допуне класификују се према табели коју Агенција објављује на својој web-презентацији.

Етички одбор Србије објављује на web-презентацији Агенције, према класификацији из става 5. овог члана, списак измена и допуна за које издаје мишљење.

11. Суштинске измене и допуне

Члан 14.

Суштинске измене и допуне односе се и на:

- 1) Протокол;
- 2) организацију клиничког испитивања;

- 3) квалитет испитиваног лека;
- 4) фармаколошко-токсиколошке податке;
- 5) клиничке податке;
- 6) другу прописану документацију у поступку издавања одобрења за клиничко испитивање лека на основу процене Агенције.

а) Суштинске измене и допуне Протокола

Члан 15.

Суштинске измене и допуне Протокола односе се на: циљеве клиничког испитивања, дизајн клиничког испитивања, добровољни информисани пристанак испитаника, процедуру одабира испитаника, параметре ефикасности, распоред узимања узорака од испитаника, промене поступка праћења испитаника, број испитаника, узраст испитаника, критеријуме по којима се испитаници укључују у испитивање лека и искључују из испитивања, праћење безбедности, дужину узимања испитиваног лека, промене у дозирању испитиваног лека, промене компаративног лека, анализу статистичких података.

б) Суштинске измене и допуне организације спровођења клиничког испитивања

Члан 16.

Суштинске измене и допуне организације спровођења клиничког испитивања су промене главног истраживача, места испитивања (нова места), спонзора или овлашћеног представника, промена у дужностима које су пренете на уговорну истраживачку организацију, као и промена завршетка клиничког испитивања.

в) Суштинске измене и допуне података о квалитету испитиваног лека

Члан 17.

Суштинске измене и допуне података о квалитету испитиваног лека су: промене кода или имена испитиваног лека, унутрашњег паковања лека, произвођача активне супстанце, производног процеса активне супстанце, спецификације активне супстанце, производње лека, спецификације лека, спецификације ексципијенаса где они могу утицати на готов лек, рока употребе лека укључујући и рок употребе након првог отварања и реконституције, велике промене у формулацији, услова чувања лека, поступка испитивања активне супстанце, поступка испитивања нефармакопејских ексципијенаса.

Продужетак рока употребе испитиваног лека не сматра се суштинском изменом и допуном у односу на врсту лека ако:

- 1) се одобрени рок употребе не продужава двоструко, а не више од 12 месеци;

- 2) је продужење рока оправдано студијом стабилности и у складу са одобреним протоколом студије стабилности;
- 3) нема значајних трендова или резултата изван граница спецификације откривених у току испитивања стабилности;
- 4) нема утицаја на квалитет и безбедност испитиваног лека.

Ако се у току клиничког испитивања лека појаве резултати изван граница спецификације, спонзор предлаже одговарајуће корективне мере и обавештава Агенцију.

г) Суштинске измене и допуне претклиничких фармаколошко-токсиколошких података

Члан 18.

Суштинске измене и допуне претклиничких фармаколошко-токсиколошких података односе се на: резултате нових фармаколошких тестова, нову интерпретацију постојећих фармаколошких тестова, резултате нових токсиколошких тестова, нову интерпретацију постојећих токсиколошких тестова и на резултате нових студија интеракција лека.

д) Суштинске измене и допуне клиничких података

Члан 19.

Суштинске измене и допуне клиничких података односе се на: податке о безбедности клиничког испитивања или податке о безбедности добијених на основу искустава из клиничких испитивања са испитиваним леком, резултате нових клиничких фармаколошких тестова, нову интерпретацију постојећих клиничких фармаколошких тестова, резултате нових клиничких испитивања, нову интерпретацију постојећих клиничких података, нове податке добијене на основу клиничких испитивања са испитиваним леком и на нову интерпретацију постојећих података на основу клиничких искустава са испитиваним леком на људима.

Суштинске измене и допуне тест листе односе се само на случајеве када се тест листа мења, односно допуњује у складу са изменом Протокола.

12. Садржај захтева за одобрење суштинских измена и допуна

Члан 20.

Захтев за одобрење суштинских измена и допуна из члана 14. овог правилника садржи:

- 1) пропратно писмо спонзора;
- 2) документацију која се односи на суштинске измене и допуне, као и назначене измене у односу на претходно одобрену верзију документа;
- 3) доказ да су плаћене прописане тарифе;

- 4) податке о клиничком испитивању (назив испитивања, број Протокола клиничког испитивања, верзија Протокола, датум Протокола, број амандмана, датум амандмана, број и верзија подстудије, датум подстудије, број амандмана, датум амандмана);
- 5) податке о спонзору (адреса, поштански број, место, телефон, телефакс, имејл, ПИБ, држава);
- 6) податке о подносиоцу захтева (назив, адреса, поштански број, град, ПИБ);
- 7) контакт лице (струка, телефон, факс, имејл);
- 8) врста подносиоца (спонзор или уговорна истраживачка организација);
- 9) врста измене и допуне;
- 10) разлози за измене и допуне.

а) Садржај пропратног писма

Члан 21.

Пропратно писмо из члана 20. став 1. тачка 1) овог правилника садржи:

- 1) лого, назив и адресу спонзора;
- 2) кратко обавештење о суштинским изменама и допунама, за сваку врсту измене посебно;
- 3) назив клиничког испитивања лека;
- 4) назив лека који се клинички испитује;
- 5) фармацеутски облик, јачину и паковање лека;
- 6) име произвођача лека;
- 7) списак документације;
- 8) датум и потпис лица одговорног за документацију у поступку добијања дозволе за спровођење клиничког испитивања лека.

13. Мишљење Етичког одбора Србије када се суштинска измена и допуна односи на квалитет испитиваног лека

Члан 22.

Мишљење Етичког одбора Србије није потребно ако се суштинске измене и допуне односе на квалитет испитиваног лека, односно на промену носиоца дозволе за спровођење клиничког испитивања лека.

14. Документација која се доставља када се суштинске измене и допуне односе на ново место клиничког испитивања, односно на измену главног истраживача

Члан 23.

Ако се суштинска измена и допуна односи на ново место клиничког испитивања, односно измену главног истраживача спонзор, поред документације из члана 20. став 1. овог правилника, доставља и документацију из члана 6. став 1. тач. 14), 16) и 18) овог правилника, осим у случају неинтервенцијског клиничког испитивања, а у случају новог места клиничког испитивања и документацију из тач. 29) и 31) овог правилника.

15. Сходна примена одредаба овог правилника

Члан 24.

Одредбе чл. 13–23. овог правилника које се односе на измене и допуне Протокола, односно дозволе за спровођење клиничког испитивања сходно се примењују на постмаркетиншко интервенцијско клиничко испитивање лека, некомерцијално клиничко испитивање лека (укључујући академско клиничко испитивање лека), као и на издавање дозволе за биорасположивост, односно биоеквиваленцију.

16. Обавезе у спровођењу клиничког испитивања лека

Члан 25.

Обавезе у спровођењу клиничког испитивања лека односе се на обавезе спонзора, главног истраживача, обавезе здравствене установе у којој се спроводи клиничко испитивање, као и обавезе Етичког одбора Србије.

17. Спонзор

Члан 26.

У извршавању обавеза у клиничком испитивању лека спонзор врши следеће послове:

- 1) припрема документацију која је потребна за добијање дозволе за клиничко испитивање лека, односно припрема документацију за пријављивање постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека, као и документацију која се прилаже уз захтев за одобрење суштинске измене и допуне;
- 2) одређује главног истраживача који потписује изјаву да се слаже са предложеним Протоколом и са главним истраживачем потписује уговор за обављање послова клиничког испитивања лека, у складу са законом и овим правилником;
- 3) одређује место клиничког испитивања лека у којем ће се спроводити клиничко испитивање лека на основу уговора са здравственом установом о употреби простора, опреме и кадра за спровођење клиничког испитивања лека;
- 4) пре почетка клиничког испитивања лека осигурава лица која се подвргавају клиничком испитивању, у складу са законом, за случај настанка

штете по здравље испитаника, а која је изазвана клиничким испитивањем лека;

5) обезбеђује довољно претклиничких и клиничких података о леку који се испитује, које у одговарајућем облику ставља на располагање главном истраживачу;

6) обавештава главног истраживача, Агенцију и Етички одбор Србије о свим новим значајним подацима који се односе на лек који се клинички испитује;

7) обезбеђује ажурирање Брошуре за истраживача најмање једанпут годишње;

8) обезбеђује податке о квалитету лека који се клинички испитује, као и податке о раније спровођеном претклиничком и клиничком испитивању тог лека и доставља лек главном истраживачу пошто добије дозволу за клиничко испитивање;

9) чува записе који документују превоз, пријем, издавање, враћање и уништавање испитиваног лека;

10) обезбеђује систем за преузимање испитиваног лека и документује преузимање (нпр. за повраћај лека с грешком, преузимање лека пошто се заврши клиничко испитивање, преузимање лека после истека његовог рока трајања);

11) обезбеђује систем за повлачење неискоришћеног испитиваног лека и за документовање таквог повлачења;

12) предузима мере ради обезбеђења квалитета лека у односу на стабилност лека, у току спровођења клиничког испитивања лека;

13) располаже довољним количинама испитиваног лека за накнадну потврду спецификација ако се то покаже неопходним и чува документацију о анализи и карактеристикама узорака производне серије;

14) одређује услове чувања испитиваног лека, као и поступке за припрему и примену лекова у клиничком испитивању (нпр. растварање лека и коришћење медицинских средстава за примену лека) ако је то планирано и о томе обавештава све стране (мониторе, истраживаче, фармацеуте и др.);

15) обезбеђује да систем шифрирања испитиваног лека у слепим испитивањима садржи механизме који омогућавају брзу идентификацију лека у хитним случајевима, али и онемогућава да се то испитивање непрописно прекине;

16) извештава Агенцију и Етички одбор Србије о свим озбиљним нежељеним реакцијама на лек у клиничком испитивању и озбиљним нежељеним догађајима у клиничком испитивању, у складу с подзаконским актом којим се уређује начин пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лек;

- 17) обезбеђује испитанику потпуну здравствену заштиту за лечење одређене болести или стања које је последица клиничког испитивања лека;
- 18) одговоран је за увођење и обезбеђење квалитета и система контроле квалитета у складу са стандардним оперативним поступцима, да би се обезбедило да спровођење испитивања, добијање података, документовање и извештавање буду у складу са прописима о клиничком испитивању, Протоколом и Добром клиничком праксом;
- 19) обезбеђује монитора и одитора у клиничком испитивању лека;
- 20) пријављује благовремено Агенцији и главном истраживачу суштинске измене и допуне у складу са законом којим се уређују лекови и овим правилником;
- 21) чува основну документацију која се односи на клиничка испитивања;
- 22) уништава неупотребљене количине испитиваног лека;
- 23) пријављује Агенцији и Етичком одбору Србије озбиљан прекршај (*Serious breach*) који је настао у Републици Србији као последица одступања од Протокола, односно смерница Добре клиничке праксе, без одлагања, а најкасније седам дана од дана сазнања за озбиљан прекршај, који се пријављује електронским путем на формулару који Агенција објављује на својој web-презентацији;
- 24) пријављује Агенцији и Етичком одбору Србије значајна одступања од Протокола која су настала у Републици Србији, периодично, на свака три месеца или чешће уколико је то у складу са процедуром спонзора.

18. Уговорна истраживачка организација

Члан 27.

Спонзор, у поступку одобравања и спровођења клиничког испитивања лека може да пренесе део обавеза или све своје обавезе у вези с клиничким испитивањем лека на уговорну истраживачку организацију која има седиште у Републици Србији.

Спонзор који нема седиште у Републици Србији своје обавезе у вези са одобравањем и спровођењем клиничког испитивања може да врши преко свог заступника, односно представништва са седиштем у Републици Србији, у складу са законом којим се уређују привредна друштва и законом којим се уређује спољнотрговинско пословање.

За пренете обавезе или део обавеза у вези с клиничким испитивањем лека одговорна је уговорна истраживачка организација, с тим да преношење свих обавеза или дела обавеза на уговорну истраживачку организацију не ослобађа спонзора клиничког испитивања од крајње одговорности за спровођење клиничког испитивања.

Правно лице, односно заступник или представништво из ст. 1. и 2. овог члана Агенцији подноси доказ да је уписано у одговарајући регистар у складу са законом којим се уређује регистрација привредних субјеката.

19. Лице одговорно за документацију и фармаковигиланцу

Члан 28.

Спонзор мора да има у Републици Србији лице одговорно за документацију у поступку добијања дозволе за спровођење клиничког испитивања, њене измене и допуне и за фармаковигиланцу с којим је закључио уговор о раду с пуним радним временом на неодређено време.

Лице из става 1. овог члана мора да има завршен медицински, стоматолошки или фармацеутски факултет и додатне едукације у области клиничких испитивања и фармаковигиланце.

Спонзор обавештава Агенцију о одговорном лицу из става 1. овог члана.

20. Главни истраживач и истраживачки тим

Члан 29.

Главни истраживач је одговоран за спровођење клиничког испитивања у складу са законом, прописима донесеним на основу закона, Протоколом и Смерницама Добре клиничке праксе.

а) Главни истраживач

Члан 30.

Главни истраживач је лице с најмање завршеним медицинским или стоматолошким факултетом, завршеном специјализацијом из области у којој се примарно примењује лек који се клинички испитује и које је запослено у здравственој установи.

Главни истраживач треба да има доказе о стицању додатног знања у области клиничких испитивања лекова (сертификат, односно потврду о учешћу на сертификованим, односно акредитованим едукацијама из области клиничких испитивања), као и доказ да је раније учествовао у спровођењу клиничких испитивања.

Главни истраживач истовремено води највише пет клиничких испитивања која су у фази активног укључивања испитаника. Изузетно, главни истраживач може да има више од пет клиничких испитивања која су у фази активног укључивања испитаника, на основу мишљења Етичког одбора Србије, уколико је то од посебног интереса за одређену групу пацијената. Уз прописану документацију потребно је доставити и образложење за овај захтев.

б) Обавезе главног истраживача пре почетка клиничког испитивања

Члан 31.

Пре почетка клиничког испитивања лека, главни истраживач:

- 1) доставља спонзору биографију и документацију која доказује његову стручност и оспособљеност за главног истраживача у складу са чланом 30. став 1. овог правилника;
- 2) потписује изјаву да је упознат са особинама лека који се клинички испитује, као и с циљем клиничког испитивања лека које ће се изводити по приложеном Протоколу, као и потписану страницу сагласности на Протокол, у складу с прописима;
- 3) са спонзором клиничког испитивања лека потписује одговарајући уговор о обављању послова клиничког испитивања лека, у складу са законом и овим правилником;
- 4) доставља спонзору и чува списак чланова истраживачког тима којима је доделио значајне обавезе у клиничком испитивању.

в) Главни истраживач и чланови истраживачког тима

Члан 32.

Главни истраживач и чланови истраживачког тима су лица запослена у здравственој установи у којој се спроводи клиничко испитивање, осим ако је неопходно учешће здравственог радника специјалисте одређене гране медицине која се не налази у оквиру одобрене делатности здравствене установе или уколико спровођење испитивања захтева већи број здравствених радника/сарадника од броја лица која су запослена у здравственој установи у којој се спроводи клиничко испитивање.

Главни истраживач, у поступку предлагања истраживачког тима, упознаје чланове истраживачког тима с Протоколом, претклиничким и клиничким подацима о леку, тест листама и редовно их обавештава о важним изменама и допунама Протокола и проблемима у извођењу клиничког испитивања лека.

Чланови истраживачког тима дужни су да обавештавају главног истраживача о нежељеним реакцијама на лек који се клинички испитује или нежељеним догађајима и потребним мерама које је неопходно предузети за заштиту здравља испитаника.

Члан истраживачког тима који обавља разговор везано за поступак добијања информисаног пристанка испитаника може бити искључиво доктор медицине или доктор стоматологије (главни истраживач или истраживач којем је главни истраживач пренео наведену активност).

г) Послови главног истраживача и истраживачког тима

Члан 33.

Главни истраживач и истраживачки тим обављају следеће послове у току клиничког испитивања лека:

- 1) одређују довољан број испитаника, у складу са критеријумима утврђеним Протоколом за укључивање испитаника и искључивање из клиничког испитивања;
- 2) дају усмено и писмено објашњење испитаницима, на њима разумљив начин, о подацима о леку који се клинички испитује, циљу и плану извођења клиничког испитивања, опасности и користи за испитаника, начину избора испитаника, приближном броју испитаника и другим могућим облицима лечења, као и о предности таквог лечења и негативним странама;
- 3) прибављају писмени добровољни информисани пристанак испитаника за учествовање у клиничком испитивању лека, који испитаник и истраживач попуњавају и својеручно датирају и потписују;
- 4) обезбеђују испитанику одговарајућу здравствену заштиту за време клиничког испитивања и после завршетка клиничког испитивања ако се лечење наставља или ако је болест или стање последица клиничког испитивања лека;
- 5) обезбеђују тачност, потпуност, читљивост и ажурираност података у вези с клиничким испитивањем лека, као и тајност података који су доступни надзору спонзора и Агенције;
- 6) обезбеђују да подаци наведени у тест листама буду у складу са изворном документацијом;
- 7) чувају тајност шифре испитаника, односно следе поступке рандомизације испитивања ако постоје и обезбеђују да се шифра открије само у случајевима дозвољеним Протоколом, а ако се спроводи слепо испитивање, главни истраживач треба спонзору хитно да документује и објасни свако превремено дешифровање испитиваног лека;
- 8) чувају основну документацију која се односи на клиничка испитивања;
- 9) у документацији везаној за праћење испитаника током испитивања, документују да је испитаник информисан о клиничком испитивању и да је потписао добровољни информисани пристанак и обезбеђују да један примерак добровољног информисаног пристанка добије испитаник, а да се други примерак чува у месту клиничког испитивања као део медицинске документације пацијента;
- 10) ако се у клиничком испитивању предвиђа узимање биолошких узорака, истраживач мора обавестити потенцијалног испитаника о будућој употреби узорака, начину прикупљања, као и месту где ће се узорци чувати и како ће се поступати са узорцима након завршетка клиничког испитивања.

д) Обавезе главног истраживача у вези са леком који се клинички испитује

Члан 34.

Главни истраживач у току клиничког испитивања лека дужан је да:

- 1) одреди датум почетка и завршетка клиничког испитивања лека у договору са спонзором, као и да обавести спонзора о прекиду клиничког испитивања лека;
- 2) обезбеди да се на одговарајући начин чува листа примљених лекова који се клинички испитују, да се евидентира издавање и потрошња узорака лекова који се клинички испитују за сваког испитаника и да врати спонзору неупотребљене количине лека који се клинички испитује. Евиденција треба да садржи датум, количине, шарже односно серијске бројеве, рок трајања (ако није истекао), јединствену идентификациону шифру додељену испитиваном леку и испитаницима као и остало што спонзор предвиди;
- 3) чува записе који документују да су испитаницима дате дозе назначене у Протоколу и да су подударне с бројем доза испитиваног лека, које су добијене од спонзора;
- 4) одреди чланове истраживачког тима за пријем и складиштење испитиваног лека у центру испитивања према Протоколу и стандардним процедурама спонзора;
- 5) обезбеди да се лекови који се клинички испитују чувају на начин који наведе спонзор и у складу с прописима;
- 6) у случају непосредне опасности за испитаника обавести спонзора о прекиду клиничког испитивања лека;
- 7) припреми Извештај о завршеном клиничком испитивању лека.

Главни истраживач, ако је потребно, дужан је да предложи измену и допуну Протокола, а ако се предложена промена одобри, дужан је да обезбеди да се сви испитаници упознају са одобреном изменом и допуном Протокола и да се настави лечење у складу са изменом и допуном Протокола.

ђ) Састав истраживачког тима

Члан 35.

Главни истраживач одређује састав истраживачког тима за место клиничког испитивања.

Састав истраживачког тима из става 1. овог члана чине: доктор медицине, доктор стоматологије, дипломирани фармацеут, као и други стручњаци са одговарајућим образовањем, зависно од врсте клиничког испитивања лека.

21. Монитор

Члан 36.

Монитор клиничких испитивања је лице које именује спонзор.

Монитор има одговарајуће квалификације и научно и/или клиничко знање потребно да врши одговарајући мониторинг испитивања.

Монитор је дужан да уз документацију приложи и доказе о стеченом образовању и искуству у области клиничких испитивања лекова (сертификат, односно потврду о учешћу на сертификованим, односно акредитованим едукацијама из области клиничких испитивања, као и листу спроведених студија).

Монитор је држављанин Републике Србије или странац са дозволом за рад у складу са посебним прописима о странцима и са доказом о познавању српског језика.

Спонзор пријављује промену монитора као административну измену.

22. Уговор спонзора са главним истраживачем и члановима истраживачког тима

Члан 37.

Главни истраживач, чланови истраживачког тима, као и лица из члана 35. став 2. овог правилника потписују са спонзором уговор о делу у складу са законом којим се уређује рад, који садржи и износ накнаде за обављање послова у клиничком испитивању лека.

23. Место клиничког испитивања лека

Члан 38.

Клиничко испитивање лека, као и постмаркетиншко интервенцијско клиничко испитивање лека и постмаркетиншко неинтервенцијско клиничко испитивање лека обавља се у здравственој установи која има дозволу за обављање здравствене делатности издату од стране министарства надлежног за послове здравља, у складу с прописима којима се уређује здравствена заштита.

Здравствена установа мора да располаже опремом која омогућава спровођење клиничког испитивања према Протоколу клиничког испитивања, или има осигуран систем за коришћење опреме и/или поступака које предвиђа Протокол клиничког испитивања.

Клиничко испитивање лека из става 1. овог члана може се спроводити у једном или више места које предложи спонзор.

24. Уговор спонзора са здравственом установом

Члан 39.

Спонзор клиничког испитивања лека закључује уговор са здравственом установом о спровођењу клиничког испитивања лека. Одобрење Агенције за спровођење клиничког испитивања није услов за закључивање уговора између спонзора и здравствене установе о спровођењу клиничког испитивања лека, односно уговор може да буде закључен и пре одобрења Агенције за спровођење клиничког испитивања.

Уговором из става 1. овог члана уређују се: услови и начин спровођења одређеног клиничког испитивања лека, висина и начин плаћања надокнаде коју спонзор исплаћује центру за коришћење капацитета центра за спровођење клиничког испитивања, као и друга питања битна за регулисање њихових међусобних односа.

Здравствена установа из става 1. овог члана мора да обезбеди услове за рад истраживача и главног истраживача, као и неометан рад монитора, одитора и овлашћеног лица Агенције за контролу спровођења клиничког испитивања у складу са законом, овим правилником и смерницама Добре клиничке праксе.

25. Мишљење Етичког одбора Србије

Члан 40.

Етички одбор Србије доноси мишљење на основу документације спонзора, која се односи на добијање дозволе за спровођење клиничког испитивања, односно измене и допуне Протокола, односно дозволе, а која се доставља и Агенцији.

У поступку давања мишљења о клиничком испитивању Етички одбор Србије може да затражи мишљење етичког одбора места клиничког испитивања или главног истраживача о питањима која се тичу тог места клиничког испитивања.

У поступку давања мишљења о клиничком испитивању Етички одбор Србије може да затражи мишљење истакнутих стручњака, а који нису чланови етичког одбора, из специфичних области које су неопходне за давање мишљења о клиничком испитивању.

У мишљењу о клиничком испитивању Етичког одбора Србије морају да се наведу сва документа на основу којих је Етички одбор Србије дао мишљење, укључујући верзије и датуме докумената.

Ако је у поступку који се истовремено спроводи у Агенцији дошло до промене докумената који се наводе у мишљењу Етичког одбора Србије, а исто је већ издато, Етички одбор Србије поново разматра документа и издаје документ додатка мишљења у истом поступку.

Мишљење о клиничком испитивању Етичког одбора Србије мора бити потписано и датирано.

Саставни део мишљења о клиничком испитивању је списак чланова који су учествовали у давању тог мишљења, са податком о члану уколико је изузет од давања мишљења у том поступку, у складу са Пословником Етичког одбора Србије.

26. Обавештавање Етичког одбора Србије о спровођењу постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека

Члан 41.

Спонзор, односно главни истраживач, дужан је да пријави Етичком одбору Србије место спровођења постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека на испитаницима који остварују здравствену заштиту у здравственој установи у којој је главни истраживач запослен.

27. Извештавање о спровођењу клиничког испитивања лека

Члан 42.

Спонзор је дужан да тромесечно извештава Агенцију и Етички одбор Србије о току спровођења клиничког испитивања лека.

Спонзор доставља тромесечне извештаје Агенцији и Етичком одбору Србије од тренутка добијања решења Агенције којим се одобрава спровођење клиничког испитивања. Образац за тромесечно извештавање о прогресу клиничког испитивања налази се на web-презентацији Агенције.

Спонзор је дужан да обавести Агенцију и Етички одбор Србије о завршетку спровођења клиничког испитивања лека у року од 90 дана од дана завршетка клиничког испитивања лека.

Ако се клиничко испитивање превремено заврши, односно прекине, рок се скраћује на 15 дана, а спонзор је у обавези да јасно образложи разлоге превременог завршетка, односно прекида клиничког испитивања.

Обавештење о прекиду, односно превременом завршетку, односно завршетку клиничког испитивања садржи:

- 1) податке о клиничком испитивању (назив испитивања, број Протокола клиничког испитивања, верзија Протокола, датум Протокола, број амандмана, датум амандмана, број и верзија подстудије, датум подстудије, број амандмана, датум амандмана),
- 2) податке о спонзору (адреса, поштански број, место, телефон, телефакс, имејл, ПИБ, држава),
- 3) податке о подносиоцу захтева (назив, адреса, поштански број, град, ПИБ),
- 4) контакт лице (струка, телефон, факс, имејл),
- 5) врста подносиоца (спонзор или уговорна истраживачка организација),
- 6) податке о завршетку испитивања:
 - (1) завршетак испитивања у Републици Србији;
 - (2) завршетак испитивања у свим земљама у којима је вршено испитивање;
 - (3) превремено завршено испитивање;
- 7) разлог завршетка испитивања:

- (1) безбедност;
- (2) неефикасност (одабир једне од две опције);
- (3) испитивање није започето (одабир једне од две опције);
- (4) друго;

8) податке који се односе на потрошњу испитиваног лека (укупна одобрена, увезена, искоришћена и неискоришћена количина испитиваног лека у Републици Србији),

9) податке о броју испитаника који још увек примају терапију у тренутку прекида или превременог завршетка клиничког испитивања у Републици Србији.

28. Завршни извештај о резултатима клиничког испитивања лека

Члан 43.

Спонзор припрема завршни извештај о резултатима клиничког испитивања лека који доставља Агенцији у року од годину дана по завршетку клиничког испитивања лека.

Извештај из става 1. овог члана доставља се на српском или енглеском језику и мора да садржи позитивне и негативне резултате клиничког испитивања лека, на основу којих се доноси објективна процена клиничког испитивања лека, односно процена користи и ризика по здравље од испитиваног лека, као и безбедности и ефикасности лека.

Садржај извештаја о завршеном клиничком испитивању дат је у Прилогу 3. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

Спонзор припрема завршни извештај о резултатима постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека који подноси Агенцији.

29. Увоз лека који се клинички испитује

Члан 44.

Лек који се клинички испитује, компаративни лек који се наводи на одобрењу Агенције за спровођење клиничког испитивања, односно потврди Агенције о утврђивању потпуности захтева, као и остали лекови и медицинска средства које обезбеђује спонзор за потребе клиничког испитивања увозе се на основу одобрења Агенције.

Агенција издаје одобрење за увоз из става 1. овог члана на основу захтева правног лица које има дозволу за промет на велико лекова, односно медицинских средстава.

Захтев из става 2. овог члана, подноси се Агенцији на формулару који Агенција објављује на својој web-презентацији, а уз захтев се подноси изјава главног истраживача здравствене установе – места клиничког

испитивања лека и овлашћење за увоз спонзора или уговорне истраживачке организације.

Изузетно, захтев за увоз из става 2. овог члана, уместо на основу одобрења Агенције за спровођење клиничког испитивања, може се поднети на основу потврде о утврђивању потпуности захтева за одобрење спровођења клиничког испитивања (писмо о формалној комплетности захтева), односно измене и допуне одобреног клиничког испитивања.

У случају из става 4. овог члана, Агенција може издати одобрење за увоз истовремено са издавањем одобрења за спровођење клиничког испитивања, односно одобрења измене и допуне клиничког испитивања, уколико је правно лице из става 2. овог члана захтев поднело најкасније 15 дана од дана утврђивања формалне комплетности захтева.

Изјаву из става 3. овог члана Агенција објављује на својој web-презентацији.

30. Увоз и извоз узорака ћелија, односно ткива за клиничко испитивање лека

Члан 45.

Агенција издаје мишљење за увоз, односно извоз узорака ћелија, односно ткива за поступак клиничког испитивања лека, у складу са законом, на основу захтева спонзора.

Захтев из става 1. овог члана подноси се на формулару који Агенција објављује на својој web-презентацији са изјавом главног истраживача да је сагласан са увозом, односно извозом узорака ћелија и ткива, а ако подносилац захтева није спонзор са доказом да је овлашћен да поднесе захтев у име и за рачун спонзора.

Изузетно, уз захтев из става 1. овог члана, уместо одобрења Агенције за спровођење клиничког испитивања, може да се поднесе потврда Агенције о утврђивању потпуности захтева за одобрење спровођења клиничког испитивања (писмо о формалној комплетности захтева), односно измене и допуне одобреног клиничког испитивања.

У случају из става 3. овог члана, Агенција издаје мишљење за увоз, односно извоз узорака ћелија, односно ткива истовремено са издавањем одобрења за спровођење клиничког испитивања, односно одобрења измене и допуне, уколико је правно лице из става 2. овог члана захтев поднело најкасније 15 дана од дана утврђивања формалне комплетности захтева.

IV. ПРЕЛАЗНЕ И ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 46.

Поступци за одобрење клиничког испитивања који су започети, а нису окончани до дана ступања на снагу овог правилника окончаће се у складу са прописима према којима су започети.

Члан 47.

Даном ступања на снагу овог правилника престаје да важи Правилник о садржају захтева, односно документације за одобрење клиничког испитивања лека и медицинског средства, као и начин спровођења клиничког испитивања лека и медицинског средства („Службени гласник РС”, бр. 64/11, 91/13, 60/16 и 9/18).

Члан 48.

Овај правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у „Службеном гласнику Републике Србије”, осим одредбе члана 30. став 3. овог правилника која се примењује истеком шест месеци од дана ступања на снагу овог правилника.

Број 110-00-00011/2022-06

У Београду, 27. априла 2022. године

Министар,

др **Златибор Лончар**, с.р.

ПРИЛОГ 1.

САДРЖАЈ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

Протокол треба да садржи доле наведене делове. Међутим, информације везане за место клиничког испитивања могу се навести на посебним странама Протокола или у посебном уговору, а неке информације које су доле наведене могу бити део других докумената повезаних с Протоколом, као што је Брошура за истраживача.

1. Опште информације:

1.1. Назив Протокола, идентификациони број Протокола и датум; све измене и допуне такође треба да носе број измене и допуне и датум;

1.2. Име и адреса спонзора и монитора (ако се адреса монитора разликује од адресе спонзора);

1.3. Имена и звања особа овлашћених да потпишу Протокол и измене и допуне Протокола у име спонзора;

1.4. Име, звање и детаљи за контакт (адреса и број телефона) са истраживачем којег је спонзор задужио за испитивање;

1.5. Имена и звања истраживача одговорних за спровођење испитивања и адресе и бројеви телефона места испитивања;

1.6. Име, звање и детаљи за контакт (адреса и број телефона) са квалификованим спољним консултантом одговорним за доношење важних медицинских (или стоматолошких) одлука у месту испитивања (ако то није истраживач);

1.7. Назив и адреса лабораторија и других медицинских и/или техничких служби и/или установа укључених у испитивање.

2. Основне информације:

2.1. Име и опис лека који се испитује;

2.2. Сажетак потенцијално значајних резултата претклиничких испитивања, као и резултата других клиничких испитивања значајних за планирање испитивања;

2.3. Опис и образложење начина примене, дозе, режим и дужина терапије;

2.4. Изјава да ће се испитивање спроводити уз поштовање Протокола, смерница Дobre клиничке праксе и прописа;

2.5. Опис структуре испитаника који су укључени у испитивање;

2.6. Референце и подаци значајни за испитивање који потврђују рационалну основу за испитивање.

3. Циљеви и сврха испитивања

Детаљан опис циљева и сврхе испитивања.

4. План испитивања

Научни интегритет испитивања и веродостојност података добијених испитивањем битно зависе од плана испитивања. Опис плана испитивања обухвата:

4.1. Детаљан опис примарних резултата и секундарних резултата ако постоје, које треба мерити током испитивања;

4.2. Опис врсте испитивања (нпр. двоструко слепо, плацебо контролисано, рандомизовано) и шематски дијаграм плана испитивања, поступака и фаза;

4.3. Опис мера предузетих за смањење, односно избегавање пристрасности, укључујући:

а) рандомизацију,

б) кодирање.

4.4. Опис испитиване терапије, дозе и режима дозирања лека који се испитује. Укључити опис доза, паковања и обележавања лека, који се испитује;

4.5. Очекивано време учешћа испитаника и опис и дужина свих појединачних фаза испитивања, укључујући и период праћења ако је предвиђен;

4.6. Опис оперативних поступака за обуставу или прекид испитивања за испитанике, делове испитивања или целокупно испитивање;

4.7. Поступци за вођење документације о употреби лека који се испитује, укључујући плацебо и компаративни лек, ако их има;

4.8. Одржавање шифара за рандомизацију и поступци за њихово разоткривање;

4.9. Утврђивање оних података које треба директно уносити у тест листе (нпр. без претходно писаног или електронског записа података) и који ће се сматрати изворним подацима.

5. Избор и искључивање испитаника из испитивања.

5.1. Критеријум за укључивање испитаника у испитивање;

5.2. Критеријуми за неукључивање испитаника у испитивање;

5.3. Критеријуми за искључивање испитаника из испитивања (завршетак терапије леком који се испитује, односно лечења које се испитује) и посебни поступци:

а) када и како искључити испитаника из испитивања односно терапије леком који се испитује;

б) врста потребних података о искљученим испитаницима и рок за њихово прикупљање;

в) да ли и како треба заменити испитанике;

г) период у којем ће се пратити испитаници искључени из терапије леком који се испитује, односно из лечења.

6. Лечење испитаника

6.1. Терапија која ће се применити, укључујући називе свих лекова, дозе, режим дозирања, начин примене и дужину лечења, укључујући период праћења испитаника, за сваки лек који се испитује за сваку терапијску групу, односно за сваки део испитивања;

6.2. Дозвољена употреба лекова, односно терапија (укључујући ургентну) која је дозвољена пре, односно током испитивања;

6.3. Поступци за праћење комплијансе испитаника.

7. Процена ефикасности

7.1. Утврђивање параметара ефикасности;

7.2. Методе и период за процену, бележење и анализу параметара ефикасности.

8. Процена безбедности

8.1. Утврђивање параметара безбедности;

8.2. Методе и период за процену, бележење и анализу параметара безбедности;

8.3. Поступци за подстицање извештавања о нежељеним догађајима и придруженим обољењима, као и поступци за њихово бележење и пријављивање;

8.4. Начин и дужина праћења испитаника после нежељеног догађаја.

9. Статистички подаци

9.1. Опис статистичких метода које ће се применити, укључујући планирано време за обраду података у току испитивања;

9.2. Број испитаника планираних за укључивање у испитивање. Ако су испитивања мултицентрична, треба навести број планираних испитаника за свако место у коме ће се вршити испитивање. Разлог за пажљив избор величине узорка, односно броја испитаника укључује утицај на значајност испитивања и клиничку оправданост;

9.3. Степен значајности који ће се користити;

9.4. Критеријуми за завршетак испитивања;

9.5. Поступак за објашњење недостатака и неискоришћених и лажних података;

9.6. Поступци за пријављивање било ког одступања од статистичког плана (било које одступање од статистичког плана треба описати и образложити у Протоколу, односно у завршном извештају).

10. Директан приступ изворним подацима и документима

Спонзор треба да обезбеди да у Протоколу или другом писаном документу буде назначено да ће истраживачи, односно установе омогућити директан приступ изворним подацима и документима ради вршења мониторинга испитивања, одита, процене коју врши Етички одбор Србије и контроле коју врши Агенција.

11. Контрола квалитета и обезбеђење квалитета

12. Етички аспекти испитивања

Опис етичких аспеката везаних за клиничко испитивање.

13. Коришћење података и чување документације

14. Финансије и осигурање

Начин финансирања и осигурања треба навести само ако нису наведени у посебном уговору.

15. Политика објављивања

Договор о објављивању резултата испитивања треба навести само ако није наведен у посебном уговору.

16. Прилози

ПРИЛОГ 2.

САДРЖАЈ БРОШУРЕ ЗА ИСТРАЖИВАЧА

Брошура за истраживача (у даљем тексту: Брошура) је збир клиничких и претклиничких података о леку који се испитује, а који су значајни за клиничко испитивање на људима.

Брошура треба да садржи насловну страну и изјаву о тајности података.

На насловној страни треба навести име спонзора, идентификацију лека који се испитује (идентификациони број, хемијско име, INN или генерички назив, заштићено име, ако постоји), као и датум издавања Брошуре.

Наводи се број важеће Брошуре, као и датум и број издавања Брошуре која се замењује.

Спонзор може по жељи да укључи изјаву којом упућује истраживача да Брошуру сматра поверљивим документом и да је користи само за информисање искључиво истраживачког тима, као и за достављање Етичком одбору Србије и Агенцији.

Брошура треба да садржи и следећа поглавља, документована доступним подацима из литературе:

1. Садржај

2. Сажетак

Дати кратак сажетак (по могућству до две стране), наводећи доступне значајне физичко-хемијске, фармацеутске, фармаколошке, токсиколошке, фармакокинетичке и клиничке особине лека који се испитује.

3. Увод

Кратко уводно поглавље треба да садржи хемијско име (INN или генерички назив, заштићено име, ако постоји) лека који се испитује, све активне супстанце, фармаколошку групу и класификацију у групи, рационалну основу за спровођење испитивања и предвиђену профилактичку, терапијску или дијагностичку ефикасност. Уводно поглавље треба да постави начела по којима ће се вршити процена резултата испитивања лека који се испитује.

4. Физичко-хемијске, фармацеутске особине и формулација

Навести активну супстанцу испитиваног лека (укључујући хемијску, односно структурну формулу) и кратак сажетак о значајним физичко-хемијским и фармацеутским особинама. Да би се омогућило предузимање одговарајућих мера безбедности током клиничких испитивања, треба образложити дату

формулацију лека који ће се користити, укључујући све ексципијенсе ако је то клинички значајно. Сачинити упутство за чување и руковање одређеним фармацеутским облицима лека.

Навести сваку структурну сличност с другим познатим лековима.

5. Претклиничка испитивања

Навести резултате у виду сажетка свих значајних претклиничких фармаколошких, токсиколошких, фармакокинетичких студија лека који се испитује. У сажетку треба објаснити коришћену методологију, резултате и разматрање значајних налаза о леку који се испитује и могуће нежељене и неочекиване реакције на лек код људи.

Ако су познате и доступне, те информације могу да укључују:

- Врсте огледних животиња на којима је спроведено претклиничко испитивање;
- Број и пол животиња у свакој групи;
- Јединицу дозе (нпр. mg/kg);
- Режим дозирања;
- Начин примене;
- Дужину примене, односно употребе лека;
- Информације о системској расподели;
- Дужину праћења после терапије;
- Резултате, укључујући следеће аспекте:
 - природу и фреквенцију фармаколошких или токсиколошких реакција,
 - степен или интензитет фармаколошких или токсиколошких реакција,
 - време повлачења реакције,
 - трајање реакција,
 - однос дозе и реакције.

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

У следећим поглављима треба размотрити најважније налазе из претклиничких студија, укључујући уочене реакције при примењеним дозама, могућу екстраполацију на људе и сваки други аспект који ће се проучавати на људима. Ако је могуће, треба упоредити налазе ефикасних и нетоксичних доза на истој животињској врсти (размотрити терапијски индекс). Треба истаћи значај тих информација при планирању дозирања за људе. Кад год је могуће, поређења треба вршити на бази нивоа лека у крви, односно у ткиву, а не на бази јединице дозирања (нпр. mg/kg).

5.1. Претклиничка фармакологија

Наводи се сажетак фармаколошких особина лека који се испитује, а ако постоје, и особине метаболита откривених након студија на животињама. Такав сажетак треба да садржи студије на основу којих се може проценити могуће терапијско дејство (нпр. начин деловања лека, везивање за рецепторе и селектованост везивања), као и оне којима се може проценити безбедност (нпр. посебне студије за процену фармаколошког деловања осим оних у којима се испитује постизање терапијске ефикасности).

5.2. Фармакокинетика и метаболизам производа код животиња

Дати сажетак фармакокинетике и биолошке трансформације и диспозиције испитиваног лека код свих испитиваних врста. При разматрању резултата треба узети у обзир ресорпцију и локалну и системску биорасположивост лека који се испитује и његових метаболита, као и њихову везу с фармаколошким и токсиколошким подацима добијеним из испитивања на животињским врстама.

5.3. Токсикологија

У сажетку описати токсично деловање лека из значајних студија спроведених на различитим животињским врстама и треба да садржи следеће елементе:

- појединачна доза;
- поновљена доза;
- канцерогеност;
- посебна испитивања као што су изазивање иритација и алергијски потенцијал;
- репродуктивна токсикологија;
- генотоксичност (мутагеност).

6. Деловање испитиваног лека на човека

Детаљно навести познате реакције на лек, укључујући информације о фармакокинезици, метаболизму, фармакодинамици, односно дозе и ефикасности, безбедности и осталим фармаколошким дејствима. Где је могуће треба навести сажетак сваког клиничког испитивања, као и информације о резултатима другачије употребе лека од оне предвиђене у клиничким испитивањима, као што су искуства са тржишта из земље где се лек налази у промету.

6.1. Фармакокинетика и метаболизам лека код људи

Ако су доступне, треба дати сажетак података о фармакокинезици испитиваног лека, укључујући следеће:

- фармакокинетика (укључујући, ако је могуће, метаболизам, ресорпцију, везивање за протеине плазме, расподелу и елиминацију);
- биорасположивост испитиваног лека (апсолутну, односно релативну, ако је могуће) за различите фармацеутске облике;
- посебне групе у оквиру популације (нпр. пол, старост, оштећење функције одређених органа);
- интеракције (нпр. интеракције лек – лек и утицаји хране);
- остале фармакокинетичке податке (нпр. резултате испитивања спроведених у различитим групама популације током клиничких испитивања).

6.2. Безбедност и ефикасност

Навести сажетак информација о безбедности, фармакодинамским особинама, ефикасности лекова који се испитују (и метаболизму, уколико је потребно), као и информације о дозној зависности реакције, добијене у претходним испитивањима на људима (здрави добровољци, односно пацијенти). Анализирати значај свих тих података. Када су комплетирана бројна клиничка испитивања, јасна презентација података из неколико испитивања може се постићи употребом сажетка о безбедности и ефикасности по индикацијама. Збирни табеларни приказ нежељених реакција на лек из свих клиничких испитивања (укључујући она за све испитиване индикације) може бити врло значајан. Треба размотрити важне разлике које се јављају у вези с узроком и инцидентом нежељене реакције на лек, за различите индикације или подгрупе.

Брошура треба да обезбеди опис могућих разлика и нежељених реакција на лек, који се могу предвидети на основу ранијих искустава с леком који се испитује и с лековима из исте АТЦ групе. Треба навести упозорења или посебне мере које се морају предузети као део испитиване употребе лека.

6.3. Искуство са тржишта

Навести земље у којима је лек који се испитује добио дозволу за стављање у промет, земље где је добијање дозволе одбијено, где је лек повучен са тржишта или где је дозвола укинута. Било коју значајну информацију добијену са тржишта треба објаснити (нпр. формулације, дозирање, начин примене, нежељене реакције на лек).

7. Сажетак података и упутства истраживача

Наводи се свеобухватна анализа претклиничких и клиничких података и информације из различитих извора о леку који се испитује, ако је могуће. Истраживачу се тако обезбеђује најинформативнија презентација доступних података, уз процену утицаја тих информација на будућа клиничка испитивања.

Када постоје, треба размотрити објављене податке о лековима из исте АТЦ групе. То може да помогне истраживачу да предвиди нежељене реакције на лек или друге проблеме у клиничком испитивању.

Подацима из овог поглавља се морају јасно презентовати могући ризици и нежељене реакције на лек, као и посебни тестови, запажања и мере опреза које могу бити потребне током клиничког испитивања. Подаци треба да буду засновани на постојећим физичко-хемијским, фармацеутским, фармаколошким, токсиколошким и клиничким појединостима о испитиваном леку. Треба обезбедити упутство истраживачу како да препозна и лечи могуће случајеве предозирања и нежељене реакције на лек, на бази ранијих искустава код људи и фармакологији испитиваног лека.

ПРИЛОГ 3.

САДРЖАЈ ИЗВЕШТАЈА О ЗАВРШЕНОМ КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ

Извештај о завршеном клиничком испитивању треба да садржи следеће елементе:

1. Насловна страна

Насловна страна садржи следеће податке:

- Наслов (испитивања);
- Назив активне супстанце лека који се испитује;
- Испитивану индикацију;
- Ако се не може закључити из наслова, треба дати кратак опис (једна до две реченице) начина испитивања (рандомизирано, унакрсно, компаративно, плацебо контролисано, отворено, једноструко слепо, двоструко слепо), поређења (плацебо, активна контрола, зависност дозе и деловања), трајање терапије, дозе и популационе групе испитаника;
- Име спонзора;
- Идентификацију Протокола (број Протокола);
- Фазе испитивања;
- Датум почетка испитивања (укључивање првог испитаника или на основу друге дефиниције која се може верификовати);
- Датум ранијег завршетка испитивања, ако постоји;
- Датум завршетка испитивања (комплетирање података за последњег испитаника);
- Име и звање главног истраживача или координатора испитивања, односно спољњег консултанта одговорног за медицинске одлуке којег је именовано спонзор;

- Назив компаније, односно спонзора, име особе одговорне за извештај од стране спонзора (треба навести име и детаље за контакт са особом коју је задужила компанија, односно спонзор, за питања која могу проистећи у току оцене извештаја о испитивању);
- Потврду да је испитивање обављено у сагласности са Смерницама Добре клиничке праксе, укључујући и архивирање основне документације;
- Датум када је извештај сачињен (наводећи сваки претходни извештај о истој студији с називом и датумом).

2. Кратак садржај

Приложити кратак садржај (највише на три стране) који обухвата кратак преглед клиничког испитивања. Кратак садржај поред текста и р-вредности треба да садржи нумеричке податке и илустрован приказ резултата.

3. Садржај извештаја о појединачним завршеним клиничким испитивањима

Садржај обухвата:

- број стране поглавља, укључујући и збирне табеле, слике и графиконе,
- списак и број страница у прилозима, табелама и свакој тест листи која је приложена.

4. Списак скраћеница и дефиниције

Навести списак скраћеница, дефиниције посебних термина, као и мерних јединица које су коришћене у извештају.

5. Етика (етички део)

5.1. Етички одбор Србије

Приложити позитивно мишљење Етичког одбора Србије о спровођењу клиничког испитивања.

5.2. Изјава о етичком извођењу испитивања

Приложити изјаву о томе да је испитивање изведено у сагласности са етичким принципима који се заснивају на Хелсиншкој декларацији о биомедицинском истраживању на људима.

5.3. Информација за испитаника и његов писмени пристанак

Описати како и када је добијен писани пристанак испитаника на његово укључење у клиничко испитивање.

6. Истраживачко и организационо обезбеђење клиничког испитивања

Описује се подела дужности и активности важних за предлагање, спровођење, контролу и процену испитивања. Прилаже се списак истраживача у сваком појединачном месту испитивања, заједно са њиховим биографијама и подацима о стручности. Прилаже се и списак свих сарадника

који су учествовали у извођењу клиничког испитивања. Ако је клиничко испитивање обимно, наводе се само најважнији подаци.

7. Увод

Наводи се фаза клиничког испитивања у односу на целокупан развој лека, основне карактеристике клиничког испитивања (образложење, циљеви, циљна популациона група, основни примарни резултати). Наводе се прописи и препоруке надлежних органа које су узете у обзир приликом припреме плана клиничког испитивања.

8. Циљ клиничког испитивања

Навести опште циљеве испитивања.

9. План истраживања

9.1. Општи план испитивања

9.2. Разматрање плана испитивања, укључујући и избор контролне групе

9.3. Избор популационе групе за клиничко испитивање

9.3.1. Критеријуми за укључивање испитаника у клиничко испитивање

9.3.2. Критеријуми за искључивање испитаника из клиничког испитивања

9.3.3. Испитаници искључени из терапије или клиничког испитивања

9.4. Лечење

9.4.1. Примењено лечење

9.4.2. Идентитет испитиваног лека

9.4.3. Метод разврставања испитаника у групе за лечење

9.4.4. Избор доза лека који се испитује

9.4.5. Избор режима дозирања за сваког испитаника

9.4.6. Кодирање

9.4.7. Претходна и придружена терапија

9.4.8. Усаглашавање лечења

9.5. Параметри ефикасности и безбедности

9.5.1. Одређивање ефикасности и безбедности и шематски приказ плана

9.5.2. Прикладност метода мерења

9.5.3. Основни параметри ефикасности

9.5.4. Мерење концентрације лека

9.6. Обезбеђење квалитета података

- 9.7. Статистичке методе које су планиране у Протоколу и одређивање величине узорака
 - 9.7.1. Статистички и аналитички план
 - 9.7.2. Одређивање величине узорака
- 9.8. Одступање од испитивања или планираних анализа
- 10. Испитаници у клиничком испитивању
 - 10.1. Евиденција испитаника
 - 10.2. Одступање од Протокола
- 11. Процена ефикасности
 - 11.1. Анализа укупних података
 - 11.2. Демографске и остале основне карактеристике
 - 11.3. Одређивање уједначености лечења
 - 11.4. Резултати ефикасности и табеларни приказ података о испитанику
 - 11.4.1. Анализа ефикасности
 - 11.4.2. Статистички, односно аналитички подаци
 - 11.4.2.1. Регулисање коваријанси
 - 11.4.2.2. Поступање са искљученим или изгубљеним подацима
 - 11.4.2.3. Претходне анализе и мониторинг података
 - 11.4.2.4. Мултицентрична испитивања
 - 11.4.2.5. Вишеструка упоређивања/мултицентричност
 - 11.4.2.6. Утврђивање „успешно подређених“ испитаника
 - 11.4.2.7. Испитивања са активном контролом намењена утврђивању еквивалентности
 - 11.4.2.8. Испитивање (процена) подгрупа
 - 11.4.3. Табеларни приказ података о индивидуалном одговору
 - 11.4.4. Доза лека, концентрација лека и ефикасност, као и њихова међузависност
 - 11.4.5. Интеракције лек–лек и лек у односу на придружено обољење
 - 11.4.6. Графички приказ података о индивидуалном деловању лека на испитаника
 - 11.4.7. Закључци о ефикасности
- 12. Процена безбедности

- 12.1. Трајање изложености испитаника
- 12.2. Нежељени догађаји
 - 12.2.1. Кратак преглед нежељених догађаја
 - 12.2.2. Приказ нежељених догађаја (евиденција о нежељеним догађајима)
 - 12.2.3. Анализа нежељених догађаја
 - 12.2.4. Списак нежељених догађаја код испитаника
- 12.3. Смрт, остали озбиљни нежељени догађаји и други значајни нежељени догађаји
 - 12.3.1. Списак смртних случајева, остали озбиљни нежељени догађаји и други значајни нежељени догађаји
 - 12.3.1.1. Смртни случајеви
 - 12.3.1.2. Други озбиљни нежељени догађаји
 - 12.3.1.3. Други значајни нежељени догађаји
 - 12.3.2. Приказ смртних случајева, осталих озбиљних нежељених догађаја и других значајних нежељених догађаја
 - 12.3.3. Анализа и разматрање смртних случајева, осталих озбиљних нежељених догађаја и других значајних нежељених догађаја
- 12.4. Клиничко лабораторијско испитивање
 - 12.4.1. Списак лабораторијских мерења за сваког испитаника (16.2.8) и сваки неуобичајени лабораторијски налаз (14.3.4)
 - 12.4.2. Евалуација свих лабораторијских параметара
 - 12.4.2.1. Лабораторијске вредности
 - 12.4.2.2. Промене лабораторијске вредности за сваког испитаника
 - 12.4.2.3. Клинички значајне индивидуалне абнормалности
- 12.5. Витални знаци, физички (телесни) налаз и друга запажања која се односе на безбедност испитаника
- 12.6. Закључци о безбедности
- 13. Разматрање и општи закључци
- 14. Табеле, слике и графикони који се односе на испитивање, али се не налазе у тексту
 - 14.1. Демографски подаци
 - 14.2. Подаци о ефикасности
 - 14.3. Подаци о безбедности

- 14.3.1. Приказ нежељених догађаја
- 14.3.2. Списак смртних случајева, осталих озбиљних и значајних нежељених догађаја
- 14.3.3. Приказ смртних случајева, осталих озбиљних и неких других значајних нежељених догађаја
- 14.3.4. Списак неубичајених лабораторијских налаза (за сваког испитаника)
- 15. Списак референци
- 16. Прилози
 - 16.1. Подаци о испитивању
 - 16.1.1. Протокол, измене и допуне Протокола
 - 16.1.2. Образац тест листе (само једна страница)
 - 16.1.3. Списак етичких одбора (као и име председника на захтев Агенције), приказ писмене информације за испитанике и образац писменог пристанка
 - 16.1.4. Списак и опис истраживача и других битних учесника у испитивању, укључујући и скраћену (на једној страни) биографију или одговарајући преглед обука и искуства која су везана за извођење клиничког испитивања
 - 16.1.5. Потписи главног истраживача или истраживача координатора или спољњег консултанта спонзора на основу захтева Агенције
 - 16.1.6. Списак испитаника који добијају испитивану активну супстанцу, односно испитивани лек из посебне серије ако се користи више серија истог производа
 - 16.1.7. Шема и шифре у рандомизацији (идентификацији испитаника и врста лечења)
 - 16.1.8. Сертификат о извршеним одитима (ако постоји)
 - 16.1.9. Документација о статистичким методама
 - 16.1.10. Документација о стандардизацији међулабораторијских метода и процедура за обезбеђење квалитета ако је коришћена
 - 16.1.11. Публикације које су произашле из резултата клиничких испитивања
 - 16.1.12. Важне публикације које су наведене у извештају
 - 16.2. Подаци о испитаницима
 - 16.2.1. Сви испитаници и испитаници који су нарушили испитивање
 - 16.2.2. Одступање од Протокола
 - 16.2.3. Испитаници искључени из анализе ефикасности

- 16.2.4. Демографски подаци
- 16.2.5. Комплијанса и подаци о концентрацији лека (ако су доступни)
- 16.2.6. Појединачни подаци о ефикасности лека на испитаника
- 16.2.7. Списак нежељених догађаја (за сваког испитаника)
- 16.2.8. Списак лабораторијских испитивања за сваког испитаника на захтев Агенције
- 16.3. Образац тест листе
 - 16.3.1. Тест листе за смртне случајеве, друге озбиљне нежељене догађаје и искључивање испитаника због нежељене реакције на лек који се испитује
 - 16.3.2. Остале приложене тест листе
- 16.4. Списак података о испитаницима.

ПРИЛОГ 4.

СМЕРНИЦА ICH: E 11 (фаза 5) КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ ЛЕКОВА НА ДЕЦИ

1. УВОД

1.1. Циљеви смернице

Избор регистрованих лекова за лечење деце за сада је ограничен. Циљ ове смернице је да се, на међународном нивоу, подстакне и олакша развој лекова намењених за лечење деце.

Ова смерница даје кратак преглед кључних питања у вези с развојем лекова за децу и основних приступа за одобравање примене лекова у лечењу деце на основу безбедних, ефикасних и етички оправданих испитивања спроведених у педијатријској популацији.

1.2. Основ

Смернице „Интернационалне конференције за хармонизацију“ (смернице ICH) које садрже значајне информације у вези с клиничким испитивањем лекова на деци су:

- E2: Управљање клиничким подацима о безбедности;
- E3: Структура и садржај извештаја о клиничком испитивању;
- E4: Подаци о дозној зависности који подржавају регистрацију лека;
- E5: Етнички фактори за прихватање клиничких података из других земаља;
- E6: Добра клиничка пракса: обједињене смернице;
- E8: Општа разматрања везана за клиничка испитивања;
- E9: Статистичка начела у клиничким испитивањима;

E10: Избор контролне групе у клиничком испитивању;

M3: Претклиничка испитивања безбедности лекова за спровођење клиничких испитивања лекова на људима;

Q1: Испитивање стабилности;

Q2: Валидација аналитичких поступака;

Q3: Испитивање нечистоћа.

1.3. Предмет смернице

Ова смерница обухвата следећа питања у вези с клиничким испитивањем лека на деци:

- 1) разматрања везана за покретање програма клиничког испитивања лека на деци;
- 2) планирање почетка клиничког испитивања лека на деци у фази развоја лека;
- 3) врсте испитивања (фармакокинетичко, фармакокинетичко-фармакодинамско (PK/PD), испитивање ефикасности и испитивање безбедности);
- 4) старосне групе педијатријске популације;
- 5) етичку оправданост спровођења клиничких испитивања на деци.

Овом смерницом не пружа се детаљан преглед свих наведених питања; та питања су детаљније разрађена у смерницама ICH и документима надлежних органа и педијатријских удружења појединих земаља.

1.4. Општи принципи

Деци треба давати само оне лекове чија је употреба у лечењу деце на одговарајући начин испитана. За безбедну и ефикасну фармакотерапију за децу, потребна су правремена сазнања о правилној примени лека у дечијој популацији различитог узраста, а често је потребан и развој прикладних педијатријских формулација. Унапређење формулација супстанци, као и дизајна клиничког испитивања лека на деци олакшава развој лекова за педијатријску употребу.

Када се ради о лековима за лечење обољења и стања одраслих за које се очекује да ће бити у употреби и за лечење деце, програми њиховог развоја обично обухватају и дечију популацију. Стицање додатних сазнања о ефикасности лека у лечењу деце, свакако је значајан циљ. Међутим, до тог циља треба доћи не доводећи у питање добробит деце која учествују у клиничком испитивању. Одговорност за то деле фармацеутске компаније, надлежни органи, здравствени радници и друштво у целини.

2. СМЕРНИЦЕ

2.1. Питања која треба размотрити при покретању програма развоја лека за лечење деце

Неопходно је сакупити податке о одговарајућој примени лека на деци, изузев за лек чија примена код деце уопште није прикладна.

У одељку 2.3. расправља се о планирању почетка клиничког испитивања на деци у односу на испитивање на одраслим пацијентима, на шта могу утицати медицинске потребе и потребе здравственог система појединих земаља. Већ на самом почетку развоја лека и потом периодично током развоја лека, потребно је са регулаторним органима јасно утврдити када је оправдан почетак клиничког испитивања и приступ том програму. Програм педијатријског развоја лека не сме одложити завршетак испитивања лека на одраслим, као ни доступност лека одраслим пацијентима.

Одлука о педијатријском развоју лека, као и сам програм обухватају бројне факторе, укључујући:

- преваленцу обољења и стања које треба лечити код деце;
- озбиљност обољења, односно стања које треба лечити код деце;
- постојање и прикладност лекова за лечење обољења, односно стања код деце, укључујући њихову ефикасност, као и безбедносни профил (што обухвата и сва специфична разматрања о педијатријској безбедности) те терапије;
- чињеницу да ли је лек нов или припада групи лекова с познатим особинама;
- чињеницу да ли су у питању специфичне педијатријске индикације за примену лека;
- потребу да се утврде специфични педијатријски параметри праћења ефикасности лека;
- распон узраста деце којима је лек намењен;
- специфичне проблеме у вези са педијатријском безбедности лека током његовог развоја, укључујући све уочене претклиничке безбедносне проблеме;
- евентуалну потребу развоја нове педијатријске формулације лека.

Најзначајнији фактор, при томе, је постојање озбиљног или по живот опасног обољења, односно стања за које примена испитиваног лека може да значи важан напредак у лечењу. У таквим случајевима, треба што пре започети испитивање примене лека на деци.

Разматрање података о безбедности лека из претклиничких испитивања, која су важна за спровођење клиничких испитивања лека на деци, описана су у смерници ICH: M3, одељак 11.

Важно је напоменути да су за спровођење клиничких испитивања лека на деци, најзначајнији подаци из клиничких испитивања лека на одраслима. Начелно би требало да буду доступна и претклиничка испитивања токсичности поновљене дозе лека, испитивања репродуктивне токсичности и генотоксичности. Потреба да се спроведу посебна испитивања токсичности лека на јувенилним животињама разматра се од случаја до случаја.

2.2. Педијатријске формулације

Постоји потреба да се изради посебна формулација лека за децу ради тачнијег дозирања и веће комплијансе (бољег придржавања терапије) код деце. Одређене формулације, укуси и боје могу се при оралној примени показати прихватљивијим у некој земљи или региону, у односу на друге регионе. За децу различитог узраста могу бити пожељне или потребне различите формулације као што су течности, суспензије и таблете за жвакање. Такође, могу бити потребне и различите концентрације лека у тим формулацијама. Потребно је размотрити и развој алтернативних система за ослобађање лека.

Код ињекција треба утврдити одговарајуће концентрације лека које омогућавају тачну и безбедну примену дозе. Када се ради о лековима у бочицама за једнократну употребу, треба размотрити прикладно појединачно паковање једнократних доза.

Могућа је разлика у токсичности неких помоћних супстанци (ексципијенаса) код деце различите старосне доби, као и између деце и одраслих; нпр. бензил алкохол је токсичан за недоношчад. Зависно од активног састојка и помоћних супстанци, прикладна примена лека на новорођенчади може захтевати нову формулацију, односно одговарајуће податке о разблажењу постојеће формулације. Интернационално усклађивање прихватљивости помоћних супстанци у формулацији и поступака валидације омогућиће доступност одговарајућих педијатријских формулација у свим деловима света.

2.3. Планирање испитивања

У клиничкој фази развоја лека, планирање педијатријског испитивања зависиће од самог лека, врсте болести коју треба лечити и безбедности испитиваног лека, као и од безбедности и ефикасности других постојећих лекова. Будући да развој формулација за децу може бити захтеван и дуготрајан, важно је да се педијатријски развој лека планира још у раној фази клиничког развоја лека код одраслих.

2.3.1. Лекови за лечење болести од којих су највише или искључиво погођена деца

За лечење болести од којих су највише или искључиво погођена деца целокупан развојни програм лека спроводиће се на деци, изузев када се ради о испитивању безбедности лека које се обично спроводи на одраслима.

За неке лекове, чак и у тим раним фазама развоја лека, испитивање има смисла спроводити једино на деци (нпр. тамо где испитивања на одраслима не би пружила никаква нова сазнања или би их испитивање изложило непотребном ризику). Један од таквих примера је сурфактант за респираторни дистрес синдром код недоношчади, као и лекови за лечење метаболичких или генетичких поремећаја специфичних за дечију популацију.

2.3.2. Лекови за терапију озбиљних и по живот опасних болести, које се јављају и код одраслих и код деце, али за које других могућности лечења нема или су ограничене

Постојање озбиљне или по живот опасне болести, за коју примена испитиваног лека може значити важан напредак у лечењу, захтева да се што пре започне испитивање лека на деци. У том случају, педијатријски развој лека треба започети рано, одмах након почетног увида у безбедност и ефикасност лека за одрасле. Резултати испитивања лека на деци треба да буду укључени у документацију уз захтев за стављање лека у промет. Тамо где то није могуће, треба детаљно образложити зашто нема тих података.

2.3.3. Лекови за лечење других обољења и стања

У случају лекова за лечење других обољења и стања, без обзира што ће лекови бити коришћени и за лечење деце, испитивање може започети у каснијим фазама клиничког развоја лека, као и у случају безбедносних проблема при примени лека и поред довољног постмаркетиншког искуства примене у лечењу одраслих. Фармацеутске компаније морају имати јасан план педијатријских испитивања и оправдане разлоге за временски распоред. Испитивање лекова за лечење других обољења и стања код деце не треба започети пре друге или треће фазе испитивања. У већини случајева, у време подношења захтева за стављање лека у промет доступни су ограничени подаци у вези са испитивањем лека на деци, али се више сазнања очекује након пуштања лека у промет.

Наиме, након прве и друге фазе испитивања, за већину нових хемијских супстанци испитивање на одраслима прекида се због слабе ефикасности или неприхватљиве безбедности лека. Стога, рано укључивање педијатријске популације у испитивање може ту популацију непотребно изложити супстанци која ће се показати бескорисном. Међутим, ако лек представља важан напредак у лечењу деце, испитивање на деци треба започети у раној фази развоја лека чак и када се не ради о озбиљној болести, а документација уз захтев за стављање лека у промет треба да обухвати и податке о испитивањима лека на деци. Разлог због којег нема тих података мора бити детаљно образложен. Стога је пре почетка испитивања лека на деци, важно добро проценити могућу корист од лечења и потенцијалне ризике за децу, као и потребу да се тај лек уведе у клиничку праксу.

2.4. Врсте испитивања

Принципи описани у смерницама ICH: E4, E5, E6 и E10 односе се и на испитивања лека на деци. Треба издвојити неколико проблема специфичних за испитивање лека на деци. Приликом испитивања лека на деци у једном региону, треба имати у виду унутрашње (нпр. фармакогенетичке) и спољне факторе (нпр. исхрану) који могу утицати на могућност екстраполације резултата са тог региона на други.

Када ће се лек примењивати за лечење деце у истим индикацијама које су проучаване и одобрене за одрасле, а развој болести код одраслих и деце је сличан и исход терапије компарабилан, прикладна је екстраполација резултата ефикасности лека са одраслих на дечију популацију. У таквим случајевима, фармакокинетичке студије у свим старосним групама болесне деце (која ће примати испитивани лек у клиничкој пракси) заједно са студијама безбедности, могу обезбедити адекватне и довољне информације о примени лека у педијатријској популацији, дозвољавајући избор педијатријских доза које ће обезбедити да концентрације лека у крви буду сличне као код одраслих. Ако се такав приступ примени, фармакокинетички подаци добијени за одраслу популацију морају бити доступни, да би се планирала педијатријска фармакокинетичка студија.

Када ће се испитивани лек примењивати на млађој педијатријској популацији у истим терапијским индикацијама које су проучаване код старије педијатријске популације, а развој болести је сличан и исход терапије компарабилан, могућа је екстраполација резултата ефикасности лека са старије на млађу педијатријску популацију. У таквим случајевима, фармакокинетичке студије у релевантним старосним групама болесне деце (која ће примати испитивани лек у клиничкој пракси) заједно са студијама безбедности, може бити довољна да обезбеди адекватне информације о примени лека на млађој педијатријској популацији.

Приступ који се заснива на фармакокинезици није довољан за лекове за које се зна или за које се очекује да њихов ниво у крви не одговара њиховим ефектима, односно за које се претпоставља да се између одраслих и деце значајно разликује однос примењене дозе лека (ниво у крви) и постигнутог одговора. У таквим случајевима, обично се очекује клиничко испитивање на деци или испитивање фармаколошких ефеката лека.

У случајевима где се очекује сличан развој или исход болести између деце и одраслих, али одговарајући нивои лека у крви нису познати, ради потврде ефикасности лека и утврђивања потребне дозе и концентрације лека за постизање фармакодинамских ефеката, могуће је применити само мерење фармакодинамских ефеката лека који су повезани с његовом клиничком ефикасношћу. Таква испитивања могу потврдити претпоставку да ће постизање одређене изложености испитиваном леку на деци довести до жељеног терапијског исхода. Такав PK/PD приступ, у комбинацији са студијама безбедности и другим релевантним студијама, омогућава да се

избегне потреба за спровођењем клиничких испитивања ефикасности лека у педијатријској популацији.

У другим случајевима где се фармакокинетички приступ не може применити (нпр. код лекова за локалну примену на кожи – топикални препарати), екстраполација добијених резултата ефикасности са једне на другу групу пацијената може бити заснована на испитивањима која укључују фармакодинамске параметре праћења, односно друге одговарајуће процене ефикасности лека (параметре праћења). Такође, могу бити потребна и испитивања локалне подношљивости лека. За процену безбедности лека, може бити значајно и одређивање нивоа лека у крви, као и одређивање системских ефеката.

Ако се ради о новим индикацијама за примену лека на деци, односно, ако се очекује различит ток болести и исход лечења између одраслих и деце, потребно је спровести клиничка испитивања ефикасности лека на педијатријској популацији.

2.4.1. Фармакокинетика

Фармакокинетичке студије углавном се морају спровести да би подржале развој формулације лека и одредили фармакокинетички параметри за различите узрасте деце, које подржавају препоручено дозирање. Поређења релативне биорасположивости између формулација лека за децу и оралних формулација лека за одрасле треба спроводити на одраслима. На деци треба спроводити коначна испитивања фармакокинетике, да би се утврдиле оптималне дозе код свих старосних група деце којима је лек намењен.

Педијатријске фармакокинетичке студије спроводе се на болесној деци. Због тога је могућа већа варијабилност између испитаника код болесне деце, него код здравих волонтера али тако добијени подаци боље одражавају будућу клиничку примену лека код деце.

Ако се ради о лековима који показују линеарну фармакокинетичку код одраслих, испитивања фармакокинетике појединачне дозе на деци могу пружити довољно информација за избор оптималне дозе. Ако треба, тај се избор може потврдити повременим узимањем узорака у клиничким испитивањима различитих доза лека. Било каква нелинеарност у ресорпцији, дистрибуцији и елиминацији лека, као и било какве разлике у дужини трајања ефекта између појединачне дозе и поновљених доза лека код одраслих, упућују на потребу за фармакокинетичким испитивањем лека у равнотежном стању (steady state) на деци. Сви ти приступи омогућени су познавањем фармакокинетичких параметра код одраслих. У планирању фармакокинетичких испитивања на деци, често се може показати корисним и познавање путева елиминације лека (ренални или метаболички), као и промене тих процеса зависно од узраста.

За већину лекова препоручене дозе за децу изражавају се у милиграмима по килограму телесне масе (mg/kg) и крећу се све до максималне дозе за

одрасле. Мада је дозирање изражено у mg/m^2 телесне површине далеко повољније, клиничка искуства указују на то да су честе грешке у мерењу висине или дужине (посебно мале деце и одојчади), као и у израчунавању површине тела које полази од тих мерења. Неке лекове је важно доzirати на основу телесне површине (нпр. лекове с малом терапијском ширином, као што су онколошки лекови), али треба предузети додатне мере опреза да би се дозе исправно израчунале.

2.4.1.1. Практична разматрања која омогућавају испитивања фармакокинетице

Волумен крви, који се може узети од испитаника у педијатријској студији, треба да буде што мањи. Он се мора оправдати Протоколом.

Институционални одбор за клиничка испитивања (Независни етички одбор), разматра и одређује највећу количину крви (обично у милилитрима по килограму – ml/kg , односно процентуално у односу на укупан волумен крви) која се може узети ради испитивања. Постоји неколико начина да се узимање крви и број убода у вену сведу на најмању могућу меру:

- Примена осетљивих метода за одређивање садржаја лека и његових метаболита, којима је потребан мањи волумен крви у узорку;
- Укључивање лабораторија са искуством у обради узорака малог волумена крви за фармакокинетичке анализе и лабораторијска испитивања безбедности лека (крвна слика, клиничка биохемија);
- Истовремено сакупљање узорака крви за рутинска клиничка испитивања и за фармакокинетичку анализу, кад год је то могуће;
- Примена сталног катетера и томе слично, да би се осећај неугодности смањио на најмању могућу меру, о чему се говори у одељку 2.6.5;
- Примена популационе фармакокинетице и повременог узорковања, заснованог на теорији оптималног узорковања, да би се број узорака узетих од сваког болесника свео на најмањи могући.

Технике узорковања обухватају:

- Приступ повременог узорковања у коме сваки болесник према унапред утврђеном распореду учествује са два до четири одређивања, до укупне површине испод криве (ПИК) која је популационо одређена;
- Анализу популационе фармакокинетице, применом најоптималнијег распореда узорковања према моделу података за одрасле.

2.4.2. Ефикасност

Принципи за дизајн клиничког испитивања, статистичку обраду и избор контролних група, које су описане у смерницама ICH: E6, E9 и E10, генерално се примењују и за клиничка испитивања ефикасности лека на деци. Неке су појединости међутим специфичне само за педијатријска

испитивања. У одељку 2.4. говори се о екстраполацији резултата испитивања ефикасности са одраслих на децу или екстраполацији резултата испитивања ефикасности са старије деце на млађу. Где су потребна испитивања ефикасности лека на деци, треба развити, валидирати и применити различите параметре мерења за поједине старосне и развојне групе деце. За субјективне симптоме као што је бол, потребни су другачији параметри мерења, који су у складу са старосном групом педијатријских пацијената. Одговор на лек деце оболеле од хроничних болести може бити различит, не само због трајања болести и њених хроничних ефеката него и због степена развоја болесника. Многе болести недоношчади и новорођенчади специфичне су за те групе млађе деце или имају специфичне манифестације, што онемогућава екстраполацију резултата ефикасности са старије деце на млађу и захтева нове методе процене терапијског исхода.

2.4.3. Безбедност лека

Смернице ICH: E2 и E6 које описују извештавање о нежељеним догађајима, примењују се и за испитивања на деци. За извештавање о нежељеним догађајима треба користити нормалне лабораторијске вредности и клиничка мерења која су прилагођена дечијем узрасту. Ненамерно излагање деце леку (случајно прогутан лек и сл.) пружа прилику за добијање додатних података о безбедности и фармакокинетици лека и бољи увид у повезаност нежељеног догађаја са примењеном дозом.

Лекови могу утицати на телесни и ментални развој, а деца се међусобно могу разликовати у испољавању нежељених догађаја. Будући да организми у развоју могу другачије одговорити на примењене лекове од зрелих организама, неки нежељени догађаји и интеракције с другим лековима уочени код деце не морају се јављати и код одраслих. Додатно, због брзине раста и развоја неки нежељени догађаји не морају се јавити акутно, већ у каснијем степену развоја и сазревања. Ради утврђивања евентуалних ефеката лека на сазревање и развој скелета, понашање, когнитивне функције, полне органе и имунолошки систем, могу бити потребна дуготрајна испитивања педијатријских пацијената током третмана или њихово дуготрајно праћење након завршетка третмана.

2.4.4. Постмаркетиншке информације

Приликом добијања дозволе за стављање лека у промет, сазнања о леку обично су ограничена. Стога је посебно важно пратити примену лека на педијатријској популацији, након стављања лека у промет. У неким случајевима је важно спровести дуготрајне follow-up студије да би се утврдили ефекти одређених лекова на раст и развој деце. Постмаркетиншко праћење након стављања лека у промет, односно дуготрајне студије праћења, могу пружити информације о безбедности, односно ефикасности лека код појединих старосних група деце, односно додатна сазнања у вези с применом лека на целокупној дечијој популацији.

2.5. Подела деце према узрасту

Свака подела деце према узрасту донекле је произвољна, али ниже наведена класификација може бити основ за размишљање о плану испитивања на деци. За одлуку како извршити поделу деце према узрасту у испитивању, треба узети у обзир и развојну биологију и фармакологију. Стога је потребан флексибилан приступ, који ће обезбедити да испитивање буде одраз постојећих сазнања из области педијатријске фармакологије. Избор старосне групе деце која ће бити укључена у испитивање зависи од лека који се испитује и мора бити потпуно оправдан.

Ако су путеви елиминације лека добро утврђени и онтогенеза тих путева позната, старосна група деце за фармакокинетичка испитивања може бити изабрана на основу граничног узраста (break point) изнад кога постоје значајне промене елиминације лека. Понекад је прикладније прикупити податке за шири распон узраста деце и проучити утицај узраста на фармакокинетичку лека, као континуиране коваријате. Различити параметри ефикасности лека могу се дефинисати за различите старосне групе, а та подела не мора да одговара следећој класификацији. Расподела популације у више старосних група може непотребно да повећа број деце коју треба укључити у испитивање. Ако се ради о дуготрајним испитивањима, деца могу прелазити из једне старосне доби у другу, а дизајн испитивања и план статистичке анализе морају предвидети промене у броју педијатријских пацијената у одређеној старосној групи.

Предложена је једна од могућих подела на старосне групе. Међутим, у свим групама постоји значајно преклапање у развоју (нпр. физичком, когнитивном, психосоцијалном). Узраст је утврђен на основу навршених дана, месеци или година:

- Новорођенчад рођена пре термина (недоношчад);
- Новорођенчад рођена у термину (0–27 дана, новорођенчад);
- Деца узраста од 28 дана до 23 месеца (дојенчад и мала деца);
- Деца узраста од две до 11 година (предшколска деца: од две до шест година и деца узраста од седам до 11 година);
- Адолесценти (од 12 до 16–18 година, што зависи од земље, нпр. млађи адолесценти: од 12 до 15 година и старији адолесценти: од 16 до 20 година).

2.5.1. Недоношчад

Испитивање лекова на недоношчади отвара посебна питања будући да су и патофизиологија и одговори на лечење јединствени за ту групу. Сложеност испитивања на недоношчади и с тим у вези етичка питања упућују на потребу да се пажљиво изради Протокол испитивања у сарадњи са неонатолозима и неонаталним фармаколозима. Само је у ретким случајевима

могућа екстраполација резултата ефикасности са одраслих (па чак и са старије деце) на недоношчад.

Недоношчад нису уједначена старосна група. Велика је разлика између недоношчета тешког 500 g и рођеног у 25. недељи трудноће и недоношчета тешког 1.500 g и рођеног у 30. недељи трудноће. Такође, разликују се деца са малом порођајном телесном тежином незрела или са застојем у расту. За те болеснике важно је размотрити следеће: (1) гестацијски и постнатални узраст (прилагођен узраст); (2) незрелост реналног и хепатичког механизма елиминације; (3) везивање за протеине плазме и отпуштање из те везе (посебно билирубина); (4) пенетрацију лека у централни нервни систем (ЦНС); (5) стања болести специфична за новорођенчад (нпр. респираторни дистрес синдром, ductus arteriosus, примарна плућна хипертензија); (6) подложности својствене недоношчадима (нпр. склоност ка некротизирајућем ентероколитису, интравентрикуларном крварењу, ретинопатији недоношчади); (7) брзо и неуједначено сазревање свих физиолошких и фармаколошких процеса, што захтева промене у дозирању при хроничној изложености леку и (8) трансдермалну ресорпцију лека и других супстанци. Питања која треба размотрити у вези дизајна испитивања су: (1) разврставање деце према телесној тежини и узрасту (гестацијском и постнаталном); (2) узимање малог волумена крви (недоношче тешко 500 g има само 40 ml крви); (3) мали број педијатријских пацијената у једном месту клиничког испитивања и разлике у збрињавању деце између појединих места клиничког испитивања и (4) потешкоће у процени исхода.

2.5.2. Новорођенчад

Иако су новорођенчад рођена у термину зрелија у развоју од недоношчади, и на њих се примењују претходно разматрани физиолошки и фармаколошки принципи. Код њих, волумен расподеле лека може бити другачији од онога код старије деце због различитог односа телесне течности и масноћа као и због високог односа површине коже и телесне масе. Крвно-мождана баријера још није потпуно зрела, па лекови и ендогене супстанце (нпр. билирубин) могу пенетрирати у ЦНС и деловати токсично. Ресорпција лека након оралне примене мање је предвидљива него код старије деце. Механизми елиминације лека путем јетре и бубрега још нису зрели и пролазе кроз брзе промене; стога у првим недељама живота новорођенчета, треба прилагођавати дозирање лека. Много је примера повећане подложности новорођенчета ка токсичним ефектима лекова, која произилази из ограничене елиминације (нпр. апластична анемија узрокована хлорамфениколом – grey baby syndrome). С друге стране, новорођенчад рођена у термину мање су осетљива на неке нежељене догађаје (нпр. на нефротоксичност аминогликозида) од болесника старијег узраста.

2.5.3. Дојенчад и мала деца

Деци узраста од 28 дана до 23 месеца ЦНС сазрева брзо, развија се имунолошки систем и цело тело расте. Ресорпција лека након оралне

примене тада је поузданија. Наставља се и брзо сазревање механизма елиминације лека путем јетре и бубрега. Рачунајући у mg/kg, многи се лекови код деце узраста једне до две године елиминишу брже него код одраслих. Развојни пут сазревања зависи од специфичности путева елиминације лека. Разлике у сазревању између деце из те старосне групе, често су значајне.

2.5.4. Деца узраста две до 11 година

Већина путева елиминације лека (ренални и хепатички) у том узрасту је зрела, уз елиминацију лека која је често већа него код одраслих. Промене у елиминацији лека могу зависити од сазревања специфичних метаболичких путева.

У Протоколу треба навести специфичне стратегије којима се могу утврдити сви ефекти лека на раст и развој деце тог узраста. У том узрасту постоји неколико прекретница у психомоторном развоју деце, на које могу негативно утицати лекови који делују на ЦНС. Полазак у школу и веће когнитивне и моторичке вештине могу утицати на способност детета да учествује у неким врстама испитивања ефикасности лека. Фактори корисни за мерење ефикасности лека код деце обухватају раст скелета, повећање телесне тежине, похађање школе и успех у школи. Укључивање тих испитаника у студију треба да обезбеди одговарајућу репрезентативност за целокупну старосну групу будући да је важно укључити довољан број млађих пацијената за процену лека. Ретко је у тој старосној групи потребно додатно поделити децу према годинама старости, али се подела може показати сврсисходном на основу разматрања фармакокинетичких параметара, односно параметара ефикасности лека (efficacy endpoint).

Улазак у пубертет врло је неуједначен међу децом и јавља се раније код девојчица, код којих је нормалан већ од њихове 9. године. Пубертет може утицати на деловање ензима који разграђују лекове, па рачунајући у mg/kg, понекад су потребна значајна снижења дозе код неких лекова (нпр. теофилина). У неким случајевима, боље је посебно испитати утицај пубертета на понашање лека упоређивањем резултата пре уласка детета у пубертет и после уласка у пубертет. У другим случајевима, прикладније је пратити развој пубертета према Tanner-овој скали или пратити биолошке показатеље пубертета и проучити њихов евентуални утицај на пубертетске промене.

2.5.5. Адолесценти (од 12 до 18 година)

Адолесценција је период полног сазревања, а лекови могу утицати на деловање полних хормона и спречити развој детета. У неким испитивањима, код испитаника тог узраста оправдано је проверити трудноћу и испитати сексуалне активности и примену оралних контрацептива.

То је и период убрзаног телесног раста и наставка неурокогнитивног развоја. Лекови и болести које успоравају или убрзавају улазак у пубертет,

могу снажно утицати на пубертетски раст, а тиме и на коначну висину болесника. Постепене когнитивне и емоционалне промене могу утицати на исход клиничких испитивања.

На многе болести такође утичу хормонске промене у пубертету (нпр. већа отпорност на инсулин код дијабетес мелитуса, учестало јављање епилептичких напада у периоду менархе, промене у учесталости и интензитету напада мигрене и астме). Хормонске промене могу исто тако утицати и на резултате клиничких испитивања.

Ушавши у ову старосну групу, адолесценти на себе преузимају одговорност за властито здравље и лечење. Непридржавање режима лечења је специфичан проблем, посебно ако лекови (нпр. стероиди) утичу на изглед. Веома је важно проверавати комплијанасу ових испитаника у клиничким испитивањима. Посебну пажњу треба обратити на употребу непрописаних лекова, алкохола и дувана.

Горња граница те старосне групе разликује се од земље до земље. Старији адолесценти (од 16 до 20 година) могу се укључити у испитивања одраслих, премда може бити потешкоћа са комплијансом тих испитаника. Због проблема специфичних за период адолесценције може бити прикладно испитивање на адолесцентима (без обзира на то да ли су укључени у Протокол за одрасле или у засебан Протокол) у местима клиничког испитивања која располажу потребним знањима и искуством у збрињавању ове посебне популације.

2.6. Етичка питања везана за испитивања на деци

Деца су веома осетљива група испитаника. Стога је потребно увести посебне мере заштите њихових права у клиничком испитивању лека и спречити њихово излагање непотребном ризику. Сврха овог одељка је да пружи етичке оквире за спровођење испитивања на деци.

Да би клиничко испитивање лека било корисно за испитанике као и за другу децу, мора бити добро дизајнирано да би се обезбедио квалитет и омогућила интерпретација добијених резултата. Додатно, очекује се и да испитаници имају користи од клиничког испитивања, изузев у посебним околностима које су описане у смерници ICH: Е6, одељак 4.8.14.

2.6.1. Етички одбор установе – независни етички одбор

Улога и надлежност етичког одбора, која је описана у смерници ICH: Е6, кључна је у заштити испитаника. При разматрању Протокола који обухвата дечију популацију, етички одбор мора имати чланове или експерте који располажу знањем из етичких, клиничких и психосоцијалних питања у вези са децом.

2.6.2. Укључивање испитаника у клиничко испитивање лека

Испитаници, односно њихови родитељи или рођаци не смеју ни на који начин бити непримерено навођени на учествовање у испитивању. Накнаде и животни трошкови могу бити у оквиру трошкова педијатријског клиничког испитивања. Накнаде треба да одобри етички одбор.

При спровођењу испитивања лека на деци, треба обухватити демографске представнике земље или региона и болест која се испитује (узорак мора бити репрезентативан), осим тамо где постоје оправдани разлози за њихово ограничено учествовање у испитивању.

2.6.3. Пристанак и сагласност

По правилу, деца законски нису способна да дају својевољни пристанак за учествовање у испитивању. Стога њихово учествовање зависи од одлуке њихових родитеља, односно старатеља који преузимају одговорност за учествовање детета у клиничком испитивању. Родитељ, односно старатељ мора бити потпуно упознат са испитивањем и добијање његовог пристанка мора да буде у складу са законом. Све учеснике треба што боље упознати са испитивањем, користећи језик и појмове који су њима разумљиви. Где је то изводљиво, учесници треба да дају своју сагласност за учествовање у испитивању (старост у којој се даје сагласност треба да одреди етички одбор у складу са законом). Учесници који су ментално зрели треба да потпишу и датирају посебан образац о сагласности или образац изјаве о пристанку. У оба случаја, учесници морају бити упознати са својим правом да одбију да учествују, односно да се повуку из испитивања у било ком тренутку. Треба обратити пажњу на знакове прекомерне патње код болесника који нису у стању да јасно изразе своју патњу. Иако треба поштовати испитаникову одлуку да се повуче из испитивања, у терапијским испитивањима озбиљних и по живот опасних болести могуће су такве околности које, према мишљењу истраживача и родитеља, односно старатеља, могу угрозити добробит детета ако се оно повуче из испитивања. У таквим околностима, даљи пристанак родитеља, односно старатеља довољан је да дете настави учествовање у испитивању. Самостални, односно старији малолетници (узраст је утврђен законом) могу сами дати пристанак.

Податке који се могу прикупити у мање рањивој популацији која је дала пристанак за учествовање у испитивању лека, не треба прикупљати у осетљивим популацијама, односно од болесника који нису у стању да дају и својевољни пристанак. Испитивања на хендикепираној или деци из социјалних установа треба ограничити на оне болести и здравствена стања која су углавном или искључиво повезана са том популацијом, односно на околности у којима се очекује да ће њихова болест или здравствено стање променити фармакокинетичке или фармакодинамске карактеристике лека.

2.6.4. Смањење ризика на најмању могућу меру

Каква год била важност испитивања лека у доказивању или оповргавању његове вредности, оно може повредити испитаника чак и када од

испитивања цела друштвена заједница има користи. Треба предузети све напоре да се то спречи. Пре почетка клиничког испитивања, истраживачи морају имати потпуни увид у све претклиничке и клиничке податке о токсичности лека (наведене у Брошури за истраживача). Да би се ризик у педијатријским клиничким испитивањима свео на минимум, потребно је да особље које их спроводи буде добро обучено и искусно у испитивањима лека на деци, што укључује и препознавање и обраду евентуалних нежељених догађаја за ту популацију.

При дизајнирању педијатријског испитивања треба учинити сваки напор да би се број учесника и поступака свео на најмањи, у складу са добрим дизајном за конкретно испитивање. Треба утврдити механизме за брзо прекидање испитивања, у случају неочекиваних опасности.

2.6.5. Смањење патње испитаника на најмању могућу меру

Учестали инвазивни поступци могу болети и плашити децу. Осећај неугодности може се свести на најмању могућу меру ако испитивање дизајнирају и спроводе истраживачи искусни у лечењу деце.

Протоколи и испитивања морају бити осмишљени и дизајнирани специфично за дечију популацију (а не само прилагођени из Протокола за одрасле) и мора да их одобри етички одбор, као што је описано у одељку 2.6.1.

Практична разматрања која могу обезбедити позитивно искуство испитаника у клиничком испитивању лека и што мањи осећај неугодности укључују:

- Особље са знањем и искуством у раду с децом и потребама деце, укључујући вештине у извођењу педијатријских поступака;
- Физички простор с намештајем, играчкама, дневним активностима и храном, који су прилагођени узрасту;
- Спровођење испитивања у познатом окружењу, као што је болница или клиника у којој испитаници и иначе примају здравствену заштиту;
- Начине за смањење неугодности повезане са извођењем поступака као што су:
 - локална анестезија пре увођења интравенскога катетера,
 - примена сталних катетера, уместо учесталих убода у вену ради узимања узорака крви,
 - истовремено прикупљање посебних узорака крви (предвиђених Протоколом) и рутинских клиничких узорака.

Етички одбор треба да размотри колико је убода у вену прихватљиво за добијање узорака крви предвиђених Протоколом и да се побрине да је особље које спроводи испитивање јасно разумело поступак у случају да стални катетер током времена постане неупотребљив. Мора се поштовати

право испитаника да одбије даље учествовање у процедурама испитивања, изузев у случају описаном у одељку 2.6.3.