

(3) Institucije iz stava (2), tačka b) i c), uplatu sredstava vršit će kvartalno, u jednakim iznosima.

#### Član 3.

Predsjedavajući Koordinacionog odbora posebnim rješenjem određuje visinu i namjenu sredstava iz člana 2. ove Odluke, u skladu sa Programom rada i zaključcima Koordinacionog odbora.

#### Član 4.

Ova Odluka stupa na snagu danom donošenja i objavljuje se u "Službenom glasniku BiH" i službenim glasilima entiteta.

Predsjedavajući

Broj 06-16-1-7/12

Koordinacionog odbora

28. februara 2012. godine

**Milenko Šego**, s. r.

(SI-250/12-G)

## AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA BOSNE I HERCEGOVINE

### 200

Na temelju članka 47. stavak (3) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima Bosne i Hercegovine ("Službeni glasnik BiH", broj 58/08), Stručno vijeće Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, na 13. sjednici održanoj 17.11.2011. godine, na prijedlog ravnatelja Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, donosi

### SMJERNICE

#### DOBRE KLINIČKE PRAKSE U KLINIČKOM ISPITIVANJU

#### UVOD

Dobra klinička praksa (engl. *good clinical practice*, GCP) predstavlja međunarodne etičke i znanstvene standarde kvalitete planiranja, provedbe, praćenja i izvješćivanja o ispitivanjima koja se izvode na ljudima. Postupanje po ovim standardima pruža uvjerenje javnosti da su prava, sigurnost i dobrobit ispitanika zaštićeni i sukladna načelima proisteklim iz Helsinške deklaracije, kao i da su podaci dobiveni kliničkim ispitivanjem vjerodostojni. Cilj ovih Smjernica za Dobru kliničku praksu je osigurati jedinstven standard za Europsku uniju (EU), Japan i Sjedinjene Američke Države kako bi se olakšalo međusobno prihvatanje kliničkih podataka od strane nadležnih organa tih zemalja. Smjernice su izrađene uzimajući u obzir važeća načela dobre kliničke prakse Europske unije, Japana i Sjedinjenih Američkih Država, ali i Australije, Kanade, nordijskih zemalja i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Ove Smjernice treba slijediti pri analizi podataka o kliničkom ispitivanju u tijeku podnošenja zahtjeva nadležnim organima. Načela utvrđena ovim smjericama mogu se primijeniti i u drugim kliničkim ispitivanjima koja mogu utjecati na sigurnost i dobrobit ispitanika.

#### 1. DEFINICIJE

##### 1.1. Nuspojave lijeka

Svaka štetna i nenamjerno izazvana reakcija na lijek koja se može pojaviti pri terapijskoj dozi, odnosno pri primjeni uobičajene doze u profilaktičke, dijagnostičke ili terapijske svrhe, ili za modifikaciju fizioloških funkcija (vidjeti "ICH-ove Smjernice za upravljanje podacima o kliničkoj sigurnosti: Definicije i norme za hitno izvješćivanje). Izraz "reakcija na lijek" znači da je postoji uzročno-posljedična veza između lijeka i neželjenog djelovanja makar kao mogućnost, tj. da se ona ne može isključiti.

##### 1.2. Neželjeni događaj

Svaki nepoželjni medicinski događaj u kliničkom ispitivanju u bolesnika ili ispitanika koji je primio farmaceutski

proizvod i za koji uzročno-posljedična veza s primjenom proizvoda ne mora biti dokazana. Neželjeni događaj predstavlja bilo koji nepovoljni i neželjeni znak (uključujući i odstupanje u laboratorijskim nalazima), simptom ili bolest vremenski povezanu s primjenom (ispitivanog) proizvoda, bez obzira je li on tome uzrok ili nije (vidjeti "ICH"-ove Smjernice za upravljanje podacima o kliničkoj sigurnosti: Definicije i norme za hitno izvješćivanje).

##### 1.3. Izmjene i dopune Protokola

Dokument o izmjenama i dopunama Protokola ili formalno objašnjenje Protokola.

##### 1.4. Važeći zakonski propis(i)

Zakon(i) i propis(i) koji se odnose na provođenje kliničkih ispitivanja lijekova/medicinskih proizvoda.

##### 1.5. Odobrenje (odnosi se na Etičko povjerenstvo)

Positivna odluka Etičkog povjerenstva o kliničkom ispitivanju da se može provoditi u centru ispitivanja sukladno odredbama ovog povjerenstva, ustanove, Dobre kliničke prakse i važećim zakonskim propisima.

##### 1.6. Odit

Sistemska i neovisna provjera aktivnosti i dokumenata kliničkog ispitivanja radi utvrđivanja da li je ispitivanje provedeno, podaci uneseni i analizirani i je li o njima izvještavano sukladno Protokolu, standardnim operativnim postupcima (SOP) sponzora, Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

##### 1.7. Potvrda o izvršenom oditu

Izjava kojom se potvrđuje da je obavljen odit.

##### 1.8. Izvješće o oditu

Pisano izvješće oditora o rezultatima sprovedenog odita.

##### 1.9. Dokumentacija odita

Dokumentacija koja omogućava praćenje tijeka kliničkog ispitivanja.

##### 1.10. Sljepoća/maskiranje kliničkog ispitivanja

Postupak kojim se osigurava da jedna ili više strana koja sudjeluje u kliničkom ispitivanju nema uvid u pripadnost ispitanika terapijskim skupinama. Jednostruko slijepo ispitivanje znači da ispitanik, odnosno ispitanici nemaju uvid u pripadnost terapijskim skupinama, a dvostruko slijepo da uvid u pripadnost terapijskim skupinama nemaju ispitanik, odnosno ispitanici, istraživač, monitor i u nekim slučajevima analitičar podataka.

##### 1.11. Test lista

Tiskani, optički ili elektronički dokument namijenjen bilježenju svih podataka traženih Protokolom kliničkog ispitivanja kojim se sponzor izvješćuje o svakom ispitaniku

##### 1.12. Kliničko ispitivanje

Svako ispitivanje na ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili farmakodinamičkih dejstava ispitivanog proizvoda, i/ili identifikiranju nuspojava i/ili ispitivanju resorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja, s ciljem utvrđivanja sigurnosti i/ili učinkovitosti ispitivanog proizvoda.

##### 1.13. Izvješće o kliničkom ispitivanju

Dokument o potpunom kliničkom ispitivanju bilo koje terapijske, profilaktičke ili dijagnostičke efikasnosti lijeka, u kome su navedeni objedinjeni klinički i statistički značajni podaci, nalazi i analize dobivenih rezultata ispitivanja (vidi "ICH"-ove Smjernice za strukturu i sadržaj izvješća o kliničkom ispitivanju).

##### 1.14. Komparativni proizvod

Ispitivani ili tržišni proizvod (tj. aktivna kontrola), ili placebo s kojim se upoređuje lijek/medicinski proizvod koji se klinički ispituje.

#### 1.15. Poštivanje usvojenog plana kliničkog ispitivanja

Pridržavanje svih zahtjeva vezanih za kliničko ispitivanje Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

#### 1.16. Povjerljivost

Sprječavanje otkrivanja zaštićenih podataka koji su vlasništvo sponzora ili otkrivanje identiteta ispitanika, osim za to ovlaštenim.

#### 1.17. Ugovor

Pisani, datirani i potpisani ugovor između dvije ili više uključenih strana kojim se određuju zaduženja, prenošenje i raspodjela zadataka i obveza, te financijska pitanja ukoliko je potrebno. Ugovor se može zasnivati na Protokolu.

#### 1.18. Koordinacijski komitet

Komitet koji može osnovati sponzor radi usuglašenog provođenja multicentričnog kliničkog ispitivanja.

#### 1.19. Istraživač koordinator

Istraživač odgovoran za koordinaciju istraživača u različitim centrima koji učestvuju u multicentričnom ispitivanju.

1.20. Ugovorna istraživačka organizacija (engl. *Contract Research Organisation, CRO*)

Pravna ili fizička osoba koja sklapa ugovor sa sponzorom kliničkog ispitivanja, na temelju kojeg od sponzora preuzima sva ili dio ovlasti u kliničkom ispitivanju.

#### 1.21. Direktni pristup podacima

Dozvola za pregled, analizu, provjeru i prenošenje svih podataka i izvješća važnih za procjenu kliničkog ispitivanja. Svaka strana koja ima izravan pristup dokumentaciji (npr. domaće ili strane nadležne vlasti, monitori i auditori) obvezna je poduzeti sve razumne mjere predostrožnosti u okviru važećih zakonskih propisa u cilju očuvanja tajnosti identiteta ispitanika i podataka koji su vlasništvo sponzora.

#### 1.22. Dokumentacija kliničkog ispitivanja

Svi podaci u bilo kojem obliku (uključujući pisane, elektroničke, magnetske i optičke zapise i snimke, rendgenske snimke, elektrokardiogram, i dr.) koji opisuju ili bilježe metode i provođenje i/ili rezultate kliničkog ispitivanja, faktore koji na njega utječu, i poduzete mjere.

#### 1.23. Osnovna dokumentacija

Dokumenti koji pojedinačno ili zajedno omogućuju procjenu provođenja kliničkog ispitivanja i kvaliteta dobivenih podataka (vidjeti 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja).

#### 1.24. Dobra klinička praksa

Dobra klinička praksa (engl. *Good Clinical Practice-GCP*) je međunarodni etički i znanstveni sustav kvalitete planiranja, izvođenja, zapisivanja, nadzora i izvješćivanja o kliničkom ispitivanju na ljudima, koji omogućava vjerodostojnost podataka dobivenih prilikom ispitivanja, te zaštitu prava i sigurnosti ispitanika koji je sukladan s Helsinškom deklaracijom o zaštiti prava pacijenata (u daljnjem tekstu: Helsinška deklaracija).

#### 1.25. Neovisni odbor za monitoring podataka

Neovisni odbor za monitoring podataka može osnovati sponzor u cilju provođenja periodične procjene tijeka kliničkog ispitivanja, podataka o sigurnosti i ključnih zaključaka o djelotvornosti, i koji preporučuje sponzoru nastavak, modifikaciju ili prekid kliničkog ispitivanja.

#### 1.26. Nepriistrani svjedok

Osoba neovisna od kliničkog ispitivanja, koja ne može biti podložna utjecajima ljudi uključenih u kliničko ispitivanje, koja je prisutna u postupku davanja informiranog pristanka ukoliko ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne može čitati, te koja čita ispitaniku bilo koju pisanu obavijest za ispitanika.

#### 1.27. Etičko povjerenstvo

Neovisno, savjetodavno tijelo, čija je dužnost da da ocjenu o opravdanosti kliničkog ispitivanja, kao i mogućnosti provedbe kliničkog ispitivanja prema načelima dobre kliničke prakse, a sve to radi osiguranja i zaštite prava, sigurnosti i dobiti ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje.

Pravni status, sastav, djelovanje i zakonski propisi vezani uz Etičko povjerenstvo mogu se razlikovati među zemljama, ali svakako moraju omogućiti Etičkom odboru djelovanje sukladno Dobrom kliničkom praksom, opisanom u ovim smjernicama.

#### 1.28. Informirani pristanak

Postupak kojim ispitanik dobrovoljno potvrđuje svoju spremnost da sudjeluje u određenom kliničkom ispitivanju, nakon što je prethodno upoznat sa svim aspektima kliničkog ispitivanja koji mogu utjecati na donošenje odluke o sudjelovanju. Pristanak obaviještenog ispitanika dokumentira se pomoću pisanog, potpisanog i datiranog obrasca za informirani pristanak pacijenta.

#### 1.29. Inspekcija

Postupak nadležnih vlasti kojim se provodi službeni pregled dokumenata, ustanova, dosjea i svih drugih podataka za koje vlasti smatraju da su povezani s kliničkim ispitivanjem i mogu se naći na mjestu provođenja kliničkog ispitivanja, kod sponzora i/ili ugovorne istraživačke organizacije ili drugim ustanovama koje nadležno organi smatraju pogodnim za procjenu.

#### 1.30. Ustanova (medicinska)

Jedna ili više zdravstvenih ustanova u kojoj se provodi kliničko ispitivanje.

#### 1.31. Institucionalni Etički odbor

Neovisno tijelo sastavljeno od medicinskih, znanstvenih ili neznanstvenih članova čija je odgovornost osiguranje zaštite prava, sigurnosti i dobiti ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje, između ostalog kontrolom, odobravanjem i osiguranjem stalnoga uvida u Protokol kliničkog ispitivanja i njegovih dodataka, kao i metoda za dobivanje i dokumentiranje pristanka ispitanika.

#### 1.32. Izvješće o tijeku kliničkog ispitivanja

Izvješće o rezultatima kliničkog ispitivanja i njihovoj procjeni koji se zasniva na analizi provedenoj za određeni vremenski razdoblje tijekom kliničkog ispitivanja.

#### 1.33. Ispitivani proizvod

Farmaceutski oblik aktivne supstance koja se ispituje ili placebo s kojim se ispitivana tvar uspoređuje, uključujući i proizvod koji ima dozvolu za stavljanje u promet ako se njegova primjena ili način (oblik ili pakiranje) razlikuju od odobrenog, ili ako se primjenjuje za indicaciju koja nije odobrena, ili se koristi za dobivanje novih informacija o odobrenoj primjeni.

#### 1.34. Istraživač

Osoba odgovorna za provođenje kliničkog ispitivanja na mjestu gdje se ono provodi. Ako ispitivanje na nekom mjestu provodi istraživački tim, istraživač koji je odgovoran za provođenje kliničkog ispitivanja jeste glavni istraživač.

#### 1.35. Istraživač/Ustanova

Izraz koji označava "istraživača i/ili ustanovu" koristi se ukoliko to zahtijevaju propisi koji se primjenjuju.

### 1.36. Uputa za istraživača

Skup kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom proizvodu značajnih za njegovo ispitivanje na ljudima (vidjeti 7. Uputa za istraživača).

### 1.37. Zakonski zastupnik

Pojedinac ili pravno ili drugo tijelo ovlašteno važećim zakonima da u ime ispitanika da pristanak za učestvovanje u kliničkom ispitivanju.

### 1.38. Monitoring

Postupak praćenja procesa kliničkog ispitivanja i potvrđivanje da je provođenje, dokumentiranje i izvješćivanje sukladno Protokolu kliničkog ispitivanja, standardnim operativnim postupcima, Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

### 1.39. Izvješće o monitoringu

Pisano izvješće koji monitor podnosi sponzoru nakon svake posjete centru ispitivanja, kao i izvješće o svim novim saznanjima vezanim za ispitivanje sukladno standardnim operativnim postupcima sponzora.

### 1.40. Multicentrično kliničko ispitivanje

Kliničko ispitivanje koje se izvodi sukladno jedinstvenom Protokolu kliničkog ispitivanja u više centara i provodi ga više istraživača, bez obzira da li su centri ispitivanja u istoj ili različitim zemljama.

### 1.41. Pretklinička istraživanja

Biomedicinska istraživanja koja se ne provode na ljudima.

### 1.42. Mišljenje Nezavisnog etičkog povjerenstva

Savjet i/ili preporuka Nezavisnog etičkog povjerenstva.

### 1.43. Izvorni zdravstveni podaci

Vidjeti Izvorni podaci.

### 1.44. Protokol kliničkog ispitivanja

Dokument u kojem su opisani ciljevi, plan, metodologija ispitivanja, način statističke obrade podataka i organizacija ispitivanja. Protokol obično sadrži i uvod i racionalnu osnovu za ispitivanje ili ovo može biti opisano amandmanom protokola.

### 1.45. Izmjene i dodaci Protokolu kliničkog ispitivanja

Opis izmjene Protokola kliničkog ispitivanja u pisanom obliku, odnosno njegovo službeno pojašnjenje.

### 1.46. Obezbjedenje kvaliteta

Sve planirane i sistematske aktivnosti kojima se želi osigurati sukladnost provođenja kliničkog ispitivanja, dokumentiranja rezultata i izvješćivanja s Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

### 1.47. Kontrola kvalitete

Operativne tehnike i aktivnosti u okviru osiguranja kvalitete kojima je cilj potvrditi da su ispunjeni svi zahtjevi kvalitete vezani za ispitivanje.

### 1.48. Randomizacija

Postupak slučajnog odabira (svrstavanja) ispitanika u terapijsku ili kontrolnu grupu, čime se smanjuje pristrasnost istraživača.

### 1.49. Nadležna tijela

Tijela nadležna za donošenje zakonskih propisa. U ovim smjernicama pojam nadležna tijela obuhvata tijela koja imaju regulatornu moć za donošenje zakonskih propisa uključujući pregled podnesene kliničke dokumentacije i provođenje inspekcije (vidjeti 1.29).

### 1.50. Ozbiljan neželjeni događaj ili ozbiljna nuspojava

Bilo koja neželjena medicinska pojava vezana za zdravlje ispitanika koja pri bilo kojoj dozi izaziva:

- smrt,

- neposrednu životnu ugroženost,
- zahtijeva ili produljuje postojeću hospitalizaciju,
- trajnu ili značajnu nesposobnost ili invaliditet,
- kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju.

### 1.51. Izvorni podaci

Izvorni medicinski podaci iz izvornih dokumenata i ovjerene kopije izvornih kliničkih i laboratorijskih nalaza ili drugih rezultata aktivnosti provedenih tijekom kliničkog ispitivanja, koji su potrebni za procjenu rezultata ispitivanja.

Izvorni podaci nalaze se u izvornoj dokumentaciji (kao originali ili ovjerene kopije).

### 1.52. Izvorna dokumentacija

Izvorni dokumenti, podaci i dosijei (npr. povijest bolesti, klinički i administrativni dokumenti, laboratorijski nalazi, dopisi, dnevnici ispitanika ili test liste, evidencije izdavanja lijekova, snimljeni podaci s automatiziranih uređaja, kopije i prijepisi ovjereni poslije provjere vjerodostojnosti, negativni, mikrofilmovi i magnetski zapisi, rendgenski snimci, evidencija iz ljekarne, laboratorije i medicinsko-tehničkih službi uključenih u kliničko ispitivanje).

### 1.53. Sponzor

Pojedinac ili pravna osoba koja je odgovorna za pokretanje, provedbu i/ili financiranje kliničkog ispitivanja.

### 1.54. Sponzor – istraživač

Pojedinac koji pokreće i vodi kliničko ispitivanje, sam ili s drugima, i pod čijim se neposrednim nadzorom ispitivani proizvod propisuje, izdaje, ili ga ispitanik primjenjuje. Ovaj pojam ograničen je na fizičke osobe (tj. ne uključuje pravne osobe kao što su korporacije ili agencije).

U dužnosti sponzora - istraživača spojene su dužnosti sponzora i istraživača

### 1.55. Standardni operativni postupci ("SOPs")

Detaljna pisana uputstva za postizanje ujednačenosti u obavljanju svih postupaka pri izvođenju kliničkog ispitivanja.

### 1.56. Podistraživač

Svaki pojedini član tima za provođenje kliničkog ispitivanja imenovan i nadziran od strane istraživača u centru ispitivanja za obavljanje ključnih aktivnosti u kliničkom ispitivanju i/ili za donošenje odluka vezanih za kliničko ispitivanje (npr. suradnici, specijalizanti, istraživači - suradnici).

### 1.57. Ispitanik

Osoba koja sudjeluje u kliničkom ispitivanju bez obzira da li prima ispitivani proizvod ili sudjeluje radi kontrole primjene lijeka.

### 1.58. Identifikacijska šifra ispitanika

Jedinstvena identifikacijska šifra koju istraživač dodjeljuje svakom ispitaniku radi zaštite identiteta ispitanika, koja se koristi umjesto imena ispitanika kad istraživač izvještava o nuspojavama i/ili drugim podacima vezanim za kliničko ispitivanje.

### 1.59. Centar ispitivanja

Mjesto, odnosno ustanova u kojoj se provode aktivnosti vezane za kliničko ispitivanje.

### 1.60. Neočekivana nuspojava

Reakcija na lijek čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu poznati, odnosno nisu opisani u Uputi za istraživača ili u sažetku karakteristika lijeka, a ne mogu se očekivati na temelju poznatih farmakoloških osobina lijeka.

### 1.61. Vulnerabilni ispitanici

Pojedinci na čiju spremnost da sudjeluju u kliničkom ispitivanju mogu neosnovano utjecati očekivanja, opravdana ili ne, da će im sudjelovanje donijeti određene pogodnosti odnosno da će u suprotnom biti izvrgnuti prijetnjama starijih ili nadređenih osoba u slučaju da odbiju sudjelovanje. Primjeri su pripadnici hijerarhijskih skupina kao što su studenti medicine, farmacije ili stomatologije, bolničko i laboratorijsko osoblje, zaposlenici u farmaceutskoj industriji, pripadnici vojnih i policijskih snaga i zatvorenici. Među navedene ispitanike ubrajaju se i bolesnici s neizlječivim bolestima, štićenici domova za nemoćne, nezaposlene i siromašne osobe, bolesnici u urgentnim stanjima, pripadnici etničkih manjina, beskućnici, nomadi, izbjeglice, malodobnici i osobe nesposobne dati pristanak.

#### 1.62. Sigurnost ispitanika

Fizički i mentalni integritet ispitanika koji učestvuje u kliničkom ispitivanju.

## 2. PRINCIPI DOBRE KLINIČKE PRAKSE U KLINIČKOM ISPITIVANJU

2.1. Klinička ispitivanja trebaju se provoditi sukladno etičkim načelima proisteklim iz Helsinške deklaracije, Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

2.2. Prije početka kliničkog ispitivanja potrebno je procijeniti rizike i smetnje u odnosu na očekivane koristi za ispitanike i društvo. Kliničko ispitivanje treba započeti i provoditi samo ako očekivana korist opravdava rizik.

2.3. Prava, sigurnost i dobrobit ispitanika moraju da budu ispred interesa znanosti i društva.

2.4. Predviđeno kliničko ispitivanje treba da bude podržano odgovarajućim dostupnim pretkliničkim i kliničkim podacima o ispitivanom proizvodu.

2.5. Kliničko ispitivanje treba biti znanstveno utemeljeno, i jasno i detaljno prikazano u Protokolu.

2.6. Kliničko ispitivanje treba sprovoditi poštujući Protokol koji je dobio odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva.

2.7. Medicinska njega i odluke vezane za liječenje ispitanika uvijek treba da budu odgovornost istraživača.

2.8. Sve osobe koje učestvuju u provođenju ispitivanja moraju imati odgovarajuće obrazovanje, stručnost i iskustvo za obavljanje svojih zadataka.

2.9. Prije uključivanja u kliničko ispitivanje svaki ispitanik treba dobrovoljno dati pristanak na sudjelovanje u ispitivanju.

2.10. Sve informacije o kliničkom ispitivanju treba dokumentirati, a dokumentacijom rukovati i čuvati je na način koji omogućava točno izvješćivanje, tumačenje i provjeravanje.

2.11. Podaci koji mogu da otkriju identitet ispitanika treba da se zaštite poštujući načela privatnosti i povjerljivosti sukladno važećim zakonskim propisima.

2.12. Proizvodnja, rukovanje i skladištenje/čuvanje ispitivanih proizvoda moraju biti sukladna s važećom Dobrom proizvođačkom praksom. Treba da se koriste sukladno odobrenom Protokolu.

2.13. Treba utvrditi procedure koje osiguravaju kvalitet svih aspekata kliničkog ispitivanja.

## 3. ETIČKO POVJERENSTVO

### 3.1. Odgovornosti

3.1.1. Etičko povjerenstvo štiti prava, sigurnost i dobrobit svih ispitanika, a posebno osjetljivih pacijenata.

3.1.2. Etičko povjerenstvo treba imati slijedeće dokumente: Protokol kliničkog ispitivanja i njegove izmjene i dodatke, obrasce za informirani pristanak ispitanika i njihove

dopune koje istraživač namjerava koristiti u ispitivanju, postupka za uključivanje ispitanika (npr. oglase), pisane informacije namijenjene ispitanicima, Uputu za istraživača, dostupne podatke o sigurnosti, podatke o plaćanju i naknadama za ispitanike, aktualnu biografiju istraživača i/ili druge dokumente koji svjedoče o njegovim kvalifikacijama i ostalu dokumentaciju na zahtjev Etičkog povjerenstva. Etičko povjerenstvo treba razmotriti i ocijeniti pregledano kliničko ispitivanje u opravdanom vremenskom roku i da u pisanoj formi dostavi svoje mišljenje, jasno identificirajući kliničko ispitivanje, kao i razmotrene dokumente i datume za slijedeće:

- odobrenje/pozitivno mišljenje,
- neophodne modifikacije ispitivanja prije davanja odobrenja/pozitivnog mišljenja,
- odbijanje/negativno mišljenje,
- trajno ili privremeno stavljanje van snage bilo kojeg ranijeg mišljenja.

3.1.3. Etičko povjerenstvo treba razmotriti kvalifikacije istraživača za predloženo ispitivanje na temelju biografije, odnosno druge relevantne dokumentacije koju Etičko povjerenstvo zatraži.

3.1.4. Etičko povjerenstvo treba da provodi kontinuirano praćenje svakog ispitivanja koje je u tijeku, u periodima koji su odgovarajući za procjenu rizika za ispitanike, a najmanje jednom godišnje.

3.1.5. Etičko povjerenstvo ima pravo tražiti da se ispitaniku na uvid pruži više informacija od onih navedenih u stavki 4.8.10. kada po mišljenju Etičkog povjerenstva takve dopunske informacije mogu znatno da doprinesu zaštiti prava, sigurnosti i/ili dobrobiti ispitanika.

3.1.6. Kada treba da se provede neterapijsko kliničko ispitivanje za koje je potreban pristanak zakonskog zastupnika (vidjeti 4.8.12, 4.8.14), Etičko povjerenstvo treba ustanoviti da li su u predloženom Protokolu ispitivanja i/ili drugoj dokumentaciji dovoljno uzeta u obzir etička pitanja i da li zadovoljavaju važeće zakonske propise za takva ispitivanja.

3.1.7. Kada Protokol ispitivanja upućuje na to da nije moguće pravovremeno dobiti pristanak ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika (tj. u hitnim slučajevima, vidjeti 4.8.15), Etičko povjerenstvo treba ustanoviti jesu li u predloženom Protokolu ispitivanja i/ili drugoj dokumentaciji dovoljno uzeta u obzir etička pitanja i da li zadovoljavaju važeće zakonske propise za takva ispitivanja

3.1.8. Etičko povjerenstvo razmatra iznos i način plaćanja naknade troškova ispitanicima kako bi uklonila eventualnu mogućnost prisile ili neprimjerenog utjecaja na ispitanike. Isplata naknade treba raspodijeliti na rate, a ne u cjelokupnom iznosu po završetku ispitanikovog sudjelovanja u ispitivanju.

3.1.9. Etičko povjerenstvo treba osigurati podatke o plaćanju ispitanicima, uključujući način, iznos i raspored isplata, biti definirane u obrascu pisani pristanak ispitanika, kao i u svakoj drugoj pisanoj obavijesti za ispitanike. Treba navesti način isplate u proporcionalnim ratama.

### 3.2. Sastav, zadaće i postupci

3.2.1. Etičko povjerenstvo se treba sastojati od lica koja imaju odgovarajuću kvalifikaciju i iskustvo potrebno za razmatranje i ocjenu znanstvenih, medicinskih i etičkih aspekata predloženog ispitivanja. Preporučuje se da Etičko povjerenstvo ima:

- a) najmanje pet članova;
- b) najmanje jednog člana čija je interesna sfera neznanstvena;

- c) najmanje jednog člana nezavisnog od ustanove, odnosno mjesta gdje se provodi ispitivanje.

Radi sprečavanja sukoba interesa, samo oni članovi Etičkog povjerenstva koji nisu istraživači i neovisni su od sponzora mogu glasovati, odnosno da daju svoje mišljenje o pitanjima vezanim za kliničko ispitivanje. Popis članova Etičkog povjerenstva i njihovih kvalifikacija treba posebno se čuvati i redovito ažurirati.

3.2.2. Etičko povjerenstvo treba obavljati svoju funkciju sukladno pisanim standardnim operativnim postupcima, dokumentirati svoj rad i sastavljati zapisnike sa svojih sastanaka, i treba se pridržavati Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

3.2.3. Etičko povjerenstvo treba donositi odluke na unaprijed najavljenim sastancima, kojima prisustvuje najmanje kvorum, sukladno pisanim operativnim postupcima.

3.2.4. Pravo glasa, odnosno izricanja mišljenja i/ili preporuke treba da imaju samo oni članovi Etičkog povjerenstva koji su učestvovali u razmatranju i raspravi.

3.2.5. Od istraživača se može tražiti da Etičkom povjerenstvu dostavi podatke o bilo kojem aspektu ispitivanja, ali on ne smije sudjelovati u razmatranjima ili donošenju odluka Etičkog povjerenstva.

3.2.6. Etičko povjerenstvo može zatražiti pomoć stručnjaka iz specifičnih područja, koji nisu njegovi članovi.

### 3.3. Procedure

Etičko povjerenstvo treba da definiše, pisano dokumentira i poštuje svoje procedure, koje treba da uključuju:

3.3.1. Određivanje sastava Etičkog povjerenstva (imena i kvalifikacije članova) i zakonodavne forme pod kojim je Etičko povjerenstvo ustanovljeno.

3.3.2. Planiranje sastanaka, njihovo vođenje i obavještanje članova.

3.3.3. Provođenje početnog i kontinuiranog revidiranja ispitivanja.

3.3.4. Određivanje učestalosti revidiranja sukladno potrebom.

3.3.5. Sukladno važećim zakonskim propisima, definiše se provođenje ubrzanog pregleda i davanje odobrenja/pozitivnog mišljenja o manjim izmjenama u tekućim ispitivanjima koji su već dobili prethodno odobrenje/pozitivno mišljenje od Etičkog povjerenstva.

3.3.6. Napomenu da nijedan ispitanik ne može biti uključen u ispitivanje prije nego što ono bude odobreno od strane Etičkog povjerenstva.

3.3.7. Napomenu da nisu dopuštena nikakva odstupanja od Protokola ispitivanja ili njegove izmjene bez prethodnog pisanog odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog povjerenstva, osim kada je nužno odmah ukloniti neposrednu opasnost po ispitanika odnosno kada se izmjene i dopune isključivo odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjenu telefonskog broja monitora) – (vidjeti 4.5.2.).

3.3.8. Napomenu da je istraživač dužan odmah izvijestiti Etičko povjerenstvo o:

- odstupanjima ili izmjenama i dopunama Protokola ispitivanja u cilju uklanjanja neposredne opasnosti po ispitanika (vidjeti 3.3.7., 4.5.2., 4.5.4.);
- izmjenama i dopunama koje povećavaju rizik za ispitanika i/ili značajno utječu na provedbu ispitivanja (vidjeti 4.10.2.);
- svim ozbiljnim i neočekivanim nuspojavama;

- d) novim saznanjima koja mogu nepovoljno utjecati na sigurnost ispitanika ili provođenje ispitivanja.

3.3.9. Osigurava da Etičko povjerenstvo odmah, u pisanom obliku, obavijesti istraživača/ustanovu o:

- svojim odlukama/mišljenjima vezanim za ispitivanje;
- razlozima za donošenje takve odluke/mišljenja;
- postupcima za podnošenje žalbe na odluku/mišljenje.

### 3.4. Dokumentacija

Etičko povjerenstvo treba čuvati svu važnu dokumentaciju (npr. pisane procedure, popis članova s njihovim zanimanjima, zaprimljene dokumente, zapisnike sa sastanaka i korespondenciju) u razdoblju od najmanje tri godine po završetku ispitivanja i da ih stavi na raspolaganje na zahtjev nadležnih tijela.

Istraživači, sponzori ili nadležna tijela mogu od Etičkog povjerenstva tražiti da dostave svoje procedure i popis članova.

## 4. ISTRAŽIVAČ

### 4.1. Kvalifikacije istraživača

4.1.1. Da bi preuzeo dužnosti za pravilno provođenje ispitivanja, istraživač treba biti kvalificiran u smislu obrazovanja, stručnog usavršavanja i iskustva, kvalifikacijama treba zadovoljiti važeće zakonske propise i treba pružiti dokaze o svojim kvalifikacijama kroz ažuriranu biografiju i/ili drugu relevantnu dokumentaciju koju zatraži sponzor, Etičko povjerenstvo i/ili nadležna tijela.

4.1.2. Istraživač mora poznavati pravilnu primjenu ispitivanog proizvoda, kao što je opisano u Protokolu, Uputi za istraživača, informacijama o proizvodu i drugim izvorima informacija dobijenim od sponzora.

4.1.3. Istraživač mora poznavati i pridržavati se Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

4.1.4. Istraživač/ustanova trebaju sponzoru omogućiti monitoring i odit, kao i inspekciju od strane nadležnih organa.

4.1.5. Istraživač treba sastaviti popis odgovarajuće kvalificiranih osoba kojima je dodijelio značajne obveze vezane za ispitivanje.

### 4.2. Odgovarajuće mogućnosti

4.2.1. Istraživač treba dokumentirati (npr. retrospektivnim podacima) potencijal za regrutaciju potrebnog broja odgovarajućih ispitanika u dogovorenom razdoblju.

4.2.2. Istraživač treba imati dovoljno vremena da pravilno provede i završi ispitivanje u okviru dogovorenog vremenskog roka.

4.2.3. Da bi ispitivanje proveo pravilno i sigurno, istraživač treba imati dovoljan broj kvalificiranog osoblja i odgovarajuće uvjete u pogledu prostorijske i opreme.

4.2.4. Istraživač se mora pobrinuti da je osoblje uključeno u ispitivanje u odgovarajućoj mjeri obaviješteno o Protokolu, ispitivanom proizvodu i svojim obvezama i funkcijama vezanim za ispitivanje.

### 4.3. Zdravstvena skrb za ispitanike

4.3.1. Kvalificirani liječnik, odnosno ako je potrebno zubni liječnik, koji je istraživač ili podistraživač u kliničkom ispitivanju, treba biti odgovoran za donošenje svih zdravstvenih odluka vezanih za ispitivanje.

4.3.2. Za vrijeme i nakon učešća ispitanika u ispitivanju, istraživač/ustanova trebaju osigurati odgovarajuću zdravstvenu skrb za ispitanike u slučaju bilo kog neželjenog događaja vezanog za ispitivanje, uključujući klinički značajne laboratorijske nalaze. Ustanovi li istraživač/ustanova da je

ispitanik u međuvremenu obolio od neke bolesti, treba ga informirati o potrebi njegovog liječenja.

4.3.3. Preporuča se da istraživač obavijesti ispitanikove obiteljskog liječnika o njegovom sudjelovanju u ispitivanju, ako ga ispitanik ima i ako se s tim slaže.

4.3.4. Iako ispitanik nije obavezan da objasni razloge svog prijevremenog povlačenja iz ispitivanja, istraživač se treba u razumnoj mjeri potruditi da utvrdi razloge, uz potpuno poštivanje prava ispitanika.

#### 4.4. *Komunikacija s Etičkim povjerenstvom*

4.4.1. Prije početka ispitivanja, istraživač/ustanova treba imati pisano i datirano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva o Protokolu ispitivanja, obrascu za pisani pristanak i njegove dopune, postupku za regrutaciju ispitanika (npr. putem oglasa) i bilo kojoj drugoj pisanoj informaciji namijenjenoj ispitanicima.

4.4.2. Sastavni dio pisanog zahtjeva koji istraživač/ustanova podnosi Etičkom povjerenstvu je i aktualna verzija Upute za istraživača. Dođe li do izmjena i dopuna Upute za istraživača za vrijeme ispitivanja, istraživač/ustanova dužni su Etičkom povjerenstvu dostaviti ažurirane Upute.

4.4.3. Za vrijeme ispitivanja, istraživač/ustanova dužni su Etičkom povjerenstvu dostaviti sva dokumenta koja su podložna promjenama.

#### 4.5. *Usklađenost sa protokolom*

4.5.1. Istraživač/ustanova trebaju provoditi ispitivanje pridržavajući se Protokola ispitivanja odobrenim od strane sponzora, nadležnih tijela i Etičkog povjerenstva. Radi potvrde dogovora istraživač/ustanova i sponzor potpisuju Protokol ili drugi ugovor.

4.5.2. Istraživač ne treba odstupati od Protokola, odnosno mijenjati i dopunjavati ga bez dogovora s sponzorom, kao ni bez prethodnog pisanog odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog povjerenstva, osim kada je neophodno spriječiti neposrednu opasnost po ispitanika, ili kada se promjene isključivo odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjenu telefonskog broja monitora).

4.5.3. Istraživač ili osoba koju istraživač odredi treba dokumentirati i objasniti svako odstupanje od odobrenog Protokola.

4.5.4. Istraživač može odstupati od Protokola odnosno mijenjati ga bez prethodnog odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog povjerenstva isključivo radi uklanjanja neposredne opasnosti po ispitanika. Odstupanja od Protokola, odnosno njegove izmjene i dopune, razlozi za njihovo uvođenje i prijedlog izmjena i dopuna Protokola treba što prije dostaviti:

- a) Etičkom povjerenstvu na procjenu i odobrenje/pozitivno mišljenje,
- b) sponzoru na suglasnost,
- c) nadležnim tijelima.

#### 4.6. *Ispitivani proizvod*

4.6.1. Istraživač/ustanova odgovorni su za evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog proizvoda u centru ispitivanja.

4.6.2. Kada je dozvoljeno, odnosno potrebno, istraživač/ustanova treba sve ili dio obveza vezane za evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog proizvoda u centru ispitivanja prenijeti na ljekarnika odnosno drugu odgovarajuću osobu koja je pod nadzorom istraživača/ustanove.

4.6.3. Istraživač/ustanova i/ili ljekarnik, odnosno druga odgovarajuća osoba postavljena od strane istraživača/ustanove treba uredno evidentirati dostavu proizvoda i njegovo stanje u centru ispitivanja, popis uporabe za svakog ispitanika, te

vraćanje sponzoru ili drugi način uklanjanja neupotrebljenog proizvoda. Zapisi trebaju sadržavati datume, količine, serijske brojeve, rok trajanja (gdje je to prikladno) i jedinstvenu identifikacijsku šifru koja povezuje ispitivani proizvod i ispitanika. Istraživač treba uredno evidentirati jesu li ispitanici primili doze naznačene Protokolom ispitivanja i usuglasiti sve količine ispitivanog proizvoda dobivenog od sponzora.

4.6.4. Ispitivani proizvod treba čuvati sukladno uputama sponzora (vidjeti 5.13.2. i 5.14.3.) i važećim zakonskim propisima.

4.6.5. Istraživač treba osigurati da se ispitivani proizvod upotrebljava isključivo sukladno odobrenom Protokolu ispitivanja.

4.6.6. Istraživač odnosno osoba postavljena od strane istraživača/ustanove treba da objasni pravilnu primjenu ispitivanog proizvoda svakom ispitaniku i da povremeno, u periodima koji su odgovarajući za pojedino kliničko ispitivanje, provjerava pridržava li se svaki ispitanik dobivenih uputa.

#### 4.7. *Postupci randomizacije i dešifriranja*

Istraživač se treba pridržavati postupaka slučajnog odabira (ako su predviđeni za ispitivanje) i treba osigurati da se dešifriranje odvija isključivo sukladno Protokolu. Ako je ispitivanje slijepo, istraživač treba sponzoru hitno dostaviti dokumentaciju i razloge svakog prijevremenog otkrivanja šifre koja povezuje ispitanika i ispitivani proizvod (npr. slučajno ili zbog ozbiljnog neželjenog događaja).

#### 4.8. *Pristanak ispitanika*

4.8.1. U postupku dobijanja i evidentiranja pristanka ispitanika, istraživač se treba pridržavati važećih zakonskih propisa, Dobre kliničke prakse i etičkih načela proisteklih iz Helsinške deklaracije. Prije početka ispitivanja, istraživač treba imati pismeno odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva o obrascu za pisani pristanak i o ostalim pisanim obavijestima namijenjenim ispitanicima.

4.8.2. Obrazac pisanog pristanka ispitanika i sve druge pisane obavijesti namijenjene ispitanicima trebaju se izmijeniti i dopune nakon svake nove informacije koja bi mogla utjecati na pristanak ispitanika. Prije primjene, izmijenjeni i dopunjeni obrazac pristanka ispitanika i ostale pismene obavijesti namijenjene ispitanicima trebaju dobiti odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva. Ispitanik, odnosno njegov zakonski zastupnik, treba biti pravodobno obaviješten o novim informacijama koje bi mogle utjecati na odluku ispitanika da nastavi sudjelovanje u ispitivanju. Podaci o tome čuvaju se u pisanom obliku.

4.8.3. Ni istraživač ni osoblje koje učestvuje u ispitivanju ne smiju prisiliti ili neprimjerno utjecati na ispitanika da sudjeluje, odnosno nastavi sudjelovati u ispitivanju.

4.8.4. Nijedna od usmenih i pisanih informacija vezanih za ispitivanje, uključujući obrazac pristanka ispitanika, ne treba da bude pisan jezikom koji bi ispitaniku odnosno njegovom zakonskom zastupniku uskratilo bilo koje zakonsko pravo, ili kojim bi istraživač, ustanova, sponzor ili njegov zastupnik bili oslobođeni odgovornosti za nemar.

4.8.5. Istraživač ili osoba koju odredi istraživač treba informirati ispitanika odnosno njegovog zakonskog zastupnika ako ispitanik nije kompetentan dati pristanak, o svim aspektima ispitivanja, uključujući i pisane obavijesti za koje je dobiveno odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva.

4.8.6. Jezik koji se koristio usmenim i pisanim obavijestima o ispitivanju, uključujući obrazac pristanka ispitanika, ne treba sadržavati stručnu terminologiju, već treba

biti razumljiv ispitaniku odnosno njegovom zakonskom zastupniku i nepristranom svjedoku.

4.8.7. Prije dobivanja pristanka, istraživač ili osoba koju imenuje istraživač treba osigurati ispitaniku odnosno njegovom zakonskom zastupniku dovoljno vremena i mogućnosti da sazna pojedinosti o ispitivanju kako bi odlučio želi li sudjelovati u njemu ili ne. Na sva pitanja vezana za ispitivanje treba da se daju odgovori sve dok ispitanik odnosno njegov zakonski zastupnik ne budu zadovoljni njima.

4.8.8. Prije uključivanja ispitanika u ispitivanje, obrazac za pisani pristanak treba biti potpisan i datiran od strane ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika, koji također potpisuje osoba koja je vodila razgovor s ispitanikom/zakonskim zastupnikom.

4.8.9. Ako ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne mogu čitati, tijekom čitavog razgovora mora biti prisutan nepristrani svjedok. Nakon što ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku bude pročitana obrazac za pisani pristanak i ostale pisane obavijesti namijenjene ispitanicima, i nakon što ispitanik ili njegov zakonski zastupnik usmeno pristanu na ispitanikovo sudjelovanje u ispitivanju, ispitanik osobno potpisuje i datira obrazac za pisani pristanak, ukoliko je za to sposoban, a također i nepristrani svjedok. Potpisivanjem obrasca za pisani pristanak, svjedok potvrđuje da su podaci u obrascu i drugi podaci točno objašnjeni ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku, da su jasni i da je, prema njegovoj procjeni, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik dobro razumio i dobrovoljno dao pristanak.

4.8.10. Razgovor u svrhu dobivanja pristanka, obrazac pristanka i druge pisane obavijesti namijenjene ispitanicima treba da sadrže sljedeća objašnjenja:

- a) da je kliničko ispitivanje istraživačke naravi;
- b) cilj ispitivanja;
- c) ispitivanu terapiju i mogućnost slučajnog uključivanja u jednu od terapijskih skupina;
- d) postupke predviđene u ispitivanju, uključujući invazivne postupke;
- e) dužnosti ispitanika;
- f) eksperimentalne aspekte ispitivanja;
- g) predvidljive rizike i neugodnosti za ispitanika odnosno embrion, fetus ili dojenče;
- h) koristi koje se mogu očekivati. Kada se ne očekuje nikakva klinička korist za ispitanika, on na to mora biti upozoren;
- i) alternativne terapijske postupke, odnosno mogućnosti liječenja koji su ispitaniku na raspolaganju i njihove potencijalne rizike i koristi;
- j) nadoknadu i/ili liječenje koje je osigurano ispitaniku u slučaju ozljeda izazvanih ispitivanjem;
- k) predviđeni raspored isplata rata eventualnih nadoknada ispitanicima za sudjelovanje u ispitivanju;
- l) eventualne predviđene druge troškove za ispitanika zbog sudjelovanja u ispitivanju;
- m) da je ispitanikovo učestvovanje u ispitivanju dobrovoljno i da ispitanik može u svakom trenutku napustiti odnosno prekinuti ispitivanje, a da pritom ne trpi bilo kakve posljedice zbog svoje odluke;
- n) da će monitor, oditor, Etičko povjerenstvo i nadležna tijela imati izravan pristup izvornim zdravstvenim podacima ispitanika zbog provjere postupaka, odnosno dobivenih podataka u kliničkom ispitivanju, uz punu zaštitu tajnosti identiteta

ispitanika u okvirima važećih zakona i propisa, kao i to da ispitanik ili njegov zakonski zastupnik potpisivanjem informiranog pristanka dozvoljava takav pristup podacima;

- o) da će osobni podaci ispitanika biti povjerljivi i da, u okvirima važećih zakona i/ili propisa, neće biti dostupni javnosti. Budu li objavljeni rezultati ispitivanja, identitet ispitanika ostat će u tajnosti;
- p) da će ispitanik ili njegov zakonski zastupnik biti pravovremeno obaviješteni o novim spoznajama koje bi mogle utjecati na odluku ispitanika da nastavi sudjelovanje u ispitivanju;
- r) podatke o kontakt osobi za informacije vezane za ispitivanje i prava ispitanika, kao i o kontakt osobi za eventualnu povredu proizišlu iz sudjelovanja u ispitivanju;
- s) predvidljive okolnosti i/ili razloge zbog kojih se ispitanikovo sudjelovanje u ispitivanju može okončati;
- t) očekivano trajanje ispitanikovog sudjelovanja u ispitivanju;
- u) okvirni broj ispitanika predviđenih za ispitivanje.

4.8.11. Prije uključivanja u ispitivanje, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik trebaju primiti primjerak potpisanog i datiranog obrasca za pisani pristanak, kao i druge pisane obavijesti namijenjene ispitanicima. Za vrijeme učestvovanja u ispitivanju, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik trebaju primiti potpisane i datirane primjerke ažuriranog obrasca za pristanak, kao i primjerke izmjena i dopuna obavijesti namijenjenih ispitanicima.

4.8.12. Kada kliničko ispitivanje (bez obzira očekuje li se terapijsko djelovanje ili ne) uključuje ispitanike za čije je sudjelovanje potreban pristanak zakonskog zastupnika (npr. maloljetnike ili bolesnike s izraženom demencijom), takve ispitanike treba upoznati s ispitivanjem sukladno njihovom sposobnošću razumijevanja i od onih koji su to u stanju, dobiti potpisan i datiran pisani obrazac za pristanak.

4.8.13. Osim opisanog pod 4.8.14., neterapijsko ispitivanje (tj. ispitivanje u kojem se ne očekuje izravna klinička korist za ispitanika) treba provoditi na ispitanicima koji osobno daju pristanak i koji potpišu i datiraju obrazac za pristanak.

4.8.14. Neterapijsko ispitivanje može se provoditi i na ispitanicima uz osiguranu suglasnost njihovih zakonskih zastupnika, ukoliko su ispunjeni sljedeći uvjeti:

- a) ispitivanje ne može da se izvodi na ispitanicima koji mogu osobno dati pristanak;
- b) predvidljivi rizici za ispitanike su mali;
- c) negativan utjecaj na dobrobit ispitanika je minimalan i nizak;
- d) ispitivanje nije zabranjeno zakonom;
- e) izričito je traženo i dobiveno odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva o uključivanju ovih ispitanika.

Uz opravdane iznimke, ova se ispitivanja trebaju provoditi kod bolesnika za čiju bolest ili stanje je ispitivani proizvod namijenjen. Ispitanike treba pažljivo pratiti i isključiti ih iz ispitivanja, ukoliko nesumnjivo postoji nelagodnost uzrokovana ispitivanjem.

4.8.15. U hitnim slučajevima gdje nije moguće dobiti prethodnu suglasnost ispitanika, treba je zatražiti od ispitanikovog zakonskog zastupnika. Kada nije moguće dobiti

prethodni pristanak ispitanika, a njegov zakonski zastupnik nije dostupan, uključivanje ispitanika zahtijeva mjere opisane u Protokolu, uz odobrenje Etičkog povjerenstva, u cilju zaštite prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika i uz poštivanje važećih zakonskih propisa. Ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika treba što prije obavijestiti o ispitivanju i zatražiti njihovu suglasnost za nastavljavanje ispitivanja ili drugi odgovarajući pristanak (vidjeti 4.8.10.)

#### 4.9. Vođenje evidencije i izvješćivanje

4.9.1. Istraživač treba da osigura točnost, kompletnost, čitljivost i ažurnost podataka prijavljenih sponzoru u test listama i ostalim potrebnim izvješćima.

4.9.2. Podaci navedeni u test listama ispitanika koji su preuzeti iz izvorne dokumentacije treba da su sukladna s izvornom dokumentacijom, a eventualne razlike treba objasniti.

4.9.3. Svaka promjena ili korekcija test liste trebaju biti datirani, parafirani i (gdje je potrebno) objašnjeni i ne treba obrisati ili prekriti izvorni podatak (tj. treba omogućiti sljedivost izmjena i korekcija). Ovo se odnosi i na promjene i korekcije u pisanim i elektroničkim dokumentima (vidjeti 5.18.4.). Sponzor je dužan dati upute istraživaču i/ili njegovim imenovanim suradnicima za unošenje ovih ispravaka. Sponzor treba imati pisane postupke kojima osigurava da promjene ili ispravke test lista napravljene od strane imenovanog zastupnika sponzora budu dokumentirane, parafirane i podržane od strane istraživača. Istraživač treba čuvati evidenciju svih promjena i korekcija.

4.9.4. Istraživač/ustanova trebaju čuvati dokumentaciju o ispitivanju kao što je navedeno u poglavlju Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja (vidjeti 8.), kao i sa važećim zakonskim propisima. Istraživač/ustanova trebaju poduzeti mjere kojima se sprječava slučajno ili prijevremeno uništenje ovih dokumenata.

4.9.5. Osnovne dokumente treba čuvati najmanje dvije godine nakon posljednjeg dobivanja odobrenja zahtjeva za stavljanje lijeka u promet u zemljama "ICH" regiona, kao i sve dok postoje neriješeni ili razmatrani zahtjevi za dobijanje dozvole u zemljama "ICH" regiona, ili najmanje dvije godine nakon službenog prestanka kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda. Ovi se dokumenti trebaju čuvati i duže vremensko razdoblje ukoliko tako zahtijevaju važeći zakonski propisi ili sporazum sa sponzorom. Sponzor je dužan obavijestiti istraživača/ustanovu o tome kada više nije potrebno čuvati ovu dokumentaciju (vidjeti 5.5.12.).

4.9.6. Financijske aspekte ispitivanja treba dokumentirati ugovorom između sponzora i istraživača/ustanove.

4.9.7. Na zahtjev monitora, oditora, Etičkog povjerenstva ili nadležnih tijela istraživač/ustanova dužni su omogućiti direktan pristup svim dokumentima vezanim za ispitivanje.

#### 4.10. Izvješća o tijeku ispitivanja

4.10.1. Istraživač treba podnijeti pisani sažetak o statusu ispitivanja Etičkom povjerenstvu, jednom godišnje ili češće, na zahtjev Etičkog povjerenstva.

4.10.2. Istraživač treba hitno dostaviti pisano izvješće sponzoru, Etičkom povjerenstvu (vidjeti 3.3.8.) i, gdje je potrebno, zdravstvenoj ustanovi, o promjenama koje značajno utječu na provedbu ispitivanja i/ili povećavaju rizik za ispitanike.

#### 4.11. Izvješćivanje o sigurnosti

4.11.1. Svi ozbiljni neželjeni događaji u kliničkom ispitivanju treba odmah da se prijave sponzoru, osim onih za koje je u Protokolu ili drugom dokumentu (npr. Uputa za

istraživača) navedeno da ih ne treba odmah prijaviti. Odmah nakon prijave treba napisati detaljno izvješće o događaju. To izvješće umjesto imena, jedinstvenog matičnog broja i/ili adrese ispitanika treba identificirati ispitanika preventivno originalnom brojnomošifrom dodijeljenom ispitaniku. Istraživač se također treba pridržavati važećih zakonskih propisa koji se odnose na izvješćivanje nadležnih tijela i Etičkog povjerenstva o neočekivanim ozbiljnim nuspojavama lijeka.

4.11.2. Neželjeni događaji i/ili neuobičajeni laboratorijski nalazi koji su Protokolom utvrđeni kao kritični za procjenu sigurnosti treba prijaviti sponzoru sukladno utvrđenim pravilima izvješćivanja i u vremenskom razdoblju koje je sponzor odredio u Protokolu.

4.11.3. Kod prijave smrtnog slučaja, istraživač treba osigurati sponzoru i Etičkom povjerenstvu sve tražene dodatne informacije (npr. nalaze obdukcije i konačno medicinsko izvješće).

#### 4.12. Prijevremeni završetak ili odlaganje kliničkog ispitivanja

Ako se iz bilo kojeg razloga ispitivanje prijevremeno završi ili odgodi, istraživač/ustanova o tome odmah treba obavijestiti ispitanike, osigurati njihovo odgovarajuće liječenje i praćenje, i obavijestiti nadležna tijela sukladno važećim zakonskim propisima. Osim toga:

4.12.1. Ako istraživač završi ili odgodi ispitivanje bez prethodne suglasnosti sponzora, dužan je o tome obavijestiti ustanovu, a istraživač/ustanova treba odmah obavijestiti sponzora i Etičko povjerenstvo i dostaviti im detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odgodi.

4.12.2. Ako sponzor prekine ili odgodi ispitivanje (vidjeti 5.21.), Istraživač o tome treba odmah obavijestiti ustanovu, a istraživač/ustanova treba odmah obavijestiti Etičko povjerenstvo i dostaviti im detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odgodi.

4.12.3. Ako Etičko povjerenstvo povuče svoje odobrenje/pozitivno mišljenje o ispitivanju (vidjeti 3.1.2. i 3.3.9.), Istraživač je o tome dužan obavijestiti ustanovu, a istraživač/ustanova treba odmah obavijestiti sponzora i dostaviti im detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odgodi.

#### 4.13. Završno izvješće istraživača

Po završetku ispitivanja, istraživač treba obavijestiti ustanovu da je ispitivanje završeno, istraživač/ustanova treba dostaviti Etičkom povjerenstvu sažetak rezultata ispitivanja, a nadležnim tijelima sva potrebna izvješća.

### 5. SPONZOR

#### 5.1. Osiguranje i kontrola kvalitete

5.1.1. Sponzor je odgovoran za uvođenje i osiguranje kvaliteta i sustava kontrole kvaliteta putem standardnih operativnih postupaka, kako bi se osiguralo da provođenje kliničkog ispitivanja, dobivanje podataka, dokumentiranje i izvješćivanje budu sukladna Protokolu, Dobroj kliničkoj praksi i važećim zakonskim propisima.

5.1.2. Sponzor je odgovoran za sklapanje ugovora sa svim uključenih stranama da bi osigurao izravan pristup (vidjeti 1.21.) svim centrima ispitivanja, izvornim podacima/dokumentima i izvješćima, u cilju monitoringa i odita od strane sponzora i domaće ili strane inspekcije.

5.1.3. Kontrolu kvaliteta treba sprovoditi na svim razinama rukovanja podacima, u cilju osiguranja njihove pouzdanosti i pravilne obrade.

5.1.4. Ugovori sklopljeni između sponzora i istraživača/ustanove i drugih strana uključenih u kliničko



ispitivanje trebaju biti u pisanom obliku kao sastavni dio Protokola ili kao poseban ugovor.

#### 5.2. Ugovorna istraživačka organizacija

5.2.1. Sve svoje obveze i funkcije ili njihov dio sponzor može prenijeti na ugovornu istraživačku organizaciju, ali krajnju odgovornost za kvalitetu i integritet rezultata ispitivanja uvijek snosi sponzor. Ugovorna istraživačka organizacija treba da ispunjava uvjete osiguranja i kontrole kvalitete.

5.2.2. Bilo koja obveza i funkcija u vezi s ispitivanjem, koja je prenijeta i prihvaćena od strane ugovorne istraživačke organizacije, treba biti navedena u pisanom obliku.

5.2.3. Bilo koju obvezu i dužnost u vezi s ispitivanjem, koja nije posebno prenesena i prihvaćena od ugovorne istraživačke organizacije, zadržava sponzor.

5.2.4. Sve što se u ovim smjernicama odnosi na sponzora vrijedi i za ugovornu istraživačku organizaciju u onoj mjeri u kojoj je ugovorna istraživačka organizacija preuzela obveze i funkcije od sponzora u vezi sa provođenjem kliničkog ispitivanja.

#### 5.3. Stručno liječničko mišljenje

Treba odrediti zdravstvene stručnjake sa odgovarajućim kvalifikacijama koje će uvijek biti lako dostupni radi pojašnjenja medicinskih pitanja i rješavanja problema u vezi sa ispitivanjem. Ako je neophodno, sponzor u tu svrhu može imenovati i vanjske konsultante.

#### 5.4. Plan ispitivanja

5.4.1. Sponzor treba, sukladno potrebama, angažirati kvalificirane osobe (npr. biostatističare, kliničku farmakologiju i liječnike) u svim fazama ispitivanja, od izrade Protokola i test lista, preko planiranja analize, do analiziranja i pripremanja privremenih i završnih izvješća kliničkog ispitivanja.

5.4.2. Pojašnjenja u vezi s Protokolom i izmjena i dopuna Protokola nalaze se u poglavlju 6., "ICH"-ovim Smjernicama za strukturu i sadržaj izvješća o kliničkom ispitivanju i drugim "ICH"-ovim uputama vezanim za planiranje ispitivanja, izradu Protokola i provođenje ispitivanja.

#### 5.5. Upravljanje ispitivanjem, rukovanje podacima i vođenje evidencije

5.5.2. Sponzor može postaviti neovisne komisije za praćenje podataka radi povremene procjene napretka kliničkog ispitivanja, uključujući podatke o sigurnosti i kritične zaključke o učinkovitosti lijeka, te radi preporuke sponzoru da li da nastavi, modificira ili prekine ispitivanje. Neovisna komisija treba imati pisane standardne operativne postupke i čuvati pisane izvješća o svim svojim sastancima.

5.5.3. Kada se u ispitivanju koristi elektronsko upravljanje podacima, odnosno daljinski elektronički sustav, sponzor treba da:

- a) osigura i dokumentira usaglašenost elektroničkog sustava obrade podataka sa zahtjevima sponzora za kompletnost, točnost, pouzdanost i dosljednost obrade, tj. provjeru;
- b) očuva standardne operativne postupke za korištenje ovih sustava;
- c) osigura sustav koji omogućava izmjenu podataka na način da je svaka izmjena evidentirana i da nema mogućnosti brisanja unesenih podataka (tj. održavanje preglednosti podataka ispitivanja);
- d) osigura sustav sigurnosti kojim se sprječava neovlašteni pristup podacima;
- e) održava listu osoba koje su ovlaštene da vrše promjenu podataka (vidjeti 4.1.5. i 4.9.3.);

- f) održava odgovarajuću zaštitu podataka;
- g) sačuva sljepoću (maskiranje) ukoliko postoji (npr. pri unosu i obradi podataka).

5.5.4. Ukoliko dođe do transformacije podataka za vrijeme njihove obrade, uvijek treba ostaviti mogućnost usporedbe izvornih podataka s transformisanim podacima.

5.5.5. Sponzor treba koristiti nedvosmisleni šifru za identifikaciju ispitanika (vidjeti 1.58.) koja omogućuje identifikaciju svih prijavljenih podataka za svakog ispitanika.

5.5.6. Sponzor ili drugi vlasnici podataka treba da čuvaju sve svoje osnovne dokumente koji se tiču sponzora u vezi s ispitivanjem (vidjeti 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja).

5.5.7. Te dokumente sponzor treba čuvati sukladno važećim zakonskim propisima zemalja u kojima je proizvod odobren za stavljanje u promet i/ili u zemljama u kojima namjerava podnijeti zahtjev za njegovo odobrenje.

5.5.8. Ako sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog proizvoda (tj. za neku ili sve indikacije, način primjene ili dozni oblik) treba čuvati sve svoje osnovne dokumente najmanje dvije godine od službenog prekida ispitivanja ili sukladno važećim zakonskim propisima.

5.5.9. Ako sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog proizvoda treba obavijestiti sve istraživače/ustanove i sve nadležne organe.

5.5.10. Bilo koji prijenos vlasništva podataka treba prijaviti odgovarajućim organima, sukladno važećim zakonskim propisima.

5.5.11. Osnovne dokumente sponzor treba čuvati najmanje dvije godine nakon posljednjeg odobrenja zahtjeva za stavljanje lijeka u promet u zemljama "ICH" regije, odnosno sve dok je u postupku zahtjev da se u tim zemljama lijek pusti u promet, odnosno najmanje dvije godine od službenog prekida ispitivanja. Ovi dokumenti trebaju se čuvati u duljem vremenskom razdoblju ukoliko to zahtijevaju važeći zakonski propisi ili potrebe sponzora.

5.5.12. Sponzor treba u pisanom obliku obavijestiti istraživača/ustanovu o potrebi daljnjeg čuvanja podataka vezanih za ispitivanje, kao i o prestanku potrebe za njihovim čuvanjem.

#### 5.6. Izbor istraživača

5.6.1. Sponzor je odgovoran za izbor istraživača/ustanove. Za pravilno provođenje ispitivanja za koje je izabran, svaki istraživač treba biti kvalificiran svojim znanjem i iskustvom i treba raspolagati odgovarajućim mogućnostima (vidjeti 4.1., 4.2.). Sponzor je odgovoran za formiranje povjerenstva za koordinaciju ispitivanja i/ili izbor istraživača-koordinatora koji su potrebni za organizaciju multicentričnih ispitivanja.

5.6.2. Prije sklapanja ugovora o provođenju ispitivanja s istraživačem/ustanovom, sponzor treba istraživaču/ustanovi dostaviti Protokol, ažuriranu Uputu za istraživača i treba mu omogućiti dovoljno vremena da prouči Protokol i dostavljenu dokumentaciju.

5.6.3. Istraživač/ustanova treba da se obavežu sponzoru da će:

- a) ispitivanje provoditi sukladno Dobrom kliničkom praksom, važećim zakonskim propisima (vidjeti 4.1.3.) i Protokolom ispitivanja odobrenim od strane sponzora i Etičkog povjerenstva (vidjeti 4.5.1.);
- b) poštovati sve postupke za pohranu podataka i izvješćivanje;

- c) omogućiti monitoring, odit i inspekciju (vidjeti 4.1.4.);
- d) čuvati sve temeljne dokumente u vezi s ispitivanjem dok od sponzora ne dobije obavijest da više ne postoji potreba za njihovim čuvanjem (vidjeti 4.9.4. i 5.5.12.).

U znak potvrde dogovora istraživač/ustanova i sponzor potpisuju Protokol ili alternativni dokument.

#### 5.7. Podjela nadležnosti

Prije početka ispitivanja, sponzor treba definirati, utvrditi i podijeliti sve obveze i dužnosti vezane za ispitivanje.

#### 5.8. Nadoknade ispitanicima i istraživačima

5.8.1. Sponzor treba istraživača/ustanovu (zakonski i materijalno) osigurati od tužbi proizašlih iz ispitivanja odnosno pružiti odštetu, izuzev kada se radi o tužbi za nesavjesnost i/ili nehat.

5.8.2. Sponzor u svojim odredbama i postupcima treba utvrditi visinu troškova liječenja ispitanika u slučaju ozljede proizišle iz njegova sudjelovanja u ispitivanju sukladno važećim zakonskim propisima.

5.8.3. Postupak i način pružanja odštete ispitaniku treba biti sukladno važećim zakonskim propisima.

#### 5.9. Financiranje

Financijske aspekte ispitivanja treba dokumentirati ugovorom između sponzora i istraživača/ ustanove.

#### 5.10. Obavješćavanje/podnošenje zahtjeva nadležnim tijelima

Prije početka kliničkog ispitivanja, sponzor (odnosno sponzor i istraživač, ako je tako propisano važećim zakonskim propisima) treba odgovarajućim tijelima podnijeti potrebne zahtjeve za početak ispitivanja na procjenu, prihvaćanje i/ili odobrenje (sukladno važećim zakonskim propisima). Svaka prijava/zahjev treba biti datirana i sadržavati dovoljno podataka za identifikaciju Protokola.

#### 5.11. Odluka Etičkog povjerenstva

5.11.1. Sponzor od istraživača/ustanove treba dobiti:

- a) naziv i adresu Etičkog povjerenstva ustanove;
- b) izjavu Etičkog povjerenstva da su njegov sastav i rad sukladni Dobraj kliničkoj praksi i važećim zakonima i propisima;
- c) dokumentirano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva i, ukoliko sponzor zatraži, kopiju aktualnog Protokola, obrasca za pisani pristanak ispitanika, i sve druge pisane obavijesti namijenjene ispitanicima, postupak njihovog regrutiranja, kao i dokumentaciju koja se odnosi na nadoknade ispitanicima i ostale dokumente koje je zatražilo Etičko povjerenstvo.

5.11.2. Ako Etičko povjerenstvo svoje odobrenje/pozitivno mišljenje uvjetuje izmjenom bilo kojeg aspekta ispitivanja kao što su izmjene i dopune Protokola, obrasca za pisani pristanak ispitanika, ostalih pisanih obavijesti i/ili ostalih postupaka namijenjenih ispitanicima, sponzor od istraživača/ustanove mora dobiti primjerak dokumenta s izmjenama i datum odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog povjerenstvo.

5.11.3. Sponzor od istraživača/ustanove treba dobiti dokumentaciju i datume ponovnih odobrenja, odnosno ponovne procjene s pozitivnom odlukom Etičkog povjerenstva, kao i povlačenja ili odlaganja odobrenja/pozitivnog mišljenja.

#### 5.12. Podaci o ispitivanom proizvodu

5.12.1. Prilikom planiranja ispitivanja, sponzor treba osigurati dovoljno podataka o sigurnosti i učinkovitosti lijeka iz prekliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koji opravdavaju izloženosti ljudi načinu primjene, doziranju, duljini ispitivanja i odgovarajuću populaciju planiranu za ispitivanje.

5.12.2. Kada dođe do značajnih novih informacija, sponzor treba ažurirati Upute za istraživača (vidjeti 7.)

#### 5.13. Proizvodnja, pakiranje i označavanje i šifriranje ispitivanog proizvoda

5.13.1. Sponzor treba osigurati da je ispitivani proizvod (uključujući po potrebi i komparativni lijek i placebo) obilježen sukladno stadiju njegovog razvoja, da je proizveden sukladno Dobraj proizvođačkoj praksi, i da je šifriran i označen na način koji štiti slijepi postupak, ukoliko postoji. Osim toga, označavanje treba biti sukladno važećim zakonskim propisima.

5.13.2. Sponzor treba navesti odgovarajuće uvjete čuvanja lijeka kao što su temperatura, zaštita od utjecaja svjetlosti, vrijeme čuvanja, po potrebi postupke rekonstitucije lijeka i sredstva za infuziju, ukoliko je planirano. Sponzor treba o ovome obavijestiti sve uključene strane (tj. monitore, istraživače, ljekarnike, voditelje skladišta).

5.13.3. Pakiranje ispitivanog proizvoda treba biti takvo da spriječi njegovu kontaminaciju i neprihvatljiv stupanj oštećenja tijekom transporta i skladištenja.

5.13.4. U slijepim ispitivanjima, sustav šifriranja ispitivanog proizvoda treba sadržavati i mehanizam koji omogućuje brzu identifikaciju lijeka u hitnim slučajevima, ali koji onemogućava da se sljepoća prekine neprimjećeno.

5.13.5. Ukoliko se izvrše značajne izmjene u formulaciji ispitivanog ili komparativnog proizvoda tijekom kliničkog razvoja, rezultati bilo koje dodatne studije formulisanog lijeka (npr. stabilnost, stupanj raspoloživosti, bioraspoloživost) trebaju biti dostupni prije uporabe nove formulacije u kliničkom ispitivanju, radi procjene da li će takve izmjene značajno promijeniti farmakokinetički profil proizvoda.

#### 5.14. Dostavljanje i rukovanje ispitivanim proizvodom

5.14.1. Sponzor je odgovoran za dostavljanje ispitivanog proizvoda istraživaču/ustanovi.

5.14.2. Sponzor ne treba dostaviti istraživaču/ustanovi ispitivani proizvod dok ne dobije svu potrebnu dokumentaciju (npr. odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva i nadležnih tijela).

5.14.3. Sponzor treba osigurati da pisani postupci sadrže upute kojih se istraživač/ustanova trebaju pridržavati tokom ispitivanja, za rukovanje i čuvanje ispitivanog proizvoda i pripadajuću dokumentaciju. Ove instrukcije trebaju obuhvatiti pravilan i siguran prijem, rukovanje, čuvanje i izdavanje ispitivanog proizvoda, preuzimanje neupotrebljenog ispitivanog proizvoda od ispitanika i njegov povrat sponzoru (odnosno, drugi način uklanjanja neupotrijebljenog proizvoda ukoliko to sponzor odobri, a sukladno važećim zakonskim propisima).

5.14.4. Sponzor treba da:

- a) osigura pravovremeno dostavljanje ispitivanog proizvoda istraživaču;
- b) čuva evidenciju o prijevozu, prijemu, raspolaganju, povratu i uništavanju ispitivanog proizvoda (vidjeti 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja);
- c) osigura sustav povrata ispitivanog proizvoda i evidentiranja takvog preuzimanja (npr. za povlačenje proizvoda s greškom, vraćanja po

završetku ispitivanja, povrata po isteku roka trajanja);

- d) održava sustav za povlačenje neiskorištenog ispitivanog proizvoda i evidentiranja takvog povlačenja.

#### 5.14.5. Sponzor treba da:

- a) poduzme potrebne mjere radi osiguranja stabilnosti ispitivanog proizvoda tijekom razdoblja uporabe;
- b) raspolaze dovoljnim količinama ispitivanog proizvoda za naknadnu potvrdu njegovih specifikacija, ukoliko se to pokaže neophodnim, i čuva dokumentaciju o analizi i karakteristikama uzorka proizvodne serije. U mjeri koju dozvoljava stabilnost lijeka, uzorke treba čuvati ili do završetka analize rezultata ispitivanja ili do roka propisanog važećim zakonskim propisima, ako se zahtijeva i duži period čuvanja.

#### 5.15. *Pristup dokumentaciji*

5.15.1. Sponzor treba osigurati da je u Protokolu ili drugom pisanom sporazumu naglašeno da istraživač/ustanova moraju omogućiti izravan pristup izvornim podacima/dokumentima radi monitoringa, odita, pregleda od strane Etičkog povjerenstva i inspekcije od strane nadležnih tijela.

5.15.2. Sponzor treba utvrditi da je svaki ispitanik dao svoj pisani pristanak za direktan pristup njegovim izvornim zdravstvenim podacima radi monitoringa, odita, pregleda od strane Etičkog povjerenstva i inspekcije od strane nadležnih tijela.

#### 5.16. *Podaci o sigurnosti*

5.16.1. Sponzor je odgovoran za kontinuiranu procjenu sigurnosti ispitivanog proizvoda.

5.16.2. Sponzor treba hitno obavijestiti sve istraživače/ustanove i nadležna tijela o saznanjima koja mogu nepovoljno utjecati na sigurnost ispitanika, na provedbu ispitivanja ili izmjenu odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog povjerenstva.

#### 5.17. *Prijavljivanje nuspojava lijeka*

5.17.1. Sponzor treba hitno izvijestiti sve istraživače/ustanove, Etička povjerenstva (gdje je potrebno) i nadležna tijela o svim ozbiljnim i neočekivanim nuspojavama lijeka.

5.17.2. Ovi hitni izvještaji trebaju biti sukladni važećim zakonskim propisima i "ICH"- ovim Smjernicama za upravljanje podacima o kliničkoj sigurnosti: Definicije i norme za hitno izvješćivanje.

5.17.3. Sponzor treba dostaviti nadležnim tijelima sve ažurirane i periodična izvješća o sigurnosti, sukladna važećim zakonskim propisima.

#### 5.18. *Monitoring*

##### 5.18.1. Svrha

Svrha monitoringa ispitivanja je potvrditi:

- a) da su osigurani zaštita prava i dobrobit ispitanika;
- b) točnost i potpunost podataka iz ispitivanja i suglasnost sa izvornim dokumentima;
- c) da se ispitivanje provodi sukladno važećim odobrenim Protokolom i njegovim izmjenama i dopunama, Dobroj kliničkoj praksi i važećim zakonskim propisima.

##### 5.18.2. Izbor i kvalifikacije monitora

- a) Monitora treba da osigura sponzor;

- b) Monitor treba imati odgovarajuće kvalifikacije i znanstveno i/ili kliničko znanje potrebno da vrši odgovarajući monitoring ispitivanja. Kvalifikacije monitora trebaju biti dokumentirane;

- c) Monitor treba biti potpuno upoznat s ispitivanim proizvodom, Protokolom, obrascem za pisani pristanak i drugim pisanim obavijestima namijenjenim ispitanicima, sa standardnim operativnim postupcima i važećim zakonskim propisima.

##### 5.18.3. Opseg i priroda monitoringa

Sponzor treba da osigura odgovarajući monitoring ispitivanja, kao i odredi odgovarajući opseg i prirodu monitoringa. Određivanje opsega i prirode monitoringa treba biti utemeljeno na činjenicama kao što su cilj, svrha, plan, kompleksnost, sljepoća, veličina i zaključci ispitivanja. Potrebno je da se monitoring centra ispitivanja provede prije, za vrijeme i poslije završetka ispitivanja. Međutim, u iznimnim okolnostima sponzor može odrediti centralni monitoring vezano za postupke kao što su obuka istraživača i stručni sastanci, dok detaljna pisana usputstva mogu osigurati odgovarajuće provođenje ispitivanja sukladno Dobroj kliničkoj praksi. Statistički kontrolirano uzorkovanje može biti prihvatljiva metoda izbora podataka za provjeru.

##### 5.18.4. Dužnosti monitora

Sukladno zahtjevima sponzora, monitor treba osigurati pravilno provođenje i dokumentiranje ispitivanja u centru ispitivanja, provodeći slijedeće aktivnosti vezane za ispitivanje ili centar provođenja ispitivanja:

- a) djeluje kao glavna linija u komunikaciji između sponzora i istraživača;
- b) potvrđuje ima li istraživač odgovarajuće kvalifikacije i mogućnosti (vidjeti 4.1., 4.2., 5.6.), koji ostaju odgovarajući tijekom ispitivanja, i odgovaraju li prostori, laboratoriji, oprema i osoblje zahtjevima za sigurno i pravilno provođenje ispitivanja tijekom razdoblja ispitivanja;
- c) potvrđuje za ispitivani proizvod:
- da su vrijeme i uvjeti skladištenja prihvatljivi i da postoji dovoljna količina za provođenje ispitivanja;
  - da se ispitivani proizvod daje isključivo ispitanicima uključenim u ispitivanje i da se primjenjuju doze određene Protokolom;
  - da su ispitanici dobili odgovarajuće upute za pravilnu primjenu, rukovanje, čuvanje i vraćanje ispitivanog proizvoda;
  - da se preuzimanje, uporaba i povrat ispitivanog proizvoda na mjestu ispitivanja kontrolira i na odgovarajući način dokumentirati;
  - da je uklanjanje neiskorištenog ispitivanog proizvoda u centru ispitivanja sukladan važećim zakonskim propisima i uputama sponzora;
- d) potvrđuje pridržava li se istraživač odobrenog Protokola i svih odobrenih izmjena i dodataka;
- e) potvrđuje da je pisani pristanak ispitanika dobijen prije nego što je ispitanik uključen u ispitivanje;
- f) potvrđuje da je istraživač dobio aktualnu Uputu za istraživača, svu dokumentaciju, kao i ostalo potrebno za pravilno provođenje ispitivanja, a suglasno važećim zakonskim propisima;
- g) osigurava da istraživač i istraživački tim budu dobro obaviješteni o ispitivanju;

- h) potvrđuje da istraživač i istraživački tim provode utvrđene funkcije u ispitivanju sukladno Protokolu i drugim pisanim sporazumom između sponzora i istraživača/ustanove i da ove funkcije nisu prenijete na neovlaštene osobe;
- i) potvrđuje da istraživač u ispitivanju uključuje samo one ispitanike koji zadovoljavaju kriterije za sudjelovanje;
- j) izvješćuje o stupnju regrutiranja ispitanika;
- k) potvrđuje da su izvorni dokumenti i druga dokumentacija o ispitivanju točni, potpuni, i ažurni;
- l) potvrđuje da istraživač dostavlja sve potrebne izvješća, obavijesti i zahtjeve; točnost, kompletnost, pravovremenost, čitljivost i datiranost ove dokumentacije, kao i to da oni identificiraju ispitivanje;
- m) provjerava točnost i kompletnost popunjavanja test listi, izvorne dokumentacije i ostalih zapisa u vezi sa ispitivanjem. Monitor posebno mora potvrditi da se:
  - podaci u test listama koje zahtijeva Protokol točno upisuju i u suglasnosti s s podacima iz izvornih dokumenata;
  - bilo koja promjena doze/terapije pravilno dokumentira za svakog ispitanika;
  - neželjeni događaji, istodobna terapija i novonastale bolesti upisuju u test liste sukladno Protokolu;
  - izostanci posjeta ispitanika, neizvršene pretrage i pregledi jasno navode u test listama;
  - sva isključenja i odustajanja ispitanika iz ispitivanja prijavljuju i obrazlažu u test listama;
- n) obavještava istraživača o eventualnim pogreškama, propustima ili nečitljivost podataka u test listama. Monitor treba osigurati da se odgovarajuće ispravke, dopune i brisanje podataka vrše, datiraju, obrazlažu (ako je neophodno) i da se stavljaju inicijali istraživača ili člana istraživačkog tima ovlaštenog da vrši izmjene u test listi u ime istraživača. Ovo ovlaštenje treba biti dokumentirano;
- o) utvrđuje da li se neželjeni događaji pravilno prijavljuju i u vremenskom roku koji zahtijeva Dobra klinička praksa, Protokol, Etičko povjerenstvo, sponzor i važeći zakonski propisi;
- p) utvrđuje način čuvanja osnovne dokumentacije od strane istraživača (vidjeti 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja);
- r) ukazuje istraživaču na odstupanja od Protokola, standardnih operativnih postupaka, Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa i poduzima odgovarajuće mjere u sprječavanju ponavljanja uočenih odstupanja.

#### 5.18.5. Postupci monitoringa

Monitor treba slijediti utvrđene pisane standardne operativne postupke sponzora, kao i one postupke koje je sponzor posebno utvrdio za monitoring datog ispitivanja.

#### 5.18.6. Izvješće o monitoringu

- (a) Monitor treba podnijeti pisano izvješće sponzoru nakon svake posjete centru provođenja ispitivanja ili nakon svakog drugog vida komunikacije vezanog za ispitivanje.
- (b) Izvješće treba sadržavati datum, mjesto, ime monitora i ime istraživača ili druge osobe s kojom je monitor komunicirao.
- (c) Izvješće treba sadržavati sažeti prikaz onoga što je monitor pregledao i izjavu monitora o važnim

nalazima/saznanjima, odstupanjima ili nedostacima, zaključcima i mjerama koje su poduzete ili ih treba poduzeti i/ili mjerama koje se preporučuju u cilju osiguranja usklađenosti.

- (d) Pregled i praćenje izvješća sa monitoringa ispitivanja treba dokumentirati ovlašteni predstavnik sponzora.

#### 5.19. Odit

Pri provođenju odita, koji je dio osiguranja kvalitete, sponzor treba uzeti u obzir sljedeće:

##### 5.19.1. Svrha odita

Svrha sponzorovog odita, koji je neovisan i odvojen od rutinskog monitoringa i kontrole kvaliteta, treba biti procjena provođenja ispitivanja i pridržavanja Protokola, standardnih operativnih postupaka, Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

##### 5.19.2. Izbor i kvalifikacije oditora

- (a) Za provođenje Odita sponzor treba imenovati osobe koje su neovisne od kliničkog ispitivanja, odnosno sustava;
- (b) Sponzor treba da obezbijedi da oditori budu kvalificirani praksom i iskustvom za pravilno provođenje odita. Kvalifikacije oditora trebaju biti dokumentirane.

##### 5.19.3. Postupci odita

- (a) Sponzor treba da osigura da se odit nad podacima i postupcima kliničkog ispitivanja provodi sukladno sponzorovim pisanim postupcima o tome šta i kako treba da se nadzire, koliko često i kakvog oblika i sadržaja trebaju biti izvještaji o nadzoru;
- (b) Sponzorov plan i postupci odita ispitivanja trebaju biti utemeljeni na važnosti ispitivanja planiranog za podnošenje nadležnim tijelima, broju ispitanika, tipu i kompleksnosti ispitivanja, razini rizika za ispitanike i bilo kojim drugim uočenim problemima;
- (c) Zapažanja i nalazi oditora trebaju biti dokumentirani;
- (d) U cilju zaštite neovisnosti i značaja funkcije odita, nadležni organi ne trebaju rutinski tražiti izvještaje s odita. Nadležna tijela mogu zatražiti pristup izvještaju s odita u pojedinačnim slučajevima kada postoji dokaz ozbiljnog odstupanja od Dobre kliničke prakse, odnosno tijekom sudskog postupka;
- (e) Kada je predviđeno važećim zakonom ili propisima, sponzor je dužan dostaviti potvrdu o izvršenom oditu.

#### 5.20. Neusklađenost

5.20.1. U slučaju nepridržavanja protokola, standardnih operativnih procedura, Dobre kliničke prakse i/ili važećih zakonskih propisa od strane istraživača/ustanove odnosno člana sponzorovog tima, sponzor treba poduzeti hitne mjere kojima će osigurati njihovo poštivanje.

5.20.2. Ukoliko se postupkom monitoringa i/ili odita utvrdi ozbiljno i/ili stalno odstupanje od plana od strane istraživača/ustanove, sponzor treba prekinuti njegovo sudjelovanje u ispitivanju. Kada se sudjelovanje istraživača/ustanove prekine zbog odstupanja, sponzor o tome odmah mora obavijestiti nadležna tijela.

5.21. Prijevremeni završetak ili odlaganje kliničkog ispitivanja

Ukoliko je ispitivanje prekinuto ili odgođeno, sponzor o tome odmah treba obavijestiti istraživača/ustanovu i nadležna

tijela te navesti razloge za prekid ili odgodu. Također, sponzor ili istraživač/ustanova, ovisno od važećih zakonskih propisa, treba odmah obavijestiti Etičko povjerenstvo i dostaviti razloge za prekid ili odgodu.

#### 5.22. Izvješća o kliničkom ispitivanju

Bilo da je ispitivanje završeno ili prekinuto, sponzor treba da obezbijedi pripremu i podnošenje izvješća o kliničkom ispitivanju nadležnim tijelima sukladno važećim zakonskim propisima. Sponzor također treba osigurati da su izvješća o kliničkom ispitivanju sastavni dio zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, formirani prema "ICH"-ovim Smjernicama za strukturu i sadržaj izvješća o kliničkom ispitivanju. (NAPOMENA: "ICH"-ove Smjernice za strukturu i sadržaj izvješća o kliničkom ispitivanju dopuštaju skraćene izvještaje u nekim slučajevima).

#### 5.23. Multicentrična ispitivanja

Za multicentrična ispitivanja, sponzor treba da osigura:

5.23.1. Da svi istraživači provode ispitivanje strogo se pridržavajući Protokola dogovorenog sa sponzorom i odobrenog od strane nadležnih tijela i, ukoliko se traži, za koje postoji odobrenje/ pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva.

5.23.2. Da obrazac test liste omogućava sagledavanje svih potrebnih podataka u svakom centru multicentričnog ispitivanja. Onim istraživačima koji skupljaju dodatne podatke treba se dostaviti dopunske test liste čija forma također omogućuje bilježenje dodatnih podataka.

5.23.3. Da su prije početka ispitivanja dokumentirane dužnosti istraživača-koordinatora i drugih istraživača.

5.23.4. Da su svi istraživači dobili upute o pridržavanju Protokola, poštovanju jedinstvenih standarda za procjenu kliničkih i laboratorijskih rezultata i o popunjavanju test listi.

5.23.5. Pojednostavljenu komunikaciju između istraživača.

### 6. PROTOKOL KLINIČKOG ISPITIVANJA I NJEGOVE IZMJENE I DODACI

Protokol kliničkog ispitivanja treba da sadrži dijelove navedene u ovom poglavlju. Međutim, podaci vezani za centar ispitivanja mogu da se navedu na posebnim stranicama Protokola ili utvrde u posebnom ugovoru, a neki od dolje navedenih podataka mogu da budu dio druge dokumentacije, kao što je Uputa za istraživača.

#### 6.1. Opće informacije

6.1.1. Naziv, broj i datum Protokola. Izmjene i dodaci Protokola također trebaju imati broj i datum.

6.1.2. Ime i adresa sponzora i monitora (ukoliko se adresa monitora razlikuje od sponzorove).

6.1.3. Ime i zvanje osobe ovlaštene da u ime sponzora potpiše Protokol i njegove izmjene i dodatke.

6.1.4. Ime, zvanje, adresu i telefonski broj sponzorovog zdravstvenog eksperta (liječnika ili zubnog liječnika) za ispitivanje.

6.1.5. Ime i zvanje istraživača odgovornih za provođenje ispitivanja i adrese i telefonski broj centara ispitivanja.

6.1.6. Ime, zvanje, adresu i telefonski broj kvalificiranog liječnika (ili zubnog liječnika) odgovornog za sve zdravstvene odluke vezane za ispitivanje (ukoliko to nije istraživač).

6.1.7. Naziv i adresu kliničkih laboratorija i ostalih medicinskih/tehničkih odjela i/ili ustanova uključenih u ispitivanje.

#### 6.2. Osnovne informacije

6.2.1. Naziv i opis ispitivanog proizvoda.

6.2.2. Sažetak klinički važnih rezultata dobivenih iz pretkliničkih istraživanja i relevantnih kliničkih ispitivanja.

6.2.3. Sažetak poznatih mogućih rizika i koristi za ispitanike.

6.2.4. Opis i obrazloženje načina primjene lijeka, doziranja, režima doziranja i dužine terapije.

6.2.5. Izjava da će se ispitivanje provoditi sukladno Protokolu kliničkog ispitivanja, Dobroj kliničkoj praksi i važećim zakonskim propisima.

6.2.6. Opis populacije ispitanika.

6.2.7. Reference iz literature i podatke važne za ispitivanje koji potvrđuju racionalnu osnovu za ispitivanje.

#### 6.3. Ciljevi i svrha ispitivanja

Detaljan opis ciljeva i svrhe ispitivanja.

#### 6.4. Protokol ispitivanja

Znanstveni integritet ispitivanja i vjerodostojnost podataka dobijenih u ispitivanju bitno ovise o Protokolu. Opis plana ispitivanja treba sadržavati:

6.4.1. Detaljan opis primarnih i sekundarnih ciljeva ispitivanja.

6.4.2. Opis vrste/dizajna ispitivanja (npr. dvostruko-slijepo, usporedno, placebo kontrolisano) i šematski dijagram plana ispitivanja, postupaka i faza.

6.4.3. Opis mjera poduzetih za izbjegavanje pristranosti, uključujući:

- a) randomizaciju;
- b) sljepoću.

6.4.4. Opis terapije, doze i doznog režima ispitivanog proizvoda. To uključuje i opis doznih oblika, pakiranja i označavanja ispitivanog proizvoda.

6.4.5. Očekivano trajanje sudjelovanja ispitanika u ispitivanju i opis i trajanje svih razdoblja ispitivanja, uključujući razdoblje praćenja (ako je predviđen).

6.4.6. Opis kriterija za prestanak ili prekid ispitivanja za pojedine ispitanike, dijelove ispitivanja ili cjelokupno ispitivanje.

6.4.7. Postupke za vođenje evidencije o ispitivanom proizvodu, uključujući placebo i komparativni lijek.

6.4.8. Opis čuvanja šifri za randomizaciju i postupaka za njihovo dešifriranje.

6.4.9. Opis svih podataka koje treba direktno unijeti u test listu ispitanika (tj. bez prethodnog pisanog ili elektronskog zapisa) i podataka koji se smatraju izvornima.

#### 6.5. Izbor i isključivanje ispitanika

6.5.1. Kriteriji za uključivanje ispitanika.

6.5.2. Kriteriji za isključivanje ispitanika.

6.5.3. Kriteriji za povlačenje ispitanika, odnosno završetak terapije ispitivanim proizvodom i postupci kojima se određuje slijedeće:

- a) kada i kako se povlači ispitanik iz ispitivanja/liječenja ispitivanim proizvodom;
- b) vrstu potrebnih podataka i vremenski rok za njihovo prikupljanje;
- c) mijenjaju li se ovi ispitanici drugima i kako;
- d) praćenje ispitanika koji se povuku iz ispitivanja/liječenja ispitivanim proizvodom.

#### 6.6. Terapija ispitanika

6.6.1. Planirana terapija, uključujući nazive svih proizvoda, doze i režime doziranja, način primjene i terapijsko razdoblje, uključujući razdoblje praćenja ispitanika za svaki ispitivani proizvod i terapijsku skupinu.

6.6.2. Dozvoljena medikacija, odnosno terapija (uključujući urgentnu terapiju) i ona koja nije dozvoljena prije, odnosno tijekom ispitivanja.

6.6.3. Postupke za praćenje pridržavanja plana ispitivanja od strane ispitanika.

#### 6.7. Procjena učinkovitosti

6.7.1. Utvrđivanje parametara učinkovitosti.

6.7.2. Metode i vremensko razdoblje za procjenu, evidentiranje i analizu parametara učinkovitosti.

#### 6.8. Procjena sigurnosti

6.8.1. Utvrđivanje parametara sigurnosti.

6.8.2. Metode i vremensko razdoblje za procjenu, evidentiranje i analizu parametara sigurnosti.

6.8.3. Postupci evidentiranja neželjenih događaja i pridruženih oboljenja, kao i izvješćivanje o njima.

6.8.4. Način i dužina razdoblja praćenja ispitanika nakon neželjenog događaja.

#### 6.9. Statistički podaci

6.9.1. Opis statističkih metoda koje će se primijeniti, uključujući i vrijeme za bilo koju planiranu međuanalizu.

6.9.2. Broj planiranih ispitanika. U multicentričnim ispitivanjima treba navesti planirani broj ispitanika za svaki centar provođenja ispitivanja. Razlog za izbor određene veličine uzorka (broja ispitanika), uključujući utjecaj na značaj ispitivanja i njegovu kliničku opravdanost.

6.9.3. Stupanj značaja koji će se koristiti.

6.9.4. Kriteriji za završetak ispitivanja.

6.9.5. Postupci za objašnjenje nedostataka, neiskorištenih ili lažnih podataka.

6.9.6. Postupci za izvješćivanje o odstupanjima od izvornog statističkog plana (bilo koje odstupanje od izvornog statističkog plana treba opisati i obrazložiti u Protokolu i/ili završnom izvješću).

6.9.7. Izbor ispitanika za uključivanje u analize (npr. svi randomizovani ispitanici, ispitanici koji su dobili ispitivani lijek, pogodni ispitanici, procjenjivi ispitanici).

#### 6.10. Direktna pristup izvornim podacima/dokumentima

Sponzor treba osigurati da se u Protokolu ili drugom pisanom dokumentu naznači da će istraživač/ustanova dopustiti monitoring i odit, razmatranje od strane Etičkog povjerenstva i inspekcije od strane nadležnih tijela, tako što će omogućiti pristup izvornim podacima/dokumentima.

#### 6.11. Osiguranje kvalitete i kontrola kvalitete

#### 6.12. Etički aspekti ispitivanja

Opis etičkih razmatranja vezanih za kliničko ispitivanje.

#### 6.13. Rukovanje podacima i čuvanje dokumentacije

#### 6.14. Financiranje i osiguranje

Način financiranja i osiguranja treba navesti samo ukoliko nisu navedeni u posebnom ugovoru.

#### 6.15. Politika objavljivanja

Dogovor o objavljivanju rezultata ispitivanja treba navesti samo ukoliko nisu navedeni u posebnom ugovoru.

#### 6.16. Dodaci

(Napomena: S obzirom da su Protokol i izvješće o kliničkom ispitivanju/studiji vrlo bliski, dodatne informacije mogu se naći u "ICH" - ovim Smjernicama za strukturu i sadržaj izvješća o kliničkom ispitivanju.)

## 7. UPUTA ZA ISTRAŽIVAČA

### 7.1. Uvod

Uputa za istraživača je zbroj kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom proizvodu koji su važni za njegovo ispitivanje na ljudima. Njena svrha je pružiti istraživačima i

drugim osobama uključenim u ispitivanje informacije koje olakšavaju razumijevanje i pospešuju poštivanje Protokola kliničkog ispitivanja, razjasniti mnoge stavke protokola kao što su doze, režim doziranja, način primjene i postupke za kontrolu sigurnosti ispitivanja. Uputa također daje uvid u kliničku obradu ispitanika tijekom kliničkog ispitivanja. Izbjegavajući promociju proizvoda, informacije treba prikazati na sažet, jednostavan, objektivan i uravnotežen način koji kliničaru ili istraživaču omogućuje puno razumijevanje i samostalno donošenje objektivne ocjene ispravnosti predloženog ispitivanja na osnovu procjene odnosa rizika i dobiti. Iz tog razloga, općenito, u izradi Upute za istraživače treba sudjelovati zdravstveno kvalificirana osoba, ali sadržaj mogu odobriti samo zdravstveni stručnjaci iz oblasti na koju se podaci odnose.

Ove Smjernice utvrđuju tek minimum informacija koje trebaju biti sadržane u Uputi za istraživače i predlažu njezin izgled. Očekuje se da će vrsta i opseg dostupnih informacija ovisiti o fazi razvoja ispitivanog proizvoda. Ako se ispitivani proizvod već nalazi u prometu i njegove farmakološke osobine su opće poznate liječnicima, nije potrebna obimna Uputa za ispitivača. Ukoliko nadležna tijela dozvole, odgovarajuća zamjena za Uputu mogu biti osnovni podaci o ispitivanom proizvodu i tekst uputa za uporabu lijeka, pod uvjetom da obuhvaćaju važeće, obimne i detaljne podatke o svim aspektima ispitivanog proizvoda koji mogu biti važni za istraživača. Ukoliko se ispituje nova upotreba ispitivanog proizvoda koji ima dozvolu za promet (npr. nova indikacija), treba pripremiti Uputu specifičnu za tu novu primjenu. Uputu treba ponovno razmotriti najmanje jednom godišnje i po potrebi revidirati sukladno sponzorovim pisanim procedurama. Češće kontrole mogu biti potrebne ovisno o fazi razvoja i novih važnih informacija. Nove informacije međutim mogu biti toliko važne da - držeći se Dobre kliničke prakse - prije uključivanja u revidiranu Uputu treba da se razmotre sa istraživačima, Etičkim povjerenstvom i/ili nadležnim tijelima.

Dužnost sponzora je da istraživačima stavi na raspolaganje ažuriranu Uputu za istraživača, a istraživači su odgovorni za dostavljanje ažuriranih Uputa Etičkom povjerenstvu. U slučaju da ispitivanje sponzorira istraživač, sponzor-istraživač treba utvrditi je li moguće Uputu dobiti od proizvođača. Ako ispitivani proizvod osigurava sponzor-istraživač, tada je on dužan da osigura potrebne informacije osoblju koje sudjeluje u ispitivanju. U slučajevima gdje nije praktično izraditi službenu Uputu, sponzor-istraživač treba u zamjenu proširiti uvodni dio protokola ispitivanja koji sadrži minimum aktualnih podataka opisanih u ovim Smjernicama.

### 7.2. Opće odredbe

Uputa za istraživača treba da sadrži:

#### 7.2.1. Naslovnu stranu

Na naslovnici se treba navesti ime sponzora, ispitivanog proizvoda (tj. broj istraživanja, kemijski naziv, generički naziv - INN, zaštićeno ime ako postoji i ako je pravno moguće) i datum izdavanja Upute. Navodi se i broj do tada važeće Upute, datum i broj izdanja koje se zamjenjuje. Primjer za naslovnu stranicu nalazi se u Dodatku 1 (vidjeti 7.4.).

#### 7.2.2. Izjavu o povjerljivosti podataka

Sponzor može da uključi izjavu kojom se od istraživača traži da Uputu smatra povjerljivim dokumentom koji može dati na uvid i korištenje isključivo istraživačkom timu, odnosno Etičkom povjerenstvu i nadležnim tijelima.

### 7.3. Sadržaj Upute za istraživača

Uputa treba sadržavati slijedeća poglavlja, dokumentovana dostupnim podacima iz literature (referencama):

#### 7.3.1. Sadržaj

Primjer sadržaja nalazi se u Dodatku 2 (vidjeti 7.5.).

#### 7.3.2. Sažetak

Treba dati kratak sažetak (po mogućnosti ne dulji od dvije stranice) u kojem su navedeni najvažniji dostupni podaci o fizičkim, kemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim, farmakokinetičkim, metaboličkim svojstvima i dostupne kliničke podatke relevantne za određenu fazu kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

#### 7.3.3. Uvod

Ukratko navesti kemijski naziv ispitivanog proizvoda (generički naziv - INN i zaštićeno ime, ako postoji), sve aktivne sastojke, farmakološku skupinu kojoj pripada i očekivane indikacije za profilaksu, liječenje i dijagnozu. Konačno, u uvodu treba definirati opći pristup za ocjenu ispitivanog proizvoda.

#### 7.3.4. Fizičko-kemijske i farmaceutske osobine i formulacija proizvoda

Treba opisati tvari od kojih se sastoji ispitivani proizvod (uključujući kemijske i ili strukturne formule) i kratki pregled glavnih fizičkih, kemijskih i farmaceutskih osobina.

Da bi se mogle poduzeti odgovarajuće mjere zaštite tijekom ispitivanja, potrebno je navesti formulacije, uključujući ekscipijens i obrazložiti njihovu primjenu ukoliko je to klinički značajno. Također treba navesti upute za čuvanje i rukovanje određenim farmaceutskim oblicima.

Treba navesti svaku strukturnu sličnost s drugim poznatim pripravcima.

#### 7.3.5. Pretklinička ispitivanja

Rezultate svih značajnijih pretkliničkih ispitivanja farmakologije, toksikologije, farmakokinetike i metabolizma ispitivanog proizvoda treba navesti u sažetom obliku. Sažetak treba sadržavati metodologiju, rezultate i razmatranje o važnosti rezultata za ispitane povoljne, odnosno eventualne nepovoljne učinke kod ljudi.

Podaci mogu da uključe i slijedeće:

- vrste eksperimentalnih životinja;
- broj i spol životinja u svakoj grupi;
- jedinicu doze (npr. mg/kg);
- dozni interval;
- način primjene;
- duljinu primjene;
- podatke o sistemskoj raspodjeli;
- duljinu razdoblja praćenja nakon terapije;
- rezultate, uključujući slijedeće aspekte:
  - prirodu i učestalost farmakoloških i toksikoloških reakcija;
  - ozbiljnost i intenzitet farmakoloških i toksikoloških reakcija;
  - vrijeme njihovog početka;
  - reverzibilnost reakcija;
  - trajanje reakcija;
  - odnos doze i reakcije.

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

U dolje navedenim poglavljima treba razmotriti najvažnije rezultate pretkliničkih ispitivanja, uključujući uočene učinke pri primijenjenim dozama, važnost za primjenu kod ljudi i ostale aspekte koji će se proučavati na ljudima. Ukoliko je moguće,

treba usporediti rezultate primjene učinkovitih i netoksičnih doza kod iste vrste životinja (npr. razmotriti terapijski indeks). Treba razmotriti važnost svih podataka pri planiranju doziranja kod ljudi. Uvijek kada je to moguće, doziranje treba zasnivati na bazi razina u krvi/tkivu, a ne na bazi mg/kg.

#### (1) Pretklinička farmakologija

Treba dati sažetak farmakoloških aspekata ispitivanog proizvoda te značajnih metaboličkih studija na životinjama, gdje postoji. Ovakav sažetak treba obuhvatiti ispitivanja u kojima je ocijenjeno moguće terapijsko djelovanje lijeka (npr. način djelovanja, vezivanje za receptore i specifičnost) i njegova sigurnost (npr. posebna ispitivanja ostalih farmakoloških djelovanja osim terapijskih).

#### (2) Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod životinja

Treba dati sažetak farmakokinetike, biotransformacije i distribucije ispitivanog proizvoda kod svih životinja na kojima je sprovedeno pretkliničko istraživanje. Pri razmatranju rezultata treba uzeti u obzir resorpciju i lokalnu i sistemsku bioraspoloživost ispitivanog proizvoda i njegovih metabolita, kao i njihovu povezanost s farmakološkim i toksikološkim nalazima dobivenim iz pokusa na životinjskim vrstama.

#### (3) Toksikologija

U sažetku treba opisati toksične efekte iz značajnih studija provedenih na različitim životinjskim vrstama, i to da sadrži slijedeće:

- pojedinačnu dozu;
- ponovljenu dozu;
- kancerogenost;
- posebna ispitivanja (npr. iritacija i senzibilizacija);
- reproduktivnu toksikologiju;
- genotoksičnost (mutagenost).

#### 7.3.6. Djelovanje kod ljudi

Treba detaljno navesti poznate učinke ispitivanog proizvoda kod ljudi, uključujući podatke o njegovoj farmakokinetici, metabolizmu, farmakodinamici, odnosu doze i učinka, sigurnosti, učinkovitosti i drugim farmakološkim djelovanjima. Tamo gdje je to moguće treba dati sažetak svih završenih kliničkih ispitivanja. Također treba navesti podatke koji se odnose na primjenu ispitivanog proizvoda izvan kliničkih ispitivanja, kao što su iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

#### (1) Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod ljudi

Ukoliko su dostupni, treba u sažetak podataka o farmakokinetici ispitivanog proizvoda uključiti slijedeće:

- farmakokinetiku (uključujući metabolizam i apsorpciju, vezivanje za proteine plazme, raspodjelu i eliminaciju);
- bioraspoloživost ispitivanog proizvoda (apsolutnu i relativnu, ukoliko je moguće) za različite dozne oblike;
- populacione podgrupe (npr. prema spolu, starosti i oštećenoj funkciji organa);
- interakcije (npr. interakcije lijekova te utjecaj hrane);
- ostale farmakokinetičke podatke (npr. rezultate ispitivanja provedenih u okviru kliničkih ispitivanja za različite skupine stanovništva).

#### (2) Sigurnost i učinkovitost

Treba dati sažetak podataka o sigurnosti, farmakodinamici, učinkovitosti (i metabolizmu, ukoliko je

potrebno), kao i informacije o doznoj ovisnosti učinka, dobivenih iz ranijih ispitivanja u ljudi (zdravih volontera i/ili bolesnika). Treba razmotriti značenje ovih podataka. Tamo gdje je završeno više kliničkih ispitivanja, pregledni sažeci dobivenih rezultata o sigurnosti i učinkovitosti prema indikacijama ili podskupinama mogu dati jasan prikaz podataka. Zajednički tablični prikaz nuspojava na ispitivani proizvod (za sve ispitivane indikacije) može biti vrlo značajan. Treba razmotriti značajne razlike u nuspojavama prema indikacijama i podskupinama ispitivanja.

Uputa za istraživača treba opisati moguće rizike i nuspojave lijeka na temelju ranijih iskustava s ispitivanim proizvodom i srodnim lijekovima. Također treba navesti upozorenja i posebne mjere kao sastavni dio primjene ispitivanog proizvoda.

(3) Iskustva nakon stavljanja ispitivanog proizvoda u promet

U Uputi treba navesti zemlje u kojima je ispitivani proizvod dobio dozvolu za stavljanje u promet. Treba dati sažetak svih važnih podataka dobivenih sa tržišta (npr. formulacije, doziranje, putovi primjene, nuspojave). U Uputi također treba navesti zemlje u kojima ispitivani proizvod nije dobio odobrenje za stavljanje u promet ili je povučen sa tržišta, odnosno poništena mu je registracija.

#### 7.3.7. Sažetak podataka i upute za istraživača

Ovo poglavlje treba sadržavati sveobuhvatno razmatranje pretkliničkih i kliničkih podataka i dati sažetak različitih aspekata ispitivanog proizvoda na temelju podataka iz različitih izvora. Time se istraživaču daje najrelevantnija prezentacija dostupnih podataka i ocjena njihovog značenja za buduća klinička ispitivanja.

Kada postoje, treba razmotriti objavljena izvješća o srodnim proizvodima. To istraživaču može pomoći u predviđanju nuspojave ispitivanog proizvoda ili druge probleme u kliničkom ispitivanju.

Cilj ovoga poglavlja je da istraživaču pruži jasan uvid u moguće rizike i nuspojave, u specifične testove, opažanja i mjere opreza koje mogu biti potrebne tijekom kliničkog ispitivanja. Uvid se treba temeljiti na dostupnim fizičkim, kemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim podacima o ispitivanom proizvodu. Istraživaču također treba dati smjernice za prepoznavanje i liječenje kod predoziranja i nuspojave na temelju ranijih iskustava kod ljudi i farmakologiji ispitivanog proizvoda.

#### 7.4. PRILOG 1:

*Primjer za naslovnu stranu Upute za istraživača:*

Sponzor:

Proizvod:

Broj ispitivanja:

Naziv(i) proizvoda: Kemijsko ime, (odobreno) generičko ime, zaštićeno ime (po želji sponzora):

Broj izdanja Upute:

Datum izdavanja Upute::

Broj prethodne verzije Upute::

Datum izdavanja prethodne verzije Upute::

#### 7.5. PRILOG 2:

*Primjer za sadržaj Upute za istraživača:*

Izjava o povjerljivosti (po želji):

Šema sa potpisima (po želji)

Sadržaj

Sažetak

Uvod

Fizičko-kemijske i farmaceutske osobine i formulacija proizvoda

Pretklinička ispitivanja

Pretklinička farmakologija

Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod životinja

Toksikologija

Djelovanje kod ljudi

Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod ljudi

Sigurnost i učinkovitost

Iskustva nakon stavljanja ispitivanog proizvoda u promet

Sažetak podataka i upute za istraživača

Reference: 1) publikacije

2) izvješća

Reference, ukoliko postoje, treba da se slože na kraju svakog poglavlja.

Prilozi (ako ih ima).

### 8. OSNOVNI DOKUMENTI ZA PROVOĐENJE KLINIČKOG ISPITIVANJA

#### 8.1. Uvod

Osnovni dokumenti su oni dokumenti koji pojedinačno ili zajedno omogućavaju procjenu provođenja ispitivanja i kvaliteta podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem. Ti dokumenti služe kao dokaz da su se istraživač, sponzor i monitor pridržavali normi dobre kliničke prakse i svih važećih zakonskih propisa.

Uz to, osnovni dokumenti imaju važnu ulogu. Pravovremeno popunjavanje osnovnih dokumenata kod istraživača/ustanove i sponzora može znatno pridonijeti uspješnom provođenju ispitivanja od strane istraživača, sponzora i monitora.

Osim toga, upravo su ti dokumenti najčešći predmet odita neovisnih ocjenjivača i inspekcije odgovarajućih nadležnih tijela kao dijela postupka kojim se potvrđuje validnost ispitivanja i kvaliteta prikupljenih podataka.

U nastavku se nalaze liste osnovnih dokumenata. Oni su podijeljeni u tri skupine prema fazi ispitivanja u kojoj nastaju:

- 1) prije početka ispitivanja,
- 2) za vrijeme ispitivanja,
- 3) nakon završetka ili prekida ispitivanja.

Navedena je svrha svakog dokumenta i mjesto gdje treba da se čuva; kod istraživača/ustanove, sponzora ili kod obje strane. Na početku ispitivanja treba uspostaviti glavnu arhivu ispitivanja i kod istraživača/ustanove i kod sponzora.

Zatvaranje istraživačkog mjesta, odnosno završetak kliničkog ispitivanja moguće je tek kada monitor pregleda svu dokumentaciju i kod istraživača/ustanove i kod sponzora i potvrdi da se sva neophodna dokumentacija čuva na odgovarajućim mjestima.

Svi dokumenti navedeni u ovom Pravilniku podložni su oditu od strane sponzora ili inspekciji odgovarajućih nadležnih tijela.

#### 8.2. Prije početka kliničkog ispitivanja

U ovoj fazi planiranja ispitivanja potrebno je pripremiti sljedeće dokumente koji moraju biti formirani prije službenog početka ispitivanja.

Naziv dokumenta	Svrha	Istraživač/ Ustanova	Sponzor
8.2.1. UPUTA ZA ISTRAŽIVAČA	Dokumentirati da su istraživaču dostavljene relevantne znanstvene informacije o ispitivanom proizvodu	X	X



8.2.2. POTPISAN PROTOKOL ISPITIVANJA SA AMANDMANIMA I PRIMJERAK TEST LISTE	Dokumentirati da su se istraživač i sponzor usaglasili oko protokola/amandmana i test liste	X	X	8.2.10. BIOGRAFIJE I/ILI DRUGI DOKUMENTI KOJI SVJEDOČE O KVALIFIKACIJAMA ISTRAŽIVAČA/PODISTRAŽIVAČA	Dokumentirati kvalifikacije i prikladnost istraživača za provođenje ispitivanja	X	X
8.2.3. INFORMACIJE ISPITANICIMA				8.2.11. NORMALNE VRIJEDNOSTI/RASPONI VRIJEDNOSTI ZA MEDICINSKE/LABORATORIJSKE/TEHNIČKE PROCEDURE /TESTOVE IZ PROTOKOLA	Dokumentirati normalne vrijednosti/raspone vrijednosti testova	X	X
– INFORMIRANI PRISTANAK (uključujući sve odgovarajuće prijevode)	Dokumentirati informirani pristanak	X	X	8.2.12. MEDICINSKE/LABORATORIJSKE/TEHNIČKE PROCEDURE/TESTOVI	Dokumentirati prikladnost odjela/laboratorija za provođenje predviđenih testova i potvrditi pouzdanost nalaza	X (ako je potrebno)	X
– OSTALE PISANE OBAVIJESTI	Dokumentirati da će ispitanik dobiti odgovarajuće pisane obavijesti na temelju kojih se može samostalno odlučiti na učešće u ispitivanju	X	X	– sertifikati ili			
– OGLAS ZA UKLJUČIVANJE ISPITANIKA (ako je planirano oglašavanje)	Dokumentirati da je uključivanje ispitanika primjereno i bez prisile	X		– akreditacija ili			
8.2.4. FINANCIJSKI ASPEKTI ISPITIVANJA	Dokumentirati financijski ugovor između istraživača/ustanove i sponzora	X	X	– utvrđena kontrola kvalitete i/ili eksterna kontrola			
8.2.5. IZJAVA O OSIGURANJU (gdje je potrebna)	Dokumentirati da će biti osigurana odšteta ispitaniku za eventualne ozljede proizišle iz njegova učešća u ispitivanju	X	X	– drugi oblici validacije (gdje je to potrebno)			
8.2.6. POTPISANI UGOVORI IZMEĐU UČESNIKA ISPITIVANJA, npr.:	Dokumentirati navedene ugovore			8.2.13. UZORAK NALJEPNICE KOJI SE STAVLJA NA ISPITIVANI PROIZVOD	Dokumentirati poštivanje važećih propisa o označavanju i prikladnosti uputa za ispitanike		X
– istraživača/ustanove i sponzora		X	X	8.2.14. UPUTA ZA RUKOVANJE ISPITIVANIM PROIZVODOM I MATERIJALIMA ZA ISPITIVANJE (ako nije uključeno u Protokol ili Uputu za istraživača)	Dokumentirati uputu potrebnu za pravilno čuvanje, pakiranje, raspodjelu, povlačenje i uklanjanje ispitivanog proizvoda i materijala za ispitivanje	X	X
– istraživača/ustanove i ugovorne istraživačke organizacije		X (ako je potrebno)	X	8.2.15. EVIDENCIJA O TRANSPORTU ISPITIVANOG PROIZVODA I MATERIJALA ZA ISPITIVANJE	Dokumentirati datum slanja, broj serije i način transporta ispitivanog proizvoda i materijala za ispitivanje. Omogućava praćenje serije proizvoda, provjeru uvjeta transporta i evidenciju ulaza i izlaza	X	X
– sponzora i ugovorne istraživačke organizacije			X	8.2.16. SERTIFIKAT ANALIZE ISPITIVANOG PROIZVODA	Dokumentirati identitet, čistoću i jačinu ispitivanog proizvoda		X
– istraživača/ustanove i nadležnih tijela (gdje je to potrebno)		X	X	8.2.17. POSTUPCI DEŠIFRIRANJA U SLJEPIM ISPITIVANJIMA	Dokumentirati način identifikovanja ispitivanog proizvoda u hitnom slučaju, bez otkrivanja sljeposti za ostale ispitanike	X	X (po potrebi i na drugom mjestu)
8.2.7. DATIRANO I DOKUMENTIRANO ODOBRENJE/POZITIVNO MIŠLJENJE ETIČKOG POVJERENSTVA O SLIJEDEĆEM:	Dokumentirati da je ispitivanje razmotrilo Etičko povjerenstvo i dalo svoje odobrenje/pozitivno mišljenje. Identifikovati verziju, broj i datum svakog dokumenta	X	X	8.2.18. GLAVNI RANDOMIZACIONI LIST	Dokumentirati metod randomizacije		X (po potrebi i na drugom mjestu)
– protokolu i amandmanima				8.2.19. IZVJEŠĆE MONITORA PRIJE POČETKA ISPITIVANJA	Dokumentirati da je mjesto ispitivanja odgovarajuće (može biti objedinjeno sa 8.2.20.)		X
– test listi				8.2.20. IZVJEŠĆE MONITORA NA POČETKU ISPITIVANJA	Dokumentirati da su procedure u ispitivanju razmotrene sa istraživačem i njegovim saradnicima (može biti objedinjeno sa 8.2.19.)	X	X
– informiranom pristanku							
– ostalim pisanim obavijestima namijenjenim ispitanicima							
– oglasu za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)							
– naknadama za ispitanika (ako su određene):							
– ostalim odobrenim dokumentima							
8.2.8. SASTAV ETIČKOG POVJERENSTVA	Dokumentirati da je sastav odbora sukladno Dobroj kliničkoj praksi	X	X (ako je potrebno)				
8.2.9. DOZVOLA/PRIJAVA NADLEŽNOG TIJELA (gdje je potrebno)	Dokumentirati da je dobivena dozvola/prijava od nadležnog tijela prije početka ispitivanja, sukladno važećim zakonskim propisima	X (ako je potrebno)	X (ako je potrebno)				

## 8.3. Za vrijeme ispitivanja

Uz gore navedene dokumente, u slijedećoj tablici prikazni su dokumenti koji treba da se formiraju tijekom kliničkog ispitivanja kao dokaz da su svi novi podaci dokumentirani i prikazani.

Naziv dokumenta	Svrha	Istraživač/ Ustanova	Sponzor
8.3.1. IZMJENE I DOPUNE UPUTE ZA ISTRAŽIVAČA	Dokumentirati da je istraživač pravovremeno obaviješten o najnovijim podacima čim oni budu dostupni	X	X
8.3.2. SVE IZMJENE I DOPUNE:	Dokumentirati izmjene navedenih dokumenata u ispitivanju	X	X
– protokola i amandmana			
– test listi			
– informiranog pristanka			
– ostalih pisanih obavijesti namijenjenih ispitanicima			
– oglasa za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)			
8.3.3. DATIRANO I DOKUMENTIRANO ODOBRENJE/POZITIVNO MIŠLJENJE ETIČKOG POVJERENSTVA O SLIJEDEĆEM:	Dokumentirati da su izmjene i/ili dodaci pregledani od strane Etičkog povjerenstva i o njima doneseno pozitivno mišljenje. Identifikovati broj, verziju i datum svakog dokumenta	X	X
– izmjenama i dodacima protokola			
– izmjenama			
– informiranog pristanka			
– ostalih pisanih obavijesti namijenjenih ispitanicima			
– oglasa za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)			
– ostalih odobrenih dokumenata			
– izvješća o praćenju ispitivanja (gdje je potrebno)			
8.3.4. DOZVOLA/PRIJAVA NADLEŽNOG TIJELA, GDJE JE POTREBNO, ZA:	Dokumentirati sukladnost s važećim zakonskim propisima	X (ako je potrebno)	X
– izmjene i dodatke protokola i drugih dokumenata			
8.3.5. BIOGRAFIJE NOVIH ISTRAŽIVAČA/PODISTRATIŽIVAČA	(vidjeti 8.2.10.)	X	X
8.3.6. DOPUNE NORMALNIH VRIJEDNOSTI/RASPONA VRIJEDNOSTI ZA MEDICINSKE/LABORATORIJSKE/TEHNIČKE PROCEDURE/TESTOVE PREDVIĐENE PROTOKOLOM	Dokumentirati da se normalne vrijednosti i njihovi rasponi revidiraju za vrijeme ispitivanja (vidjeti 8.2.11.)	X	X
8.3.7. DOPUNE MEDICINSKIH/LABORATORIJSKIH/TEHNIČKIH PROCEDURA/TESTOVA	Dokumentirati prikladnost testova za vrijeme trajanja ispitivanja (vidjeti 8.2.12.)	X (ako je potrebno)	X
– sertifikati ili			
– akreditacije ili			
– utvrđena kontrola kvaliteta i/ili eksterna kontrola ili			
– druge validacije (gdje je to potrebno)			

8.3.8. DOKUMENTACIJA O TRANSPORTU ISPITIVANOG PROIZVODA I MATERIJALA ZA ISPITIVANJE	(vidjeti 8.2.15.)	X	X
8.3.9. SERTIFIKATI ANALIZE NOVIH SERIJA ISPITIVANOG PROIZVODA	(vidjeti 8.2.16.)		X
8.3.10. IZVJEŠĆA O POSJETI MONITORA	Dokumentirati posjete i nalaze monitora u centru provođenja ispitivanja		X
8.3.11. OSTALA KOMUNIKACIJA SA CENTROM PROVOĐENJA ISPITIVANJA	Dokumentirati ugovore i važne rasprave vezane za administraciju, kršenje odredbi protokola, provođenje ispitivanja, izvješćivanje o neželjenim događajima	X	X
– pisma/dopisi			
– bilješke sa sastanaka			
– bilješke telefonskih razgovora			
8.3.12. POTPISANI INFORMIRANI PRISTANCI	Dokumentirati da je ispitanik dao svoj pristanak sukladno Dobroj kliničkoj praksi i Protokolu prije njegovog uključivanja u ispitivanje. Uz to dokumentirati dopuštenje za izravan pristup podacima (vidjeti 8.2.3.)	X	
8.3.13. IZVORNI DOKUMENTI	Dokumentirati postojanje ispitanika i dokazati integritet prikupljenih podataka iz ispitivanja, uključujući izvorna dokumenta vezana za ispitivanje, liječenje i povijest bolesti	X	
8.3.14. ISPUNJENE, POTPISANE I DATIRANE TEST LISTE	Dokumentirati da je istraživač ili ovlašteni član istraživačkog tima potvrdio podatke u test listi	X (kopija)	X (izvornik)
8.3.15. DOKUMENTACIJA O IZMJENAMA TEST LISTI	Dokumentirati sve izmjene/dopune odnosno ispravke test lista nakon unosa početnih podataka, kao i da su potpisane i datirane	X (kopija)	X (izvornik)
8.3.16. OBAVIJEST O OZBILJNIM NEŽELJENIM DOGAĐAJIMA I PRIPADAJUĆA IZVJEŠĆA KOJA ISTRAŽIVAČ DOSTAVLJA SPONZORU	Dokumentirati obavijest istraživača sponzoru o ozbiljnim neželjenim događajima i pripadajuće izvješće sukladno s 4.11.	X	X
8.3.17. OBAVIJEST SPONZORA/ISTRAŽIVAČA O NEOČEKIVANIM OZBILJNIM NUSPOJAVAMA I DRUGIM PODACIMA O SIGURNOSTI LIJEKA KOJA SE DOSTAVLJA NADLEŽNIM TIJELIMA	Dokumentirati obavijest sponzora/istraživača nadležnim tijelima, odnosno Etičkom povjerenstvu o neočekivanim ozbiljnim nuspojavama i drugim podacima o sigurnosti lijeka sukladno s 5.17. i 4.11.1. i drugim informacijama vezanim za sigurnost sukladno s 5.16.2.	X (ako je potrebno)	X

8.3.18. OBAVIJEST SPONZORA ISTRAŽIVAČU O SIGURNOSTI	Dokumentirati obavijest o sigurnosti koje sponsor dostavlja istraživaču sukladno s 5.16.2.	X	X
8.3.19. PERIODIČNA ILI GODIŠNJA IZVJEŠĆA ETIČKOM POVJERENSTVU I NADLEŽNIM TIJELIMA	Periodična ili godišnja izvješća Etičkom povjerenstvu sukladno s 4.10. i nadležnim tijelima sukladno s 5.17.3.	X	X (ako je potrebno)
8.3.20. EVIDENCIJA ODABIRA ISPITANIKA	Dokumentirati identitet ispitanika koji su odabrani za skrining prije početka ispitivanja	X	X (ako je potrebno)
8.3.21. LISTA ZA IDENTIFIKACIJU ISPITANIKA	Dokumentirati da istraživač/ustanova čuva povjerljivu listu imena svih ispitanika s dodijeljenim brojem pod kojim su uključeni u ispitivanje i da omogućava istraživaču/ustanovi da utvrdi identitet svakog ispitanika	X	
8.3.22. EVIDENCIJA ISPITANIKA UKLJUČENIH U ISPITIVANJE	Dokumentirati kronološki ulazak ispitanika u ispitivanje prema njihovom dodijeljenom broju	X	
8.3.23. EVIDENCIJA ULAZA I IZLAZA ISPITIVANOG PROIZVODA U CENTRU ISPITIVANJA	Dokumentirati da se ispitivani proizvod koristi sukladno Protokolu	X	X
8.3.24. LISTA SA POTPISIMA	Dokumentirati potpise i inicijale svih osoba ovlaštenih da unose podatke i/ili ispravke u test liste	X	X
8.3.25. EVIDENCIJA SAČUVANOG BIOLOŠKOG MATERIJALA ISPITANIKA	Dokumentirati mjesto čuvanja i identifikaciju čuvanja biološkog materijala u slučaju da treba ponoviti analize	X	X

#### 8.4. Nakon završetka ili prekida ispitivanja

Nakon završetka ili prekida ispitivanja sva dokumentacija navedena u odjeljcima 8.2 i 8.3 treba da se čuva, kao i sljedeći dokumenti:

Naziv dokumenta	Svrha	Istraživač/ Ustanova	Sponsor
8.4.1. EVIDENCIJA ULAZA I IZLAZA ISPITIVANOG PROIZVODA U CENTRU ISPITIVANJA	Dokumentirati da se ispitivani proizvod koristio u skladu sa Protokolom i konačnu evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog proizvoda: koliko je dostavljeno na mjesto provođenja ispitivanja, koliko podijeljeno ispitanicima, koliko vraćeno od ispitanika, koliko vraćeno sponzoru	X	X
8.4.2. DOKUMENTACIJA O UNIŠTENJU ISPITIVANOG PROIZVODA	Dokumentirati uništenje neupotrijebljenih ispitivanih proizvoda u centru ispitivanja ili u organizaciji sponzora	X (ako je uništeno na mjestu provođenja ispitivanja)	X
8.4.3. LISTA SA IDENTIFIKACIONIM ŠIFRAMA ISPITANIKA	Omogućiti identifikaciju svih ispitanika koji su sudjelovali u ispitivanju za potrebe njihovog praćenja. Listu je	X	

	potrebno čuvati u tajnosti u dogovorenom vremenskom periodu		
8.4.4. POTVRDA O ODITU (gdje je dostupna)	Dokumentirati da je odit izveden		X
8.4.5. KONAČNI IZVJEŠTAJ MONITORA O ZAVRŠETKU ISPITIVANJA	Dokumentirati da su sve aktivnosti u ispitivanju završene, a da se kopije osnovnih dokumenata čuvaju u odgovarajućim spisima		X
8.4.6. TERAPIJSKE SKUPINE I DOKUMENTACIJA O DEŠIFRIRANJU	Vraća se sponzoru radi dokumentiranja eventualnih postupaka dešifriranja		X
8.4.7. ZAVRŠNI IZVJEŠTAJ ISTRAŽIVAČA UPUĆEN ETIČKOM ODBORU I/ILI NADLEŽNIM TIJELIMA	Dokumentirati završetak ispitivanja	X	
8.4.8. ZAVRŠNI IZVJEŠTAJ O KLINIČKOM ISPITIVANJU	Dokumentirati rezultate i interpretaciju ispitivanja	X (ako je potrebno)	X

#### 9. OBJAVA

Ove Smjernice stupaju na snagu danom donošenja i objavljuju se u "Službenom glasniku BiH".

Broj 10-07.2-1174-1/12  
27. veljače 2012. godine

Predsjedavajući  
Stručnog vijeća  
Prim. mr. ph. **Ivan Prlić**, v. r.

Na osnovu člana 47. stav (3) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima Bosne i Hercegovine ("Službeni glasnik BiH", broj 58/08), Stručni savjet Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, na 13. sjednici održanoj 17.11.2011. godine, na prijedlog direktora Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, donosi

### СМЈЕРНИЦЕ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ У КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ

#### УВОД

Добра клиничка пракса (енгл. *good clinical practice*, *GCP*) представља међународне етичке и научне стандарде квалитета планирања, спровођења, праћења и извјештавања о испитивањима која се изводе на људима. Поступање по овим стандардима пружа увјерење јавности да су права, безбједност и добробит испитаника заштићени и у складу са принципима проистеклим из Хелсиншке декларације, као и да су подаци добијени клиничким испитивањем вјеродостојни.

Циљ ових Смјерница за Добру клиничку праксу је да обезбједи јединствен стандард за Европску унију (ЕУ), Јапан и Сједињене Америчке Државе како би се олакшало међусобно прихватање клиничких података од стране надлежних органа тих земаља.

Смјернице су израђене узимајући у обзир важећа начела добре клиничке праксе Европске уније, Јапана и Сједињених Америчких Држава, али и Аустралије, Канаде, нордијских земаља и Свјетске здравствене организације (СЗО).

Ове Смјернице треба слиједити при анализи података о клиничком испитивању у току подношења захтјева надлежним органима.