

Na osnovu člana 87 stav 5 Zakona o lijekovima ("Službeni list CG", broj 80/20), objavljuju se

## **SMJERNICE DOBRE KLINIČKE PRAKSE**

### **UVOD**

Ove smjernice predstavljaju prevod Smjernica Dobre kliničke prakse E6 (R2) Internacionalnog savjeta za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za lijekove za humanu upotrebu (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH*).

Dobra klinička praksa u kliničkom ispitivanju (*Good Clinical Practice, GCP*) predstavlja međunarodni etički i naučni standard kvaliteta za planiranje, sprovođenje, evidentiranje i izvještavanje o ispitivanjima koja se izvode na ljudima. Poštovanje ovog standarda obezbjeđuje javno uvjerenje da su prava, bezbjednost i dobrobit ispitanika zaštićeni i u skladu sa načelima proisteklim iz Helsinške deklaracije i da su podaci dobijeni u kliničkom ispitivanju vjerodostojni.

Cilj ovih ICH Smjernica je da obezbijede jedinstven standard za Evropsku uniju (EU), Japan i Sjedinjene Američke Države (SAD), 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 Evropske unije, Japana i Sjedinjenih Američkih Država, ali i Australije, Kanade, nordijskih zemalja i Svjetske zdravstvene organizacije.

Ove Smjernice se slijede prilikom prikupljanja podataka iz kliničkog ispitivanja koji su namijenjeni za podnošenje nadležnim organima (Institutu za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: Institut)/Etičkom odboru).

Načela utvrđena ovim smjernicama mogu da se primijene i u drugim kliničkim ispitivanjima koja mogu da utiču na bezbjednost i dobrobit ispitanika.

### **DODATAK**

Od razvoja ICH GCP smjernica, obim, složenost i troškovi kliničkih ispitivanja su porasli. Evolucije u tehnologiji i procesima upravljanja rizikom nude nove mogućnosti za povećanje efikasnosti i fokusiranje na relevantne aktivnosti. Kada je originalni ICH E6 (R1) tekst pripremljen, klinička ispitivanja su u velikoj mjeri izvođena na procesu baziranom na papirnoj formi. Napredak u korišćenju elektronskog evidentiranja podataka i izvještavanja olakšava implementaciju drugih pristupa. Na primjer, centralizovani monitoring sada može ponuditi veću prednost širem spektru ispitivanja nego što je predloženo u originalnom tekstu. Stoga su ove smjernice izmijenjene da podstaknu implementaciju unaprijeđenih i efikasnijih pristupa planiranju kliničkog ispitivanja, sprovođenju, nadzoru, evidentiranju i izvještavanju dok se i dalje obezbjeđuje zaštita ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja. Standardi koji se odnose na elektronske

zapise i osnovne dokumente koji imaju za cilj povećanje kvaliteta i efikasnosti kliničkog ispitivanja takođe su ažurirani.

Ove smjernice se primjenjuju zajedno sa drugim ICH smjernicama relevantnim za sprovođenje kliničkih ispitivanja (npr. E2A (upravljanje kliničkim podacima o bezbjednosti), E3 (izvještavanje o kliničkom ispitivanju), E7 (gerijatrijska populacija), E8 (opšta razmatranja za klinička ispitivanja), E9 (statistička načela) i E11 (pedijatrijska populacija)).

Ovaj integrisani dodatak ICH GCP smjernica obezbjeđuje jedinstveni standard za Evropsku uniju, Japan, Sjedinjene Američke Države, Kanadu i Švajcarsku kako bi se olakšalo međusobno prihvatanje podataka iz kliničkih ispitivanja od strane nadležnih organa. U slučaju bilo kakvog sukoba nadležnosti između teksta E6 (R1) i teksta E6 (R2) sa dodatkom, dopuna E6 (R2) ima prioritet.

## **1. POJMOVNIK**

### **1.1 Neželjeno dejstvo lijeka (*Adverse Drug Reaction, ADR*)**

U kliničkom iskustvu prije odobravanja novog lijeka ili nove primjene lijeka, posebno ako terapijska(e) doza(e) nijesu utvrđene: svi štetni i nenamjerno izazvani efekat lijeka bez obzira na primijenjenu dozu smatraju se neželjenim dejstvima. Izraz efekat lijeka znači da postoji uzročno-posljedična povezanost između lijeka i neželjenog dejstva makar kao realna mogućnost, tj. da se povezanost ne može isključiti.

Što se tiče lijekova u prometu: odgovor na lijek koji je štetan i nenamjerno izazvan i koji se javlja u dozama koje se normalno koriste kod ljudi za profilaksu, dijagnozu ili terapiju bolesti ili za modifikaciju fiziološke funkcije (vidjeti ICH Smjernicu za upravljanje podacima o kliničkoj bezbjednosti: Definicije i standardi za brzo izvještavanje).

### **1.2 Neželjeni događaj (*Adverse Event, AE*)**

Neželjeni događaj je neželjeno iskustvo nastalo u periodu primjene lijeka za koje uzročno –posljedična veza sa primjenom lijeka ne mora da bude dokazana i predstavlja bilo koji nenamjeravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest, vremenski povezan sa primjenom lijeka (vidjeti ICH Smjernicu za upravljanje podacima o kliničkoj bezbjednosti: Definicije i standardi za brzo izvještavanje).

### **1.3 Izmjene Protokola**

Vidjeti tačku 1.45 Izmjene i dopune Protokola.

### **1.4 Važeći propis(i)**

Zakon(i) i propis(i) koji se odnose na sprovođenje kliničkih ispitivanja lijekova.

### **1.5 Odobrenje (odnosi se na Etički odbor)**

Pozitivna odluka Etičkog odbora da se kliničko ispitivanje može sprovoditi u mjestu ispitivanja u skladu sa ograničenjima koja je postavio ovaj odbor, zdravstvena ustanova, Dobra klinička praksa i važeći regulatorni zahtjevi.

## **1.6 Odit**

Sistematska i nezavisna procjena aktivnosti i dokumenata povezanih sa kliničkim ispitivanjem sa ciljem da se utvrdi da li je ispitivanje sprovedeno, podaci evidentirani, analizirani i da li se o njima izvještavano u skladu sa Protokolom, standardnim operativnim procedurama (*SOP*) sponzora, Dobrom kliničkom praksom i važećim regulatornim zahtjevima.

## **1.7 Sertifikat o izvršenom oditu**

Izjava kojom oditor potvrđuje da je obavljen odit.

## **1.8 Izvještaj o oditu**

Pisani izvještaj sponzorovog oditora o rezultatima sprovedenog odita.

## **1.9 Dokumentacija odita**

Dokumentacija koja omogućava rekonstrukciju toka kliničkog ispitivanja.

## **1.10 Sljepoća kliničkog ispitivanja**

Postupak kojim se obezbjeđuje da jedna ili više strana u ispitivanju nema uvid u pripadnost ispitanika terapijskim grupama. Jednostruko-slijepo ispitivanje znači da ispitanik, odnosno ispitanici nemaju uvid u pripadnost terapijskim grupama, dok dvostruko-slijepo ispitivanje znači da uvid u pripadnost terapijskim grupama nemaju ispitanik, odnosno ispitanici, ispitivač(i), monitor(i) i u određenim slučajevima analitičar podataka.

## **1.11 Test lista (*Case Report Form, CRF*)**

Štampani, optički ili elektronski dokument za svakog ispitanika, namijenjen bilježenju svih podataka koji se zahtijevaju Protokolom, kojim se sponzor izvještava o svakom ispitaniku.

## **1.12 Kliničko ispitivanje/studija**

Svako ispitivanje koje se vrši na ljudima da bi se utvrdila ili potvrdila klinička, farmakološka, odnosno farmakodinamska dejstava jednog ili više ispitivanih lijekova i/ili da bi se identifikovalo svako neželjeno dejstvo na jedan ili više ispitivanih lijekova, ispitala resorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje jednog ili više lijekova sa ciljem da se utvrdi njegova bezbjednost i/ili efikasnost. Termini kliničko ispitivanje i klinička studija su sinonimi.

## **1.13 Izvještaj o kliničkom ispitivanju/studiji**

Pisani opis ispitivanja/studije bilo kog terapijskog, profilaktičkog ili dijagnostičkog sredstva, koje se sprovodi na ljudima, u kome su klinički i statistički značajni podaci, prezentacije i analize u potpunosti integrisane u jedinstveni izvještaj (vidjeti ICH Smjernice za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju).

### **1.14 Komparator (komparativni proizvod)**

Ispitivani lijek ili lijek koji je u prometu (tj. aktivna kontrola) ili placebo sa kojim se upoređuje lijek koji se klinički ispituje.

### **1.15 Usaglašenost (kliničkog ispitivanja)**

Pridržavanje svih zahtjeva vezanih za kliničko ispitivanje, Dobre kliničke prakse i važećih regulatornih zahtjeva.

### **1.16 Povjerljivost**

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

### **1.17 Ugovor**

Pisani, datirani i potpisani sporazum između dvije ili više strana kojim se određuju sva zaduženja, raspored zadataka i obaveza i, ukoliko je potrebno, finansijska pitanja. Ugovor se može zasnivati na Protokolu.

### **1.18 Koordinacioni komitet**

Komitet koji sponzor može da osnuje za koordinaciju sprovođenja multicentričnog ispitivanja.

### **1.19 Ispitivač koordinator**

Ispitivač odgovoran za koordinaciju ispitivanja u različitim mjestima ispitivanja koji učestvuju u multicentričnom ispitivanju.

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

Fizičko ili pravno lice (komercijalno, akademsko ili drugo) koje je zaključilo ugovor sa sponzorom da izvrši jednu ili više dužnosti i uloga sponzora u kliničkom ispitivanju.

### **1.21 Direktan pristup**

Dozvola da se ispituju, analiziraju, potvrde i reprodukuju svi zapisi i izvještaji koji su važni za procjenu kliničkog ispitivanja. Svaka strana koja ima direktan pristup dokumentaciji (npr. domaći ili strani nadležni organi, monitori i oditori) dužna je da preduzme sve razumne mjere predostrožnosti u okviru važećih regulatornih zahtjeva u cilju očuvanja povjerljivosti identiteta ispitanika i podataka koji su vlasništvo sponzora.

### **1.22 Dokumentacija**

Svi zapisi u bilo kojoj formi (uključujući, ali ne ograničavajući se na pisane, elektronske, magnetne i optičke zapise i skenirana dokumenta, rentgenske snimke i

elektrokardiogram), kojima se opisuju ili bilježe metode, sprovođenje i/ili rezultati ispitivanja, faktori koji na njega utiču i preduzete mjere.

### **1.23 Osnovna dokumenta**

Dokumenta koja pojedinačno i zbirno omogućavaju procjenu sprovođenja kliničkog ispitivanja i kvalitet dobijenih podataka (vidjeti tačku 8. Osnovna dokumentacija za sprovođenje kliničkog ispitivanja).

### **1.24 Dobra klinička praksa (*Good Clinical Practice, GCP*)**

Standard za planiranje, sprovođenje, performanse, monitoring, odit, evidentiranje, analizu i izvještavanje o kliničkim ispitivanjima, koje obezbjeđuje da su podaci i prijavljeni rezultati vjerodostojni i tačni i da su prava, integritet i povjerljivost ispitanika zaštićeni.

### **1.25 Nezavisni komitet za monitoring podataka (odbor za monitoring podataka i bezbjednosti, nadzorni odbor, odbor za monitoring podataka)**

Nezavisni komitet za monitoring podataka može da formira sponzor u cilju sprovođenja periodične procjene napretka kliničkog ispitivanja, podataka o bezbjednosti, ključnih zaključaka o efikasnosti i koji preporučuje sponzoru nastavak, modifikaciju ili prekid ispitivanja.

### **1.26 Nepristrasni svjedok**

Osoba nezavisna od ispitivanja, na koju ne mogu nepravredno uticati lica uključena u kliničko ispitivanje, koja je prisutna u postupku davanja informisanog pristanka ukoliko ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne može da čita i koja će ispitaniku pročitati informisani pristanak i svaku drugu pisanu informaciju koja mu je dostavljena.

### **1.27 Nezavisni Etički odbor (*Independent Ethics Committee, IEC*)**

Nezavisno tijelo (odbor za pregled ili komitet, institucionalni, regionalni, nacionalni ili nadnacionalni) sastavljeno od profesionalaca medicinske struke i članova koji nijesu medicinske struke, koji su dužni obezbijediti zaštitu prava, bezbjednost i dobrobiti ispitanika koji su uključeni u kliničko ispitivanje, i obezbijediti javno osiguranje te zaštite, i između ostalog, pregledom i odobravanjem/davanjem pozitivnog mišljenja o protokolu kliničkog ispitivanja, prihvatljivosti ispitivača, resursa i metoda i materijala koji će se koristiti za dobijanje i dokumentovanje informisanog pristanka ispitanika u kliničkom ispitivanju.

Pravni status, sastav, djelovanje i regulatorni zahtjevi vezani za nezavisne Etičke odbore mogu se razlikovati među zemljama, ali svakako moraju omogućiti nezavisnom Etičkom odboru djelovanje u skladu sa Dobrom kliničkom praksom, opisanom u ovim smjernicama.

### **1.28 Informisani pristanak**

Informisani pristanak je postupak u kom ispitanik dobrovoljno potvrđuje svoju spremnost da učestvuje u određenom kliničkom ispitivanju nakon što je informisan o svim aspektima kliničkog ispitivanja koji su relevantni za donošenje odluke o učestvovanju. Informisani pristanak se dokumentuje u pisanoj, potpisanoj i datiranoj formi informisanog pristanka.

### **1.29 Inspekcija**

Postupak koji sprovodi Institut/nadležni organ kojim se sprovodi zvanični pregled dokumenata, objekata, zapisa i svih drugih resursa za koje se smatra da su u vezi sa kliničkim ispitivanjem, a koji se nalaze u mjestu ispitivanja, kod sponzora i/ili ugovorne istraživačke organizacije ili ostalih institucija koje Institut/nadležni organ smatra pogodnim za procjenu.

### **1.30 Ustanova (zdravstvena)**

Svaka javna ili privatna zdravstvena ustanova u kojima se sprovodi kliničko ispitivanje.

### **1.31 Institucionalni etički odbor (*Institutional Review Board, IRB*)**

Nezavisno tijelo sastavljeno od medicinskih, članova naučnog ili nenaučnog profila čija je dužnost da obezbijedi zaštitu prava, bezbjednost i dobrobit ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje, između ostalog kontrolom, odobravanjem, obezbjeđivanjem stalnog pregleda Protokola i njegovih izmjena i dopuna, kao i metoda i materijala namijenjenih za dokumentovanje i dobijanje informisanog pristanka ispitanika.

### **1.32 Privremeni izvještaj o toku kliničkog ispitivanja**

Izvještaj o srednjim rezultatima koji sadrži njihovu procjenu zasnovanu na sprovedenim analizama tokom kliničkog ispitivanja.

### **1.33 Ispitivani lijek**

Farmaceutski oblik aktivne supstance koja se ispituje ili placebo koji se testira ili sa kojim se ispitivana supstanca poređi, uključujući i proizvod koji ima dozvolu za stavljanje u promet ako se njegova primjena ili način (oblik ili pakovanje) razlikuju od odobrenog ili ako se primjenjuje za indikaciju koja nije odobrena ili se koristi za dobijanje novih informacija o odobrenoj primjeni.

### **1.34 Ispitivač**

Lice odgovorno za sprovođenje kliničkog ispitivanja u mjestu ispitivanja. Ako ispitivanje na nekom mjestu sprovodi ispitivački tim, ispitivač koji je odgovoran za sprovođenje kliničkog ispitivanja jeste glavni ispitivač.

### **1.35 Ispitivač/ustanova**

Izraz koji označava „ispitivača i/ili ustanovu” ako je zahtijevano regulatornim zahtjevima.

### **1.36 Brošura za ispitivača**

Skup kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom lijeku značajnih za njegovo ispitivanje na ljudima (vidjeti tačku 7. Brošura za ispitivača).

### **1.37 Zakonski zastupnik**

Pojedinac ili pravno ili drugo lice ovlašćeno u skladu sa primjenjivim zakonom, da u ime potencijalnog učesnika ispitivanja da pristanak na njegovoučešće u ispitivanju.

### **1.38 Monitoring**

Postupak praćenja napretka kliničkog ispitivanja i obezbjeđivanje da se sprovođenje, dokumentovanje i izvještavanje sprovode u skladu sa Protokolom, standardnim operativnim procedurama, Dobrom kliničkom praksom i važećim regulatornim zahtjevima.

### **1.39 Izvještaj o monitoringu**

Pisani izvještaj koji monitor dostavlja sponzoru poslije svake posjete mjestu ispitivanja i/ili druga komunikacija u vezi sa ispitivanjem skladu sa standardnim operativnim procedurama sponzora.

### **1.40 Multicentrično kliničko ispitivanje**

Kliničko ispitivanje lijeka koje se izvodi prema jedinstvenom protokolu na više mjesta ispitivanja i sprovodi ga više ispitivača.

### **1.41 Pretkliničko ispitivanje lijeka**

Ispitivanje koje se ne sprovodi na ljudima.

### **1.42 Mišljenje (u vezi sa nezavisnim Etičkim odborom)**

Procjena i/ili preporuka nezavisnog Etičkog odbora.

### **1.43 Izvorni zdravstveni podaci**

Vidjeti tačku 1.51 Izvorni podaci.

### **1.44 Protokol**

Dokument koji opisuje ciljeve, plan, metodologiju, način statističke obrade podataka i organizaciju kliničkog ispitivanja. Protokol obično sadrži i uvod i obrazloženje za

ispitivanje ili to može biti opisano u izmjenama i dopunama protokola. Termin protokol odnosi se na protokol i na izmjene i dopune protokola.

#### **1.45 Izmjene i dopune protokola**

Opis izmjene(a) i dopune(a) protokola, u pisanoj formi ili formalno pojašnjenje protokola.

#### **1.46 Obezbjedenje kvaliteta (*Quality Assurance, QA*)**

Sve planirane i sistematske aktivnosti utvrđene da obezbijede da se ispitivanje sprovodi, podaci prikupljaju i dokumentuju, odnosno evidentiraju, kao i da se izvještavanje o ispitivanju sprovodi u skladu sa Dobrom kliničkom praksom i važećim regulatornim zahtjevima.

#### **1.47 Kontrola kvaliteta (*Quality Control, QC*)**

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

#### **1.48 Randomizacija**

Postupak slučajnog odabira (svrstavanja) ispitanika u terapijsku ili kontrolnu grupu, koristeći element slučajnosti za određivanje zadataka, da bi se smanjila pristrasnost.

#### **1.49 Regulatorni organi**

Tijela koja imaju nadležnost za donošenje propisa. U ovim smjernicama pojam regulatorni organi obuhvata organe koji su ovlašćeni da pregledaju podnijetu kliničku dokumentaciju i sprovode inspeksijski nadzor (vidjeti tačku 1.29.). Ova tijela se nazivaju i nadležni organi.

#### **1.50 Ozbiljan neželjeni događaj (*Serious Adverse Event, SAE*) ili ozbiljno neželjeno dejstvo na lijek (*Serious Adverse Drug Reaction, Serious ADR*)**

Bilo koja neželjena pojava koja pri bilo kojoj dozi:

- ima za posljedicu smrt;
- izaziva neposrednu životnu ugroženost;
- zahtijeva ili produžava postojeću hospitalizaciju;
- ima za posljedicu trajnu ili značajnu nesposobnost ili invaliditet;

ili

- je kongenitalna anomalija, urođeni defekt.

(vidjeti ICH Smjernicu za upravljanje kliničkim podacima o sigurnosti: definicije i standardi za ubrzano izvještavanje).



### **1.51 Izvorni podaci**

Originalni medicinski podaci iz izvornih zapisa i ovjerene kopije originalnih kliničkih nalaza, posmatranja ili drugih aktivnosti sprovedenih tokom kliničkog ispitivanja lijeka, koje su neophodne za rekonstrukciju i procjenu rezultata ispitivanja. Izvorni podaci se nalaze u izvornoj dokumentaciji (kao originali ili ovjerene kopije).

### **1.52 Izvorna dokumentacija**

Originali dokumenata, podataka i zapisa (npr. istorija bolesti, klinička i administrativna dokumenta, laboratorijski nalazi, memorandum, dnevnici ispitanika ili test liste, evidencija o izdatim lijekovima, automatski zapisi, kopije ili prepisi ovjereni poslije provjere vjerodostojnosti, negativni fotografija, mikrofilmovi ili magnetni zapisi, rentgenski snimci, evidencija iz apoteke, laboratorije i medicinsko-tehničkih službi uključenih u kliničko ispitivanje).

### **1.53 Sponzor**

Pojedinac ili pravno lice koje preuzima odgovornost za započinjanje, sprovođenje i/ili finansiranje kliničkog ispitivanja.

### **1.54 Sponzor-ispitivač**

Pojedinac koji i pokreće i sprovodi kliničko ispitivanje, samostalno ili sa drugima i pod čijim neposrednim nadzorom se ispitivani lijek primjenjuje, izdaje ili koristi od strane ispitanika. Ovaj termin podrazumijeva samo pojedinca (npr. ne uključuje korporaciju ili agenciju). U dužnosti sponzora-ispitivača spojene su dužnosti sponzora i ispitivača.

### **1.55 Standardne operativne procedure (*Standard Operating Procedures, SOPs*)**

Detaljna, pisana uputstva za postizanje uniformnosti performansi specifične funkcije.

### **1.56 Pomoćni ispitivač**

Bilo koji pojedinac, član tima kliničkog ispitivanja, imenovan i nadziran od strane ispitivača u mjestu ispitivanja, koji sprovodi ključne aktivnosti u ispitivanju, odnosno donosi važne odluke vezane za kliničko ispitivanje (npr. saradnici, specijalizanti, ispitivači-saradnici). Vidjeti takođe termin Ispitivač (tačka 1.34).

### **1.57 Ispitanik**

Lice koje učestvuje u kliničkom ispitivanju bez obzira na to da li je korisnik ispitivanog lijeka ili učestvuje zbog kontrole primjene lijeka.

### **1.58 Identifikaciona šifra ispitanika**

Jedinstvena oznaka koju ispitivač dodjeljuje svakom ispitaniku umjesto imena, radi zaštite identiteta ispitanika pri prijavljivanju neželjenih dejstava na lijek, kao i drugih podataka iz kliničkog ispitivanja lijeka.

### **1.59 Mjesto ispitivanja**

Ustanova u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje.

### **1.60 Neočekivano neželjeno dejstvo lijeka**

Neželjeno dejstvo na lijek čija priroda ili ozbiljnost nijesu u skladu sa primjenjivim informacijama o proizvodu (npr. Brošuri za neodobreni ispitivani lijek ili pakovanje/sažetku karakteristika lijeka za odobreni proizvod) (vidjeti ICH Smjernicu za upravljanje podacima o bezbjednosti: Definicije i Standardi za brzo obavještanje).

### **1.61 Vulnerabilni ispitanici**

Pojedinci na čiju spremnost da učestvuju u kliničkom ispitivanju mogu neosnovano uticati očekivanja, opravdana ili ne, da će im učestvovanje donijeti određene pogodnosti, odnosno da će biti podvrgnuti prijetnjama starijih ili nadređenih lica u slučaju da odbiju učestvovanje. Primjeri su pripadnici hijerarhijskih skupina kao što su studenti medicine, farmacije ili stomatologije, bolničko i laboratorijsko osoblje, zaposleni u farmaceutske industriji, pripadnici vojnih i policijskih snaga i zatvorenici. Među navedene ispitanike ubrajaju se i pacijenti sa neizlječivim bolestima, štićenici domova za njegu, nezaposleni i siromašna lica, pacijenti u urgentnim stanjima, pripadnici etničkih manjina, beskućnici, nomadi, izbjeglice, maloljetnici i lica nesposobna da daju pristanak.

### **1.62 Dobrobit ispitanika**

Fizički i mentalni integritet ispitanika koji učestvuje u kliničkom ispitivanju.

## **DODATAK**

### **1.63 Ovjerena kopija**

Kopija (bez obzira na vrstu korišćenog medija) originalnog zapisa koja je verifikovana (npr. datiranim potpisom ili generisanjem putem validiranog procesa) da bi imala iste informacije, uključujući podatke koji opisuju kontekst, sadržaj i strukturu kao original.

### **1.64 Plan monitoringa**

Dokument koji opisuje strategiju, metode, odgovornosti i zahtjeve za praćenje ispitivanja.

### **1.65 Validacija kompjuterizovanih sistema**

Proces uspostavljanja i dokumentovanja da specifični zahtjevi kompjuterizovanog sistema mogu biti dosljedno ispunjavani, od planiranja do razgradnje sistema ili prelaska na novi sistem. Pristup validaciji mora da bude zasnovan na procjeni rizika koja uzima u obzir namjeravanu upotrebu sistema i potencijal sistema da utiče na zaštitu ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja.

## **2. NAČELA DOBRE KLINIČKE PRAKSE U KLINIČKOM ISPITIVANJU**

- 2.1 Klinička ispitivanja se moraju sprovoditi u skladu sa etičkim načelima proisteklim iz Helsinške deklaracije, Dobre kliničke prakse i važećih regulatornih zahtjeva.
- 2.2 Prije početka kliničkog ispitivanja, potrebno je procijeniti predvidljive rizike i smetnje u odnosu na očekivanu dobrobit za ispitanike i društvo. Kliničko ispitivanje započinje i nastavlja se samo ako očekivana dobrobit opravdava rizik.
- 2.3 Prava, bezbjednost i dobrobit ispitanika su najznačajnija za razmatranje i moraju biti ispred interesa nauke i društva.
- 2.4 Predloženo kliničko ispitivanje mora da bude potkrijepljeno odgovarajućim dostupnim pretkliničkim i kliničkim podacima o ispitivanom lijeku.
- 2.5 Kliničko ispitivanje mora da bude naučno utemeljeno i jasno i detaljno opisano u protokolu.
- 2.6 Kliničko ispitivanje se sprovodi poštujući protokol koji je dobio pozitivno mišljenje Etičkog odbora.
- 2.7 Medicinska njega i medicinske odluke donijete u ime ispitanika, uvijek su odgovornost kvalifikovanog ljekara ili, kada je prikladno, kvalifikovanog stomatologa.
- 2.8 Sva lica koja učestvuju u sprovođenju ispitivanja moraju imati odgovarajuće obrazovanje, stručnost i iskustvo, kako bi mogli obavljati svoje zadatke.
- 2.9 Prije uključenja u kliničko ispitivanje svaki ispitanik dobrovoljno daje informisani pristanak za učešće u ispitivanju.
- 2.10 Sve informacije o kliničkom ispitivanju se dokumentuju, a dokumentacijom se rukuje i čuva se na način koji omogućava tačno izvještavanje, tumačenje i provjeravanje.

### **DODATAK**

Ovo načelo se primjenjuje na svu dokumentaciju navedenu u ovim smjernicama bez obzira na vrstu korišćenog medija.

- 2.11 Podaci koji mogu da otkriju identitet ispitanika moraju da se zaštite poštujući pravila privatnosti i povjerljivosti u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 2.12 Proizvodnja, rukovanje i skladištenje/čuvanje ispitivanih lijekova moraju da budu u skladu s važećom Dobrom proizvođačkom praksom (*Good Manufacturing Practice, GMP*). U njihovoj primjeni se treba pridržavati odobrenog protokola.
- 2.13 Implementiraju se sistemi sa procedurama koje obezbjeđuju kvalitet svih aspekata kliničkog ispitivanja.

## **DODATAK**

Aspekti ispitivanja koji su od suštinske važnosti za obezbjeđivanje zaštite ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja moraju da budu u fokusu takvih sistema.

### **3. ETIČKI ODBOR**

#### **3.1 Odgovornosti**

3.1.1 Etički odbor štiti prava, bezbjednost i dobrobit svih ispitanika, a posebno vulnerabilnih grupa pacijenata.

3.1.2 Etičkom odboru se podnose sljedeća dokumenta:

- Protokol kliničkog ispitivanja i njegove izmjene i dopune, obrasci za pisani informisani pristanak ispitanika i njihove izmjene i dopune koje ispitivač namjerava koristiti u ispitivanju, postupke za uključivanje ispitanika (npr. oglase), pisane informacije za ispitanike, Brošura za ispitivača, raspoloživi podaci o bezbjednosti, informacije o plaćanju i nadoknadama ispitanicima, aktuelna biografiju ispitivača, odnosno druga dokumente koji potvrđuju njegove kvalifikacije, i drugu dokumentacija na zahtjev Etičkog odbora.
- Etički odbor razmatra predloženo kliničko ispitivanje u opravdanom vremenskom roku i u pisanoj formi dostavlja svoje mišljenje, jasno identifikujući kliničko ispitivanje, kao i razmotrena dokumenta i datume za sljedeće:
  - odobrenje/pozitivno mišljenje;
  - neophodne modifikacije ispitivanja prije davanja odobrenja/pozitivnog mišljenja
  - odbijanje/negativno mišljenje;
  - trajno ili privremeno stavljanje van snage bilo kojeg ranijeg odobrenja/pozitivnog mišljenja.

3.1.3 Etički odbor razmatra kvalifikacije ispitivača za predloženo ispitivanje na osnovu biografije, odnosno druge relevantne dokumentacije koju etički odbor zatraži.

3.1.4 Etički odbor sprovodi kontinuirani pregled svakog kliničkog ispitivanja koje je u toku, u periodima koji su odgovarajući za procjenu rizika za ispitanike, a najmanje jednom godišnje.

3.1.5 Etički odbor može da zatraži da se ispitaniku na uvid pruži više informacija od onih navedenih u tački 4.8.10, kada po mišljenju Etičkog odbora takve informacije mogu znatno da doprinesu zaštiti prava, bezbjednosti i/ili dobrobiti ispitanika.

- 3.1.6 Kada se sprovodi neterapijsko kliničko ispitivanje uz pristanak zakonskog zastupnika ispitanika (vidjeti 4.8.12, 4.8.14), Etički odbor utvrđuje da li su u predloženom protokolu i/ili drugom(im) dokumentu(ima) na pravi način sagledani relevantni etički aspekti i da li su u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima za takva ispitivanja.
- 3.1.7 Kada protokol predviđa da nije moguće blagovremeno dobiti pristanak ispitanika ili njegovog pravnog zastupnika (vidjeti 4.8.15), Etički odbor utvrđuje da li su u predloženom protokolu i/ili drugom(im) dokumentu(ma) na pravi način sagledani etički aspekti i da li su u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima za takva ispitivanja (npr. u urgentnim situacijama).
- 3.1.8 Etički odbor razmatra iznos i način plaćanja nadoknade troškova ispitanicima, kako bi se uklonila eventualna mogućnost prisilnog ili neprimjerenog uticaja na ispitanika. Plaćanje ispitanicima se vrši u proporcionalnim ratama, a ne u cjelokupnom iznosu po završetku ispitanikovog učešća u ispitivanju.
- 3.1.9 Etički odbor obezbjeđuje da informacije o plaćanju ispitanicima, uključujući način, iznose i raspored plaćanja, budu definisani u obrascu za pisani pristanak ispitanika i drugim pisanim informacijama za ispitanike. Navodi se i način isplate u proporcionalnim ratama.

## **3.2. Sastav, funkcije i aktivnosti**

- 3.2.1 Etički odbor treba da bude sastavljen od razumnog broja članova koji zajedno imaju odgovarajuće kvalifikacije i iskustvo potrebno za razmatranje i ocjenu naučnih, medicinskih i etičkih aspekata predloženog ispitivanja. Preporučuje se da etički odbor u svom sastavu ima:
- a) najmanje 5 članova;
  - b) najmanje jednog člana čija je interesna sfera nenaučna;
  - c) najmanje jednog člana nezavisnog od ustanove, odnosno mjesta ispitivanja.

Samo oni članovi Etičkog odbora koji su nezavisni od sponzora kliničkog ispitivanja mogu da glasaju, odnosno da daju svoje mišljenje o pitanjima vezanim za kliničko ispitivanje lijeka. Lista članova Etičkog odbora i njihovih kvalifikacija se redovno ažurira.

- 3.2.2 Etički odbor obavlja svoju funkciju u skladu sa pisanim operativnim procedurama, dokumentuje svoj rad i sastavlja zapisnike sa svojih sastanaka i pridržava se smjernica Dobre kliničke prakse i važećih regulatornih zahtjeva.
- 3.2.3 Etički odbor donosi svoje odluke na unaprijed najavljenim sastancima, kojima prisustvuje najmanje kvorum, u skladu sa pisanim operativnim procedurama.
- 3.2.4 Pravo glasa, odnosno davanja mišljenja i/ili preporuke imaju samo oni članovi Etičkog odbora koji su učestvovali u razmatranju i diskusiji.

- 3.2.5 Od ispitivača se može tražiti da etičkom odboru dostavi podatke o bilo kom aspektu ispitivanja, ali ne smije učestvovati u razmatranjima ili donošenju odluka Etičkog odbora.
- 3.2.6 Etički odbor može da zatraži pomoć stručnjaka iz specifičnih oblasti koji nijesu njegovi članovi.

### **3.3 Procedure**

Etički odbor uspostavlja, dokumentuje u pisanoj formi i slijedi svoje procedure, koje uključuju:

- 3.3.1 Određivanje sastava (imena i kvalifikacije članova) i nadležnog organa pod kojom je Etički odbor ustanovljen.
- 3.3.2 Planiranje i vođenje sastanaka i obavještanje članova.
- 3.3.3 Sprovođenje početnog i kontinuiranog pregleda ispitivanja.
- 3.3.4 Određivanje učestalosti kontinuiranog pregleda, ako je odgovarajuće.
- 3.3.5 Obezbjedenje, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima, mogućnosti ubrzanog pregleda i odobrenja/davanja pozitivnog mišljenja o manjim izmjenama u tekućim ispitivanjima za koje postoji odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora.
- 3.3.6 Napomenu da nijedan ispitanik ne može biti uključen u ispitivanje prije nego što Etički odbor izda pisano odobrenje/pozitivno mišljenje o sprovođenju ispitivanja.
- 3.3.7 Napomenu da nijesu dozvoljena nikakava odstupanja od protokola ili njegove izmjene i dopune bez prethodnog pisanog odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog odbora, osim kada je neophodno odmah ukloniti neposrednu opasnost po ispitanika ili kada se izmjene i dopune odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjena broja telefona monitora - vidjeti tačku 4.5.2).
- 3.3.8 Napomenu da je glavni ispitivač dužan neodložno izvijestiti Etički odbor o:
- a) odstupanjima ili izmjenama i dopunama protokola u cilju uklanjanja neposredne opasnosti po ispitanika (vidjeti tač. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);
  - b) izmjenama i dopunama koje povećavaju rizik za ispitanika, odnosno značajno utiču na sprovođenje ispitivanja (vidjeti tačku 4.10.2);
  - c) svim neželjenim dejstvima lijeka koja su ozbiljna i neočekivana;
  - d) novim informacijama koje mogu nepovoljno uticati na bezbjednost ispitanika ili sprovođenje ispitivanja.
- 3.3.9 Obezbjeduje da Etički odbor hitno, u pisanom obliku, obavijesti ispitivača, odnosno ustanovu u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje o:
- (a) odlukama/mišljenjima u vezi sa kliničkim ispitivanjem;

(b) razlozima za takve odluke/mišljenja;

(c) postupcima za podnošenje žalbe na odluku/mišljenje.

### **3.4 Evidencija**

Etički odbor čuva sve značajne zapise (npr. pisane procedure, listu članova sa njihovim zanimanjima/članstvima, podnijetu dokumentaciju, zapisnike sa sastanaka i korespondenciju) u periodu od najmanje 3 godine po završetku ispitivanja i stavlja ih na raspolaganje na zahtjev Instituta/nadležnih organa.

Ispitivači, sponzori ili Institut/nadležni organ mogu da zatraže od Etičkog odbora da dostave svoje pisane procedure i listu članova.

## **4. ISPITIVAČ**

### **4.1 Kvalifikacije ispitivača i Sporazumi**

4.1.1 Da bi preuzeo dužnosti za pravilno sprovođenje ispitivanja, ispitivač mora biti kvalifikovan u pogledu obrazovanja, obuke i iskustva koji su propisani važećim regulatornim zahtjevima i mora pružiti dokaze o svojim kvalifikacijama kroz ažuriranu biografiju i/ili drugu relevantnu dokumentaciju koju zatraži sponzor, Etički odbor i/ili Institut/nadležni organ.

4.1.2 Ispitivač mora da bude potpuno upoznat sa pravilnom primjenom ispitivanog lijeka, kao što je opisano u protokolu, Brošuri za ispitivača, informacijama o lijeku i drugim izvorima informacija dobijenim od sponzora.

4.1.3 Ispitivač mora da poznaje smjernice Dobre kliničke prakse i važeće regulatorne zahtjeve i da ih se pridržava.

4.1.4 Ispitivači/ustanova moraju da omoguće sponzoru monitoring i odit, kao i inspekciju od strane Instituta/nadležnog organa.

4.1.5 Ispitivač održava spisak kvalifikovanih lica kojima je dodijelio značajne obaveze vezane za kliničko ispitivanje.

### **4.2 Odgovarajuće resursi**

4.2.1 Ispitivač treba da prikaže (npr. retrospektivnim podacima) potencijal za regrutaciju potrebnog broja odgovarajućih ispitanika u okviru dogovorenog perioda za regrutaciju.

4.2.2 Ispitivač mora da ima dovoljno vremena da ispitivanje pravilno sprovede i završi u okviru dogovorenog vremenskog roka.

- 4.2.3 Ispitivač mora da raspolaže odgovarajućim brojem kvalifikovanog osoblja, kao i odgovarajućim uslovima za pravilno i bezbjedno sprovođenje ispitivanja u predviđenom roku.
- 4.2.4 Ispitivač obezbjeđuje da je osoblje uključeno u ispitivanje u odgovarajućoj mjeri obaviješteno o protokolu, ispitivanom lijeku i svojim obavezama i funkcijama vezanim za kliničko ispitivanje.

#### **DODATAK**

- 4.2.5 Ispitivač je odgovoran za nadzor nad svakim pojedincem ili stranom kojima dodjeljuje obaveze i funkcije vezane za kliničko ispitivanje.
- 4.2.6 Ako ispitivač/ustanova zadržava usluge bilo kog pojedinca ili strane radi obavljanja obaveza ili funkcija u vezi sa kliničkim ispitivanjima, ispitivač/ustanova obezbjeđuje da taj pojedinac ili strana budu kvalifikovani za izvođenje tih obaveza i funkcija vezanih za klinička ispitivanja i implementira procedure radi obezbjeđenja integriteta izvršenih obaveza i funkcija vezanih za klinička ispitivanja i svih prikupljenih podataka.

#### **4.3 Medicinska njega ispitanika**

- 4.3.1 Kvalifikovani ljekar (odnosno stomatolog, ako je odgovarajuće), koji je ispitivač ili pomoćni ispitivač u kliničkom ispitivanju, odgovoran je za donošenje svih medicinskih odluka u vezi sa kliničkim ispitivanjem.
- 4.3.2 Za vrijeme i nakon učešća ispitanika u ispitivanju, ispitivač/ustanova obezbjeđuje odgovarajuću medicinsku njegu ispitanicima u slučaju bilo kog neželjenog događaja u vezi sa kliničkim ispitivanjem, uključujući klinički značajne laboratorijske nalaze. Ispitivač/ustanova informiše ispitanika kada mu je potrebna medicinska njega zbog oboljenja nastalog u toku kliničkog ispitivanja, koje je utvrdio ispitivač.
- 4.3.3 Preporučuje se da ispitivač obavijesti ispitanikovog izabranog ljekara o učešću ispitanika u ispitivanju, ukoliko ga ispitanik ima i ukoliko je sa tim saglasan.
- 4.3.4 Iako ispitanik nije u obavezi da navede razlog(e) za prijevremeni prekid učešća u kliničkom ispitivanju, ispitivač treba da se potruži u razumnoj mjeri da ustanovi razlog(e), uz puno poštovanje prava ispitanika.

#### **4.4 Komunikacija sa Etičkim odborom**

- 4.4.1 Prije početka ispitivanja, ispitivač/ustanova mora da ima pisano i datirano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora na protokol ispitivanja, obrazac za informisani pristanak i njegova ažuriranja, postupak za regrutaciju ispitanika (npr. putem oglasa) i za bilo koju drugu pisanu informaciju namijenjenu ispitanicima.
- 4.4.2 Uz zahtjev za dobijanje pozitivnog mišljenja Etičkog odbora, ispitivač/ustanova podnosi aktuelnu verziju Brošure za ispitivača. Ako dođe do ažuriranja Brošure za



ispitivača za vrijeme ispitivanja, ispitivač/ustanova Etičkom odboru dostavlja primjerak ažurirane Brošure.

- 4.4.3 Tokom ispitivanja, ispitivač/ustanova Etičkom odboru dostavlja sva dokumenta koja su predmet razmatranja.

#### **4.5 Usaglašenost sa protokolom**

- 4.5.1 Ispitivač/ustanova sprovodi kliničko ispitivanje u skladu sa protokolom odobrenim od strane sponzora, Instituta/nadležnog organa (ako je potrebno) i Etičkog odbora. Ispitivač/ustanova i sponzor potpisuju protokol ili alternativni ugovor radi potvrde sporazuma.

- 4.5.2 Ispitivač ne smije da odstupa od protokola, niti da ga mijenja bez sporazuma sa sponzorom, kao ni bez prethodnog pisanog odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog odbora o izmjenama i dopunama, osim kada je neophodno spriječiti neposrednu opasnost po ispitanika ili kada se izmjene i dopune odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjena monitora, odnosno broja telefona).

- 4.5.3 Ispitivač ili lice koje ispitivač odredi dokumentuje i obrazlaže svako odstupanje od odobrenog protokola.

- 4.5.4 Ispitivač može da implementira odstupanje ili izmjenu i dopunu protokola prije dobijanja pozitivnog mišljenja Etičkog odbora isključivo zbog sprečavanja neposredne opasnosti po ispitanika. Implementirana odstupanja ili izmjene i dopune protokola, razloge za to i, ako je odgovarajuće, prijedlog izmjena i dopuna protokola bez odlaganja se dostavlja:

- (a) Etičkom odboru na pregled i odobrenje/pozitivno mišljenje,
- (b) sponzoru na saglasnost i, ako je potrebno,
- (c) Institutu/nadležnom(im) organu(ima).

#### **4.6 Ispitivani lijek**

- 4.6.1 Ispitivač/ustanova su odgovorni su za evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog lijeka u mjesta ispitivanja.

- 4.6.2 Ako je dozvoljeno/zahtijevano, ispitivač/ustanova može/treba da dodijeli sve ili neke dužnosti vezane za odgovornost za ispitivani lijek u mjestu ispitivanja odgovarajućem farmaceutu, odnosno drugom odgovarajućem licu koje je pod nadzorom ispitivača/ustanove.

- 4.6.3 Ispitivač/ustanova i/ili farmaceut ili drugo odgovarajuće lice imenovano od strane ispitivača/ustanove održava zapise o dostavi lijeka, popis lijekova u mjestu ispitivanja, upotrebu za svakog ispitanika i vraćanje sponzoru ili drugi način odlaganja neupotrebljenog lijeka. Zapisi sadrže datume, količine, brojeve serija, rok trajanja (ako je primjenljivo) i jedinstvenu identifikacionu šifru koja povezuje

- ispitivani lijek i ispitanika. Ispitivač održava zapise kojima se adekvatno dokumentuje da su ispitanicima obezbijeđene doze određene protokolom i poravnate sve količine ispitivanog lijeka dobijenog od sponzora.
- 4.6.4 Ispitivani lijek/ljekovi se čuvaju na način koji navede sponzor (vidjeti tač. 5.13.2 i 5.14.3) i u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 4.6.5 Ispitivač obezbjeđuje da se ispitivani lijek/ljekovi upotrebljavaju isključivo u skladu sa odobrenim protokolom.
- 4.6.6 Ispitivač ili lice imenovano od ispitivača/ustanove obrazlaže pravilnu primjenu ispitivanog lijeka kod svakog ispitanika i povremeno, u periodima koji su odgovarajući za pojedino kliničko ispitivanje, provjerava da li se svaki ispitanik pridržava dobijenih uputstava.

#### **4.7 Postupci randomizacije i odsljepljivanja**

Ispitivač prati postupke randomizacije ispitivanja, ako postoje i obezbjeđuje da se odsljepljivanje odvija isključivo u skladu sa protokolom. Ukoliko se sprovodi slijepo ispitivanje, ispitivač sponzoru hitno dokumentuje i obrazlaže svako prijevremeno odsljepljivanje ispitivanog(ih) lijeka/ljekova (npr. slučajno ili zbog ozbiljnog neželjenog događaja).

#### **4.8 Informisani pristanak ispitanika**

- 4.8.1 Pri dobijanju i dokumentovanju informisanog pristanka, ispitivač mora da slijedi važeće regulatorne zahtjeve, Dobru kliničku praksu i etička načela proistekla iz Helsinške deklaracije. Prije početka ispitivanja, ispitivač mora da dobije pisano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora na obrazac za pisani informisani pristanak ispitanika i svaku drugu pisanu informaciju namijenjenu ispitaniku.
- 4.8.2 Obrazac pisanog informisanog pristanka i sve druge pisane informacije namijenjene ispitanicima revidiraju se nakon svake nove informacije koja bi mogla da utiče na pristanak ispitanika. Prije primjene, izmijenjeni i dopunjeni obrazac informisanog pristanka ispitanika i ostale pisane informacije namijenjene ispitanicima moraju da dobiju odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora. Ispitanik ili njegov zakonski zastupnik blagovremeno se obavještavaju o novim informacijama koje bi mogle da utiču na odluku ispitanika da nastavi učešće u kliničkom ispitivanju. Komunikacija u vezi sa tim informacijama se dokumentuje.
- 4.8.3 Ni ispitivač ni osoblje koje učestvuje u ispitivanju ne smiju da prinude ili da neprimjereno utiču na ispitanika da učestvuje ili nastavi učešće u ispitivanju.
- 4.8.4 Nijedna od usmenih ili pisanih informacija koje se odnose na kliničko ispitivanje, uključujući i obrazac za informisani pristanak ispitanika, ne treba da bude pisana jezikom kojim bi se ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku uskratilo ili moglo da uskrati bilo koje zakonsko pravo ili kojim bi ispitivač, ustanova,

sponzor kliničkog ispitivanja ili njegov zastupnik bili oslobođeni ili naizgled oslobođeni odgovornosti za nemar.

- 4.8.5 Ispitivač ili lice koje imenuje ispitivač mora da u potpunosti informiše ispitanika, odnosno njegovog zakonskog zastupnika u slučaju da ispitanik nije u mogućnosti da da pristanak, o svim važnim aspektima ispitivanja, uključujući pisane informacije za koje je dobijeno odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora.
- 4.8.6 Jezik koji se koristi u usmenim i pisanim informacijama o ispitivanju, uključujući obrazac za pisani informisani pristanak ispitanika, ne treba da sadrži stručnu terminologiju, već mora da bude praktičan i razumljiv za ispitanika, odnosno njegovog zakonskog zastupnika i nepristrasnog svjedoka, ako je primjenjivo.
- 4.8.7 Prije pribavljanja pristanka ispitanika, ispitivač ili lice koje imenuje ispitivač obezbjeđuje ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku dovoljno vremena i mogućnosti da se raspita o detaljima ispitivanja kako bi donio odluku da li želi da učestvuje u ispitivanju. Na sva pitanja o ispitivanju se daju odgovori sve dok ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne budu zadovoljni sa njima.
- 4.8.8 Prije uključenja u kliničko ispitivanje, obrazac za pisani informisani pristanak potpisuje i datira lično ispitanik ili njegov zakonski zastupnik i lice koje je vodilo razgovor o informisanom pristanku.
- 4.8.9 Ukoliko ispitanik ili njegov zakonski zastupnik nijesu sposobni da čitaju, tokom čitavog razgovora o informisanom pristanku mora biti prisutan nepristrasni svjedok. Nakon što su ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku pročitani i pojašnjeni obrazac za pisani informisani pristanak i ostale pisane informacije namijenjene ispitanicima i nakon što se ispitanik ili njegov zakonski zastupnik usmeno saglase sa ispitanikovim učešćem u ispitivanju i ispitanik, ako je sposoban za to, lično potpiše i datira obrazac za informisani pristanak, nepristrasni svjedok lično potpisuje i datira obrazac za pisani pristanak. Potpisivanjem obrasca za pisani pristanak, svjedok potvrđuje da su podaci u obrascu i drugi podaci tačno objašnjeni ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku, da su jasni i da ih je, prema njegovoj procjeni, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik dobro razumio i da je dobrovoljno dao pristanak.
- 4.8.10 Razgovor u svrhu dobijanja pristanka, obrazac za pisani informisani pristanak i druge pisane informacije namijenjene ispitanicima sadrže sljedeća objašnjenja:
  - a) da je kliničko ispitivanje istraživačke prirode;
  - b) cilj kliničkog ispitivanja;
  - c) ispitivanu terapiju i mogućnost slučajnog uključivanja u jednu od terapijskih grupa;
  - d) postupke predviđene u ispitivanju, uključujući sve invazivne postupke;

- e) dužnosti ispitanika;
- f) eksperimentalne aspekte ispitivanja;
- g) razumno predvidljive rizike i neugodnosti za ispitanika i, ako je primjenjivo, embrion, fetus ili odojče;
- h) koristi koje se razumno mogu očekivati. Kada se ne očekuje nikakva klinička korist za ispitanika, on na to mora da bude 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 obezbijeđeno ispitaniku u slučaju povrede izazvane ispitivanjem;
- k) predviđeni proporcionalni raspored isplate eventualnih nadoknada ispitanicima za učestvovanje u ispitivanju, ako postoji;
- l) eventualne predviđene druge troškove ispitanika zbog učešća u ispitivanju;
- m) da je ispitanikovo učestvovanje u ispitivanju dobrovoljno i da ispitanik može da odbije učešće i da u svakom trenutku napusti ispitivanje, bez kazne ili gubitka koristi na koje bi ispitanik inače imao pravo;
- n) da će monitor, oditor, Etički odbor i Institut/nadležni organi imati direktan pristup originalnim zdravstvenim podacima ispitanika zbog provjere postupaka i/ili podataka u kliničkom ispitivanju, bez ugrožavanja zaštite povjerljivosti, u okvirima važećih zakona i/ili propisa, kao i da ispitanik ili njegov zakonski zastupnik potpisivanjem informisanog pristanka odobravaju takav pristup podacima;
- o) da će podaci o ličnosti ispitanika biti povjerljivi i da, u okvirima važećih zakona i/ili propisa, neće biti dostupni javnosti. Budu li objavljeni rezultati ispitivanja, identitet ispitanika će ostati povjerljiv;
- p) da će ispitanik ili njegov zakonski zastupnik biti blagovremeno obaviješteni o novim saznanjima koja bi mogli da utiču na odluku ispitanika da nastavi učešće u ispitivanju;
- q) podatke o kontakt licu zaduženom za dalje informacija vezanih za ispitivanje i prava ispitanika, kao i o kontakt lica u slučaju eventualne povrede izazvane učešćem u ispitivanju;
- r) predvidljive okolnosti i/ili razloge zbog kojih se ispitanikovo učešće u ispitivanju može okončati;
- s) očekivano trajanje ispitanikovog učešća u ispitivanju;

- t) približan broj ispitanika predviđenih za ispitivanje.
- 4.8.11 Prije uključivanja u kliničko ispitivanje, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik primaju primjerak potpisanog i datiranog obrasca za informisani pristanak ispitanika, kao i sve druge pisane informacije namijenjene ispitaniku. Tokom ispitaničkovog učešća u ispitivanju, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik primaju potpisane i datirane primjerke ažuriranog obrasca za informisani pristanak ispitanika, kao i primjerke svake izmjene i dopune pisane informacije za ispitanika.
- 4.8.12 Kada kliničko ispitivanje (bez obzira na to da li je terapijsko ili ne) uključuje ispitanike za čije je učestvovanje potreban pristanak zakonskog zastupnika (npr. maloljetnike ili pacijente sa izraženom demencijom), ti ispitanici se informišu o ispitivanju u mjeri koja odgovara njihovim sposobnostima razumijevanja i ako su to sposobni pribavlja se potpisan i datiran pisani obrazac informisanog pristanka.
- 4.8.13 Osim opisanog u tački 4.8.14, neterapijsko ispitivanje (npr. ispitivanje gdje se ne predviđa direktna klinička korist za ispitanika) se sprovodi na ispitanicima koji lično daju pristanak i potpišu i datiraju obrazac informisanog pristanka.
- 4.8.14 Neterapijska ispitivanja mogu da se sprovedu na ispitanicima uz obezbijeđen pristanak zakonskog zastupnika, ukoliko su ispunjeni sljedeći uslovi:
- a) ciljevi ispitivanja se ne mogu postići metodama ispitivanja kod ispitanika koji lično mogu da daju informisani pristanak;
  - b) predvidljivi rizici za ispitanike su mali;
  - c) negativan uticaj na dobrobit ispitanika je minimalan i nizak;
  - d) ispitivanje nije zakonom zabranjeno;
  - e) izričito je traženo i dobijeno odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora za uključivanje ovih ispitanika.

Uz opravdane izuzetke, ova ispitivanja se sprovode kod pacijenata za čiju bolest ili stanje je ispitivani lijek namijenjen. Ispitanici se pažljivo prate i isključuju iz ispitivanja ukoliko postoji neopravdana nelagodnost prouzrokovana ispitivanjem.

- 4.8.15 U hitnim slučajevima, kada nije moguće dobiti prethodnu saglasnost ispitanika, zahtijeva se saglasnost ispitaničkovog zakonskog zastupnika, ukoliko je prisutan. Kada nije moguće prethodno dobiti pristanak ispitanika, a ispitaničkov zakonski zastupnik nije prisutan, uključivanje ispitanika zahtijeva mjere opisane u protokolu, uz odobrenje Etičkog odbora, u cilju zaštite prava, bezbjednosti i dobrobiti ispitanika, uz obezbjeđivanje usaglašenosti sa važećim regulatornim zahtjevima. Ispitanik ili njegov zakonski zastupnik se bez odlaganja obavještavaju

o ispitivanju i pribavlja se njihov pristanak za nastavljjanje ispitivanja ili drugi odgovarajući pristanak (vidjeti tačku 4.8.10).

## **4.9 Bilješke i izvještaji**

### **DODATAK**

- 4.9.0 Ispitivač/ustanova čuva adekvatnu i tačnu izvornu dokumentaciju i zapise o ispitivanju koji uključuju sva važna opažanja kod svakog ispitanika u mjestu ispitivanja. Izvorni podaci treba da mogu da se pripišu i da budu čitljivi, savremeni, originalni, tačni i potpuni. Promjene izvornih podataka moraju da budu sljedljive, ne treba da utiču na jasnoću originalnog unosa i treba da budu objašnjene ukoliko je to neophodno (npr. putem odita ispitivanja).
- 4.9.1 Ispitivač obezbjeđuje tačnost, kompletnost, čitljivost i pravovremenost podataka prijavljenih sponzoru u test listama i ostalim potrebnim izvještajima.
- 4.9.2 Podaci navedeni u test listama koji proističu iz izvorne dokumentacije usaglašavaju se sa izvornom dokumentacijom, a eventualne neusaglašenosti se objašnjavaju.
- 4.9.3 Svaka promjena ili korekcija u test listi se datira, parafira i objašnjava (ukoliko je neophodno) i ne smiju se učiniti nejasnim originalni unosi (npr. održava se odit ispitivanja); ovo se odnosi i na promjene ili korekcije u pisanim i elektronskim dokumentima (vidjeti tačku 5.8.14 podtačka (n)). Sponzor je dužan da obezbijedi uputstvo ispitivaču ili njegovim imenovanim saradnicima za vršenje izmjena i korekcija. Sponzor uspostavlja pisane procedure kojima obezbjeđuje da su promjene ili korekcije u test listama, napravljene od strane imenovanog zastupnika sponzora dokumentovane, potrebne i podržane od strane ispitivača. Ispitivač čuva evidenciju o promjenama i korekcijama.
- 4.9.4 Ispitivač/ustanova čuva dokumentaciju o ispitivanju kao što je naznačeno u poglavlju Osnovna dokumentacija za sprovođenje kliničkog ispitivanja (vidjeti tačku 8) i kao i u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Ispitivač/ustanova preduzimaju mjere koje sprečavaju slučajno ili prijevremeno uništavanje ovih dokumenta.
- 4.9.5 Osnovna dokumentacija se čuvaju najmanje dvije godine nakon posljednjeg dobijanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i sve dok postoje neriješeni ili razmatrani zahtjevi za dobijanje dozvole ili dok ne proteknu najmanje dvije godine od zvaničnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog lijeka. Ova dokumentacija se čuva i duži vremenski period, ukoliko tako zahtijevaju važeći regulatorni zahtjevi ili sporazum sa sponzorom. Dužnost sponzora je da obavijesti ispitivača/ustanovu o tome kada više nije potrebno čuvati ovu dokumentaciju (vidjeti tačku 5.5.12).
- 4.9.6 Finansijski aspekti ispitivanja se dokumentuju u ugovoru između sponzora i ispitivača/ustanove.

- 4.9.7 Na zahtjev monitora, oditora, Etičkog odbora ili Instituta/nadležnog organa, ispitivač/ustanova su dužni da omogućе direktan pristup svim zatraženim dokumentima u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

#### **4.10 Izvještaji o toku ispitivanja**

- 4.10.1 Ispitivač podnosi pisani sažetak o statusu ispitivanja Etičkom odboru jednom godišnje ili češće, na zahtjev Etičkog odbora.
- 4.10.2 Ispitivač bez odlaganja obezbjeđuje pisani izvještaj sponzoru, Etičkom odboru (vidjeti tačku 3.3.8) i ako je potrebno, zdravstvenoj ustanovi o svim promjenama koje značajno utiču na sprovođenje ispitivanja, odnosno povećavaju rizik za ispitanike.

#### **4.11 Izvještaj o bezbjednosti**

- 4.11.1 Svi ozbiljni neželjeni događaji u kliničkom ispitivanju bez odlaganja se prijavljuju sponzoru, osim onih za koje je u protokolu ili drugom dokumentu (npr. Brošura za ispitivača) navedeno da ih ne treba odmah prijavljivati. Hitni izvještaj praćen je detaljnim pisanim izvještajem. Hitni izvještaj i prateći izvještaj umjesto imenom, jedinstvenim matičnim brojem i/ili adresom ispitanika identifikuju se preventivno jedinstvenom bročanom šifrom dodijeljenom ispitaniku. Ispitivač se takođe pridržava važećih regulatornih zahtjeva koji se odnose na izvještavanje Instituta/nadležnog organa i Etičkog odbora o neočekivanim ozbiljnim neželjenim dejstvima lijeka.
- 4.11.2 Neželjeni događaji i/ili neuobičajeni laboratorijski nalazi koji su utvrđeni protokolom kao kritični za procjenu bezbjednosti, prijavljuju se sponzoru u skladu sa zahtjevima za izvještavanje i u vremenskom periodu koji je sponzor odredio u protokolu.
- 4.11.3 Kod prijave smrtnog slučaja ispitivač obezbjeđuje sponzoru i Etičkom odboru sve tražene dodatne informacije (npr. izvještaj sa obdukcije i konačni medicinski izvještaj).

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

Ako je ispitivanje prijevremeno završeno ili odloženo iz bilo kog razloga, ispitivač/ustanova o tome bez odlaganja obavještava ispitanike kako bi se obezbijedilo njihovo odgovarajuće liječenje i praćenje i obavještava Institut/nadležne organe u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Pored toga:

- 4.12.1 Ako ispitivač prekine ili odloži ispitivanje bez prethodne saglasnosti sponzora, dužan je da o tome obavijesti ustanovu ako je primjenjivo, a ispitivač/ustanova bez odlaganja obavještava sponzora i Etički odbor i dostavlja im detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odlaganju.

4.12.2 Ako sponzor prekine ili odloži ispitivanje (vidjeti tačku 5.21.), ispitivač o tome bez odlaganja obavještava ustanovu ako je primjenjivo, a ispitivač/ustanova bez odlaganja obavještava Etički odbor i dostavlja mu detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odlaganju.

4.12.3 Ako Etički odbor povuče svoje odobrenje/pozitivno mišljenje za ispitivanje (vidjeti tač. 3.1.2. i 3.3.9.), ispitivač o tome obavještava ustanovu, a ispitivač/ustanova bez odlaganja obavještava sponzora i dostavlja mu detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odlaganju.

#### **4.13 Završni izvještaj(i) ispitivača**

Po završetku ispitivanja, ispitivač obavještava ustanovu da je ispitivanje završeno. Ispitivač/ustanova obezbjeđuje Etičkom odboru sažetak rezultata ispitivanja, a Institutu/nadležnom organu sve potrebne izvještaje.

### **5. SPONZOR**

#### **DODATAK**

##### **5.0 Upravljanje kvalitetom**

Sponzor implementira sistem za upravljanje kvalitetom u svim fazama procesa ispitivanja.

Sponzor treba da se usredsrijedi na one aktivnosti u ispitivanju koje su ključne za obezbjeđivanje zaštite ispitanika i pouzdanosti rezultata ispitivanja. Upravljanje kvalitetom uključuje planiranje efikasnih protokola za klinička ispitivanja i alata i procedura za prikupljanje i obradu podataka, kao i prikupljanje informacija koje su ključne za donošenje odluka.

Metode koje se koriste u cilju obezbjeđenja i kontrole kvaliteta ispitivanja su srazmjerne rizicima svojstvenim ispitivanju i važnosti prikupljenih informacija. Sponzor obezbjeđuje da svi aspekti ispitivanja budu operativno izvodljivi i izbjegava nepotrebnu složenost, procedure i prikupljanje podataka. Protokoli, obrasci izvještaja o slučajevima, kao i ostala operativna dokumenta su jasni, koncizni i dosljedni.

Sistem upravljanja kvalitetom koristi pristup zasnovan na riziku na način opisan u nastavku.

##### *5.0.1 Kritični procesi i identifikacija podataka*

Tokom razvoja protokola, sponzor identifikuje one procese i podatke koji su kritični za obezbjeđenje zaštite ispitanika i pouzdanosti rezultata ispitivanja.

##### *5.0.2 Identifikacija rizika*

Sponzor identifikuje rizike kritičnih procesa i podataka u ispitivanju. Rizici se razmatraju i na sistemskom nivou (npr. standardne operativne procedure, kompjuterizovani sistemi, osoblje) i na nivou kliničkih ispitivanja (npr. plan ispitivanja, prikupljanje podataka, postupak dobijanja informisanog pristanka).



### 5.0.3 *Evaluacija rizika*

Sponzor procjenjuje identifikovane rizike u odnosu na postojeće kontrole rizika razmatranjem:

- a) vjerovatnoće za nastanak grešaka.
- b) u kojoj mjeri takve greške mogu biti otkrivene.
- c) uticaja takvih grešaka na zaštitu ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja.

### 5.0.4 *Kontrola rizika*

Sponzor donosi odluku koje rizike umanjiti i/ili prihvatiti. Pristup upotrijebljen za smanjenje rizika do prihvatljivog nivoa je srazmjeran značaju rizika. Aktivnosti za smanjenje rizika mogu biti inkorporirane u plan i implementaciju protokola, planove monitoringa, ugovore kojima se definišu uloge i odgovornosti stranaka, sistematske zaštitne mjere za obezbjeđenje pridržavanja standardnih operativnih procedura, kao i obuke u procesima i procedurama.

Unaprijed se definišu granice tolerancije kvaliteta, uzimajući u obzir medicinske i statističke karakteristike varijabli, kao i statistički plan ispitivanja, kako bi se identifikovali sistemski problemi koji mogu uticati na bezbjednost ispitanika ili pouzdanost rezultata ispitivanja. Otkrivanje odstupanja od unaprijed definisanih granica tolerancije kvaliteta pokreće procjenu da bi se utvrdilo da li je potrebno preduzeti akciju.

### 5.0.5 *Komunikacija o riziku*

Sponzor dokumentuje aktivnosti upravljanja kvalitetom. Sponzor diskutuje o aktivnostima upravljanja kvalitetom sa onima koji su uključeni u takve aktivnosti ili onima koji imaju uticaja na njih, kako bi se olakšalo razmatranje rizika i kontinuirano poboljšanje tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja.

### 5.0.6 *Razmatranje rizika*

Sponzor periodično razmatra mjere za kontrolu rizika kako bi utvrdio da li implementirane aktivnosti upravljanja kvalitetom ostaju efektivne i relevantne, uzimajući u obzir novostečena znanja i iskustva.

### 5.0.7 *Izvještavanje o riziku*

Sponzor u izvještaju o kliničkoj studiji opisuje pristup upravljanju kvalitetom implementiran u ispitivanje i rezimira značajna odstupanja od unaprijed definisanih granica tolerancije kvaliteta, kao i preduzete korektivne mjere (ICH E3, Odjeljak 9.6 Obezbjedenje kvaliteta podataka).

## **5.1 Obezbjedenje i kontrola kvaliteta**

5.1.1 Sponzor je odgovoran za uvođenje i održavanje obezbjeđenja kvaliteta i sistema kontrole kvaliteta putem pisanih standardnih operativnih procedura (SOP), kako bi se obezbijedilo da sprovođenje ispitivanja, dobijanje podataka, dokumentovanje i izvještavanje budu u skladu sa protokolom, Dobrom kliničkom praksom i važećim regulatornim zahtjevima.

- 5.1.2 Sponzor je odgovoran za obezbjeđenje sporazuma sa svim uključenim stranama da bi obezbijedio direktan pristup (vidjeti tačku 1.21) svim povezanim mjestima ispitivanja, izvornim podacima/dokumentacijom i izvještajima u cilju monitoringa i odita od strane sponzora i domaće ili strane inspekcije.
- 5.1.3 Kontrola kvaliteta se primjenjuje na svim nivoima rukovanja podacima u cilju obezbjeđenja pouzdanosti podataka i njihove pravilne obrade.
- 5.1.4 Sporazumi sklopljeni između sponzora i ispitivača, odnosno ustanove i bilo koje strane uključene u kliničko ispitivanje moraju da budu u pisanom obliku, kao dio protokola ili kao poseban ugovor.

## **5.2 Ugovorna istraživačka organizacija (*Contract Research Organization, CRO*)**

- 5.2.1 Sponzor može da prenese pojedine ili sve svoje obaveze i funkcije u vezi sa kliničkim ispitivanjem na ugovornu istraživačku organizaciju, ali krajnju odgovornost za kvalitet i integritet podataka ispitivanja uvijek snosi sponzor. Ugovorna istraživačka organizacija mora da ispunjava uslove obezbjeđenja i kontrole kvaliteta.
- 5.2.2 Svaka obaveza i funkcija u vezi sa kliničkim ispitivanjem, koja je prenijeta i prihvaćena od strane ugovorne istraživačke organizacije, mora da bude navedena u pisanom obliku.

### **DODATAK**

Sponzor obezbjeđuje nadzor nad svim obavezama i funkcijama koje se obavljaju u njegovo ime, uključujući obaveze i funkcije koje su podugovorene sa drugom stranom od ugovorne istraživačke organizacije sponzora.

- 5.2.3 Svaku obavezu i funkciju u vezi sa kliničkim ispitivanjem koja nije posebno prenesena i prihvaćena od strane ugovorne istraživačke organizacije, zadržava sponzor.
- 5.2.4 Sve odredbe ovih smjernica koje se odnose na sponzora, takođe se odnose i na ugovornu istraživačku organizaciju u opsegu u kome je ugovorna istraživačka organizacija preuzela sponzorove obaveze i funkcije u vezi sa sprovođenjem kliničkog ispitivanja.

## **5.3 Medicinska ekspertiza**

Sponzor imenuje medicinske stručnjake sa odgovarajućim kvalifikacijama koji će uvijek biti dostupni i moći da daju svoje stručno mišljenje o pitanjima i problemima vezanim za ispitivanje. Ako je neophodno, za ovu svrhu mogu da se imenuju i spoljni konsultanti.

## **5.4 Plan ispitivanja**

- 5.4.1 Sponzor, u skladu sa potrebama, angažuje kvalifikovane pojedince (npr. biostatističare, kliničke farmakologe i ljekare) tokom svih faza ispitivanja, od

planiranja protokola i test lista, planiranja analiza do analiziranja i pripremanja periodičnih i završnih izvještaja kliničkog ispitivanja.

- 5.4.2 Pojašnjenja u vezi sa protokolom i izmjenama i dopunama protokola nalaze se u poglavlju 6, ICH Smjernicama za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju i drugim ICH uputstvima o planu ispitivanja, protokola i sprovođenju ispitivanja.

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

- 5.5.1 Sponzor imenuje odgovarajuće kvalifikovano osoblje za nadgledanje ukupnog sprovođenja ispitivanja, za rukovanje podacima, za potvrđivanje podataka, za sprovođenje statističke analize i pripremu izvještaja o ispitivanju.
- 5.5.2 Sponzor može da razmotri formiranje nezavisne komisije za monitoring podataka (*independent data-monitoring committee, IDMC*), za procjenu napretka kliničkog ispitivanja, uključujući podatke o bezbjednosti i kritične zaključke o efikasnosti, kao i da preporuči sponzoru da li da nastavi, modifikuje ili prekine kliničko ispitivanje. Nezavisna komisija uspostavlja pisane standardne operativne procedure i čuva pisane izvještaje o svim svojim sastancima.
- 5.5.3 Kad se u ispitivanju koristi elektronsko upravljanje podacima kliničkog ispitivanja i/ili daljinski elektronski sistem, sponzor:

- (a) obezbjeđuje i dokumentuje da je elektronski sistem za obradu podataka usaglašen sa zahtjevima sponzora za kompletnost, tačnost, pouzdanost i da ima dosljednost u predviđenim performansama (tj. validaciju);

### **DODATAK**

Pristup validaciji takvih sistema sponzor bazira na procjeni rizika koja uzima u obzir predviđenu upotrebu sistema i potencijal sistema da utiče na zaštitu ispitanika i pouzdanost rezultata ispitivanja.

- (b) očuva standardne operativne procedure za korišćenje ovih sistema;

### **DODATAK**

Standardne operativne procedure pokrivaju podešavanje, instalaciju i upotrebu sistema. Standardne operativne procedure opisuju sistem validacije i testiranje funkcionalnosti, prikupljanje i rukovanje podacima, održavanje sistema, mjere zaštite sistema, kontrolu izmjena, pravljenje rezervne kopije podataka, spasavanje, planiranje nepredviđenih okolnosti i obustavljanje. Odgovornosti sponzora, ispitivača i ostalih strana koje se tiču upotrebe ovih kompjuterizovanih sistema moraju da budu jasne, a korisnicima se omogućava obučavanje za upotrebu.

- (c) obezbijedi da su sistemi planirani na način koji omogućava izmjenu podataka tako da svaka izmjena bude dokumentovana i da nema mogućnosti brisanja

unesenih podataka (tj. održavanje odita ispitivanja, podataka ispitivanja, izmjena ispitivanja);

- (d) održava sistem bezbjednosti koji sprečava neovlašćen pristup podacima;
- (e) održava listu lica koja imaju pravo da vrše promjenu podataka (vidjeti 4.1.5 i 4.9.3);
- (f) čuva rezervnu kopiju podataka radi zaštite od njihovog gubitka;
- (g) ako je ispitivanje slijepo, zaštititi njegovu sljepoću, (npr. pri unosu i obradi podataka).

## **DODATAK**

(h) obezbijedi integritet podataka, uključujući sve podatke koji opisuju kontekst, sadržaj i strukturu. Ovo je posebno važno kada se vrše izmjene u kompjuterizovanim sistemima, kao što su nadogradnja softvera ili prenos podataka.

- 5.5.4 Ukoliko dođe do transformacije podataka za vrijeme njihove obrade, uvijek se ostavlja mogućnost poređenja originalnih podataka i opservacija sa obrađenim podacima.
- 5.5.5 Sponzor mora da koristi nedvosmisleni šifru za identifikaciju ispitanika (vidjeti tačku 1.58.) koja omogućava identifikaciju svih prijavljenih podataka za svakog ispitanika.
- 5.5.6 Sponzor ili drugi vlasnici podataka čuvaju svu osnovnu dokumentaciju koja se tiče sponzora u vezi sa kliničkim ispitivanjem (vidjeti poglavlje 8. Osnovna dokumentacija za sprovođenje kliničkog ispitivanja).
- 5.5.7 Sponzor čuva svu svoju osnovnu dokumentaciju u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima zemalja u kojima je lijek odobren za stavljanje u promet i/ili u zemljama u kojima namjerava podnijeti zahtjev za njegovo odobrenje.
- 5.5.8 Ukoliko sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog lijeka (npr. za neku ili sve indikacije, način primjene ili dozirani oblik), mora da čuva svu svoju osnovnu dokumentaciju najmanje dvije godine poslije zvaničnog prekida ispitivanja ili u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 5.5.9 Ukoliko sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog lijeka, mora da obavijesti sve ispitivače/ustanove, kao i sve nadležne organe.
- 5.5.10 Svaki prenos vlasništva podataka se prijavljuje odgovarajućim organima, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 5.5.11 Osnovna dokumentacija sponzora se čuva najmanje dvije godine nakon posljednjeg dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet u Crnoj Gori, odnosno

zemljama ICH regiona, kao i dok postoje neriješeni ili razmatrani zahtjevi za dobijanje dozvole u Crnoj Gori, odnosno zemljama ICH regiona ili dok ne proteknu najmanje dvije godine od zvaničnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog lijeka. Ova dokumentacija se čuva u dužem vremenskom periodu ukoliko tako zahtijevaju važeći regulatorni zahtjevi ili potrebe sponzora.

5.5.12 Sponzor u pisanom obliku obavještava ispitivača/ustanovu o potrebi daljeg čuvanja podataka vezanih za ispitivanje, kao i o prestanku potrebe za njihovim čuvanjem.

## **5.6 Izbor ispitivača**

5.6.1 Sponzor je odgovoran za izbor ispitivača/ustanove. Svaki ispitivač mora da bude kvalifikovan znanjem i iskustvom i da raspolaže odgovarajućim resursima (vidjeti tač. 4.1 i 4.2) kako bi pravilno sproveo kliničko ispitivanje za koje je izabran. Sponzor je odgovoran za formiranje komisije za koordinaciju ispitivanja i/ili izbor ispitivača koordinatora koji su potrebni za organizaciju multicentričnih ispitivanja.

5.6.2 Prije sklapanja ugovora o sprovođenju kliničkog ispitivanja sa ispitivačem/ustanovom, sponzor im obezbjeđuje protokol i ažuriranu Brošuru za ispitivača i dovoljno vremena za pregled protokola i obezbijeđenih informacija.

5.6.3 Sponzor ugovara sa ispitivačem/ustanovom da će se:

- (a) ispitivanje sprovodi u skladu sa Dobrom kliničkom praksom, važećim regulatornim zahtjevima (vidjeti tačku 4.1.3), protokolom odobrenim od strane sponzora i dobijenim odobrenjem/pozitivnim mišljenjem Etičkog odbora (vidjeti tačku 4.5.1);
- (b) poštovati svi postupci za čuvanje podataka/izvještavanje;
- (c) omogućiti monitoring, odit i inspekcija (vidjeti tačku 4.1.4);
- (d) čuvati osnovnu dokumentaciju u vezi sa ispitivanjem sve dok sponzor ne obavijesti ispitivača/ustanovu da ova dokumentacija više nije potrebna (vidjeti tač. 4.9.4 i 5.5.12).

Sponzor i ispitivač/ustanova potpisuju protokol ili alternativni dokument zbog potvrde dogovora.

## **5.7 Podjela nadležnosti**

Prije početka ispitivanja, sponzor definiše, utvrđuje i raspoređuje sve obaveze i dužnosti u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

## **5.8 Nadoknada ispitanicima i ispitivačima**

- 5.8.1 Ako je zahtijevano važećim regulatornim zahtjevima, sponzor mora da osigura ispitivača, odnosno ustanovu (zakonski i materijalno) od tužbi proizašlih iz ispitivanja odnosno da pruži odštetu, izuzev kada se radi o tužbi za nesavjesnost i/ili nehat.
- 5.8.2 Sponzor u svojim politikama i procedurama utvrđuje visinu troškova liječenja ispitanika u slučaju povrede proizašle iz njegovog učestvovanja u ispitivanju u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 5.8.3 Kada ispitanici primaju nadoknadu, metod i način nadoknade moraju da budu u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

## **5.9 Finansiranje**

Finansijski aspekti ispitivanja se dokumentuju ugovorom između sponzora i ispitivača/ustanove.

## **5.10 Obavješćavanje/podnošenje zahtjeva nadležnim organima**

Prije početka kliničkog ispitivanja, sponzor (ili sponzor i ispitivač, ako je zahtijevano važećim regulatornim zahtjevima) odgovarajućim nadležnim organima podnosi sve potrebne zahtjeve za početak ispitivanja na procjenu, prihvatanje i/ili odobrenje (u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima). Svaka prijava/zahtjev se datira i sadrži dovoljno podataka za identifikaciju protokola.

## **5.11 Mišljenje Etičkog odbora**

5.11.1 Sponzor pribavlja od ispitivača, odnosno ustanove:

- (a) naziv i adresu Etičkog odbora;
- (b) izjavu Etičkog odbora da su njegov sastav i rad u skladu sa Dobrom kliničkom praksom i važećim regulatornim zahtjevima;
- (c) dokumentovano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora i, ukoliko sponzor zatraži, primjerak važećeg protokola, obrasca za pisani informisani pristanak ispitanika, i sve druge pisane informacije namijenjene ispitanicima, postupak njihovog regrutovanja, kao i dokumentaciju koja se odnosi na nadoknade ispitanicima i ostala dokumenta koja je zatražio Etički odbor.

5.11.2 Ako Etički odbor svoje odobrenje/pozitivno mišljenje uslovi izmjenom bilo kog aspekta ispitivanja kao što su izmjene i dopune protokola, obrasca za pisani informisani pristanak ispitanika, ostalih pisanih informacija i/ili ostalih postupaka, sponzor od ispitivača/ustanove mora dobiti primjerak dokumenta sa izmjenama i datum odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog odbora.

- 5.11.3 Sponzor od ispitivača/ustanove pribavlja dokumentaciju i datume ponovnih odobrenja, odnosno ponovne procjene sa pozitivnim mišljenjem Etičkog odbora, kao i ukidanja ili privremenog odlaganja odobrenja/pozitivnog mišljenja.

## **5.12 Informacija o ispitivanom lijeku**

- 5.12.1 Pri planiranju ispitivanja, sponzor mora da obezbijedi dovoljno podataka o bezbjednosti i efikasnosti lijeka iz dostupnih prekliničkih studija i/ili kliničkih ispitivanja koji opravdavaju izlaganje ljudi načinu primjene, doziranju, dužini ispitivanja i populaciju planiranu za ispitivanje.
- 5.12.2 Sponzor ažurira brošuru za ispitivača kada dođe do značajnih novih informacija (vidjeti 7. Brošura za ispitivača).

## **5.13 Proizvodnja, pakovanje, obilježavanje i šifriranje ispitivanog lijeka**

- 5.13.1 Sponzor obezbjeđuje da ispitivani lijek (uključujući komparativni lijek i placebo, ukoliko postoje) bude okarakterisan u skladu sa stadijumom razvoja lijeka, kao i da svaka serija lijeka bude proizvedena u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom, da se šifrira i obilježava na način koji štiti slijepi postupak, ukoliko postoji. Pored toga, obilježavanje se usaglašava sa važećim regulatornim zahtjevima.
- 5.13.2 Za ispitivani lijek, sponzor određuje temperaturu prihvatljivu za čuvanje, uslove čuvanja (npr. zaštita od svjetla), vrijeme čuvanja, rastvore i procedure za rekonstituciju i sredstva za primjenu infuzije, ako postoje. Sponzor mora da obavijesti sve uključene strane (npr. monitore, ispitivače, farmaceute, rukovodioce skladištenja) o ovim odredbama.
- 5.13.3 Ispitivani lijekovi se pakuju na način koji sprečava kontaminaciju i neprihvatljive promjene tokom transporta i skladištenja.
- 5.13.4 U slijepim ispitivanjima, sistem šifriranja ispitivanog lijeka sadrži mehanizam koji omogućava brzu identifikaciju lijeka u slučaju urgentne medicinske situacije, ali i onemogućava da se sljepoća prekine neprimijećeno.
- 5.13.5 Ukoliko se izvrše značajne izmjene u formulaciji ispitivanog ili komparativnog lijeka tokom kliničkog razvoja, rezultati bilo koje dodatne studije formulisanog lijeka (npr. stabilnost, stopa rastvaranja, bioraspoloživost) moraju da budu dostupni prije upotrebe nove formulacije u kliničkom ispitivanju, radi procjene da li će takve izmjene značajno promijeniti farmakokinetički profil lijeka.

## **5.14 Dostavljanje i rukovanje ispitivanim lijekom**

- 5.14.1 Dostavljanje ispitivanog lijeka ispitivačima, odnosno ustanovama je odgovornost sponzora.

5.14.2 Sponzor ne dostavlja ispitivani lijek ispitivačima, odnosno ustanovama prije nego što dobije svu potrebnu dokumentaciju (npr. odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora i odobrenje Instituta/nadležnih organa).

5.14.3 Sponzor obezbjeđuje da pisane procedure sadrže instrukcije, kojih se pridržavaju ispitivač/ustanova tokom ispitivanja, pri rukovanju i čuvanju ispitivanog lijeka, kao i odgovarajuću dokumentaciju. Ovim postupcima se utvrđuje pravilan i bezbjedan prijem, rukovanje, skladištenje, odlaganje vraćanje neupotrijebljenog ispitivanog lijeka od strane ispitanika i njegov povraćaj sponzoru (odnosno bilo koji drugi način uklanjanja neupotrijebljenog lijeka koji sponzor odobri, a u skladu je sa važećim regulatornim zahtjevima).

5.14.4 Sponzor:

- (a) obezbjeđuje pravovremeno dostavljanje ispitivanog lijeka ispitivačima;
- (b) čuva zapise koji dokumentuju isporuku, prijem, odlaganje, vraćanje i uništavanje ispitivanog lijeka (vidjeti 8. Osnovna dokumentacija za sprovođenje kliničkog ispitivanja);
- (c) obezbjeđuje sistem za povraćaj ispitivanog lijeka i dokumentovanja povraćaja (npr. za povlačenje lijeka sa nedostatkom, povraćaj po završetku ispitivanja, povraćaj po isteku roka upotrebe);
- (d) održava sistem za odlaganje neiskorišćenog ispitivanog lijeka i za dokumentovanje takvog odlaganja.

5.14.5 Sponzor:

- (a) preduzima korake radi obezbjeđenja stabilnosti lijeka koji se ispituje tokom perioda upotrebe;
- (b) održava dovoljne količine ispitivanog lijeka koji se upotrebljava u ispitivanju za naknadnu potvrdu specifikacija, ukoliko se to pokaže neophodnim i čuva dokumentaciju o analizi i karakteristikama uzoraka proizvodne serije. U okviru koji dozvoljava stabilnost, uzorci se zadržavaju bilo do završetka analize rezultata ispitivanja, bilo do roka koji navode važeći regulatorni zahtjevi, koji god od ta dva termina dolazi kasnije.

## **5.15 Pristup dokumentaciji**

5.15.1 Sponzor obezbjeđuje da je u protokolu ili drugom pisanom sporazumu naglašeno da ispitivač/ustanova moraju omogućiti direktan pristup originalnim podacima/dokumentima radi monitoringa, odita, pregleda od strane Etičkog odbora i regulatorne inspekcije.



5.15.2 Sponzor potvrđuje da je svaki ispitanik dao svoj pisani pristanak za direktan pristup njegovim originalnim zdravstvenim podacima radi monitoringa, odita, pregleda od strane Etičkog odbora i regulatorne inspekcije.

## **5.16 Podaci o bezbjednosti**

5.16.1 Dužnost sponzora je da kontinuirano procjenjuje bezbjednost ispitivanog lijeka.

5.16.2 Sponzor bez odlaganja obaviještava sve zainteresovane strane, ispitivače/ustanove i Institut/nadležne organe o saznanjima koja mogu nepovoljno da utiču na bezbjednost ispitanika, na sprovođenje ispitivanja ili mogu da izmijene odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora za nastavak ispitivanja.

## **5.17 Prijavljivanje neželjenih dejstava lijeka**

5.17.1 Sponzor bez odlaganja prosljeđuje svim ispitivačima, odnosno ustanovama uključenim u ispitivanje, Etičkom odboru (gdje je to potrebno) i Institutu/nadležnim organima, izvještaj o svim ozbiljnim i neočekivanim neželjenim dejstvima lijeka.

5.17.2 Ovi hitni izvještaji moraju da budu usaglašeni sa važećim regulatornim zahtjevima ICH Smjernicama za upravljanje podacima o kliničkoj bezbjednosti: Definicije i standardi za hitno izvještavanje.

5.17.3 Sponzor dostavlja Institutu/nadležnim organima sve izmjene i dopune i periodične izvještaje o bezbjednosti, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima.

## **5.18 Praćenje ispitivanja – monitoring**

### *5.18.1 Svrha*

Svrha monitoringa ispitivanja je da se potvrdi:

- (a) da su obezbijeđeni zaštita prava i dobrobiti ispitanika;
- (b) tačnost i potpunost podataka iz ispitivanja i saglasnost sa izvornom dokumentacijom;
- (c) da se ispitivanje sprovodi u skladu s važećim odobrenim protokolom, odnosno njegovim izmjenama i dopunama, smjernicama Dobre kliničke prakse i važećim regulatornim zahtjevima.

### *5.18.2 Izbor i kvalifikacija monitora:*

- (a) monitora imenuje sponzor;
- (b) monitor mora da bude odgovarajuće obučen i da ima naučno i/ili kliničko znanje potrebno da na adekvatan način vrši monitoring ispitivanja. Kvalifikacije monitora se dokumentuju;
- (c) monitor mora da bude u potpunosti upoznat sa lijekom koji se ispituje, protokolom, obrascem za informisani pristanak ispitanika i svakom drugom pisanom informacijom koja je namijenjena ispitaniku, sa standardnim operativnim procedurama sponzora, Dobrom kliničkom praksom i važećim regulatornim zahtjevima.

### 5.18.3 *Opseg i priroda monitoringa ispitivanja*

Sponzor mora da obezbijedi odgovarajući monitoring ispitivanja. Sponzor mora da odredi odgovarajući opseg i prirodu monitoringa. Pri određivanju opsega i prirode monitoringa uzima se u obzir cilj, svrha, plan, kompleksnost, sljepoća, veličina i zaključci ispitivanja. Potrebno je da se sprovede monitoring mjesta ispitivanja prije početka, za vrijeme i poslije završetka ispitivanja; međutim, u izuzetnim okolnostima, sponzor može da odredi da centralni monitoring u spoju sa postupcima kao što su obuka ispitivača i stručni sastanci, kao i detaljna pisana uputstva, mogu da obezbijede sprovođenje ispitivanja u skladu sa Dobrom kliničkom praksom. Statistički kontrolisano uzorkovanje može biti prihvatljiva metoda za izbor podataka za provjeru.

#### **DODATAK**

Sponzor razvija sistematičan, prioritetni pristup zasnovan na riziku u cilju vršenja monitoringa kliničkih ispitivanja. Fleksibilnost u opsegu i prirodi monitoringa opisana u ovom odjeljku ima za cilj omogućavanje različitih pristupa koji poboljšavaju efektivnost i efikasnost monitoringa. Sponzor može da odabere monitoring u mjestu ispitivanja, kombinaciju monitoringa u mjestu ispitivanja i centralizovanog monitoringa ili, gdje je to opravdano, centralizovani monitoring. Sponzor dokumentuje obrazloženje za odabranu strategiju monitoringa (npr. u planu monitoringa).

Monitoring u mjestu ispitivanja izvodi se na mjestima na kojima se sprovodi kliničko ispitivanje. Centralizovani monitoring predstavlja daljinsku procjenu prikupljanja podataka, koje se vrši blagovremeno, uz podršku odgovarajuće kvalifikovanog i obučenog osoblja (npr. menadžeri podataka, biostatističari).

Procesi centralizovanog monitoringa obezbjeđuju dodatne mogućnosti nadgledanja koje se mogu dopuniti i smanjiti obim i/ili učestalost monitoringa u mjestu ispitivanja i omogućiti razlikovanje pouzdanih od potencijalno nepouzdanih podataka.

Pregled prikupljenih podataka iz centralizovanog monitoringa, koji može obuhvatati statističke analize, može se koristiti za:

- (a) identifikaciju podataka koji nedostaju, nedosljednih podataka, odudarajućih podataka, neočekivanog nedostatka varijabilnosti i odstupanja od protokola;
- (b) proučavanje trendova podataka, kao što su opseg, dosljednost i varijabilnost podataka unutar i između mjesta ispitivanja;
- (c) procjena za sistematske ili značajne greške u prikupljanju podataka i izvještavanju u mjestu ispitivanja ili širom mjesta ispitivanja; ili potencijalne manipulacije podacima ili probleme sa integritetom podataka;
- (d) analizu karakteristika mjesta ispitivanja i pokazatelja performansi.
- (e) odabir mjesta i/ili procesa za ciljani monitoring u mjestu ispitivanja.

#### 5.18.4 *Dužnosti monitora*

Monitor(i), u skladu sa zahtjevima sponzora, moraju da obezbijedi(e) pravilno sprovođenje i dokumentovanje ispitivanja, sprovodeći sljedeće aktivnosti, kada su relevantne i neophodne za ispitivanje ili mjesto ispitivanja:

- (a) djeluje kao glavna linija u komunikaciji između sponzora i ispitivača;
- (b) potvrđuje da ispitivač posjeduje odgovarajuće kvalifikacije i resurse (vidjeti tač. 4.1, 4.2 i 5.6), koji ostaju odgovarajući tokom ispitivanja, da su prostorije, uključujući laboratorije, opremu i osoblje, adekvatne za bezbjedno i pravilno sprovođenje ispitivanja tokom perioda ispitivanja i da ostaju adekvatne tokom trajanja ispitivanja;
- (c) potvrđuje za ispitivani lijek:
  - (i) da su vrijeme i uslovi skladištenja prihvatljivi i da postoji dovoljna količina za sprovođenje ispitivanja;
  - (ii) da se ispitivani lijek daje isključivo ispitanicima kod kojih je primjena tog lijeka prikladna i da se primjenjuju doze određene protokolom;
  - (iii) da je ispitanicima obezbijeđeno odgovarajuće uputstvo za pravilnu primjenu, rukovanje, čuvanje i vraćanje ispitivanog lijeka;
  - (iv) da se preuzimanje, upotreba i povraćaj ispitivanog lijeka u mjestu ispitivanja kontrolišu i na odgovarajući način dokumentuju;
  - (v) da je odlaganje neiskorišćenog ispitivanog lijeka u mjestu ispitivanja u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima i uputstvima sponzora;
- (d) potvrđuje da se ispitivač pridržava odobrenog protokola i svih odobrenih izmjena i dopuna, ukoliko postoje;
- (e) potvrđuje da je pisani informisani pristanak ispitanika dobijen prije njegovog uključivanja u kliničko ispitivanje;
- (f) obezbjeđuje da je ispitivač dobio važeću Brošuru za ispitivača, svu dokumentaciju, kao i ostalo potrebno za pravilno sprovođenje ispitivanja, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima;
- (g) obezbjeđuje odgovarajuću informisanost ispitivača i ispitivačkog tima o ispitivanju;
- (h) potvrđuje da ispitivač i ispitivački tim sprovode specifične funkcije u ispitivanju, u skladu sa protokolom i drugim pisanim sporazumom između

sponzora i ispitivača/ustanove i da ove funkcije nijesu prenijete na neovlašćena lica;

- (i) potvrđuje da ispitivač uključuje u kliničko ispitivanje samo one ispitanike koji zadovoljavaju kriterijume za učestvovanje;
- (j) izvještava o stepenu regrutovanja ispitanika;
- (k) potvrđuje da su izvorna dokumentacija i ostali zapisi u vezi sa ispitivanjem tačni, potpuni i ažurirani i održavani;
- (l) potvrđuje da ispitivač dostavlja sve tražene izvještaje, obavještenja, zahtjeve i podneske, kao i da su ova dokumenta tačna, kompletna, pravovremena, čitljiva, datirana, kao i da identifikuju ispitivanje;
- (m) provjerava tačnost i kompletnost popunjavanja test listi, izvorne dokumentacije i ostalih zapisa u vezi sa kliničkim ispitivanjem. Monitor mora posebno da potvrdi da se:
  - (i) podaci u test listama koje zahtijeva protokol tačno upisuju i da su u saglasnosti sa izvornom dokumentacijom;
  - (ii) svaka promjena doze i/ili terapije pravilno dokumentuje za svakog ispitanika;
  - (iii) neželjeni događaji, istovremena terapija i novonastala oboljenja upisuju u test liste, u skladu sa protokolom;
  - (iv) izostanci posjeta ispitanika, neizvršeni testovi i pregledi koji nijesu sprovedeni jasno navode u test listama;
  - (v) sva isključenja i odustajanja ispitanika iz kliničkog ispitivanja prijavljuju i obrazlažu u test listama;
- (n) obavještava ispitivača o eventualnim greškama propustima ili nečitljivosti test lista. Monitor mora da obezbijedi da se odgovarajuće ispravke, dopune ili brisanje podataka vrše, datiraju, obrazlažu (ako je neophodno) i da se stavljaju inicijali ispitivača ili člana ispitivačkog tima ovlašćenog da stavlja inicijale uz izmjene u test listi u ime ispitivača. Ovo ovlašćenje se dokumentuje;
- (o) utvrđuje da li se neželjeni događaji pravilno prijavljuju u vremenskom roku koji zahtijevaju Dobra klinička praksa, protokol, Etički odbor, sponzor i važeći regulatorni zahtjevi;
- (p) utvrđuje da li ispitivač čuva osnovnu dokumentaciju (vidjeti poglavlje 8. Osnovna dokumentacija za sprovođenje kliničkog ispitivanja);

- (r) ukazuje ispitivaču na odstupanja od protokola, standardnih operativnih procedura, Dobre kliničke prakse i važećih regulatornih zahtjeva i preduzima odgovarajuće mjere za spečavanje ponavljanja otkrivenih odstupanja.

#### 5.18.5 *Procedure monitoringa*

Monitor slijedi utvrđene pisane standardne operativne procedure sponzora, kao i one procedure sponzora koji se posebno odnose na monitoring datog ispitivanja.

#### 5.18.6 *Izveštaj o monitoringu*

- (a) monitor podnosi pisani izvještaj sponzoru poslije svake posjete mjestu ispitivanja ili druge komunikacije vezane za kliničko ispitivanje.
- (b) izvještaj sadrži datum, mjesto, ime monitora i ime ispitivača ili drugog lica sa kojim je monitor kontaktirao.
- (c) izvještaj sadrži sažetak onoga što je monitor pregledao i izjavu monitora o značajnim saznanjima/činjenicama, odstupanjima ili nedostacima, zaključcima, mjerama koje su preduzete ili ih treba preduzeti i/ili mjerama koje se preporučuju u cilju obezbjeđenja usklađenosti.
- (d) pregled i praćenje izvještaja monitoringa ispitivanja dokumentuje ovlašćeni predstavnik sponzora

### **DODATAK**

- (e) izvještaje monitoringa u mjesta ispitivanja i centralizovanog monitoringa se dostavlja sponzoru (uključujući nadzor adekvatnog upravljanja i osoblja odgovornog za ispitivanje) blagovremeno radi procjene i praćenja. Rezultati aktivnosti monitoringa se dokumentuju dovoljno detaljno kako bi se omogućila potvrda usklađenosti sa planom monitoringa. Izvještavanje o aktivnostima centralizovanog monitoringa mora da bude redovno i može biti nezavisno od posjeta mjestima ispitivanja.

### **DODATAK**

#### 5.18.7 *Plan monitoringa*

Sponzor razvija plan monitoringa koji je prilagođen jasno određenoj zaštiti ispitanika i riziku vezanom za integritet podataka iz ispitivanja. Plan opisuje strategiju monitoringa, odgovornosti svih uključenih strana u monitoringu, različite metode monitoringa koje će se koristiti, kao i obrazloženje za njihovu upotrebu. Plan takođe treba da stavi akcenat na monitoring kritičnih podataka i procesa. Posebna pažnja se posveđuje aspektima koji ne predstavljaju rutinsku kliničku praksu i koji zahtijevaju dodatno obučavanje. Plan monitoringa upućuje na primjenjive politike i procedure.

### **5.19 Odit**

Pri sprovođenju odita, koji je dio osiguranja kvaliteta, sponzor razmatra sljedeće:

#### 5.19.1 *Svrha*

Svrha sponzorovog odita, koji je nezavisan i odvojen od rutinskog monitoringa ili funkcija kontrole kvaliteta, je procjena sprovođenja ispitivanja i pridržavanja

protokola, standardnih operativnih procedura, Dobre kliničke prakse i važećih regulatornih zahtjeva.

#### 5.19.2 *Izbor i kvalifikacije oditora*

- a) Za sprovođenje odita, sponzor imenuje pojedince koji su nezavisni od kliničkog ispitivanja/sistema.
- b) Sponzor obezbeđuje da oditori budu kvalifikovani obukom i iskustvom za pravilno sprovođenje odita. Kvalifikacije oditora se dokumentuju.

#### 5.19.3 *Procedure odita*

- a) Sponzor obezbeđuje da se odit kliničkog ispitivanja/sistema sprovodi u skladu sa sponzorovim pisanim procedurama o tome šta i kako se nadzire, koliko često i kakvog oblika i sadržaja trebaju da budu izvještaji o oditu.
- b) Sponzorov plan i procedure odita ispitivanja su zasnovani na važnosti ispitivanja planiranog za podnošenje Institutu/nadležnim organima, broju ispitanika, tipu i kompleksnosti ispitivanja, nivou rizika za ispitanike i svim drugim uočenim problemima.
- c) Oditor dokumentuje svoja zapažanja i nalaze.
- d) U cilju zaštite nezavisnosti i značaja funkcije odita, nadležni organi ne treba rutinski da traže izvještaje sa odita. Nadležni organi mogu da zatraže pristup izvještajima sa odita od slučaja do slučaja, kada postoji dokaz ozbiljnog odstupanja od Dobre kliničke prakse, odnosno tokom sudskog postupka.
- e) Kada je predviđeno važećim zakonom ili propisom, sponzor mora da dostavi potvrdu o izvršenom oditu.

### **5.20 Neusaglašenost**

5.20.1 U slučaju da se ispitivač/ustanova ili član ispitivačkog tima ne pridržava protokola, standardnih operativnih procedura, Dobre kliničke prakse, odnosno važećih regulatornih zahtjeva, sponzor mora da preduzme hitne mjere kojima će da obezbijedi usaglašavanje.

#### **DODATAK**

Ukoliko se otkrije neusaglašenost koja značajno utiče ili ima potencijal da značajno utiče na zaštitu ispitanika ili pouzdanost rezultata ispitivanja, sponzor mora da sprovede analizu osnovnog uzroka problema i da implementira odgovarajuće korektivne i preventivne mjere.

5.20.2 Ukoliko se monitoringom i/ili oditom ispitivanja u nekom dijelu identifikuje ozbiljno i/ili stalno odstupanje od strane ispitivača/ustanove, sponzor mora da prekine njihovo učešće u ispitivanju. Kada se učešće ispitivača/ustanove prekine zbog neusaglašenosti, sponzor o tome bez odlaganja obavještava Institut/nadležne organe.

## **5.21 Prijevremeni završetak ili odlaganje kliničkog ispitivanja**

Ukoliko je ispitivanje prekinuto ili odloženo, sponzor o tome bez odlaganja obavještavai ispitivača/ustanovu i Institut/nadležne organe i navodi razloge za prekid ili odlaganje. Takođe, sponzor ili ispitivač/ustanova, zavisno od važećih regulatornih zahtjeva, bez odlaganja obavještavaju Etički odbor i dostave razloge za prekid ili odlaganje.

## **5.22 Izvještaji o kliničkom ispitivanju**

Bez obzira na to da li je ispitivanje završeno ili prekinuto prije vremena, sponzor mora da obezbijedi pripremu i podnošenje izvještaja o kliničkom ispitivanju Institutu/nadležnim organima, u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima. Sponzor takođe obezbjeđuje da su izvještaji kliničkog ispitivanja, koji su sastavni dio zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet ispunjavaju standarde ICH Smjernice za strukturu i sadržaj izvještaja kliničkog ispitivanja. (NAPOMENA: ICH Smjernice za strukturu i sadržaj izvještaja kliničkog ispitivanja dopuštaju skraćene izvještaje u nekim slučajevima).

## **5.23 Multicentrična ispitivanja**

Za multicentrična ispitivanja, sponzor mora da obezbijedi:

5.23.1 da svi ispitivači sprovode ispitivanje strogo se pridržavajući protokola dogovorenog sa sponzorom i odobrenog, ako je zahtijevano, od nadležnih organa, i za koje postoji odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora;

5.23.2 da je test lista planirana da obuhvati sve potrebne podatke u svakom mjestu multicentričnog ispitivanja. Onim ispitivačima koji prikupljaju dodatne podatke se dostavlja dodatne test liste čija je namjena prikupljanje dodatnih podataka;

5.23.3 da se prije početka ispitivanja dokumentuju dužnosti ispitivača koordinatora i drugih ispitivača;

5.23.4 da su svim ispitivačima data uputstva o pridržavanju protokola, poštovanju jedinstvenih standarda za procjenu kliničkih i laboratorijskih rezultata i o popunjavanju test lista.

5.23.5 olakšanu komunikaciju između ispitivača.

## **6. PROTOKOL KLINIČKOG ISPITIVANJA I NJEGOVE IZMJENE I DOPUNE**

Protokol kliničkog ispitivanja sadrži dijelove navedene u ovom poglavlju smjernica Dobre kliničke prakse. Međutim, podaci vezani za mjesto ispitivanja mogu da se navedu na posebnim stranama protokola ili utvrde u posebnom ugovoru, a neki od dolje navedenih podataka mogu da budu dio druge dokumentacije koja se tiče protokola, kao što je Brošura za ispitivača.

## **6.1 Opšte informacije**

- 6.1.1 Naziv, identifikacioni broj i datum protokola. Sve izmjene i dopune protokola takođe moraju da imaju broj i datum.
- 6.1.2 Ime i adresa sponzora i monitora (ukoliko se adresa monitora razlikuje od sponzorove).
- 6.1.3 Imena i zvanja lica ovlašćenih da potpišu protokol i njegove izmjene i dopune u ime sponzora.
- 6.1.4 Ime, zvanje, adresa i broj telefona sponzorovog medicinskog eksperta (ili stomatologa, ukoliko je potrebno) za ispitivanje.
- 6.1.5 Imena i zvanja ispitivača odgovornih za sprovođenje ispitivanja i adrese i brojevi telefona mjesta ispitivanja.
- 6.1.6 Ime, zvanje, adresa i broj telefona kvalifikovanog ljekara (ili stomatologa, ako je primjenjivo), odgovornog za sve medicinske (ili stomatološke) odluke u mjestu ispitivanja (ukoliko nije ispitivač).
- 6.1.7 Naziv i adresa kliničkih laboratorija i drugih medicinskih/tehničkih odjeljenja i/ili ustanova uključenih u ispitivanje.

## **6.2 Osnovne informacije**

- 6.2.1 Ime i opis lijeka koji se klinički ispituje.
- 6.2.2 Sažetak klinički važnih rezultata dobijenih iz pretkliničkih istraživanja koji potencijalno mogu imati klinički značaj i kliničkih ispitivanja koja su relevantna za ispitivanje.
- 6.2.3 Sažetak poznatih i mogućih rizika i koristi za ispitanike, ukoliko ih ima.
- 6.2.4 Opis i opravdanost načina primjene, doziranja, režima doziranja i dužine terapije.
- 6.2.5 Izjava da će se ispitivanje sprovoditi u skladu s protokolom kliničkog ispitivanja, Dobrom kliničkom praksom i važećim regulatornim zahtjevima.
- 6.2.6 Opis populacije ispitanika.
- 6.2.7 Reference iz literature i podaci značajni za ispitivanje koji potvrđuju racionalnu osnovu za ispitivanje.

## **6.3 Ciljevi i svrha ispitivanja**

Detaljan opis ciljeva i svrhe ispitivanja.



## **6.4 Plan ispitivanja**

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

- 6.4.1 Posebnu definiciju primarnih i sekundarnih ciljeva ispitivanja koji se procjenjuju tokom ispitivanja, ukoliko postoje.
- 6.4.2 Opis vrste/plana kliničkog ispitivanja (npr. dvostruko-slijepo, placebo kontrolisano, uporedno) i šematski dijagram plana ispitivanja, postupaka i faza;
- 6.4.3 Opis mjera preduzetih za smanjenje, odnosno izbjegavanje pristrasnosti, uključujući:
  - randomizaciju,
  - sljepoću;
- 6.4.4 Opis terapije u ispitivanju, doze i režima doziranja ispitivanog lijeka. To uključuje i opis doziranih oblika, pakovanja i obilježavanja ispitivanog lijeka;
- 6.4.5 Očekivano trajanje učešća ispitanika u ispitivanju i opis redosljeda i trajanja svih perioda ispitivanja, uključujući i period praćenja, ako je predviđen;
- 6.4.6 Opis pojedinačnih pravila za prestanak ili kriterijuma za prekid ispitivanja za pojedine ispitanike, djelove ispitivanja ili cjelokupno ispitivanje;
- 6.4.7 Postupci za vođenje evidencije o ispitivanom lijeku, uključujući placebo i komparativni lijek, ukoliko ih ima;
- 6.4.8 Čuvanje šifri za randomizaciju tretmana i postupaka za njihovo odsljepljivanje;
- 6.4.9 Identifikacija onih podataka koji se direktno unose u test liste (bez prethodnog pisanog ili elektronskog zapisa) i podataka koji se smatraju izvornim podacima.

## **6.5 Izbor i isključivanje ispitanika**

- 6.5.1 Kriterijumi za uključivanje ispitanika.
- 6.5.2 Kriterijumi za isključivanje ispitanika.
- 6.5.3 Kriterijumi za povlačenje ispitanika (tj. završetak terapije ispitivanim lijekom/terapijom u ispitivanju) i postupci kojima se određuje sljedeće:
  - a) kada i kako se povlači ispitanik iz ispitivanja/terapije ispitivanim lijekom;
  - b) vrsta potrebnih podataka o povučenim pristancima i vremenski rok za njihovo prikupljanje;
  - c) da li i kako treba da se zamijene ispitanici;

- d) praćenje ispitanika koji su povučeni iz ispitivanja, odnosno terapije ispitivanim lijekom.

## **6.6 Terapija ispitanika**

- 6.6.1 Planirana terapija, uključujući imena svih lijekova, njihove doze i režime doziranja, načine primjene i terapijski period, uključujući periode monitoringa ispitanika iz svake grupe koja je primala ispitivani lijek/terapijske grupe ispitivanja/kraka ispitivanja.
- 6.6.2 Dozvoljeni lijekovi, odnosno liječenje (uključujući urgentnu terapiju) i oni koji nijesu dozvoljeni prije, odnosno tokom ispitivanja.
- 6.6.3 Postupci za monitoring pridržavanja ispitanika.

## **6.7 Procjena efikasnosti**

- 6.7.1 Utvrđivanje parametara efikasnosti.
- 6.7.2 Metode i vremenski period za procjenu, evidentiranje i analizu parametara efikasnosti.

## **6.8 Procjena bezbjednosti**

- 6.8.1 Utvrđivanje parametara bezbjednosti.
- 6.8.2 Metode i vremenski period za procjenu, evidentiranje i analizu parametara bezbjednosti.
- 6.8.3 Postupci za podsticanje izvještavanja i evidentiranja i prijavljivanja neželjenih događaja i novonastalih oboljenja.
- 6.8.4 Način i dužina perioda praćenja ispitanika poslije 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 ispitanika planiranih za uključivanje u ispitivanje. Kod multicentričnih ispitivanja se navodi planirani broj ispitanika za svako mjesto ispitivanja. Razlog za izbor određene veličine uzorka, odnosno broja ispitanika, uključujući i razmatranja značaja ispitivanja i njegovu kliničku opravdanost.
- 6.9.3 Step en značaja koji će se koristiti.
- 6.9.4 Kriterijumi za završetak ispitivanja.

- 6.9.5 Postupak za objašnjenje nedostataka, neiskorišćenih i lažnih podataka.
- 6.9.6 Postupci za izvještavanje o odstupanjima od originalnog statističkog plana (svako odstupanje od originalnog statističkog plana se opisuje i obrazlaže u protokolu i/ili završnom izvještaju, ako je odgovarajuće).
- 6.9.7 Izbor ispitanika za uključivanje u analize (npr. svi ispitanici izabrani metodom slučajnog izbora, ispitanici koji su dobili ispitivani lijek, svi pogodni ispitanici, procjenjivi ispitanici).

## **6.10 Direktan pristup izvornim podacima, odnosno dokumentacijom**

Sponzor mora da obezbijedi da se u protokolu ili drugom pisanom dokumentu naznači da će ispitivač/ustanova dozvoliti monitoring datog ispitivanja, odit, razmatranje od strane Etičkog odbora i regulatorne inspekcije, tako što će omogućiti direktan pristup izvornim podacima/dokumentacijom.

## **6.11 Kontrola kvaliteta i obezbjeđenje kvaliteta**

### **6.12 Etički aspekti**

Opis etičkih razmatranja u vezi sa kliničkim ispitivanjem.

### **6.13 Rukovanje podacima i čuvanje zapisa**

### **6.14 Finansiranje i osiguranje**

Način finansiranja i osiguranja se navodi samo ukoliko nijesu navedeni u posebnom ugovoru.

### **6.15 Politika objavljivanja**

Dogovor o objavljivanju rezultata ispitivanja se navodi samo ukoliko nije naveden u posebnom ugovoru.

### **6.16 Prilozi**

NAPOMENA: S obzirom na to da su protokol i izvještaj o kliničkom ispitivanju, odnosno studiji, u bliskoj vezi, dodatne informacije mogu se naći u ICH Smjernicama za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju.

## **7. BROŠURA ZA ISPITIVAČA**

### **7.1 Uvod**

Brošura za ispitivača (*Investigator's Brochure, IB*) je kompilacija kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom lijeku, a koji su važni za njegovo kliničko ispitivanje. Njena svrha je da pruži ispitivačima i drugim pojedincima uključenim u ispitivanje informacije koje

će im omogućiti lakše razumijevanje razloga za ispitivanje i pospješiti poštovanje protokola kliničkog ispitivanja, razjasniti mnoge ključne stavke protokola kao što su doze, režim doziranja, način primjene i postupci za kontrolu bezbjednosti ispitivanja. Brošura za ispitivača takođe pruža bolji uvid u kliničku obradu ispitanika tokom kliničkog ispitivanja. Izbjegavajući promociju proizvoda, informacije se prikazuju sažeto, jednostavno, objektivno i ujednačeno kako bi kliničaru ili potencijalnom ispitivaču bilo omogućeno da ih razumije i donese sopstvenu, objektivnu ocjenu ispravnosti predloženog ispitivanja na osnovu procjene odnosa rizika i koristi. Iz tog razloga, generalno u izradi Brošure za ispitivača učestvuje medicinski kvalifikovano lice, ali sadržaj se odobrava od strane stručnjaka iz oblasti na koju se prikupljeni podaci odnose.

Ove smjernice utvrđuju minimum informacija koje sadrži Brošura za ispitivača i predlažu njen izgled. Može se očekivati da će vrsta i obim dostupnih informacija da varira zavisno od faze razvoja ispitivanog lijeka. Ako se ispitivani lijek već nalazi u prometu i ako su njegove farmakološke osobine opšte poznate ljekarima, nije potrebna obimna Brošura za ispitivača. Ukoliko Institut/regulatorni organ dozvole, Brošura sa osnovnim informacijama o ispitivanom lijeku i tekst uputstva za upotrebu lijeka ili obilježavanje mogu da budu odgovarajuće alternative, pod uslovom da sadrže važeće, obimne i detaljne podatke o svim aspektima ispitivanog lijeka koji mogu da budu značajni ispitivaču. Ukoliko se ispituje nova upotreba ispitivanog lijeka koji ima dozvolu za promet (tj. nova indikacija), priprema se Brošura za ispitivača specifična za tu novu upotrebu. Brošura za ispitivača se pregleda najmanje jedanput godišnje i revidira se, ukoliko je potrebno, u skladu sa sponzorovim pisanim procedurama. Češće kontrole mogu biti potrebne u zavisnosti od faze razvoja i brzine pristizanja novih značajnih informacija. Međutim, u skladu sa Dobrom kliničkom praksom, nove značajne informacije mogu da budu toliko važne da, prije uključivanja u revidiranu Brošuru za ispitivača, moraju da se razmotre sa ispitivačima, Etičkim odborom i/ili Institutom/regulatornim organom.

Generalno, dužnost sponzora je da ispitivačima stavi na raspolaganje ažuriranu Brošuru za ispitivača, a ispitivači su dužni da ažuriranu Brošuru za ispitivača dostave odgovornom Etičkom odboru. U slučaju ispitivanja koje sponzoriše ispitivač, sponzor-ispitivač utvrđuje da li Brošuru može da dobije od komercijalnog proizvođača. Ukoliko ispitivani lijek obezbjeđuje sponzor-ispitivač, tada on mora da obezbijedi neophodne informacije osoblju koje sprovodi ispitivanja. U slučajevima kada nije praktično da se priprema Brošura za ispitivača, sponzor-ispitivač mora da obezbijedi, kao zamjenu, proširen uvodni dio protokola koji sadrži minimum aktuelnih podataka opisanih u ovoj smjernici.

## **7.2 Opšte odredbe**

Brošura za ispitivača sadrži:

### **7.2.1 Naslovnu stranu**

Na naslovnoj strani se navodi ime sponzora, identifikuje svaki ispitivani lijek (npr. istraživačkim brojem, hemijskim ili odobrenim generičkim nazivom - INN, zaštićenim imenom ako je pravno moguće i ako je zahtijevano od strane sponzora) i datum izdavanja. Navodi se i broj izdanja Brošure, kao i broj i datum izdanja koje se zamjenjuje. Primjer za naslovnu stranu Brošure za ispitivača je prikazan u Prilogu 1.

### 7.2.2 *Izjavu o povjerljivosti*

Sponzor može da uključi izjavu kojom se od ispitivača/korisnika traži da Brošuru za ispitivača smatra povjerljivim dokumentom koji može dati na uvid i korišćenje za informisanje isključivo ispitivačkom timu i Etičkom odboru.

## 7.3 Sadržaj Brošure za ispitivača

Brošura sadrži sljedeća poglavlja, dokumentovana dostupnim podacima iz literature, ako je odgovarajuće:

### 7.3.1 *Sadržaj*

Primjer sadržaja prikazan je u Prilogu 2.

### 7.3.2 *Sažetak*

Daje se kratak sažetak (po mogućnosti ne duži od dvije stranice) u kom su navedeni najvažniji dostupni podaci o fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim, farmakokinetičkim, metaboličkim osobinama i dostupni klinički podaci relevantni za određenu fazu kliničkog razvoja ispitivanog lijeka.

### 7.3.3 *Uvod*

Kratka uvodna izjava sadrži hemijski naziv ispitivanog lijeka (generički naziv – INN i zaštićeno ime, ako postoji), sve aktivne sastojke, farmakološku grupu ispitivanog lijeka i očekivan položaj u okviru grupe (npr. prednosti), obrazloženje za sprovođenje istraživanja sa ispitivanim lijekom i predviđenu profilaktičku, terapijsku ili dijagnostičku indikaciju. Konačno, uvodno poglavlje postavlja opšti pristup koji se slijedi pri procjeni ispitivanog lijeka.

### 7.3.4 *Fizičko-hemijske, farmaceutske osobine i formulacija*

Potrebno je dostaviti opis supstanci od kojih se sastoji ispitivani lijek (uključujući hemijsku, odnosno strukturnu formulu) i kratak sažetak o značajnim fizičko-hemijskim i farmaceutskim osobinama.

Da bi se omogućilo preduzimanje odgovarajućih mjera bezbjednosti tokom kliničkog ispitivanja, potrebno je navesti formulacije, uključujući ekscipijense i obrazložiti njihovu primjenu ukoliko je to klinički značajno. Takođe, dostavlja se uputstvo za čuvanje i rukovanje određenim farmaceutskim oblicima.

Navodi se svaka strukturna sličnost sa drugim poznatim preparatima.

### 7.3.5 *Pretklinička ispitivanja*

#### *Uvod:*

U vidu sažetka se navode rezultati svih značajnih pretkliničkih ispitivanja farmakologije, toksikologije, farmakokinetike i metabolizma ispitivanog lijeka. U sažetku se navode korišćena metodologija, rezultati i razmatranje značaja rezultata za ispitane povoljne, odnosno eventualne nepovoljne i nenamjerne učinke kod ljudi.

Informacije mogu da, po potrebi i ukoliko su dostupne/poznate, uključe i sljedeće:

- Vrste eksperimentalnih životinja;
- Broj i pol životinja u svakoj grupi;
- Jedinicu doze (npr. mg/kg);
- Dozni interval;
- Način primjene;
- Dužinu primjene;
- Informacije o sistemskoj raspodjeli;
- Dužinu perioda praćenja po završetku terapije;
- Rezultate, uključujući sljedeće aspekte:
  - Prirodu i frekvenciju farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
  - Ozbiljnost i intenzitet farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
  - Vrijeme početka reakcija,
  - Reverzibilnost reakcija,
  - Trajanje reakcija,
  - Odnos doze i efekta.

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

U sljedećim poglavljima se razmatraju najvažniji rezultati studija, uključujući uočene efekte pri primijenjenim dozama, značaj za primjenu kod ljudi i ostale aspekti koji će se proučavati na ljudima. Ukoliko je moguće, upoređuju se rezultati primjene efektivnih i netoksičnih doza kod iste životinjske vrste (tj. razmatra se terapijski indeks). Razmatra se značaj svih ovih informacija pri planiranju doziranja kod ljudi. Uvijek kada je to moguće, upoređivanje se vrši na bazi nivoa u krvi/tkivu, prije nego na bazi mg/kg.

(a) *Preklinička farmakologija*

Uključuje se sažetak farmakoloških aspekata ispitivanog lijeka, a gdje postoji, značajnih metaboličkih studija na životinjama. Ovakav sažetak sadrži ispitivanja na osnovu kojih može da se procijeni potencijalno terapijsko dejstvo (npr. način djelovanja, vezivanje za receptore i specifičnost), kao i njegova bezbjednost (npr. posebna ispitivanja ostalih farmakoloških dejstava, osim predviđenih terapijskih).

(b) *Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog lijeka kod životinja*

Daje se sažetak farmakokinetike, biološke transformacije i distribucije ispitivanog lijeka kod svih ispitivanih vrsta. Pri razmatranju rezultata uzimaju se u obzir resorpcija i lokalna i sistemska bioraspoloživost ispitivanog lijeka i njegovih metabolita, kao i njihova veza sa farmakološkim i toksikološkim nalazima dobijenim iz eksperimenata na životinjskim vrstama.

(c) *Toksikologija*

U sažetku se opisuju toksični efekti iz značajnih studija sprovedenih na različitim životinjskim vrstama i to u okviru sljedećih poglavlja, ako je odgovarajuće:

- pojedinačna doza;

- ponovljena doza;
- kancerogenost;
- posebna ispitivanja (npr. iritacija i senzibilizacija);
- reproduktivna toksikologija;
- genotoksičnost (mutagenost).

### 7.3.6 Djelovanje kod ljudi

#### Uvod:

Detaljno se navode poznata dejstva ispitivanog lijeka kod ljudi, uključujući informacije o farmakokinetici, metabolizmu, farmakodinamici, odgovoru na dozu, bezbjednosti, efikasnosti i ostalim farmakološkim dejstvima. Kad je moguće, navodi se sažetak svakog završenog kliničkog ispitivanja. Takođe, se navode podaci koji se odnose na primjenu ispitivanog lijeka izvan kliničkih ispitivanja, kao što su iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

#### (a) Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog lijeka kod ljudi

- sažeto se prikazuje farmakokinetika ispitivanog lijeka, uključujući sljedeće dostupne podatke:
- farmakokinetiku (uključujući metabolizam, ako je odgovarajuće, i resorpciju, vezivanje za proteine plazme, distribuciju i eliminaciju);
- bioraspoloživost ispitivanog lijeka (apsolutnu i/ili relativnu, ako je moguće) za različite dozne oblike;
- populacione podgrupe (npr. prema polu, starosti, oštećenoj funkciji određenih organa);
- interakcije (npr. interakcije lijekova, kao i uticaji hrane);
- ostale farmakokinetičke podatke (npr. rezultate ispitivanja sprovedenih u okviru kliničkih ispitivanja za različite populacione grupe).

#### (b) Bezbjednost i efikasnost

Obezbjeđuje se sažetak informacija o bezbjednosti, farmakodinamskim efektima i efikasnosti (i metabolizmu, ako je odgovarajuće) ispitivanog lijeka, kao i informacija o odgovoru na dozu, dobijenih u prethodnim ispitivanjima kod ljudi (zdravi dobrovoljci i/ili pacijenti). Razmatra se značenje ovih podataka. U slučaju kada su kompletirana brojna klinička ispitivanja, jasna prezentacija podataka se može postići upotrebom sažetka o bezbjednosti i efikasnosti prema indikacijama i podgrupama ispitanika. Zajednički tabelarni prikaz neželjenih dejstava na ispitivani lijek iz svih kliničkih ispitivanja (uključujući i ona za sve ispitivane indikacije) može biti vrlo koristan. Razmatraju se značajne razlike u šablonima/incidencama neželjenih dejstava prema indikacijama i podgrupama ispitanika.

Brošura za ispitivača obezbjeđuje opis mogućih rizika i neželjenih dejstava na ispitivani lijek koji se mogu predvidjeti na osnovu ranijih iskustava sa ispitivanim lijekom i srodnim lijekovima. Obezbjeđuje se opis posebnih mjera opreza ili posebnog monitoringa koji se preduzimaju kao dio ispitivane upotrebe lijeka.

(c) *Iskustvo sa tržišta*

U Brošuri za ispitivača se navode zemlje u kojima se ispitivani lijek nalazi na tržištu ili je dobio dozvolu za stavljanje u promet. Svaka značajna informacija dobijena sa tržišta se rezimira (npr. formulacije, doziranje, način primjene i neželjena dejstva na lijek). U Brošuri za ispitivača takođe se navode sve zemlje u kojima ispitivani lijek nije dobio dozvolu za stavljanje u promet, ili je povučen sa tržišta, odnosno dozvola je prestala da važi.

7.3.7 *Sažetak podataka i uputstva za ispitivača*

Ovo poglavlje sadrži sveobuhvatno razmatranje pretkliničkih i kliničkih podataka, kao i sažetak informacija o različitim aspektima ispitivanog lijeka na osnovu podataka iz različitih izvora, gdje god je moguće. Ispitivaču se tako obezbjeđuje najrelevantnija prezentacija dostupnih podataka, uz procjenu uticaja ovih informacija na buduća klinička ispitivanja.

Ako je odgovarajuće, razmatraju se objavljeni podaci o srodnim lijekovima. To može da pomogne ispitivaču da predvidi neželjena dejstva ispitivanog lijeka ili druge probleme u kliničkom ispitivanju.

**Cilj ovog poglavlja je da ispitivaču pruži jasan uvid u moguće rizike i neželjena dejstva, kao i u posebne testove, zapažanja i mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom kliničkog ispitivanja. Uvid je zasnovan na dostupnim fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim informacijama o ispitivanom lijeku. Ispitivaču se takođe obezbjeđuju smjernice za prepoznavane i liječenje mogućih slučajeva predoziranja i neželjenih dejstava na osnovu ranijih iskustava kod ljudi i farmakologiji ispitivanog lijeka.**

### **Završna odredba**

Danom objavljivanja ovih smjernica prestaju da važe Smjernice dobre kliničke prakse objavljene na internet stranici Ministarstva zdravlja i Agencije za lijekove i medicinska sredstva 14. novembra 2012. godine.

**VD DIREKTORICA**

Mr Mira Kontić



## **7.4 PRILOG 1:**

### **PRIMJER ZA NASLOVNU STRANU BROŠURE ZA ISPITIVAČA**

SPONZOR:

Lijek:

Broj ispitivanja:

Ime(na): hemijsko, generičko (ako postoji), zaštićeno ime (ako je zakonom dozvoljeno i zahtijevano od strane sponzora)

## **BROŠURA ZA ISPITIVAČA**

Broj izdanja brošure za ispitivača:

Datum izdavanja brošure:

Broj prethodne verzije brošure:

Datum izdavanja prethodne verzije brošure:

## 7.5 PRILOG 2:

### PRIMJER ZA SADRŽAJ BROŠURE ZA ISPITIVAČA

|     |   |
|-----|---|
| -   | Izjava o povjerljivosti (po želji).....                   |
| -   | Šema sa potpisima (po želji).....                         |
| 1   | Sadržaj.....  |
| 2   | Sažetak.....  |
| 3   | Uvod.....   |
| 4   | Fizičko-hemijske, farmaceutske osobine i formulacije..... |
| 5   | Pretklinička ispitivanja.....                             |
| 5.1 | Pretklinička farmakologija.....                           |
| 5.2 | Farmakokinetika i metabolizam kod životinja.....          |
| 5.3 | Toksikologija.....  |
| 6   | Djelovanje kod ljudi.....                                 |
| 6.1 | Farmakokinetika i metabolizam kod ljudi.....              |
| 6.2 | Bezbjednost i efikasnost.....                             |
| 6.3 | Iskustva sa tržišta.....                                  |
| 7   | Sažetak podataka i uputstva ispitivačima.....             |

Reference: 1. Publikacije

2. Izvještaji

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

Prilozi (ako ih ima).

## **8. OSNOVNA DOKUMENTACIJA ZA SPROVOĐENJE KLINIČKOG ISPITIVANJA**

### **8.1 Uvod**

Osnovna dokumentacija su oni dokumenti koji pojedinačno i zbirno omogućavaju procjenu sprovođenja ispitivanja i kvalitet podataka dobijenih kliničkim ispitivanjem. Ova dokumentacija služi da se pokaže da su se ispitivač, sponzor i monitor pridržavali standarda Dobre kliničke prakse i važećih regulatornih zahtjeva.

Osnovna dokumentacija takođe ima druge važne uloge. Pravovremeno popunjavanje ovih dokumenata od strane ispitivača/ustanove i sponzora može značajno doprinijeti uspješnom sprovođenju ispitivanja od strane ispitivača, sponzora i monitora. Ovi dokumenti su takođe predmet odita nezavisnih ocjenjivača i Instituta/odgovarajućih regulatornih organa, kao dio procesa kojim se potvrđuje validnost ispitivanja i integritet sakupljenih podataka.

U nastavku se nalaze liste osnovnih dokumenata. Oni su podijeljeni u tri grupe prema fazi ispitivanja u kojoj se po pravilu prikupljaju:

- 1) prije početka kliničke faze ispitivanja,
- 2) tokom kliničkog sprovođenja ispitivanja;
- 3) poslije završetka ili prekida ispitivanja.

Navodi se i svrha svakog dokumenta, mjesto gdje se čuvaju – kod ispitivača/ustanove, sponzora ili kod obje strane. Dokumenta je moguće i kombinovati, ali samo pod uslovom da se pojedinačni elementi mogu lako indentifikovati.

Glavni dokumenti ispitivanja se formiraju na početku ispitivanja i čuvaju kod ispitivača/ustanove i kod sponzora. Kliničko ispitivanje može da se završi samo ako je monitor pregledao dokumentaciju ispitivača/ustanove i sponzora i potvrdio da se sva neophodna dokumentacija čuva na odgovarajućim mjestima.

Neki ili svi dokumenti navedeni u ovim smjernicama moraju da budu dostupni oditu od strane sponzorovog oditora ili inspekciji od strane Instituta/regulatornih organa.

### **DODATAK**

Sponzor i ispitivač/ustanova vode evidenciju o lokaciji(ama) odgovarajuće osnovne dokumentacije, uključujući izvornu dokumentaciju. Sistem čuvanja koji se koristi tokom ispitivanja i za arhiviranje (bez obzira na vrstu korišćenog medija) obezbjeđuje identifikaciju dokumenata, istoriju verzija, pretragu i preuzimanje.

Osnovna dokumentacija za ispitivanje mora da bude dopunjene ili uprošćena, gdje je to opravdano (prije početka ispitivanja), u zavisnosti od značaja i relevantnosti određenih dokumenata za ispitivanje.

Sponzor ispitivaču obezbjeđuje neprekidan pristup podacima iz test listi prijavljenim sponzoru, kao i kontrolu nad njima. Sponzor nema ekskluzivnu kontrolu nad tim podacima.

Kada se umjesto originalnog dokumenta koristi kopija (npr. izvorna dokumentacija, test liste), kopija mora da ispuni uslove za ovjerene kopije.

Ispitivač/ustanova ima kontrolu nad svom osnovnom dokumentacijom i zapisima formiranim od strane ispitivača/ustanove prije, tokom i nakon završetka ispitivanja.

## 8.2 Prije početka kliničkog ispitivanja

Tokom faze planiranja ispitivanja, potrebno je da se dokumenti, navedeni u dolje prikazanoj tabeli, formiraju prije formalnog početka ispitivanja.

| Broj  | Naziv dokumenta   | Svrha   | Mjesto čuvanja         |         |
|-------|---|---|------------------------|---------|
|       |   |   | Ispitivač/<br>Ustanova | Sponzor |
| 8.2.1 | Brošura za ispitivača   | Dokumentovati da su odgovarajuće naučne informacije u vezi sa ispitivanim lijekom obezbijeđene ispitivaču | X                      | X       |
| 8.2.2 | Potpisan protokol sa izmjenama i dopunama i primjerak test liste                                      | Dokumentovati dogovor ispitivača i sponzora oko protokola/izmjena i dopuna i test lista                   | X                      | X       |
| 8.2.3 | Informacije ispitanicima:<br>- infomisani pristanak ispitanika (uključujući sve primjenljive prevode) | Dokumentovati informisani pristanak   | X                      | X       |
|       | - sve druge pisane informacije  | Dokumentovati da će se ispitanicima pružiti odgovarajuće pisane informacije                               | X                      | X       |

|       |   |  |            |  |
|-------|---|--|------------|--|
|       | - oglasi za uključivanje ispitanika<br>(ako je planirano oglašavanje)   | (sadržaj i stil) koje će im pomoći da samostalno odluče da daju puni informisani pristanak<br><br>Dokumentovati da su mjere uključivanja odgovarajuće i da nijesu prisilne | X          |  |
| 8.2.4 | Finansijski aspekti kliničkog ispitivanja   | Dokumentovati finansijski ugovor između ispitivača/ustanove i sponzora   | X          | X  |
| 8.2.5 | Izjava o osiguranju (gdje je neophodno)   | Dokumentovati da će biti osigurana odšteta ispitanicima za slučaj eventualne povrede proizašle iz njihovog učešća u ispitivanju  | X          | X  |
| 8.2.6 | Potpisani ugovor između učesnika, npr.<br><br>- ispitivač/ustanova i sponzor<br><br>- ispitivač/ustanova i CRO<br><br>- sponzor i CRO<br><br>- ispitivač/ustanova i nadležni organ (kad je to potrebno) | Dokumentovati ugovore  | X<br><br>X | X<br><br>X<br><br>X<br><br>X<br><br>X<br><br>(ako je potrebno) |
| 8.2.7 | Datirano, dokumentovano odobrenje/pozitivno   | Dokumentovati da je ispitivanje  | X          | X  |

|        |   |  |                     |                     |
|--------|---|--|---------------------|---------------------|
|        | <p>mišljenje Etičkog odbora za:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- protokol i izmjene i dopune</li> <li>- test liste (ako treba)</li> <li>- informisani pristanak</li> <li>- ostale pisane informacije namijenjene ispitanicima</li> <li>- oglas za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)</li> <li>- naknade za ispitanike (ako su određene)</li> <li>- ostala odobrena dokumenta</li> </ul> | <p>razmatrao Etički odbor i da je dao odobrenje, odnosno pozitivno mišljenje. Identifikovati verziju, broj i datum svakog dokumenta.</p>                           |                     |                     |
| 8.2.8  | Sastav Etičkog odbora   | Dokumentovati da je Etički odbor konstituisan u skladu sa Dobrom kliničkom praksom   | X                   | X (ako je potrebno) |
| 8.2.9  | Dozvola/odobrenje/prijava nadležnih organa (kad je to potrebno)   | Dokumentovati odgovarajuću dozvolu/odobrenje/prijavu nadležnih organa dobijenu prije započinjanja ispitivanja, koja je u skladu sa važećim regulatornim zahtjevima | X (ako je potrebno) | X (ako je potrebno) |
| 8.2.10 | CV i druga relevantna dokumenta koji svjedoče o kvalifikaciji glavnog ispitivača i njegovog tima  | Dokumentovati kvalifikacije i prikladnost ispitivača da sprovede ispitivanje i/ili nadzire ispitanike  | X                   | X                   |
| 8.2.11 | Referentne vrijednosti/raspon vrijednosti medicinskih/laboratorijskih/tehničkih procedura i testova iz protokola  | Dokumentovati vrijednosti i/ili raspone vrijednosti testova  | X                   | X                   |
| 8.2.12 | Medicinske/laboratorijske/tehničke  | Dokumentovati kompetentnost  | X (ako je           | X                   |

|        |   |   |           |   |
|--------|---|---|-----------|---|
|        | procedure/testovi<br>- sertifikati ili<br>- akreditacija ili<br>- utvrđena kontrola kvaliteta, odnosno eksterna procjena kvaliteta<br>- drugi oblici validacije (ako treba) | ustanove da sprovede testove i da podrži vjerodostojnost rezultata  | potrebno) |   |
| 8.2.13 | Primjerak naljepnice koja se stavlja na ispitivani proizvod   | Dokumentovati saglasnost sa odgovarajućim propisima za obilježavanje i prikladnost uputstva za ispitanike   |           | X |
| 8.2.14 | Instrukcije za rukovanje lijekom koji se ispituje i ostalim materijalom vezanim za kliničko ispitivanje (ako nije opisano u protokolu i Brošuri za ispitivača)              | Dokumentovati neophodne instrukcije za obezbjeđenje pravilnog skladištenja, pakovanja, izdavanja, povlačenja i uklanjanja ispitivanog lijeka i ostalog materijala u vezi sa ispitivanjem                                      | X         | X |
| 8.2.15 | Bilješke o transportu ispitivanog lijeka i ostalog materijala u vezi sa ispitivanjem  | Dokumentovati datum transporta, brojeve serija i metode transporta ispitivanog lijeka i ostalog materijala, na način koji omogućava praćenje serije ispitivanog lijeka, pregled uslova transporta i evidenciju ulaza i izlaza | X         | X |
| 8.2.16 | Sertifikat analize lijeka koji se ispituje  | Dokumentovati identitet, čistoću i jačinu ispitivanog lijeka  |           | X |

|        |   |   |   |  |
|--------|---|---|---|--|
| 8.2.17 | Procedura za dekodiranje kod slijepih ispitivanja | Dokumentovati kako se, u hitnom slučaju, otkriva identitet ispitivanog lijeka bez otkrivanja sljepoće za ostale ispitanike        | X | X (ako je potrebno i na drugom mjestu) |
| 8.2.18 | Glavni randomizacioni list                        | Dokumentovati metod randomizacije za ispitivanu populaciju  |   | X (ako je potrebno i na drugom mjestu) |
| 8.2.19 | Izvještaj monitora prije početka ispitivanja      | Dokumentuje da je mjesto ispitivanja odgovarajuće (može se kombinovati sa 8.2.20)   |   | X                                      |
| 8.2.20 | Izvještaj monitora na početku ispitivanja         | Dokumentovati da su procedure u ispitivanju pregledane od strane ispitivača i njegovih saradnika (može se kombinovati sa 8.2.19). | X | X                                      |

### 8.3 Tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja

Uz već pomenute dokumente, sljedeći dokumenti, prikazani u dolje navedenoj tabeli se formiraju tokom kliničkog ispitivanja kao dokaz da su sve nove relevantne informacije dokumentovane i prikazane.

| Broj  | Naziv dokumenta                        | Svrha  | Mjesto čuvanja         |         |
|-------|--|--|------------------------|---------|
|       |  |  | Ispitivač/<br>Ustanova | Sponzor |
| 8.3.1 | Izmjene i dopune Brošure za ispitivača | Dokumentovati da je ispitivač na vrijeme informisan o svim relevantnim | X                      | X       |



|       |   | informacijama čim su one postale dostupne  |                     |   |
|-------|---|--|---------------------|---|
| 8.3.2 | Revizije na:<br>- Protokol/izmjene i dopune i test listu<br>- obrazac za informisani pristanak<br>- ostale pisane informacije za ispitanike<br>- oglas za uključivanje pacijenata (ako se koristi)  | Dokumentovati izmjene navedenih dokumenata u ispitivanju   | X                   | X |
| 8.3.3 | Datirano, dokumentovano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora za:<br>- izmjene i dopune protokola<br>- revizije (informisanog pristanka i bilo kojih informacija namijenjenih pacijentu; oglasa, ako se koriste)<br>- ostala dokumenta za koja je dobijeno odobrenje/pozitivno mišljenje<br>- izvještaj o pregledu ispitivanja | Dokumentovati da su izmjene i dopune, odnosno revizije pregledane od strane Etičkog odbora i da je za njih dobijeno odobrenje/pozitivno mišljenje. Identifikovati broj, verziju i datum svakog dokumenta | X                   | X |
| 8.3.4 | Dozvola/odobrenje/prijava nadležnog organa, gdje je potrebno, za:<br>- izmjene i dopune protokola i drugih dokumenata   | Dokumentovati usklađenost sa propisima koji se primjenjuju   | X (ako je potrebno) | X |
| 8.3.5 | CV za nove ispitivače i ispitivače saradnike  | (vidi 8.2.10)  | X                   | X |
| 8.3.6 | Ažurirane referentne vrijednosti /rasponi vrijednosti za medicinske/laboratorijske/tehničke procedure/testove koji su uključeni u protokol  | Dokumentovati da se referentne vrijednosti i rasponi revidiraju tokom perioda ispitivanja (vidi 8.2.11)  | X                   | X |

|        |   |  |                     |   |
|--------|---|--|---------------------|---|
| 8.3.7  | Ažurirane medicinske /laboratorijske/tehničke procedure/testovi<br>- sertifikati ili<br>- akreditacije ili<br>- utvrđena kontrola kvaliteta, odnosno eksterna procjena kvaliteta<br>-druge validacije (ako je potrebno) | Dokumentovati prikladnost testova za vrijeme trajanja ispitivanja (vidi 8.2.12)  | X (ako je potrebno) | X |
| 8.3.8  | Dokumentacija o ispitivanom proizvodu i materijalima vezanim za ispitivanje   | (vidi 8.2.15)  | X                   | X |
| 8.3.9  | Sertifikati analize za nove serije ispitivanog lijeka   | (vidi 8.2.16)  |                     | X |
| 8.3.10 | Izvještaji o posjeti monitora   | Dokumentovati posjete i nalaze monitora u mjestu ispitivanja   |                     | X |
| 8.3.11 | Ostala relevantna komunikacija sa mjestom ispitivanja:<br>- pisma<br>- bilješke sa sastanaka<br>- bilješke telefonskih razgovora  | Dokumentovati ugovore ili značajne razgovore u vezi sa administrativnim aspektima ispitivanja, nepridržavanjem protokola, sprovođenjem ispitivanja, izvještavanjem o neželjenim događajima itd.  | X                   | X |
| 8.3.12 | Potpisani obrasci za informisani pristanak  | Dokumentovati da je pristanak dobijen u skladu sa Dobrom kliničkom praksom i protokolom i da je datiran prije započinjanja uključivanja ispitanika u ispitivanje. Takođe, dokumentovati da je direktan pristup dozvoljen (vidjeti 8.2.3) | X                   |   |
| 8.3.13 | Izvorna dokumentacija   | Dokumentovati postojanje ispitanika i  | X                   |   |

|        |  |   |                        |                        |
|--------|--|---|------------------------|------------------------|
|        |  | dokazati integritet sakupljenih podataka. Uključiti originalna dokumenta u vezi za ispitivanjem, medicinskom terapijom i istorijom bolesti  |                        |                        |
| 8.3.14 | Potpisana, datirana i ispunjena test lista   | Dokumentovati da je ispitivač ili ovlašćeni član ispitivačkog tima potvrdio zapise u test listi   | X<br>(kopija)          | X<br>(original)        |
| 8.3.15 | Dokumentacija o izmjenama u test listi   | Dokumentovati sve izmjene i dopune ili korekcije u test listi, kao i to da su parafirane i datirane   | X<br>(kopija)          | X<br>(original)        |
| 8.3.16 | Obavještenje ispitivača sponzoru o ozbiljnom neželjenom događaju i odgovarajući izvještaji   | Dokumentovati obavještenje ispitivača sponzoru o ozbiljnom neželjenom događaju i odgovarajuće izvještaje u skladu sa 4.11   | X                      | X                      |
| 8.3.17 | Obavještenje sponzora i/ili ispitivača, gdje je primjenljivo, nadležnim organima, odnosno Etičkom odboru o neočekivanim ozbiljnim neželjenim dejstvima i drugim informacijama u vezi sa bezbjednošću | Dokumentovati obavještenje sponzora, odnosno ispitivača, gdje je primjenljivo, nadležnim organima, odnosno Etičkom odboru o neočekivanim ozbiljnim neželjenim događajima u skladu sa 5.17 i 4.11.1 i drugim informacijama vezanim za bezbjednost u skladu sa 5.16.2 | X<br>(ako je potrebno) | X                      |
| 8.3.18 | Obavještenje sponzora ispitivaču/ima o informacijama vezanim za bezbjednost  | Dokumentovati obavještenje sponzora ispitivačima o informacijama vezanim za bezbjednosti u skladu sa 5.16.2   | X                      | X                      |
| 8.3.19 | Periodični ili godišnji izvještaji Etičkom odboru i nadležnim organima o bezbjednosti  | Dokumentovati dostavljanje periodičnih ili godišnjih izvještaja Etičkom odboru u skladu sa 4.10 i nadležnim organima u skladu sa 5.17.3   | X                      | X<br>(ako je potrebno) |

|        |  |  |   |                        |
|--------|--|--|---|------------------------|
| 8.3.20 | Lista za odabir (skrining) ispitanika                                    | Dokumentovati identifikaciju ispitanika koji su odabrani za skrining prije početka ispitivanja   | X | X<br>(ako je potrebno) |
| 8.3.21 | Lista sa identifikacionim šiframa ispitanika                             | Dokumentovati da ispitivač/ustanova čuva u tajnosti sva imena ispitanika, kao i dodijeljeni broj pod kojim su uključeni u ispitivanje i da dozvoljava ispitivaču/ustanovi da otkrije identitet bilo kojeg ispitanika | X |                        |
| 8.3.22 | Lista ispitanika uključenih u ispitivanje                                | Dokumentovati hronološko uključivanje ispitanika prema broju koji im je dodijeljen u ispitivanju   | X |                        |
| 8.3.23 | Evidenciona lista ulaza i izlaza ispitivanog lijeka u mjestu ispitivanja | Dokumentovati da je ispitivani proizvod korišćen u skladu sa protokolom  | X | X                      |
| 8.3.24 | Lista sa potpisima   | Dokumentovati potpise i inicijale svih osoba koje imaju pravo na unos i/ili korekciju podataka u test listi  | X | X                      |
| 8.3.25 | Bilješke o čuvanju biološkog materijala ispitanika (ako postoji)         | Dokumentovati mjesto čuvanja i identifikaciju čuvanog biološkog materijala za slučaj da treba ponoviti analize   | X | X                      |

#### 8.4 Poslije završetka ili prekida ispitivanja

Poslije završetka ili prekida ispitivanja, sva dokumentacija iz odjeljaka 8.2. i 8.3. se čuva, kao i dokumentacija navedena u dolje prikazanoj tabeli:

| Broj | Naziv dokumenta | Svrha | Mjesto čuvanja |
|------|-----------------|-------|----------------|
|------|-----------------|-------|----------------|

|       |  | Ispitivač/<br>Ustanova   | Sponzor                          |   |
|-------|--|--|----------------------------------|---|
| 8.4.1 | Evidenciona lista ulaza i izlaza ispitivanog lijeka u mjestu ispitivanja | Dokumentovati da je ispitivani proizvod korišćen u skladu sa protokolom i konačnu evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog lijeka: koliko je dostavljeno na mjesto sprovođenja ispitivanja, koliko podijeljeno ispitanicima, koliko vraćeno od strane ispitanika, koliko vraćeno sponzoru | X                                | X |
| 8.4.2 | Dokumentacija o uništenju lijeka koji se ispituje                        | Dokumentovati da je ispitivani proizvod koji nije iskorišćen, uništen od strane sponzora ili ustanove  | X<br>(ako je uništen u ustanovi) | X |
| 8.4.3 | Lista sa identifikacionim šiframa ispitanika                             | Omogućiti identifikaciju svih ispitanika koji su učestvovali u ispitivanju u slučaju da je njihovo praćenje neophodno. Listu je potrebno čuvati u tajnosti u dogovorenom vremenskom periodu  | X                                |   |
| 8.4.4 | Dokaz o izvršenom oditu (ako je dostupan)                                | Dokumentovati da je odit izveden   |                                  | X |
| 8.4.5 | Izvještaj monitora o završetku ispitivanja                               | Dokumentovati da su obavljene sve aktivnosti neophodne za okončavanje ispitivanja i da se kopije osnovnih dokumenata čuvaju u odgovarajućim fajlovima  |                                  | X |
| 8.4.6 | Terapijske grupe i dokumentacija o                                       | Vraća se sponzoru da bi  |                                  | X |

|       |   |  |                            |   |
|-------|---|--|----------------------------|---|
|       | odsljepljivanju   | dokumentovao eventualne postupke odsljepljivanja     |                            |   |
| 8.4.7 | Završni izvještaj ispitivača upućen u skladu sa potrebama Etičkom odboru i nadležnim organima | Dokumentovati završetak ispitivanja                  | X                          |   |
| 8.4.8 | Završni izvještaj o kliničkom ispitivanju   | Dokumentovati rezultate i interpretaciju ispitivanja | X<br>(ako je primjenljivo) | X |