

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

Министар здравља доноси

ПРАВИЛНИК О КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ ЛЕКОВА У ХУМАНОЈ МЕДИЦИНИ

(„Службени гласник РС“ број 51/22)

І. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ

1. Садржина Правилника

Члан 1.

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

2. Изрази употребљени у овом правилнику

Члан 2.

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

1) Клиничко испитивање лека је испитивање које се врши на људима да би се утврдила или потврдила клиничка, фармаколошка и фармакодинамска дејства лека, утврдила свака нежељена реакција на испитивани лек, да би се испитала његова ресорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање лека и утврдила његова безбедност, односно ефикасност;

2) Постмаркетиншко интервенцијско клиничко испитивање лека је испитивање у коме се лек примењује у складу са условима наведеним у дозволи за лек, а које захтева додатне дијагностичке процедуре, као и процедуре праћења које су дефинисане Протоколом о клиничком испитивању лека;

3) Студије биоеквиваленције *In Vivo* су клиничке студије на испитаницима (здравим добровољцима или болесницима) којима је циљ упоређивање брзине и степена ресорпције из фармацеутских облика лекова који испољавају системско дејство и у којима се налазе еквимоларне количине активне супстанце;

4) Постмаркетиншко неинтервенцијско клиничко испитивање лека (фармакоепидемиолошко испитивање) је испитивање у коме се лек примењује у складу са условима наведеним у дозволи за лек код кога избор пацијента није унапред одређен Протоколом клиничког испитивања већ спада у текућу праксу устаљеног начина лечења, с тим да је прописивање лека јасно одвојено од одлуке да се пацијент укључи у испитивање. Додатне дијагностичке процедуре или процедуре праћења не примењују се, а добијени резултати анализирају се епидемиолошким методама;

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

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

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

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

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

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

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

12) Брошура за истраживача је документ који садржи претклиничке и клиничке податке о испитиваном леку, који су значајни за тестирање испитиваног лека;

13) Етички одбор Србије је стручно тело које се стара о пружању и спровођењу здравствене заштите на нивоу Републике Србије, на начелима професионалне етике, састављено од истакнутих стручњака који имају значајне резултате у раду, као и допринос у области здравствене заштите, професионалне етике здравствених радника и хуманистичких наука у складу са законом којим се уређује здравствена заштита, чија је одговорност да заштити права, сигурност и добробит испитаника укључених у клиничко испитивање, као и да обезбеди јавну заштиту њихових права;

14) Протокол клиничког испитивања лекова (у даљем тексту: Протокол) је документ који описује циљеве, дизајн, методологију, статистичка разматрања и организацију клиничког испитивања. Термин протокол обухвата Протокол, верзије Протокола и измене и допуне Протокола;

15) Спонзор клиничког испитивања је појединац или правно лице (у даљем тексту: спонзор) које преузима одговорност за започињање, спровођење, односно финансирање клиничког испитивања;

16) Извештај о завршеном клиничком испитивању лека је документ о комплетном испитивању терапијске, профилактичке или дијагностичке ефикасности лека који се испитује, у коме су наведени обједињени клинички и статистички значајни подаци, налази и анализе добијених резултата испитивања (извештај о току, резултатима и закључцима испитивања у складу са Смерницама Добре клиничке праксе);

17) Тромесечни извештај о току спровођења клиничког испитивања лека обухвата извештај о броју укључених испитаника по местима у којима се спроводи клиничко испитивање, појаву нежељених догађаја, као и друге значајне податке у спровођењу клиничког испитивања;

18) Компаративни лек је испитивани лек или лек који има дозволу за лек и који представља активну контролу или плацебо с којим се упоређује лек који се клинички испитује;

19) Контрола спровођења клиничког испитивања је поступак којим Агенција контролише да ли одређено клиничко испитивање тече у складу с Протоколом, односно Смерницама Добре клиничке праксе, на месту извођења клиничког испитивања лека, на локацији спонзора, код другог правног или физичког лица на које је предлагач уговором

пренео овлашћења или део овлашћења у клиничком испитивању лека, или по потреби на другим релевантним местима;

20) Изворна документација су оригинална докумената, подаци и досијеи (нпр. историја болести, клиничка и административна документа, лабораторијски налази, меморандуми, дневници испитаника или тест листе испитаника, евиденција о издатим лековима, аутоматски записи, копије или преписи оверени после провере веродостојности, негативи фотографија, микрофилмови или магнетни записи, рендгенски снимци, евиденција која се чува у апотеци, лабораторији и медицинско-техничким службама укљученим у клиничко испитивање лека);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II. КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ ЛЕКА

Члан 3.

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

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

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

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

1. Захтев за одобрење клиничког испитивања лека

Члан 4.

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

Захтев за одобрење клиничког испитивања садржи:

1) податке о клиничком испитивању (назив испитивања, број Протокола клиничког испитивања, верзија Протокола, датум Протокола, број амандмана, датум амандмана, број подстудије, верзија подстудије, датум подстудије, број амандмана, датум амандмана),

2) податке о спонзору (адреса, поштански број, место, телефон, телефакс, имејл, ПИБ, држава),

3) податке о подносиоцу захтева (назив, адреса, поштански број, град, ПИБ),

4) контакт лице (струка, телефон, факс, имејл),

5) одговорно лице за документацију (струка, телефон, факс, имејл),

6) одговорно лице за фармаковигиланцу (струка, телефон, факс, имејл),

7) одговорно лице за фармаковигиланцу из друге фирме (име и презиме, струка, телефон, факс, имејл, назив фирме),

8) врста подносиоца (спонзор или уговорна истраживачка организација),

9) главни циљ испитивања,

10) терапијска област (кардиоваскуларна, ЦНС, респираторна, антиинфективна, онкологија, гастроинтестинална, ендокринологија, дерматологија, други),

11) назив обољења,

12) фазе испитивања (I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV),

13) податке о студији биоеквиваленције,

14) врста испитивања (нове индикације, фармакокинетичка испитивања, одређивање дозе, нова група пацијената, нова комбинација лека, нови фармацеутски облик, повећати број испитаника, постмаркетиншко испитивање, други),

15) ако се испитује терапијско деловање навести индикације,

16) начин испитивања (рандомизовано, плацебо контролисано, двоструко слепо, унакрсно, отворено, double dummy, компаративно, једноструко слепо, други),

17) податке о испитаницима (пацијенти, здрави добровољци),

18) податке о укупном број испитаника у свим центрима и укупном броју у Републици Србији,

19) центри (испитивање у једном центру, међународно мултицентрично, у више центара у Републици Србији),

20) дужина примене испитиваног лека:

(1) појединачна доза или поновљена доза (број дана, број недеља, број месеци);

21) податке о периоду праћења након последњег узимања лека,

22) податке о предвиђеном трајању испитивања,

23) податке о критеријумима за укључивање пацијената (пол, старост, болест),

24) образложење уколико је студија академска,

25) оквирни датум почетка испитивања,

26) податке да ли је испитивање повезано са добијањем дозволе за стављање лека у промет у Републици Србији,

27) податке да ли је клиничко испитивање већ одобрено у другим земљама,

28) податке о периоду важења полисе осигурања,

29) податке о леку:

(1) ако је лек регистрован у Републици Србији (број дозволе, датум издавања, назив лека, ИНН, облик и доза);

(2) ако лек није регистрован у Републици Србији (назив лека, ИНН, фармацеутски облик, јачина);

(3) податак да ли је лек био испитиван у Републици Србији;

(4) податак да ли лек има дозволу за лек у другим земљама;

(5) податак да ли испитивани лек садржи више активних супстанци, укупан број;

(6) врста лека (радиофармацеутски лек, лек за стоматолошку употребу, дериват крви, лек који садржи синтетску активну супстанцу, лек који садржи наркотик или психотропну супстанцу, биотехнолошки лек, биљни лек, имунолошки лек, други);

(7) произвођач (адреса, поштански број, место, држава);

(8) податак о земљама у којима лек има дозволу (земља, број дозволе, датум издавања);

(9) податак о студијама одобреним у Републици Србији (број студије, датум издавања дозволе);

(10) податак о активној супстанци (назив, податак да ли је супстанца садржана у леку који већ има дозволе за лек у свету);

(11) произвођач активне супстанце (адреса, поштански број, место, држава);

(12) податак о земљама у којима лек са истом активном супстанцом има дозволу (земља, број дозволе, година издавања);

30) податке о другим лековима (компаратори, остали лекови):

(1) ако је лек регистрован у Републици Србији (број дозволе, датум издавања, назив лека, ИНН, облик и доза);

(2) ако лек није регистрован у Републици Србији (назив лека, фармацеутски облик, јачина);

(3) произвођач (адреса, поштански број, место, држава);

31) податке о земљама у којима је испитивање већ одобрено (земља, број дозволе, датум издавања),

32) податке о земљама у којима је планирано спровођење мултицентричног испитивања,

33) податке о установи (назив, одељење, адреса, место, поштански број, име истраживача и звање, број планираних пацијената),

34) податке о мониторингу (други вид надзора, монитор, мониторинг),

35) податке о овлашћеном увознику за потребе спровођења клиничког испитивања.

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

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

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

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

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

Члан 5.

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

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

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

3. Документација за одобрење клиничког испитивања

Члан 6.

Документација за одобрење клиничког испитивања лека садржи:

- 1) пропратно писмо спонзора;
- 2) Протокол;
- 3) сажетак Протокола на српском језику;
- 4) сазнања о нежељеним реакцијама на лек, ако нису у саставу Брошуре за истраживача;
- 5) Брошуру за истраживача, осим за клиничко испитивање биорасположивости, односно биоеквиваленце лека;
- 6) досије о испитиваном леку (*IMPD*), односно документацију из досијеа о испитиваном леку у другом формату ако спонзор нема тражену документацију припремљену у *IMPD* формату;
- 7) сажетак карактеристика лека који има дозволу за лек у Републици Србији;
- 8) узорак, односно нацрт тест листе (*CRF*), уз обавезу спонзора да након добијања одобрења за спровођење клиничког испитивања достави финалну верзију тест листе кроз административну измену;
- 9) доказ да компаративни лек има дозволу за лек у Републици Србији, земљама Европске уније или земљама које имају исте или сличне захтеве за стављање лека у промет, а који се обележава у складу са Анексом 13. смерница Добре произвођачке праксе;
- 10) документацију о леку који се испитује, сертификат Добре произвођачке праксе (*GMP* сертификат) земље Европске уније или друге земље која има исте или сличне захтеве у погледу Добре произвођачке праксе, односно сертификат о примени Добре произвођачке праксе који је издало надлежно министарство у складу са законом, односно извештај инспекције за лекове надлежног министарства о испуњености услова за производњу лекова за клиничко испитивање, који није старији од шест месеци, ако је место производње испитиваног лека на територији земаља чланица Европске економске зоне (*EEA*) прихвата се Сертификат добре произвођачке праксе доступан на web-презентацији базе података Европске уније -

EUDRA GMP, сертификат анализе, обележавање лека на оригиналном језику и нацрт на српском језику;

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

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

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

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

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

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

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

18) доказ да је спонзор осигурао лица која се подвргавају клиничком испитивању за случај настанка штете по здравље испитаника за период у којем се спроводи клиничко испитивање;

19) образац информације за испитаника и писаног пристанка које потписују испитаници, на српском језику и мастер верзија на енглеском језику;

20) овлашћење о преносу дела обавеза или свих обавеза у вези са клиничким испитивањем на уговорну истраживачку организацију, као и превод на српски језик оверен од стране судског тумача;

21) друге информације за испитанике (дневник за пацијента, упутства и др, на српском језику);

22) износ финансијских средстава која спонзор клиничког испитивања обезбеђује за спровођење клиничког испитивања лека за потребе главног истраживача и чланова истраживачког тима - нацрт буџета студије;

23) поступке за укључивање испитаника, уколико нису обухваћени Протоколом;

24) информације о накнадама неопходних трошкова испитаницима;

25) списак држава у којима је лек добио дозволу за лек или је у поступку издавања дозволе за лек;

26) списак држава у којима је одобрено клиничко испитивање истог лека, односно одобрења етичких одбора и овлашћених тела;

27) списак држава у којима је одбијено клиничко испитивање истог лека, односно одбијено од стране етичких одбора и овлашћених тела, укључујући и разлоге одбијања;

28) списак места у којима се врши исто клиничко испитивање лека, ако је испитивање мултицентрично;

29) сагласност органа установе у складу са статутом, да се истраживање спроведе у тој здравственој установи;

30) додатне информације које се односе на заштиту здравља испитаника, на захтев Агенције и/или Етичког одбора Србије;

31) Нацрт уговора или уговор између спонзора и здравствене установе;

32) доказ да су плаћене прописане тарифе Агенцији за издавање дозволе за клиничко испитивање лека.

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

4. Начин подношења документације за одобрење клиничког испитивања

Члан 7.

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

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

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

5. Садржај пропратног писма

Члан 8.

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

- 1) лого, назив и адресу спонзора;
- 2) назив клиничког испитивања, шифру Протокола и фазу клиничког испитивања;
- 3) назив лека који се клинички испитује;
- 4) фармацеутски облик и јачину лека, дозирање и начин примене лека у испитивању, као и дужину трајања примене лека према Протоколу;
- 5) име произвођача лека који ће се користити на центрима у Републици Србији;
- 6) навести врсту лека за који се подноси захтев за клиничко испитивање;
- 7) да ли се ради о клиничком испитивању у којем се први пут испитивани лек примењује код људи;
- 8) да ли је клиничко испитивање део педијатријског плана истраживања Европске агенције за лекове;
- 9) да ли спонзор клиничког испитивања за испитивани лек за ретку болест има одобрен статус „*orphan designation*”;
- 10) листу (и регулаторни статус) свих лекова и додатних лекова који ће се користити у испитивању; као и листу свих медицинских средстава (регулаторни статус, поседовање СЕ знака) која ће се испитивати у клиничком испитивању;
- 11) податке где се у документацији налазе информације за процену тога да ли је нежељена реакција сумња на неочекивану озбиљну нежељену реакцију, односно референтне безбедносне информације;
- 12) опис клиничког испитивања који садржи: резултате претклиничких испитивања (или разлоге зашто нису рађена), опис медицинског стања, циљеве и крајње тачке, дизајн клиничког испитивања, планирани број испитаника глобално и у Републици Србији, главне укључујуће и искључујуће критеријуме, дозвољену и забрањену истовремену терапију;
- 13) да ли је дизајн клиничког испитивања у складу са препорукама Европске агенције за лекове и ИСН смерницама;
- 14) списак документације;
- 15) датум и потпис, односно електронску идентификацију, у складу са законом лица одговорног за документацију у поступку добијања дозволе за спровођење клиничког испитивања лека.

6. Садржај Протокола клиничког испитивања
Члан 9.

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

- 1) опште информације;
- 2) основне информације;
- 3) циљеве и сврху клиничког испитивања лека;
- 4) план клиничког испитивања лека;
- 5) избор испитаника;
- 6) податке о лечењу испитаника;
- 7) процену ефикасности;
- 8) процену безбедности;
- 9) статистичке податке;
- 10) податке о директном приступу изворним подацима или документима;
- 11) податке о контроли и обезбеђењу квалитета;
- 12) етичке аспекте клиничког испитивања лека;
- 13) податке о руковању подацима и чувању документације;
- 14) податке о финансирању клиничког испитивања лека и осигурању испитаника;
- 15) начин објављивања резултата у клиничком испитивању лека;
- 16) друге прилоге.

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

7. Брошура за истраживача
Члан 10.

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

- 1) насловну страну;
- 2) изјаву о тајности података;
- 3) садржај;
- 4) сажетак;
- 5) увод;
- 6) физичка, хемијска и фармацеутска својства фармацеутског облика лека;
- 7) податке о претклиничком испитивању лека;
- 8) податке о деловању испитиваног лека на човека;
- 9) закључак.

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

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

8. Пријава постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека
Члан 11.

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

Пријава из става 1. овог члана садржи:

- 1) пропратно писмо спонзора из члана 6. став 1. тачка 1) овог правилника у којем спонзор наводи: име лека који се испитује, поступак испитивања, број испитаника, број истраживача и установа у којима се испитивање спроводи,
- 2) доказ да су плаћене прописане тарифе,
- 3) податке о клиничком испитивању (назив испитивања, број Протокола клиничког испитивања, верзија Протокола, датум Протокола),

4) податке о спонзору (адреса, поштански број, место, телефон, телефакс, имејл, ПИБ, држава),

5) податке о подносиоцу захтева (назив, адреса, поштански број, град, ПИБ),

6) контакт лице (струка, телефон, факс, имејл),

7) одговорно лице за документацију (струка, телефон, факс, имејл),

8) одговорно лице за фармаковигиланцу (струка, телефон, факс, имејл),

9) одговорно лице за фармаковигиланцу је из друге фирме (име и презиме, струка, телефон, факс, имејл, назив фирме),

10) врста подносиоца (спонзор или уговорна истраживачка организација),

11) главни циљ испитивања,

12) терапијска област (кардиоваскуларна, ЦНС, респираторна, антиинфективна, онкологија, гастроинтестинална, ендокринологија, дерматологија, други),

13) назив обољења,

14) дужина примене испитиваног лека,

15) податке о предвиђеном трајању испитивања,

16) оквирни датум почетка испитивања,

17) податке да ли је клиничко испитивање већ одобрено у другим земљама,

18) податке о леку:

(1) назив лека, ИНН, фармацеутски облик, јачина, произвођач (адреса, поштански број, место, држава), број дозволе, датум издавања дозволе;

(2) врста лека (радиофармацеутски лек, лек за стоматолошку употребу, дериват крви, лек који садржи синтетску активну супстанцу, лек који садржи наркотик или психотропну супстанцу, биотехнолошки лек, биљни лек, имунолошки лек, други);

19) податке о установи (назив, одељење, адреса, место, поштански број, име истраживача и завање, број планираних пацијената).

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

9. Пријава измене и допуне постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања

Члан 12.

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

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

10. Измене и допуне спровођења клиничког испитивања лека

Члан 13.

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

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

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

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

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

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

11. Суштинске измене и допуне Члан 14.

Суштинске измене и допуне односе се и на:

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

а) Суштинске измене и допуне Протокола Члан 15.

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

б) Суштинске измене и допуне организације спровођења клиничког испитивања Члан 16.

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

в) Суштинске измене и допуне података о квалитету испитиваног лека Члан 17.

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

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

- 1) се одобрени рок употребе не продужава двоструко, а не више од 12 месеци;
- 2) је продужење рока оправдано студијом стабилности и у складу са одобреним протоколом студије стабилности;
- 3) нема значајних трендова или резултата изван граница спецификације откривених у току испитивања стабилности;
- 4) нема утицаја на квалитет и безбедност испитиваног лека.

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

г) Суштинске измене и допуне претклиничких фармаколошко-токсиколошких података

Члан 18.

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

д) Суштинске измене и допуне клиничких података

Члан 19.

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

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

12. Садржај захтева за одобрење суштинских измена и допуна

Члан 20.

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

- 1) пропратно писмо спонзора;
- 2) документацију која се односи на суштинске измене и допуне, као и назначене измене у односу на претходно одобрену верзију документа;
- 3) доказ да су плаћене прописане тарифе;
- 4) податке о клиничком испитивању (назив испитивања, број Протокола клиничког испитивања, верзија Протокола, датум Протокола, број амандмана, датум амандмана, број и верзија подстудије, датум подстудије, број амандмана, датум амандмана);
- 5) податке о спонзору (адреса, поштански број, место, телефон, телефакс, имејл, ПИБ, држава);
- 6) податке о подносиоцу захтева (назив, адреса, поштански број, град, ПИБ);
- 7) контакт лице (струка, телефон, факс, имејл);
- 8) врста подносиоца (спонзор или уговорна истраживачка организација);
- 9) врста измене и допуне;
- 10) разлози за измене и допуне.

а) Садржај пропратног писма

Члан 21.

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

- 1) лого, назив и адресу спонзора;
- 2) кратко обавештење о суштинским изменама и допунама, за сваку врсту измене посебно;
- 3) назив клиничког испитивања лека;
- 4) назив лека који се клинички испитује;
- 5) фармацеутски облик, јачину и паковање лека;
- 6) име произвођача лека;
- 7) списак документације;

8) датум и потпис лица одговорног за документацију у поступку добијања дозволе за спровођење клиничког испитивања лека.

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

Члан 22.

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

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

Члан 23.

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

15. Сходна примена одредаба овог правилника

Члан 24.

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

16. Обавезе у спровођењу клиничког испитивања лека

Члан 25.

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

17. Спонзор

Члан 26.

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

1) припрема документацију која је потребна за добијање дозволе за клиничко испитивање лека, односно припрема документацију за пријављивање постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека, као и документацију која се прилаже уз захтев за одобрење суштинске измене и допуне;

2) одређује главног истраживача који потписује изјаву да се слаже са предложеним Протоколом и са главним истраживачем потписује уговор за обављање послова клиничког испитивања лека, у складу са законом и овим правилником;

3) одређује место клиничког испитивања лека у којем ће се спроводити клиничко испитивање лека на основу уговора са здравственом установом о употреби простора, опреме и кадра за спровођење клиничког испитивања лека;

4) пре почетка клиничког испитивања лека осигурава лица која се подвргавају клиничком испитивању, у складу са законом, за случај настанка штете по здравље испитаника, а која је изазвана клиничким испитивањем лека;

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

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

7) обезбеђује ажурирање Брошуре за истраживача најмање једанпут годишње;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

17) обезбеђује испитанику потпуну здравствену заштиту за лечење одређене болести или стања које је последица клиничког испитивања лека;

18) одговоран је за увођење и обезбеђење квалитета и система контроле квалитета у складу са стандардним оперативним поступцима, да би се обезбедило да спровођење испитивања, добијање података, документовање и извештавање буду у складу са прописима о клиничком испитивању, Протоколом и Добром клиничком праксом;

19) обезбеђује монитора и одитора у клиничком испитивању лека;

20) пријављује благовремено Агенцији и главном истраживачу суштинске измене и допуне у складу са законом којим се уређују лекови и овим правилником;

21) чува основну документацију која се односи на клиничка испитивања;

22) уништава неупотребљене количине испитиваног лека;

23) пријављује Агенцији и Етичком одбору Србије озбиљан прекршај (*Serious breach*) који је настао у Републици Србији као последица одступања од Протокола, односно смерница Добре клиничке праксе, без одлагања, а најкасније седам дана од дана сазнања за озбиљан прекршај, који се пријављује електронским путем на формулару који Агенција објављује на својој web-презентацији;

24) пријављује Агенцији и Етичком одбору Србије значајна одступања од Протокола која су настала у Републици Србији, периодично, на свака три месеца или чешће уколико је то у складу са процедуром спонзора.

18. Уговорна истраживачка организација
Члан 27.

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

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

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

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

19. Лице одговорно за документацију и фармаковигиланцу
Члан 28.

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

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

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

20. Главни истраживач и истраживачки тим
Члан 29.

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

а) Главни истраживач
Члан 30.

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

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

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

б) Обавезе главног истраживача пре почетка клиничког испитивања

Члан 31.

Пре почетка клиничког испитивања лека, главни истраживач:

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

в) Главни истраживач и чланови истраживачког тима

Члан 32.

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

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

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

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

г) Послови главног истраживача и истраживачког тима

Члан 33.

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

- 1) одређују довољан број испитаника, у складу са критеријумима утврђеним Протоколом за укључивање испитаника и искључивање из клиничког испитивања;
- 2) дају усмено и писмено објашњење испитаницима, на њима разумљив начин, о подацима о леку који се клинички испитује, циљу и плану извођења клиничког испитивања, опасности и користи за испитаника, начину избора испитаника, приближном броју испитаника и другим могућим облицима лечења, као и о предности таквог лечења и негативним странама;
- 3) прибављају писмени добровољни информисани пристанак испитаника за учествовање у клиничком испитивању лека, који испитаник и истраживач попуњавају и својеручно датирају и потписују;
- 4) обезбеђују испитанику одговарајућу здравствену заштиту за време клиничког испитивања и после завршетка клиничког испитивања ако се лечење наставља или ако је болест или стање последица клиничког испитивања лека;
- 5) обезбеђују тачност, потпуност, читљивост и ажурираност података у вези с клиничким испитивањем лека, као и тајност података који су доступни надзору спонзора и Агенције;

6) обезбеђују да подаци наведени у тест листама буду у складу са изворном документацијом;

7) чувају тајност шифре испитаника, односно следе поступке рандомизације испитивања ако постоје и обезбеђују да се шифра открије само у случајевима дозвољеним Протоколом, а ако се спроводи слепо испитивање, главни истраживач треба спонзору хитно да документује и објасни свако превремено дешифровање испитиваног лека;

8) чувају основну документацију која се односи на клиничка испитивања;

9) у документацији везаној за праћење испитаника током испитивања, документују да је испитаник информисан о клиничком испитивању и да је потписао добровољни информисани пристанак и обезбеђују да један примерак добровољног информисаног пристанка добије испитаник, а да се други примерак чува у месту клиничког испитивања као део медицинске документације пацијента;

10) ако се у клиничком испитивању предвиђа узимање биолошких узорака, истраживач мора обавестити потенцијалног испитаника о будућој употреби узорака, начину прикупљања, као и месту где ће се узорци чувати и како ће се поступати са узорцима након завршетка клиничког испитивања.

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

Члан 34.

Главни истраживач у току клиничког испитивања лека дужан је да:

1) одреди датум почетка и завршетка клиничког испитивања лека у договору са спонзором, као и да обавести спонзора о прекиду клиничког испитивања лека;

2) обезбеди да се на одговарајући начин чува листа примљених лекова који се клинички испитују, да се евидентира издавање и потрошња узорака лекова који се клинички испитују за сваког испитаника и да врати спонзору неупотребљене количине лека који се клинички испитује. Евиденција треба да садржи датум, количине, шарже односно серијске бројеве, рок трајања (ако није истекао), јединствену идентификациону шифру додељену испитиваном леку и испитаницима као и остало што спонзор предвиди;

3) чува записе који документују да су испитаницима дате дозе назначене у Протоколу и да су подударне с бројем доза испитиваног лека, које су добијене од спонзора;

4) одреди чланове истраживачког тима за пријем и складиштење испитиваног лека у центру испитивања према Протоколу и стандардним процедурама спонзора;

5) обезбеди да се лекови који се клинички испитују чувају на начин који наведе спонзор и у складу с прописима;

6) у случају непосредне опасности за испитаника обавести спонзора о прекиду клиничког испитивања лека;

7) припреми Извештај о завршеном клиничком испитивању лека.

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

ђ) Састав истраживачког тима

Члан 35.

Главни истраживач одређује састав истраживачког тима за место клиничког испитивања.

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

21. Монитор

Члан 36.

Монитор клиничких испитивања је лице које именује спонзор.

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

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

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

Спонзор пријављује промену монитора као административну измену.

22. Уговор спонзора са главним истраживачем и члановима истраживачког тима

Члан 37.

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

23. Место клиничког испитивања лека

Члан 38.

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

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

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

24. Уговор спонзора са здравственом установом

Члан 39.

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

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

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

25. Мишљење Етичког одбора Србије Члан 40.

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

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

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

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

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

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

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

26. Обавештавање Етичког одбора Србије о спровођењу постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека Члан 41.

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

27. Извештавање о спровођењу клиничког испитивања лека Члан 42.

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

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

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

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

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

1) податке о клиничком испитивању (назив испитивања, број Протокола клиничког испитивања, верзија Протокола, датум Протокола, број амандмана, датум амандмана, број и верзија подстудије, датум подстудије, број амандмана, датум амандмана),

2) податке о спонзору (адреса, поштански број, место, телефон, телефакс, имејл, ПИБ, држава),

3) податке о подносиоцу захтева (назив, адреса, поштански број, град, ПИБ),

4) контакт лице (струка, телефон, факс, имејл),

5) врста подносиоца (спонзор или уговорна истраживачка организација),

6) податке о завршетку испитивања:

(1) завршетак испитивања у Републици Србији;

(2) завршетак испитивања у свим земљама у којима је вршено испитивање;

(3) превремено завршено испитивање;

7) разлог завршетка испитивања:

(1) безбедност;

(2) неефикасност (одабир једне од две опције);

(3) испитивање није започето (одабир једне од две опције);

(4) друго;

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

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

28. Завршни извештај о резултатима клиничког испитивања лека

Члан 43.

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

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

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

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

29. Увоз лека који се клинички испитује

Члан 44.

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

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

Захтев из става 2. овог члана, подноси се Агенцији на формулару који Агенција објављује на својој веб-презентацији, а уз захтев се подноси изјава главног истраживача здравствене установе - места клиничког испитивања лека и овлашћење за увоз спонзора или уговорне истраживачке организације.

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

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

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

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

Члан 45.

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

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

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

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

IV. ПРЕЛАЗНЕ И ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 46.

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

Члан 47.

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

Члан 48.

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

Број: 110-00-00011/2022-06
У Београду, 27. априла 2022. године

МИНИСТАР ЗДРАВЉА

др Златибор Лончар

