**УПУТСТВО О ПРИМЕНИ ПРОПИСА – КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ ЛЕКА**

Имајући у виду да су надлежности у погледу клиничких испитивања лекова пренете са етичких одбора здравствених установа на Етички одбор Србије, Министарство здравља обавештава спонзоре клиничких испитивања, здравствене установе и друга заинтересована лица да је Етички одбор Србије конституисан и у поступку стварања услова за започињање рада на давању мишљења за спровођење клиничких испитивања лекова и медицинских средстава (чл. 141. и 142. Закона о здравственој заштити, ,,Службени гласник РСˮ број 25/19).

Захтеви за одобрење клиничких испитивања лекова подносе се Агенцији за лекове и медицинска средства Србије у складу са важећим подзаконским прописима којима се уређује клиничко испитивање лекова (правилник и смерница), а у складу са начином и поступком давања мишљења Етичког одбора Србије, који је прописан Законом о медицинским средствима.

У том смислу у наставку наводимо одредбе прописа од значаја за спровођење клиничког испитивања лека.

I. ОДРЕДБЕ **ЗАКОНА О МЕДИЦИНСКИМ СРЕДСТВИМА**

(,,Службени гласник РСˮ број 105/17)

**Напомена:** Одредбе овог закона (а у складу са чланом 142. став 4. закона којим се уређује здравствена заштита) примењују на клиничка испитивања лекова у погледу надлежности, саставa, условa и начинa рада Етичког одбора Србије

1. Стандарди за спровођење клиничког испитивања

Члан 29.

Клиничко испитивање обавља се у складу са смерницама добре клиничке праксе у клиничком испитивању, односно стандардом за клиничка испитивања медицинских средстава на људима Светске организације за стандардизацију (ISO 14155).

Клиничко испитивање спроводи се на основу одобрења спровођења или потврде о пријави клиничког испитивања које издаје Агенција и позитивног мишљења Етичког одбора Србије у складу са овим законом и прописима донетим за његово спровођење.

Захтев за одобрење спровођења клиничког испитивања и захтев за мишљење Етичког одбора Србије из става 2. овог члана подносе се преко Агенције истовремено у складу са овим законом и прописима донетим за његово спровођење.

4. Општи услови за спровођење клиничког испитивања

Члан 32. став 1. тач. 2, 3. и 4. и став 3.

Клиничко испитивање може да се спроводи ако је:

2) Агенција одобрила спровођење клиничког испитивања;

3) Етички одбор Србије дао позитивно мишљење о клиничком испитивању, с посебним освртом на клиничко стање испитаника, етичке и психосоцијалне проблеме у спровођењу клиничког испитивања (у даљем тексту: позитивно мишљење Етичког одбора Србије). Позитивно мишљење Етичког одбора Србије обухвата и процену из тачке 4) овог става;

4) Етички одбор Србије дао мишљење да корист од употребе медицинског средства које се клинички испитује и његов значај за заштиту живота и здравља испитаника оправдавају његов могући ризик;

Главни истраживач и чланови истраживачког тима не могу предузети ни једну активност везану за клиничко испитивање пре одобрења за спровођење клиничког испитивања које издаје Агенција и позитивног мишљења Етичког одбора Србије.

5. Посебни услови за спровођење клиничког испитивања на вулнерабилним групама

Члан 33. став 1. тач. 6) и 7)

Поред општих услова из члана 32. овог закона, клиничко испитивање на вулнерабилним групама може да се спроводи ако:

6) Етички одбор Србије процени да се клиничким испитивањем на испитанику добија директна корист за одређену групу пацијената, као и да је такво испитивање битно за процену података који су добијени клиничким испитивањем на лицима која су способна да самостално дају информисани пристанак;

7) Етички одбор Србије да позитивно мишљење, с посебним освртом на клиничко стање испитаника, етичке и психосоцијалне проблеме у спровођењу клиничког испитивања и које обухвата и процену из тачке 6) овог става.

9. Давање мишљења Етичког одбора Србије

Члан 39.

Етички одбор Србије даје мишљење о клиничком испитивању у поступку који се спроводи паралелно са одобрењем Агенције из члана 38. став 2. овог закона најкасније у року од 30 дана од дана подношења захтева.

Ако захтев из става 1. овог члана није потпун, Етички одбор у писменој форми обавештава подносиоца захтева да захтев допуни додатним подацима најкасније у року од 15 дана од дана пријема обавештења.

Рок за давање мишљења Етичког одбора Србије о клиничком испитивању престаје да тече од дана када Етички одбор Србије затражи додатне податке и наставља да тече од дана достављања тражених података.

Ако подносилац захтева не достави додатне податке у року из става 2. овог члана захтев за давање мишљења о клиничком испитивању Етички одбор Србије одбацује као непотпун.

Поред чланова прописаних законом којим се уређује здравствена заштита, Етички одбор Србије за потребе давања мишљења о клиничком испитивању мора да има и најмање четири доктора специјалисте медицине са искуством у научној и медицинској процени резултата клиничких испитивања лекова, односно медицинских средстава, као и етичких начела за клиничко испитивање, као и два представника удружења пацијената основаног на нивоу Републике Србије.

На седници Етичког одбора Србије на којој се даје мишљење о клиничком испитивању, поред већине од укупног броја чланова Етичког одбора Србије утврђеног законом којим се уређује здравствена заштита, морају да присуствују најмање три доктора специјалисте медицине и један представник удружења пацијената из става 5. овог члана.

Етички одбор Србије усваја мишљење о клиничком испитивању већином од укупног броја присутних чланова.

У поступку давања мишљења о клиничком испитивању могу да гласају, односно да дају своје мишљење само они чланови Етичког одбора Србије који нису истраживачи у клиничком испитивању о коме се доноси одлука и независни су од спонзора и који су потписали изјаву о непостојању сукоба приватног и јавног интереса у складу са законом.

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.

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.

Етички одбор Србије дужан је да у поступку давања мишљења о клиничком испитивању поступа у складу са овим законом и прописима донетим за његово спровођење и да примењује стандарде смерница добре клиничке праксе у клиничким испитивањима.

Ако Етичком одбору Србије истекне мандат у складу са законом којим се уређује здравствена заштита, послове давања мишљења о клиничком испитивању, до именовања новог Етичког одбора Србије, обавља Етички одбор Србије коме је истекао мандат.

Административно-техничке послове за потребе Етичког одбора Србије врши Агенција.

Трошкови рада Етичког одбора Србије саставни су део надокнаде за пружање услуге по тарифи из члана 7. став 1. тачка 2) овог закона.

11. Измене и допуне спровођења клиничког испитивања

Члан 41. став 7.

Ако се суштинске измене и допуне клиничког испитивања тичу питања на која је Етички одбор Србије дао позитивно мишљење, спонзор је дужан да поред одобрења суштинских измена и допуна клиничког испитивања Агенције прибави и позитивно мишљење Етичког одбора Србије.

14. Пријављивање озбиљног нежељеног догађаја у спровођењу клиничког испитивања

Члан 44. став 1.

Ако дође до озбиљног нежељеног догађаја у току спровођења клиничког испитивања спонзор је дужан да одмах обавести Агенцију и Етички одбор Србије.

II. ОДРЕДБЕ **ЗАКОНА О ЛЕКОВИМА**

(,,Службени гласник РСˮ бр. 30/10, 107/12, 105/17 - др. закон и 113/17 - др. закон)

Имајући у виду чињеницу да су одредбама закона којим се уређује здравствена заштита пренете прописане надлежности са етичких одбора здравствених установа на Етички одбор Србије, одредбе закона о лековима и подзаконских аката донетих за његово спровођење настављају да се примењују у као и у претходном периоду, па и у погледу документације која се подноси Етичком одбору Србије.

Чланом 73. Закона о лековима прописана је документација коју разматра Етички одбор Србије:

1) оправданост клиничког испитивања лека, односно процену предвиђене користи и ризика по здравље испитаника;

2) протокол;

3) стручност главног истраживача и истраживачког тима;

4) брошуру за истраживача;

5) могућности правног лица за спровођење клиничког испитивања лека;

6) да ли је образац с информацијама који се даје испитанику ради добијања писменог пристанка испитаника адекватан и комплетан;

7) да ли је оправдано спровођење клиничког испитивања лека на испитаницима који нису способни да дају писмени пристанак;

8) да ли је оправдано спровођење клиничког испитивања лека на здравим женама у фертилном периоду, трудницама, дојиљама, старијим особама и тешким болесницима, као и на одређеним старосним групама испитаника (нпр. деца, старије особе), односно да ли се клиничко испитивање лека може извршити на другим лицима;

9) начин одабирања испитаника;

10) доказ да је спонзор осигурао испитаника за случај настанка штете по здравље испитаника која је изазвана клиничким испитивањем лека (повреда или смрт испитаника);

11) износ финансијских средстава која спонзор клиничког испитивања обезбеђује за спровођење клиничког испитивања лека за потребе главног истраживача и чланова истраживачког тима;

12) друга питања битна за доношење позитивне одлуке о спровођењу клиничког испитивања лека.

**Напомена која се тиче примене тачке 12) овог члана:** Поред документације прописане Законом о лековима уз захтев за прибављање позитивног мишљења подноси се искључиво документација прописана подзаконским прописима донетим за његово спровођење.

Етички одбор Србије у сваком конкретном случају (у суштинској процени захтева) може да затражи додатну документацију у складу са законом (овлашћења за то дата су чланом 73. тачка 12. Закона о лековима, чланом 39. став 9. Закона о медицинским средствима и Поглавље 3. тачка 3.1.2. Смерница добре клиничке праксе).

III. **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 РСˮ бр. 64/11, 91/13, 60/16, 9/18 и 91/18 - др. пропис)

Одредбе овог правилника примењују се као и у претходном периоду, с тим да се одредбе које се односе на етичке одборе здравствених установа сада примењују на Етички одбор Србије.

Детаљна инструкција о начину подношења захтева електронским путем налази се на интернет страници Агенције за лекове и медицинска средства Србије.

IV. ОДРЕДБЕ **СМЕРНИЦА ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ** КОЈЕ СЕ ОДНОСЕ НА ЕТИЧКИ ОДБОР СРБИЈЕ (,,Службени гласник РСˮ бр. 108/17)

**3.1. Одговорности**

3.1.1. IRB/IEC треба да штити права, сигурност и добробит свих испитаника, а посебно вулнерабилних испитаника.

3.1.2. IRB/IEC треба да добије следеће документе:

- протокол(е) испитивања/ амандман(е),

- образац(сце) за добровољни пристанак испитаника,

- ажурирани образац за добровољни пристанак испитаника који истраживач планира да користи у испитивању,

- поступке за укључивање испитаника (нпр. огласе),

-писане информације за испитанике,

- Брошуру за истраживача (Investigator's Brochure, IB),

- расположиве податке о сигурности,

- информације о плаћању и надокнадама испитаницима,

- потписану и датирану актуелну биографију истраживача, односно друге документе који потврђују његову квалификацију

- и другу документацију на захтев IRB/IEC која је потребна да би испунио своје одговорности.

IRB/IEC треба да размотри предложено клиничко испитивање у разумном року и да у писаној форми документује своја гледишта, јасно идентификујући испитивање, као и размотрена документа и датуме за следеће:

- одобрење/позитивно мишљење;

- неопходне модификације испитивања пре одобрења/позитивног мишљења;

- неодобравање/негативно мишљење;

- укидање/суспензија било ког претходног одобрења/позитивног мишљења.

3.1.3. IRB/IEC треба да размотри квалификације истраживача за предложено испитивање на основу биографије, односно друге релевантне документације коју IRB/IEC захтева.

3.1.4. IRB/IEC треба да спроводи континуиран надзор сваког испитивања које је у току, у периодима који су одговарајући за процену ризика за испитанике, а најмање једанпут годишње.

3.1.5. IRB/IEC може да затражи да се додатне информације наведене у тачки 4.8.10 дају испитанику, када по мишљењу IRB/IEC те додатне информације могу смислено да допринесу заштити права, сигурности, односно добробити испитаника.

3.1.6. Када треба да се спроведе нетерапијско испитивање уз пристанак законског заступника (видети 4.8.12, 4.8.14), IRB/IEC треба да одреди да ли су у предложеном протоколу, односно другом(им) документу(има) адекватно сагледани релевантни етички аспекти и да ли су у складу са примењивим регулаторним захтевима за таква испитивања.

3.1.7. Када протокол предвиђа да није могуће да се претходно добије пристанак испитаника или његовог законског заступника (видети 4.8.15), IRB/IEC треба да одреди да ли су у предложеном протоколу, односно другом(им) документу(има) адекватно сагледани релевантни етички аспекти и да ли су у складу са примењивим регулаторним аспектима за таква испитивања (нпр. у ургентним ситуацијама).

3.1.8. IRB/IEC разматра износ и начин плаћања надокнаде трошкова испитаницима, како би се обезбедило да не постоји проблем принуде или непримереног утицаја на испитаника. Плаћање испитаницима треба да се врши у ратама, а не у целокупном износу по завршетку испитаниковог учешћа у испитивању.

3.1.9. IRB/IEC треба да обезбеди да информације о плаћању испитаницима, укључујући методе, износе и распоред плаћања, буду дефинисане у обрасцу за писани пристанак испитаника и другим писаним информацијама које се подносе испитанику. Треба да се спецификује начин исплате у пропорционалним ратама.

**3.2. Састав, функције и операције**

3.2.1 IRB/IEC треба да је састављен од разумног броја чланова који заједнички имају квалификације и искуство за преглед и процену научних и медицинских аспеката и етичких начела за испитивање лека. Препоручује се да IRB/IEC буде састављен од:

(а) најмање пет чланова;

(б) најмање једног члана чија је интересна сфера ненаучна;

(ц) најмање једног члана независног од установе/места испитивања.

Само они чланови IRB/IEC који су независни од истраживача и спонзора могу да гласају, односно да дају своје мишљење о питањима везаним за испитивање лека.

Листа чланова IRB/IEC и њихових квалификација треба да се одржава.

3.2.2. IRB/IEC треба да обавља своју функцију у складу са писаним оперативним поступцима и да чува писане записе својих активности и записника са састанака и да се придржава смерница GCP и примењивих регулаторних захтева.

3.2.3. IRB/IEC треба да доноси своје одлуке на унапред најављеним састанцима, којима присуствује најмање кворум, одређен у писаним оперативним процедурама.

3.2.4. Само чланови IRB/IEC који учествују у разматрању и дискусији треба да гласају, односно дају мишљење, односно савет.

3.2.5. Истраживач може да обезбеди информације о било ком аспекту испитивања, али не треба да учествује у разматрањима или доношењу одлука IRB/IEC.

3.2.6. IRB/IEC може да позове као помоћ и експерте из специфичних области који нису чланови IRB/IEC.

**3.3. Процедуре**

IRB/IEC треба да установи, писано документује и следи своје процедуре, које треба да укључују:

3.3.1. Одређивање састава (имена и квалификације чланова) и надлежног органа под којим је Етички одбор установљен.

3.3.2. Планирање, обавештавање чланова и одржавање састанака.

3.3.3. Спровођење почетног и континуираног прегледа испитивања.

3.3.4. Одређивање фреквенце континуираног прегледа, када је одговарајуће.

3.3.5. Обезбеђење, у складу са примењивим регулаторним захтевима, убрзан преглед и одобравање/позитивно мишљење за мање измене у текућим испитивањима за које постоји одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC.

3.3.6. Специфицира да није дозвољено укључивање у испитивање ниједног испитаника пре него што IRB/IEC изда писмено одобрење/позитивно мишљење о спровођењу испитивања.

3.3.7. Специфицира да нису дозвољена одступања од протокола или његове промене пре него што се добије писано одобрење/позитивно мишљење IRB/IEC за одговарајући амандман, осим када је неопходно елиминисати непосредну опасност по испитаника или када амандман(и) укључују само логичне или административне аспекте испитивања (нпр. промена броја(еве) телефона монитора; видети 4.5.2).

3.3.8. Специфицира да истраживач мора хитно да извести IRB/IEC о:

(а) одступањима или амандманима протокола у циљу елиминације непосредне опасности по испитаника (видети 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

(б) амандманима који повећавају ризик по испитанике, односно значајно утичу на спровођење испитивања (видети 4.10.2);

(ц) свим неочекиваним нежељеним реакцијама на лек;

(д) новим информацијама које могу да утичу неповољно на сигурност испитаника или спровођење испитивања.

3.3.9. Осигура да IRB/IEC хитно, у писаном облику, обавести истраживача, односно установу у којој се спроводи клиничко испитивање о:

(а) одлукама/мишљењима у вези са испитивањем;

(б) разлозима за такве одлуке/мишљења;

(ц) процедурама за подношење жалбе на одлуке/мишљење.

**3.4. Записи**

IRB/IEC треба да сачува све значајне записе (нпр. (нпр. писане процедуре, листе чланова, листе занимања/припадности чланова, поднета документа, записник састанака и кореспонденција)) у периоду од најмање три године по завршетку испитивања и да их стави на располагање на захтев надлежних органа.

Истраживачи, спонзори или надлежни органи могу да затраже од IRB/IEC да им проследи своје писане процедуре и листу чланова.

**Напомена:** За тумачење одредаба прописа којим се уређују лекови и медицинска средства надлежно је Министарство здравља (упутство за подношење захтева дато је на интернет страници министарства).