

# MINISTARSTVO ZDRAVSTVA I SOCIJALNE SKRBI

3525

Na temelju članka 5. stavka 2. i članka 9. stavka 1., Zakona o lijekovima (»Narodne novine«, br. 71/07) te članka 116. i članka 118. stavka 5. Zakona o lijekovima i medicinskim proizvodima (»Narodne novine«, br. 121/03), ministar zdravstva i socijalne skrbi donosi

## PRAVILNIK

### O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA I DOBROJ KLINIČKOJ PRAKSI

#### Članak 1.

Ovim Pravilnikom utvrđuje se postupak kliničkog i neintervencijskog ispitivanja lijeka te kliničkog ispitivanja medicinskog proizvoda kao i dobra klinička praksa pri provođenju kliničkog ispitivanja lijeka i medicinskoga proizvoda.

Postupanje sukladno zahtjevima dobre kliničke prakse osigurava zaštitu prava, sigurnost i dobrobit ispitanika te vjerodostojnost rezultata kliničkih ispitivanja.

#### Članak 2.

Pojedini izrazi u smislu ovoga Pravilnika imaju sljedeće značenje:

*Ispitanik* jest osoba koja sudjeluje u kliničkom ispitivanju lijeka, odnosno medicinskog proizvoda (u daljnjem tekstu: kliničko ispitivanje) bilo da prima ispitivani lijek, odnosno medicinski proizvod ili je uključena u kontrolnu skupinu.

*Ispitivač* jest osoba odgovorna za kliničko ispitivanje na mjestu gdje se ono provodi. U slučaju kad je u jednoj pravnoj osobi u kojoj se provodi kliničko ispitivanje u kliničko ispitivanje uključeno više ispitivača, imenuje se glavni ispitivač koji je odgovoran za provođenje ispitivanja. Ostali ispitivači (suradnici ispitivača) mogu provoditi specifične aktivnosti za koje ih je glavni ispitivač zadužio.

*Uputa za ispitivače* jest dokument u kojem su prikazani klinički i neklinički podaci o ispitivanom lijeku.

*Motritelj* jest osoba koja obavlja nadzor tijekom kliničkog ispitivanja i provjerava da se ono provodi, dokumentira i bilježi u skladu s planom ispitivanja, standardnim operativnim postupcima, dobrom kliničkom praksom i posebnim propisima.

Značajne izmjene i dodaci kliničkom ispitivanju su oni koji mogu značajno utjecati na:

- sigurnost ispitanika, tjelesni ili duhovni integritet ispitanika,
- znanstvenu vrijednost (korist) ispitivanja,
- postupke vođenja i provođenja ispitivanja,
- kvalitetu ili sigurnost ispitivanog lijeka ili medicinskoga proizvoda.

*Inspekcija kliničkih ispitivanja* jest nadzor jednog ili više postupaka vezanih uz provođenje kliničkog ispitivanja od strane ministarstva nadležnog za zdravstvo (u daljnjem tekstu:

Ministarstvo), a može se provesti u pravnoj osobi u kojoj se provodi kliničko ispitivanje, kod podnositelja zahtjeva/ naručitelja ispitivanja ili ugovorne ustanove.

### Članak 3.

Kliničko ispitivanje provodi se u pravnoj osobi koja ispunjava sljedeće uvjete:

- zapošljava stručnjake za provođenje aktivnosti predviđenih planom kliničkoga ispitivanja te iskustvom na tom području,
- raspolaže opremom koja omogućuje provedbu kliničkoga ispitivanja prema planu kliničkoga ispitivanja,
- ima uspostavljen sustav pohrane dokumentacije proizašle iz kliničkih ispitivanja prema ovome Pravilniku.

### Članak 4.

Kliničko ispitivanje provodi ispitivač:

- koji ima visoku stručnu spremu zdravstvenog usmjerenja određene naobrazbe predviđene planom ispitivanja,
- koji ima dokumentiranu naobrazbu o dobroj kliničkoj praksi,
- koji istodobno vodi najviše pet kliničkih ispitivanja koja su u fazi aktivnog uključivanja bolesnika.

### Članak 5.

Motritelj kliničkih ispitivanja jest osoba imenovana od strane naručitelja ispitivanja koja:

- je zdravstveni radnik visoke stručne spreme s najmanje dvije godine iskustva u obavljanju poslova motrenja kliničkih ispitivanja na području Republike Hrvatske ili u državama Europske unije,
  - ima odgovarajuće kvalifikacije za obavljanje poslova motritelja kliničkih ispitivanja,
  - ima naobrazbu o dobroj kliničkoj praksi,
  - je državljanin Republike Hrvatske ili stranac s dozvolom, odnosno suglasnošću sukladno posebnim propisima o strancima te s dokazom o poznavanju hrvatskog jezika.
- Prihvatljivost motritelja procjenjuje Središnje etičko povjerenstvo.  
Očevidnik motritelja vodi Ministarstvo.

### Članak 6.

Kliničko ispitivanje ne može započeti bez pozitivnog mišljenja Središnjeg etičkog povjerenstva i odobrenja ministra nadležnog za zdravstvo (u daljnjem tekstu: ministar) za provođenje kliničkog ispitivanja.

Središnje etičko povjerenstvo obvezno je dati pisano mišljenje o prihvatljivosti predloženoga kliničkog ispitivanja u roku od 30 dana od dana zaprimanja potpune dokumentacije propisane ovim Pravilnikom.

Iznimno od stavka 2. ovoga članka, Središnje etičko povjerenstvo obvezno je dati pisano mišljenje o prihvatljivosti predloženoga kliničkog ispitivanja gotovog lijeka namijenjenog za gensku terapiju, liječenje somatskim stanicama, uključujući i lijekove koji sadrže genetski modificirane organizme u roku od 90 dana od dana zaprimanja potpune dokumentacije propisane ovim

Pravilnikom.

Rok iz stavka 3. ovoga članka može se produžiti za dodatnih 90 dana u slučaju potrebe savjetovanja sa stručnjacima ili povjerenstvima.

Za ksenogenične lijekove nije ograničen rok za davanje odobrenja.

Ako dostavljena dokumentacija u postupku odobravanja kliničkog ispitivanja nije potpuna i/ili Središnje etičko povjerenstvo obavijesti podnositelja zahtjeva/naručitelja ispitivanja o razlozima za nedavanje odobrenja, podnositelj zahtjeva/naručitelj ispitivanja može samo jedanput dopuniti dokumentaciju.

Ako podnositelj zahtjeva/naručitelj ispitivanja ne dostavi traženu dopunu dokumentacije, kliničko ispitivanje će se smatrati odbijenim i ne smije započeti.

#### Članak 7.

Središnje etičko povjerenstvo nadležno je za davanje mišljenja u postupku odobravanja kliničkog ispitivanja lijeka i medicinskog proizvoda i za prihvaćanje manjih izmjena i dodataka te za odobravanje većih izmjena i dodataka ranije odobrenome planu kliničkoga ispitivanja te je nadležno za prihvaćanje konačnoga izvješća o kliničkom ispitivanju.

#### Članak 8.

Središnje etičko povjerenstvo jest samostalno tijelo zdravstvenih radnika i drugih članova nemedicinske struke koje broji devetnaest članova.

Predsjednika, zamjenika predsjednika i članove Središnjega etičkog povjerenstva imenuje ministar.

Administrativne poslove za potrebe rada Središnjeg etičkog povjerenstva obavlja Agencija za lijekove i medicinske proizvode.

Visinu naknade za obavljanje poslova iz stavka 3. ovoga članka utvrđuje Upravno vijeće Agencije za lijekove i medicinske proizvode uz suglasnost ministra.

#### Članak 9.

Način rada Središnjeg etičkog povjerenstva uređuje se poslovnikom.

#### Članak 10.

Središnje etičko povjerenstvo obvezno je u pisanom obliku dostaviti ministru i podnositelju zahtjeva/naručitelju kliničkog ispitivanja mišljenje iz članka 7. ovoga Pravilnika.

Ministarstvo dostavlja odobrenje za provođenje kliničkog ispitivanja podnositelju/naručitelju kliničkog ispitivanja, Središnjem etičkom povjerenstvu i Agenciji za lijekove i medicinske proizvode.

#### Članak 11.

Podnositelj zahtjeva kojem je ministar dao odobrenje za kliničko ispitivanje na temelju pozitivnoga mišljenja Središnjega etičkog povjerenstva, a traži suglasnost za provođenje kliničkoga ispitivanja u dodatnim pravnim osobama obavezan je pribaviti suglasnost Središnjega

etičkog povjerenstva za svaku sljedeću pravnu osobu koja će biti uključena u kliničko ispitivanje kao i ishoditi odobrenje ministra.

#### Članak 12.

Središnje etičko povjerenstvo u postupku odobravanja kliničkog ispitivanja treba utvrditi:

- prikladnost plana kliničkoga ispitivanja i opravdanja predvidivih opasnosti i rizika u odnosu prema pretpostavljenoj koristi za ispitanike,
- prihvatljivost ispitivača te pravnih osoba predloženih za kliničko ispitivanje,
- prihvatljivost motritelja,
- prihvatljivost načina odabira i uključivanja ispitanika u kliničko ispitivanje,
- prihvatljivost i potpunost podataka navedenih u uputi za ispitivače,
- potpunost, primjerenost i razumljivost svih informacija koje se daju ispitanicima, kao i postupaka koji se primjenjuju u svrhu dobivanja informiranog pristanka te opravdanost ispitivanja na osobama koje nisu u stanju samostalno dati pristanak,
- postojanje zaštite privatnosti ispitanika te zaštite podataka o ispitaniku,
- prihvatljivost naknada ispitivačima i ispitanicima,
- prihvatljivost ugovorenih obveza između naručitelja ispitivanja te pravne osobe u kojoj se provodi kliničko ispitivanje,
- postojanje osiguranja naknade u slučaju ozljede, smrti, odnosno liječenja ispitanika koje je u vezi s kliničkim ispitivanjem,
- postojanje osiguranja za slučaj odgovornosti ispitivača ili naručitelja,
- prihvatljivost izmjena i dodataka kliničkom ispitivanju (ako postoje).

#### Članak 13.

Radi pribavljanja odobrenja ministra za kliničko ispitivanje te mišljenja Središnjeg etičkog povjerenstva potrebno je, uz ispunjeni obrazac koji je tiskan u Prilogu III. ovoga Pravilnika, podnijeti i sljedeću dokumentaciju:

1. zahtjev na hrvatskom jeziku, s naznakom pravne osobe, odnosno pravnih osoba u Republici Hrvatskoj u kojoj ili kojima će se provoditi kliničko ispitivanje,
2. upute za ispitivača,
3. životopis ispitivača iz kojeg će biti razvidno:
  - iskustvo u provođenju kliničkih ispitivanja,
  - naobrazba iz dobre kliničke prakse te
  - popis ispitivanja koja ispitivač trenutno vodi u fazi aktivnog uključivanja, uz navedena indikacijska područja ispitivanja,
4. životopis motritelja iz kojeg će biti razvidno da udovoljava mjerilima iz članka 5. ovoga Pravilnika,
5. popis država u kojima je planirano provođenje istog kliničkog ispitivanja,
6. popis država u kojima je u trenutku podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja kliničkog ispitivanja isto ispitivanje odobreno ili odbijeno,
7. potpisani plan ispitivanja i eventualne izmjene i dopune od strane glavnog ispitivača,
8. primjerak test liste ispitanika,
9. obrazac informiranog pristanka, ostale pisane obavijesti za ispitanika na hrvatskome jeziku i latiničnome pismu te izvorni tekst, ako se radi o prijevodu,
10. mišljenje povjerenstva za pedijatriju ministarstva (u slučaju kliničkog ispitivanja)

namijenjenog djeci) i mišljenje povjerenstva za psihijatriju ministarstva (u slučaju kliničkog ispitivanja psihijatrijskih bolesnika),

11. oglas za uključivanje ispitanika na hrvatskome jeziku (ako je planirano oglašavanje),

12. financijski podaci vezani uz ispitivanje (predugovor između naručitelja kliničkog ispitivanja, pravne osobe u kojoj se ispitivanje planira provoditi te ispitivača).

13. dokaz o osiguranju ispitanika od mogućih štetnih posljedica sudjelovanja u kliničkom ispitivanju,

14. pisano ovlaštenje pravnoj osobi koja podnosi zahtjev ministru za odobrenje kliničkog ispitivanja u slučaju kada zahtjev ne podnosi proizvođač ispitivanoga lijeka ili medicinskog proizvoda,

15. dokaz o uplaćenim troškovima pribavljanja stručnog mišljenja u postupku davanja odobrenja ministra za kliničko ispitivanje,

16. dokaz o uplaćenju upravnoj pristojbi,

17. dokaz o uplaćenom trošku ishođenja mišljenja Središnjeg etičkog povjerenstva.

Podnositelj zahtjeva za kliničko ispitivanje obvezan je na zahtjev ministra i/ili Središnjeg etičkog povjerenstva podnijeti i dodatnu dokumentaciju o lijeku i medicinskom proizvodu, primjerice:

1. potvrdu o nalazu kakvoće lijeka ili medicinskoga proizvoda,

2. specifikaciju lijeka i medicinskoga proizvoda,

3. validaciju analitičkih metoda, ako će se ispitivani lijek za vrijeme trajanja ispitivanja mjeriti u biološkim uzorcima,

4. profil oslobađanja djelatne tvari, u slučaju ispitivanja bioekvivalencije istovrsnih (generičkih) lijekova,

5. podatke o analizi stabiliteta.

#### Članak 14.

Ugovorom između naručitelja kliničkog ispitivanja i pravne osobe u kojoj se ispitivanje planira provoditi moraju se utvrditi:

– ukupni troškovi provedbe kliničkog ispitivanja,

– troškovi koje snosi podnositelj zahtjeva /naručitelj kliničkog ispitivanja, uključujući troškove medicinskih i drugih usluga pravne osobe u kojoj se provodi kliničko ispitivanje,

– visina naknade pravnim osobama, ispitivačima i ispitanicima,

– obveze podnositelja zahtjeva/ naručitelja kliničkog ispitivanja da snosi troškove svih dijagnostičkih postupaka i pretraga koje su predviđene planom ispitivanja.

Potpisani ugovor mora sadržajno odgovarati prethodno dostavljenom predugovoru Središnjem etičkom povjerenstvu te se dostavlja Ministarstvu i Središnjem etičkom povjerenstvu prije odobravanja kliničkog ispitivanja.

Ravnatelj pravne osobe obvezan je izvjestiti stručno vijeće o potpisanom ugovoru za provođenje odobrenog kliničkog ispitivanja u toj pravnoj osobi.

#### Članak 15.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode odobrava uvoz lijeka namijenjenog kliničkom ispitivanju na temelju odobrenja ministra za provođenje kliničkoga ispitivanja.

Lijek koji se uvozi za potrebe kliničkoga ispitivanja mora biti proizveden sukladno dobroj proizvođačkoj praksi i označen kao lijek namijenjen kliničkom ispitivanju.

## Članak 16.

U postupku odobravanja kliničkog ispitivanja namijenjenog djeci, podnositelj zahtjeva/naručitelj, obvezan je Središnjem etičkom povjerenstvu priložiti i pozitivno mišljenje povjerenstva za pedijatriju Ministarstva i pravobranitelja/ice za djecu.

U postupku odobravanja kliničkog ispitivanja namijenjenog liječenju psihijatrijskih bolesnika, podnositelj zahtjeva/naručitelj, obvezan je Središnjem etičkom povjerenstvu priložiti i pozitivno mišljenje povjerenstva za psihijatriju Ministarstva.

Mišljenja iz stavka 1. i 2. ovoga članka Povjerenstva su obvezna dati u roku od 15 dana. Ako mišljenje ne dostave u navedenom roku, smatrat će se da je isto dano.

## Članak 17.

Pravna osoba kojoj je dano odobrenje ministra za kliničko ispitivanje obvezna je obavijestiti Središnje etičko povjerenstvo i ministra o tijeku provođenja kliničkog ispitivanja u toj pravnoj osobi, ukupnom broju ispitanika u probiru te ukupnom broju ispitanika uključenih u ispitivanje kao i o podacima ukupnom broju zabilježenih ozbiljnih štetnih događaja.

Podnositelj zahtjeva za kliničko ispitivanje obvezan je obavijestiti Središnje etičko povjerenstvo i ministra o svim izmjenama i dodacima kliničkom ispitivanju.

Veće izmjene i dodaci podliježu postupku pribavljanja mišljenja Središnjeg etičkog povjerenstva i odobrenja ministra.

Manje administrativne izmjene i dodaci ne podliježu postupku pribavljanja mišljenja Središnjeg etičkog povjerenstva i odobrenja ministra već se o istome obaviještava Ministarstvo i Središnje etičko povjerenstvo.

Uz odgovarajuću dokumentaciju vezanu uz predložene izmjene, zahtjevu je potrebno priložiti i potvrdu o uplaćenim troškovima postupka sukladno odluci nadležnog tijela.

## Članak 18.

Klinička ispitivanja u Republici Hrvatskoj provode se u skladu sa standardom određenom Smjernicom Europske medicinske agencije i njenog tijela Committee for Proprietary Medicinal Products: »Note for Guidance on Good Clinical Practice« (CPMP/ICH/135/95). Tekst Smjernice u prijevodu na hrvatski jezik tiskan je u Prilogu I. ovoga Pravilnika i čini njegov sastavni dio.

## Članak 19.

Uz Smjernicu iz članka 18. ovoga Pravilnika, klinička ispitivanja nad maloljetnim osobama provode se i u skladu sa standardom određenim Smjernicom Europske medicinske agencije i njenog tijela Committee for Proprietary Medicinal Products: »Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population« (CPMP/ICH/2711/99). Tekst smjernice u prijevodu na hrvatski jezik tiskan je u Prilogu II. ovoga Pravilnika i čini njegov sastavni dio

## Članak 20.

Povjerenstvo za lijekove pravne osobe u kojoj se provodi kliničko ispitivanje:  
– nadzire ispitivanje lijekova i medicinskih proizvoda u zdravstvenoj ustanovi,

- dostavlja upravnom vijeću i ravnatelju zdravstvene ustanove popis kliničkih i neintervencijskih ispitivanja koja se provode u zdravstvenoj ustanovi,
- dostavlja tromjesečno financijsko izvješće o kliničkim i neintervencijskim ispitivanjima lijekova i medicinskih proizvoda,
- koordinira aktivnosti vezane uz prijave nuspojava lijekova i medicinskih proizvoda koji se ispituju u kliničkom ili neintervencijskom ispitivanju nadležnim tijelima.

U provedbi kliničkog ispitivanja treba osigurati osobni integritet i dobrobit ispitanika sukladno Helsinškoj deklaraciji.

Sva odobrena klinička ispitivanja u Republici Hrvatskoj objavljuju se na web stranici Ministarstva.

#### Članak 21.

U slučaju događaja koji utječe na sigurnost ispitanika, ispitivač i naručitelj ispitivanja obvezni su bez odgađanja poduzeti hitne mjere zaštite ispitanika te po poduzimanju tih mjera obvezni su, bez odgađanja, o poduzetim mjerama i izmjenama plana kliničkoga ispitivanja izvijestiti Središnje etičko povjerenstvo, Agenciju za lijekove i medicinske proizvode i ministra.

#### Članak 22.

Naručitelj, ispitivač, svaki zdravstveni radnik te svaka osoba koja sazna za štetan događaj koji se dogodio za vrijeme kliničkoga ispitivanja obvezni su o tom događaju, sukladno posebnim propisima, obavijestiti Agenciju za lijekove i medicinske proizvode i Središnje etičko povjerenstvo.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode obvezna je voditi evidenciju o svim prijavljenim nuspojavama tijekom provođenja odobrenog kliničkog ispitivanja i o tome obavijestiti Središnje etičko povjerenstvo i Ministarstvo.

#### Članak 23.

Ako je kliničko ispitivanje završeno prije nego što je određeno planom kliničkoga ispitivanja ili je privremeno obustavljeno, podnositelj zahtjeva ili naručitelj ispitivanja obvezni su uz navođenje detaljnog objašnjenja uzroka izvijestiti o tome, u roku od 15 dana, Središnje etičko povjerenstvo koje je dalo pozitivno mišljenje i Ministarstvo.

#### Članak 24.

Podnositelj zahtjeva ili naručitelj kliničkog ispitivanja obavezan je dostaviti, u roku od 90 dana, Središnjem etičkom povjerenstvu i ministru obavijest o završetku kliničkoga ispitivanja. Završetkom kliničkog ispitivanja iz stavka 1. ovoga članka smatra se dan zadnjeg pregleda/pretrage zadnjeg uključenog ispitanika u kliničko ispitivanje.

#### Članak 25.

Sažetak završnoga izvješća, nakon redovitoga završetka kliničkoga ispitivanja podnositelj zahtjeva ili naručitelj kliničkog ispitivanja obvezan je dostaviti, u roku od godine dana, Središnjem etičkom povjerenstvu i ministru.

#### Članak 26.

Naručitelj/podnositelj zahtjeva za kliničko ispitivanje obvezan je jednom godišnje, do 31. prosinca tekuće godine podnijeti izvješće ministru o statusu odobrenog kliničkog ispitivanja u Republici Hrvatskoj koje je u tijeku, o broju ispitivačkih centara u Republici Hrvatskoj, ukupnom broju uključenih ispitanika po pojedinom centru, prijavljenim nuspojavama na ispitivani lijek, kao i preliminarnom sigurnosnom profilu primjene ispitivanog lijeka.

#### Članak 27.

Podnositelj zahtjeva za provođenje neintervencijskog ispitivanja podnosi dokumentaciju iz stavka 4. ovoga članka Središnjem etičkom povjerenstvu i Ministarstvu.

Središnje etičko povjerenstvo obvezno je dati pisano mišljenje o prihvatljivosti predloženoga neintervencijskog ispitivanja u roku od 30 dana od dana zaprimanja potpune dokumentacije.

Ako u roku od 30 dana od dana zaprimanja potpune dokumentacije Središnje etičko povjerenstvo ne da mišljenje, ispitivanje smije započeti.

Dokumentacija koju je potrebno predati Središnjem etičkom povjerenstvu je sljedeća:

- popunjen odgovarajući obrazac,
- plan ispitivanja,
- odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i odobrena uputa o lijeku,
- rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka u promet ili upisa u očevidnik medicinskog proizvoda,
- informirani pristanak za bolesnika,
- financijski plan ispitivanja,
- potvrdu o uplati troškova postupka prijave ispitivanja.

Ako Središnje etičko povjerenstvo utvrdi da ispitivanje iz stavka 2. ovoga članka potiče propisivanje lijekova, isto neće odobriti.

Središnje etičko povjerenstvo obvezno je dostaviti Ministarstvu i Agenciji za lijekove i medicinske proizvode obavijest o odobrenom neintervencijskom ispitivanju.

O svim odobrenim neintervencijskim ispitivanjima Ministarstvo vodi evidenciju.

Postupak iz stavka 2. ovoga članka ne odnosi se na znanstvena, odnosno akademska ispitivanja za koja je pribavljeno odobrenje etičkog povjerenstva odgovarajućeg visokog učilišta, odnosno ministarstva nadležnog za odobravanje znanstvenih istraživanja i projekata. Akademska klinička ispitivanja lijekova i medicinskih proizvoda podliježu postupku odobravanja kliničkih ispitivanja koje propisuje ovaj Pravilnik.

Ispitivanja lijekova i medicinskih proizvoda koja nije odobrilo Središnje etičko povjerenstvo i Ministarstvo ne mogu se provoditi u Republici Hrvatskoj.

#### Članak 28.

Sva klinička ispitivanja koja su odobrena prije stupanja na snagu ovoga Pravilnika nastaviti će se sukladno propisima prema kojima su i započeta.

#### Članak 29.

Stupanjem na snagu ovoga Pravilnika prestaje važiti Pravilnik o kliničkim ispitivanjima i dobroj kliničkoj praksi (»Narodne novine«, br. 175/03.).

## Članak 30.

Ovaj Pravilnik stupa na snagu osmoga dana od dana objave u »Narodnim novinama«.

Klasa: 011-01/07-01/118

Urbroj: 534-07-07-1

Zagreb, 19. studenoga 2007.

Ministar

**prof. dr. sc. Neven Ljubičić**, v. r.

## PRILOG I.

### DOBRA KLINIČKA PRAKSA

### SMJERNICE ZA DOBRU KLINIČKU PRAKSU

#### UVOD

Dobra klinička praksa (engl. *good clinical practice*, GCP) obuhvaća međunarodne etičke i znanstvene standarde za kvalitetu planiranja, provođenja, praćenja i izvještavanja koja se provode na ljudima. Pridržavanje ovih standarda pruža javna jamstva za zaštitu prava, sigurnost i dobrobiti ispitanika u skladu s načelima čije je izvorište u Helsinškoj deklaraciji, kao i da su podaci dobiveni kliničkim ispitivanjem vjerodostojni.

Cilj je ovih ICH Smjernica za dobru kliničku praksu je osigurati jedinstveni standard za Europsku uniju (EU), Japan i Sjedinjene Američke Države kako bi se olakšalo međusobno prihvaćanje kliničkih podataka od strane nadležnih tijela tih zemalja.

Smjernice su izrađene imajući u vidu važeće dobre kliničke prakse praksi Europske unije, Japana i Sjedinjenih Država, ali i Australije, Kanade, nordijskih zemalja i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Ove Smjernice valja slijediti pri pripremi podataka iz kliničkih ispitivanja koji se daju na uvid nadležnim tijelima.

Načela utvrđena ovim Smjericama mogu se primijeniti i u drugim kliničkim ispitivanjima koja mogu utjecati na sigurnost i dobrobit ispitanika.

#### 1. POJMOVNIK

##### *1.1. Nuspojave*

U kliničkim iskustvima s novim lijekom/medicinskim proizvodom ili njegovom novom primjenom koja prethode odobrenju, posebno ako nisu utvrđene terapijske doze: sve štetne i neželjene reakcije na lijek/medicinski proizvod bez obzira na primljenu dozu smatraju se

nuspojavama. Izraz »reakcija na lijek/medicinski proizvod« znači da je uzročna veza između lijeka/medicinskog proizvoda i nuspojave utvrđena makar kao mogućnost, tj. da se ona ne može isključiti.

U smislu lijekova/medicinskih proizvoda odobrenih za tržište: štetna i neželjena reakcija ljudi pri dozama koje se obično primjenjuju u profilaksi, dijagnozi, odnosno liječenju bolesti ili modifikaciji fiziološke funkcije (vidi ICH-ove Smjernice za upravljanje kliničkim podacima o neškodljivosti: Definicije i norme za hitno izvješćivanje).

### *1.2. Štetni događaj*

Svaki nepoželjni medicinski događaj u kliničkom ispitivanju u bolesnika ili ispitanika koji je primio farmaceutski proizvod, a koji nije nužno uzročno povezan s njegovom primjenom. Stoga se štetnim događajem može smatrati biti bilo kakav nepovoljan i neželjeni znak (uključujući i odstupanje u laboratorijskim nalazima), simptom ili bolest koja je vremenski povezana s primjenom medicinskog (ispitivanog) lijeka/proizvoda, bez obzira je li on tome uzrok ili nije (vidi ICH-ove Smjernice za upravljanje kliničkim podacima o neškodljivosti: Definicije i norme za hitno izvješćivanje).

### *1.3. Izmjene i dodaci (Planu kliničkog ispitivanja)*

Vidi Izmjene i dodaci Planu kliničkog ispitivanja.

### *1.4. Važeći zakonski propis(i)*

Zakon(i) i propis(i) vezani uz provođenje kliničke studije ispitivanja lijekova/medicinskih proizvoda.

### *1.5. Odobrenje (odnosi se na Vijeće za klinička ispitivanja)*

Pozitivna odluka Vijeća za klinička ispitivanja o kliničkom ispitivanju da se može provesti unutar ustanove u okvirima određenim od Vijeća za klinička ispitivanja, ustanove, dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

### *1.6. Nadzor*

Sustavna i neovisna provjera aktivnosti vezanih uz kliničko ispitivanje i pripadajuće dokumentacije radi utvrđivanja jesu li aktivnosti na kojima se obavlja nadzor provedene, podaci uneseni i analizirani i je li o njima izviješteno sukladno Planu kliničkog ispitivanja, standardnim operativnim postupcima naručitelja ispitivanja, dobroj kliničkoj praksi i važećim zakonskim propisima.

### *1.7. Potvrda o nadzoru*

Izjava kojom se potvrđuje da je obavljen nadzor.

### *1.8. Izvještaj o nadzoru*

Pisana izjava kojom tijelo koje je izvršilo nadzor izvještava naručitelja ispitivanja u rezultatima nadzora.

#### *1.9. Dokumentiranje nadzora*

Dokumentacija koja omogućava praćenje slijeda događaja.

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

Postupak u kojemu jedna ili više strana koja sudjeluje u kliničkom ispitivanju ne zna kako je liječenje dodijeljeno. Jednostruko slijepo ispitivanje uobičajeno se odnosi na bolesnika koji ne zna podjelu liječenja, a dvostruko slijepo na ispitanika, ispitivača, motritelja, i u nekim slučajevima, analitičara podataka.

#### *1.11. Test lista*

Tiskani, optički ili elektronički dokument namijenjen bilježenju svih podataka traženih Planom kliničkog ispitivanja kojim se naručitelj ispitivanja izvještava o svakom ispitaniku.

#### *1.12. Kliničko ispitivanje/klinička studija*

Svako istraživanje u ljudi namijenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamičkih učinaka ispitivanog proizvoda, i/ili utvrđivanju nuspojava i/ili ispitivanju apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja, s ciljem utvrđivanja neškodljivosti i/ili djelotvornosti ispitivanog proizvoda. Pojmovi kliničko ispitivanje i klinička studija su istoznačni.

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

Opis kliničkog ispitivanja/studije u pisanom obliku bilo kojeg terapijskog, profilaktičkoga ili dijagnostičkog sredstva koje se provodi u ljudi, a klinički i statistički opis, prikazi i analize čine cjelinu u jednom izvještaju. (vidi ICH-ove Smjernice za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju).

#### *1.14. Proizvod usporedbe*

Ispitivani ili tržišni proizvod (tj. aktivna kontrola), ili placebo, koji se koristi u kliničkom ispitivanju kao proizvod usporedbe.

#### *1.15. Sukladnost (odnosi se na postupke kliničkih ispitivanja)*

Pridržavanje svih zahtjeva vezanih uz kliničko ispitivanje, dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

#### *1.16. Povjerljivost*

Sprječavanje otkrivanja, osim ovlaštenim osobama, zaštićenih podataka naručitelja ispitivanja, ili identiteta ispitanika.

#### *1.17. Ugovor*

Pisani, datirani i potpisani sporazum između dvije ili više strana kojim se određuju prenošenje i raspodjela zadaća i obveza, te financijska pitanja tamo gdje je to potrebno. Ugovor se može zasnivati na Planu kliničkog ispitivanja.

#### *1.18. Povjerenstvo za koordinaciju*

Povjerenstvo koje može osnovati naručitelj ispitivanja radi koordiniranja provedbe multicentričnoga kliničkog ispitivanja.

#### *1.19. Ispitivač koordinator*

Ispitivač odgovoran za koordinaciju ispitivača u različitim centrima koji sudjeluju u multicentričnome ispitivanju.

#### *1.20. Ugovorna istraživačka organizacija*

Osoba ili organizacija (komercijalna, akademska ili druga) s kojom je naručitelj ispitivanja ugovorio obavljanje jedne ili više dužnosti i poslova vezanih uz kliničko ispitivanje.

#### *1.21. Izravan pristup*

Odobrenje za pregled, analizu, provjeru i prenošenje svih podataka i izvještaja važnih za procjenu kliničkog ispitivanja. Svaka strana koja ima izravni pristup dokumentaciji (npr. domaća ili strana nadležna tijela, motritelji i vršitelji nadzora naručitelja ispitivanja) obvezna je poduzeti sve razumne mjere predostrožnosti u okviru važećih zakonskih propisa radi očuvanja tajnosti identiteta ispitanika i podataka u vlasništvu naručitelja ispitivanja.

#### *1.22. Dokumentacija*

Svi podaci u bilo kojemu obliku (uključujući, ali ne ograničavajući se na pisane, elektroničke, magnetske i optičke zapise i snimke, rendgenske snimke i elektrokardiograme) koji opisuju ili bilježe metode, i provođenje i/ili rezultate kliničkog ispitivanja, činitelje koji na njega utječu i poduzete mjere.

#### *1.23. Osnovni dokumenti*

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

#### *1.24. Dobra klinička praksa*

Standard za klinička ispitivanja koji uključuje planiranje, provedbu, motrenje, nadzor, načine bilježenja, analize i izvješća o istraživanju na ljudima kojima se osigurava da su podaci i rezultati vjerodostojni i točni, a da su prava, integritet i povjerljivost podataka o ispitaniku zaštićeni.

#### *1.25. Nezavisno povjerenstvo za motrenje podataka*

*(Odbor za motrenje podataka o neškodljivosti lijeka, Povjerenstvo za motrenje, Povjerenstvo za motrenje podataka)*

Nezavisno povjerenstvo za motrenje podataka koje naručitelj ispitivanja može osnovati radi povremene procjene napretka kliničkog ispitivanja, podataka o neškodljivosti (nuspojavama) i kritičnim točkama djelotvornosti te radi preporučivanja naručitelju ispitivanja treba li nastaviti, prilagoditi ili prekinuti kliničko ispitivanje.

#### *1.26. Nepristrani svjedok*

Osoba nezavisna o kliničkom ispitivanju, na koju ne mogu pristrano utjecati ljudi uključeni u kliničko ispitivanje, koja je prisutna u postupku davanja informiranog pristanka ako ispitanik ili njegov pravni zastupnik ne može čitati, te koja čita ispitaniku obrazac za pristanak i bilo koju drugu pisanu obavijest za ispitanika.

#### *1.27. Nezavisno etičko povjerenstvo*

Nezavisno tijelo (ocjenjivačko vijeće ili povjerenstvo, bilo da se radi o ustanovi, pokrajini, državi ili međunarodnom tijelu) sastavljeno od profesionalaca medicinske struke i članova koji nisu medicinske struke, koji su dužni osigurati zaštitu prava, sigurnost i dobrobit sudionika kliničkog ispitivanja te javno jamče takvu zaštitu, između ostaloga, provjeravanjem i odobravanjem/davanjem povoljnog mišljenja o Planu kliničkog ispitivanja, prihvatljivosti ispitivača, uvjeta, metoda i materijala koji će se koristiti za dobivanje i dokumentiranje informiranog pristanka ispitanika u kliničkom ispitivanju.

Pravni status, sastav, djelovanje i zakonski propisi vezani uz nezavisna etička povjerenstava mogu se razlikovati među zemljama, ali svakako moraju omogućiti nezavisnom etičkome povjerenstvu djelovanje u skladu s dobrom kliničkom praksom, opisanom u ovim smjernicama.

#### *1.28. Informirani pristanak*

Postupak kojim ispitanik svojevrijedno potvrđuje svoju spremnost da sudjeluje u određenome kliničkom ispitivanju nakon što je upoznat sa svim aspektima kliničkog ispitivanja koji mogu utjecati na donošenje odluke o sudjelovanju. Pristanak obaviještenog ispitanika dokumentira se pisanim obrascem na koji se unosi potpis i datum.

#### *1.29. Inspekcija*

Postupak nadležnog tijela kojim se vrši pregled dokumenata, sredstava, opreme i prostora, zapisa i svih drugih stvari koje to tijelo smatra povezanim s kliničkim ispitivanjem i mogu se naći na mjestu provođenja kliničkog ispitivanja, kod naručioca ispitivanja i/ili ugovorne istraživačke organizacije ili drugim ustanovama koje nadležno tijelo smatra primjerenim.

### *1.30. Ustanova (medicinska)*

Svaki javni ili privatni subjekt, zavod ili medicinska ili stomatološka ustanova u kojoj se provode klinička ispitivanja.

### *1.31. Vijeće ustanove za klinička ispitivanja*

Nezavisno tijelo sastavljeno od profesionalaca medicinske struke i članova koji nisu medicinske struke čija je odgovornost osiguranje zaštite prava, sigurnosti i dobrobiti ljudi koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju, između ostaloga pregledom, odobravanjem i osiguranjem stalnoga uvida u Plan kliničkog ispitivanja i njegovih dodataka se koriste za dobivanje i dokumentiranje pristanaka obaviještenog ispitanika u kliničkom ispitivanju.

### *1.32. Međuzvještaj o kliničkom ispitivanju/studiji*

Izvještaj o međurezultatima i njihovoj procjeni koji se zasniva na analizi provedenoj tijekom kliničkog ispitivanja.

### *1.33. Ispitivani proizvod*

Farmaceutski oblik aktivne tvari ili placebo koji se ispituje u kliničkom ispitivanju radi usporedbe, uključujući i proizvod koji je odobren na tržištu ako se njegova primjena ili način (formulacija ili pakiranje) razlikuju od odobrenog, ili, ako se primjenjuje za indikaciju koja nije odobrena, ili se koristi za prikupljanje daljnjih podataka o odobrenoj primjeni.

### *1.34. Ispitivač*

Osoba odgovorna za provođenje kliničkog ispitivanja na mjestu gdje se ono provodi. Ako ispitivanje na nekom mjestu provodi skupina pojedinaca, ispitivač je odgovorna osoba koja vodi tu skupinu te se još naziva i glavni ispitivač. Također vidi Pomoćni ispitivač.

### *1.35. Ispitivač/Ustanova*

Izraz koji označava »ispitivača i/ili ustanovu u skladu s važećim zakonskim propisima«.

### *1.36. Uputa za ispitivača*

Skup kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom proizvodu koji su važni za njegovo ispitivanje u ljudi (vidi 7. Upute za ispitivača).

### *1.37. Zakonski zastupnik*

Pojedinac ili pravna osoba ili drugo tijelo ovlašteno važećim zakonima da u ime ispitanika da pristanak za sudjelovanje u kliničkome ispitivanju.

### *1.38. Motrenje*

Čin motrenja napretka kliničkoga ispitivanja i briga da su njegova provedba, dokumentiranje i izvješćivanje u skladu s Planom kliničkog ispitivanja, standardnim operativnim postupcima, dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

#### *1.39. Izvještaj o motrenju*

Izvještaj u pisanom obliku koji motritelj podnosi naručitelju ispitivanja nakon svakog posjeta mjestu ispitivanja i/ili nakon novih saznanja vezanih uz ispitivanje u skladu sa standardnim operativnim postupcima naručitelja ispitivanja.

#### *1.40. Multicentrično ispitivanje*

Kliničko ispitivanje koje se provodi u skladu s jedinstvenim Planom kliničkog ispitivanja na više od jednog mjesta te ga stoga provodi više od jednoga ispitivača.

#### *1.41. Pretklinička istraživanja*

Biomedicinska istraživanja koja se ne provode na ljudima.

#### *1.42. Mišljenje (odnosi se na nezavisno etičko povjerenstvo)*

Ocjena i/ili preporuka koju izdaje nezavisno etičko povjerenstvo.

#### *1.43. Izvorni zdravstveni podaci*

Vidi Izvorni dokumenti.

#### *1.44. Plan kliničkog ispitivanja*

Dokument u kojemu su opisani ciljevi, plan, metodologija, statistika i organizacija ispitivanja. Uz to se u Planu kliničkog ispitivanja obično razlaže pozadina i smisao ispitivanja, ali je to moguće naći i u drugim dokumentima na koje se Plan kliničkog ispitivanja poziva. U ovim se ICH Smjernicama pojam »Plan kliničkog ispitivanja« odnosi na sam Plan kliničkog ispitivanja i njegove izmjene i dodatke.

#### *1.45. Izmjene i dodaci Planu kliničkog ispitivanja*

Izmjene Plana kliničkog ispitivanja u pisanom obliku, odnosno njegovo službeno pojašnjenje.

#### *1.46. Osiguranje kvalitete*

Sve planirane i sustavne aktivnosti kojima se želi osigurati sukladnost kliničkog ispitivanja, dokumentiranja (bilježenja) rezultata i izvješćivanja s dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

#### *1.47. Kontrola kvalitete*

Provedbene tehnike i djelatnosti u okviru osiguranja kvalitete kojima je cilj potvrditi da su ispunjeni svi zahtjevi kvalitete vezani uz ispitivanje.

#### *1.48. Slučajni odabir*

Postupak slučajnog odabira ispitanika u skupine za liječenje odnosno kontrolne skupine, čime se smanjuje pristranost.

#### *1.49. Nadležna tijela*

Tijela nadležna za donošenje zakonskih propisa. U ovim Smjernicama pojam nadležna tijela obuhvaća tijela koja razmatraju dobivene kliničke podatke i ona koja provode inspekciju (vidi 1.29). Ova se tijela katkada nazivaju i nadležna tijela.

#### *1.50. Ozbiljni štetni događaj ili ozbiljna nuspojava*

Svaka nepoželjna medicinska pojava koja pri bilo kojoj dozi uključuje sljedeće:

- smrt osobe
  - po život opasno stanje
  - potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenjem već postojećeg bolničkog liječenja
  - trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost
  - prirođenu anomaliju/manu od rođenja
- (vidi ICH Smjernice za postupanje s podacima o kliničkoj neškodljivosti: Definicije i standardi za hitno izvješćivanje).

#### *1.51. Izvorni podaci*

Svi podaci u izvornim dokumentima i ovjerenim kopijama izvornih zapisa kliničkih nalaza zapažanja ili drugih postupaka u kliničkim ispitivanjima potrebnim za praćenje tijeka i procjenu kliničkog ispitivanja.

Izvorni podaci nalaze se u izvornoj dokumentaciji (izvornim zapisima ili ovjerenim kopijama).

#### *1.52. Izvorna dokumentacija*

Izvorni spisi, podaci i zapisi (npr. bolnička dokumentacija, bolnički i zdravstveni kartoni, laboratorijske bilješke, dopisi, dnevnici ispitanika ili kontrolne liste, liste izdavanja lijekova, snimljeni podaci s automatiziranih uređaja, kopije i prijepisi ovjereni kao vjerodostojne kopije, mikrofiši, negativni, mikrofilmovi i magnetski mediji, rendgenske snimke, dosjei ispitanika i evidencija iz ljekarni, laboratorija i zdravstveno-tehničkih odjela uključenih u kliničko ispitivanje.

#### *1.53. Naručitelj ispitivanja*

Pojedinac, tvrtka, ustanova ili organizacija koja je odgovorna za pokretanje, vođenje i/ili financiranje kliničkog ispitivanja.

#### *1.54. Naručitelj ispitivanja – ispitivač*

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

Obveze naručitelja – ispitivača uključuju i obveze naručitelja kliničkog ispitivanja i one ispitivača u kliničkom ispitivanju.

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

Detaljne pisane Upute radi postizanja ujednačenosti u obavljanju određenih poslova.

#### *1.56. Pomoćni ispitivač*

Svaki pojedini član tima za provođenje kliničkog ispitivanja kojega ispitivač u ustanovi u kojoj se provodi kliničko ispitivanje raspoređi ili nadgleda pri obavljanju postupaka vezanih za kliničko ispitivanje i/ili pri donošenju odluka vezanih za kliničko ispitivanje (npr. suradnici, specijalizanti, znanstveni suradnici). Također vidi Ispitivač.

#### *1.57. Ispitanik/sudionik kliničkog ispitivanja*

Osoba koja sudjeluje u kliničkome ispitivanju bilo da prima ispitivani proizvod ili služi kao kontrola.

#### *1.58. Identifikacijska oznaka ispitanika*

Jedinstvena identifikacijska oznaka koju ispitivač dodjeljuje svakom ispitaniku radi zaštite identiteta ispitanika, koja se koristi umjesto imena ispitanika kad ispitivač izvještava o štetnom događaju i/ili drugim podacima vezanim uz ispitivanje.

#### *1.59. Mjesto provođenja kliničkog ispitivanja*

Mjesto na kojem se provode aktivnosti vezane uz kliničko ispitivanje.

#### *1.60. Neočekivana nuspojava*

čija priroda ili težina nije u skladu s važećim podacima o proizvodu (npr. Uputama za ispitivača za neodobreni ispitivani proizvod ili uputi o lijeku/sažetku proizvoda ako se radi o odobrenom proizvodu) (vidi ICH Smjernice za rukovanje podacima o kliničkoj neškodljivosti: Definicije i standardi za hitno izvješćivanje).

#### *1.61. Posebno osjetljivi ispitanici*

Pojedinci na čiju spremnost da sudjeluju u kliničkome ispitivanju mogu neosnovano utjecati očekivanje, bilo opravdano ili ne, da će im sudjelovanje donijeti određene pogodnosti odnosno da

će u suprotnome biti izvrgnuti osveti starijih ili nadređenih osoba. Kao primjer mogu poslužiti pripadnici hijerarhijskih skupina kao što su studenti medicine, farmacije ili stomatologije, bolničko i laboratorijsko osoblje, zaposlenici u farmaceutskoj industriji, pripadnici vojske te osobe u pritvoru ili zatvoru. Među navedene ispitanike ubrajaju se i bolesnici s neizlječivim bolestima, štíćenici domova, nezaposlene i siromašne osobe, bolesnici u hitnim slučajevima, pripadnici etničkih manjina, beskućnici, nomadi, izbjeglice, malodobnici i osobe koje nisu u stanju dati pristanak.

### *1.62. Dobrobit (ispitanika)*

Tjelesni i duhovni integritet ispitanika koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju.

## 2. ICH NAČELA DOBRE KLINIČKE PRAKSE

2.1. Klinička se ispitivanja moraju provoditi u skladu s etičkim načelima kojima je ishodište u Helsinškoj deklaraciji i koja su u skladu s dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

2.2. Prije početka kliničkog ispitivanja potrebno je dobro prosuditi očekivane rizike i smetnje u odnosu na očekivane koristi za pojedinoga ispitanika i društvo. Kliničko ispitivanje treba započeti i nastaviti ga samo ako očekivana korist opravdava rizik.

2.3. Prava, sigurnost i dobrobit ispitanika koji su ispred interesa znanosti i društva.

2.4. Dostupni pretklinički i klinički podaci o ispitivanom proizvodu moraju dostatno poduprijeti provođenje kliničkoga ispitivanja.

2.5. Znanstveni temelji kliničkih ispitivanja moraju biti čvrsti, a Plan ispitivanja ih mora jasno i detaljno prikazati.

2.6. Ispitivanje valja provoditi sukladno Planu ispitivanja koji je dobio odobrenje/pozitivno mišljenje Vijeća za klinička ispitivanja/Nezavisnoga etičkoga povjerenstva.

2.7. Odgovornost za zdravstvenu skrb ispitanika i za odluke vezane uz njegovo liječenje uvijek mora biti na kvalificiranome liječniku odnosno, gdje je prikladno, kvalificiranome zubnome liječniku.

2.8. Sve osobe koje provode ispitivanje moraju imati odgovarajuće obrazovanje, stručnost i iskustvo kako bi mogli obavljati svoje zadatke.

2.9. Prije uključnja bilo kojeg ispitanika u kliničko ispitivanje valja ga upoznati s njime i dobiti njegov svojevolutni pristanak na sudjelovanje u ispitivanju.

2.10. Sve podatke vezane uz kliničko ispitivanje valja dokumentirati, a dokumentacijom rukovati i čuvati ju na način koji omogućuje točno izvješćivanje, tumačenje i ovjeru.

2.11. Valja zaštititi povjerljivost dokumenata s pomoću kojih je moguće identificirati ispitanike, poštujući načela privatnosti i povjerljivosti u skladu s važećim zakonskim propisima zahtjevima.

2.12. Proizvodnja, rukovanje i skladištenje/čuvanje ispitivanih proizvoda moraju biti u skladu s važećom dobrom proizvođačkom praksom. U njihovoj primjeni valja se pridržavati odobrenog Plana ispitivanja.

2.13. Valja primjenjivati one sustave postupaka koji osiguravaju kakvoću svih aspekata ispitivanja.

## 3. VIJEĆE ZA KLINIČKA ISPITIVANJA/NEZAVISNO ETIČKO POVJERENSTVO (irb/iec)

### *3.1. Nadležnosti*

3.1.1. Vijeće za klinička ispitivanja/nezavisno etičko povjerenstvo (u nastavku: Povjerenstvo) mora štiti prava, sigurnost i dobrobit svih ispitanika. Posebnu pažnju valja dati ispitivanjima u kojima sudjeluju posebno osjetljivi ispitanici.

3.1.2. Povjerenstvo mora na uvid dobiti sljedeće dokumente: Plan kliničkoga ispitivanja i njegove izmjene i dodatke, obrasce izjava o pristanku i njihove dopune koje ispitivač namjerava koristiti u ispitivanju, opis regrutiranja ispitanika (npr. putem oglasa), pismene obavijesti namijenjene ispitanicima, Upute za ispitivača, dostupne podatke o sigurnosti, podatke o naknadama za ispitanike, ispitivačev životopis i/ili druge dokumente koji svjedoče o njegovim kvalifikacijama te ostalu dokumentaciju koju ova povjerenstva mogu smatrati nužnom za izvršenje svojih obveza. Na Povjerenstvu je da u razumnome roku pregleda i ocijeni predloženi kliničko ispitivanje te dostavi svoje mišljenje u pisanome obliku, jasno naznačivši datum mišljenja, o kojemu se ispitivanju radi i koji su dokumenti pregledani za sljedeće:

- odobrenje/pozitivno mišljenje;
- nužne promjene prije davanja odobrenja/pozitivnoga mišljenja;
- odbijanje / negativno mišljenje; te
- prestanak/stavljanje izvan snage ranije izdanoga odobrenja/pozitivnoga mišljenja.

3.1.3. Povjerenstvo također treba razmotriti ispitivačeve kvalifikacije za predloženo ispitivanje, a koje su evidentirane njegovim životopisom i/ili drugim relevantnim dokumentima koje Povjerenstvo zatraži.

3.1.4. Povjerenstvo valja periodično revidirati svako istraživanje koje je u tijeku i to u razmacima koji odgovaraju riziku za ispitanike, a najmanje jednom na godinu.

3.1.5. Povjerenstvo ima pravo tražiti da se ispitaniku na uvid pruži više informacija od onih navedenih u stavku 4.8.10. kada prema njegovome mišljenju takve dopunske informacije mogu biti svrsishodne u zaštiti prava, sigurnosti i/ili dobrobiti ispitanika.

3.1.6. Kada se namjerava provesti neterapijsko ispitivanje za koje je potreban pristanak ispitanikova zakonskoga zastupnika (vidi 4.8.12, 4.8.14), Povjerenstvo treba ustanoviti je li predloženi Plan ispitivanja i/ili druga dokumentacija dovoljno uzela u obzir etička pitanja i zadovoljava li važeće zakonske propise za ovakva ispitivanja.

3.1.7. Tamo gdje Plan ispitivanja upućuje na to da nije moguće dobiti prethodni pristanak ispitanika ili njegova zakonskoga zastupnika (tj. u hitnim slučajevima, vidi 4.8.15), Povjerenstvo treba ustanoviti je li predloženi Plan ispitivanja i/ili druga dokumentacija dovoljno uzela u obzir etička pitanja i zadovoljava li važeće zakonske propise za ovakva ispitivanja.

3.1.8. Povjerenstvo valja razmotriti iznos i način plaćanja naknade ispitanicima kako bi uklonilo eventualnu mogućnost prisile i neprimjerena utjecaja na ispitanike. Isplatu naknade valja raspodijeliti na rate, a ne da ona potpuno ovisi o ispitanikovu sudjelovanju do kraja ispitivanja.

3.1.9. Povjerenstvo se treba pobrinuti da obavijesti o naknadama za ispitanike, uključujući način, iznos i raspored isplata, budu uključene u pisani obrazac izjave o pristanku, kao i u svaku drugu pisanu obavijest za ispitanike. Valja navesti visinu i raspored isplata rata naknade.

### *3.2. Sastav, zadaće i rad*

3.2.1. Povjerenstvo se treba sastojati od razumnoga broja članova koji zajedno objedinjuju stručnost i iskustvo potrebne za razmatranje i ocjenu znanstvenih, zdravstvenih i etičkih aspekata predloženog ispitivanja. Preporučuje se da Povjerenstvo:

- (a) ima najmanje pet članova;
- (b) da barem jedan član po svojoj vokaciji nije iz znanstvenoga područja;
- (c) da je barem jedan član neovisan o ustanovi koja provodi ispitivanje odnosno o mjestu

ispitivanja.

Pravo glasa odnosno izricanja mišljenja o ispitivanju trebali bi imati samo oni članovi Povjerenstva koji su neovisni o ispitivaču i naručitelju ispitivanja. Valja napraviti i redovito ažurirati popis članova Povjerenstva i njihovih kvalifikacija.

3.2.2. Povjerenstvo treba obavljati svoje zadaće u skladu s pismenim operativnim postupcima, dokumentirati svoj rad i sastavljati zapisnike sa svojih sastanaka te se treba pridržavati dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

3.2.3. Povjerenstvo treba najaviti na kojemu će se sastanku donositi odluke, a za njihovo donošenje mora postojati kvorum u skladu s pismenim operativnim postupcima.

3.2.4. Pravo glasa odnosno izricanja mišljenja i/ili preporuke trebali bi imati samo oni članovi Povjerenstva koji su sudjelovali u razmatranju i raspravi o ispitivanju.

3.2.5. Od ispitivača se može tražiti da Povjerenstvu dostavi podatke o bilo kojem aspektu ispitivanja, ali on ne smije sudjelovati u raspravi Povjerenstva odnosno njegovu glasovanju/izricanju mišljenja.

3.2.6. Povjerenstvo može zatražiti pomoć stručnjaka iz posebnih područja koji nisu njegovi članovi.

### *3.3. Postupci*

Povjerenstvo treba u pisanome obliku definirati postupke svojega djelovanja i pridržavati ih se, a tim se postupcima:

3.3.1. Definira sastav Povjerenstva (imena i kvalifikacije članova) i tijelo kojemu je Povjerenstvo odgovorno.

3.3.2. Definira raspored sastanaka, njihovo vođenje i obavješćivanja članova.

3.3.3. Definira provođenje prve ocjene ispitivanja i njegovo stalno praćenje.

3.3.4. Definira učestalost ocjenjivanja u skladu s potrebom.

3.3.5. U skladu s važećim zakonskim propisima, definira provođenje ubrzane ocjene i davanje odobrenja/pozitivnoga mišljenja o manjim promjenama ispitivanja u tijeku koji su već dobili prethodno odobrenje/pozitivno mišljenje od Povjerenstva.

3.3.6. Definira da nijedan ispitanik ne može biti uključen u ispitivanje prije nego li ono bude odobreno od Povjerenstva.

3.3.7. Definira da nisu dopuštena nikakva odstupanja od Plana ispitivanja ili njegove izmjene bez prethodnoga pismenoga odobrenja/pozitivnoga mišljenja Povjerenstva, izuzev tamo gdje je nužno odmah ukloniti neposrednu opasnost po ispitanika odnosno gdje se promjene isključivo odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjenu telefonskoga broja motritelja) (vidi 4.5.2.).

3.3.8. Definira da je ispitivač dužan odmah izvijestiti Povjerenstvo o:

(a) odstupanjima od Plana ispitivanja ili njegovim izmjenama radi uklanjanja neposredne opasnosti po ispitanika (vidi 3.3.7., 4.5.2., 4.5.4.);

(b) promjenama koje povećavaju rizik za ispitanika i/ili značajno utječu na provođenje ispitivanja (vidi 4.10.2.);

(c) svim ozbiljnim i neočekivanim nuspojavama lijeka;

(d) novim saznanjima koja mogu nepovoljno utjecati na sigurnost ispitanika odnosno na provođenje ispitivanja.

3.3.9. Osigurava da Povjerenstvo ispitivača/ustanovu odmah obavijesti o:

(a) svojim odlukama/mišljenjima vezanim uz ispitivanje;

- (b) razlozima za donošenje odluke/mišljenja;
- (c) postupcima žalbe na odluku/mišljenje.

### *3.4. Dokumentacija*

Povjerenstvo treba čuvati svu važnu dokumentaciju (npr. opis postupaka, popis članova, popis zanimanja i matičnih ustanova članova, zaprimljene dokumente, zapisnike sa sastanaka i korespondenciju) najmanje tri godine nakon svršetka ispitivanja te ih dati na uvid nadležnim tijelima na njihov zahtjev.

Ispitivači, naručitelji ispitivanja ili nadležna tijela mogu od Povjerenstva tražiti da dostave opis postupaka i popis članova.

## 4. ISPITIVAČ

### *4.1. Kvalifikacije ispitivača i preduvjeti njegova djelovanja*

4.1.1. Da bi mogao na sebe preuzeti pravilno provođenje ispitivanja, ispitivač treba biti kvalificiran u smislu obrazovanja, stručnog usavršavanja i iskustva, kvalifikacijama treba zadovoljiti važeće zakonske propise te treba pružiti dokaze o svojim kvalifikacijama kroz ažurirani životopis i/ili drugu relevantnu dokumentaciju koju zatraži naručitelj ispitivanja, Povjerenstvo i/ili nadležno tijelo.

4.1.2. Ispitivač mora potpuno poznavati pravilnu primjenu ispitivanoga proizvoda, kako je opisano u Planu ispitivanja, važećim Uputama za ispitivače, podacima o proizvodu te drugim izvorima podataka dobivenim od naručitelja ispitivanja.

4.1.3. Ispitivač mora biti upoznat s dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima te ih se pridržavati.

4.1.4. Ispitivač/ustanova trebaju naručitelju ispitivanja dopustiti motrenje i nadzor, a odgovarajućim nadležnim tijelima inspekciju.

4.1.5. Ispitivač treba sastaviti popis kvalificiranih osoba na koje je prenio obavljanje važnih zadaća vezanih uz ispitivanje.

### *4.2. Odgovarajuće mogućnosti/sredstva*

4.2.1. Ispitivač treba dokazati (npr. na temelju ranijih pokazatelja) da je sposoban skupiti potreban broj odgovarajućih ispitanika u dogovorenom razdoblju.

4.2.2. Ispitivač treba imati dovoljno vremena da pravilno provede i dovrši ispitivanje u dogovorenome razdoblju.

4.2.3. Da bi ispitivanje proveo ispravno i sigurno, ispitivač treba imati dovoljan broj kvalificiranoga osoblja te odgovarajućih prostorija i opreme za predviđenoga trajanja ispitivanja.

4.2.4. Ispitivač se mora pobrinuti da su svi njegovi suradnici dostatno obaviješteni o Planu ispitivanja, ispitivanome proizvodu i svojim obavezama i zadaćama vezanim uz ispitivanje.

### *4.3. Zdravstvena skrb za ispitanike*

4.3.1. Kvalificirani liječnik – ispitivač (po potrebi, zubni liječnik) odnosno liječnik koji provodi ispitivanje trebaju biti odgovorni za sve zdravstvene odluke vezane uz ispitivanje.

4.3.2. Za vrijeme i nakon ispitanih sudjelovanja u ispitivanju, ispitivač/ustanova trebaju

osigurati odgovarajuću zdravstvenu skrb ispitanicima s nuspojavama vezanim uz ispitivanje, uključujući klinički značajne laboratorijske nalaze. Ustanovi li ispitivač/ustanova da je ispitanik u međuvremenu obolio od neke bolesti, treba ga obavijestiti o potrebi njezina liječenja.

4.3.3. Preporučuje se da ispitivač obavijesti ispitanikova liječnika opće prakse o njegovu sudjelovanju u ispitivanju, ako ispitanik ima svojega liječnika opće prakse te ako se s time slaže.

4.3.4. Premda ispitanik nije dužan objasniti razloge svojeg prijevremenog povlačenja iz ispitivanja, ispitivač se treba u razumnoj mjeri potruditi da utvrdi razloge, poštujući pritom sva ispitanikova prava.

#### *4.4. Komunikacija s Povjerenstvom*

4.4.1. Da bi uopće započeo ispitivanje, ispitivač/ustanova treba imati pisano i datirano odobrenje/pozitivno mišljenje Povjerenstva o Planu ispitivanja, pisanu ispitanikovu izjavu o pristanku i njezine dopune, opis regrutiranja ispitanika (npr. putem oglasa) te ostale pisane obavijesti namijenjene ispitanicima.

4.4.2. Sastavni dio pismenoga zahtjeva koji ispitivač/ustanova podnosi Povjerenstvu je i aktualna verzija Uputa za ispitivače. Dođe li do izmjena i dopuna Upute za ispitivače za vrijeme ispitivanja, ispitivač/ustanova dužni su Povjerenstvu dostaviti ažurirane Upute.

4.4.3. Za vrijeme ispitivanja, ispitivač/ustanova dužni su Povjerenstvu dostaviti svu dokumentaciju potrebnu za razmatranje.

#### *4.5. Pridržavanje Plana ispitivanja*

4.5.1. Ispitivač/ustanova trebaju provoditi ispitivanje pridržavajući se Plana ispitivanja dogovorenog s naručiteljem ispitivanja te, po potrebi, s nadležnim tijelom, a koji je dobio odobrenje/pozitivno mišljenje od Povjerenstva. U znak potvrde sporazuma ispitivač/ustanova i naručitelj ispitivanja potpisuju Plan ispitivanja odnosno drugi ugovor.

4.5.2. Ispitivač ne smije odstupati od Plana ispitivanja odnosno mijenjati i dopunjavati ga bez dogovora s naručiteljem ispitivanja te bez prethodnoga pisanoga odobrenja/pozitivnoga mišljenja Povjerenstva, izuzev tamo gdje je nužno odmah ukloniti neposrednu opasnost po ispitanika odnosno gdje se promjene isključivo odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjenu telefonskoga broja motritelja).

4.5.3. Ispitivač odnosno od njega postavljena osoba treba dokumentirati i objasniti svako odstupanje od odobrenja Plana ispitivanja.

4.5.4. Ispitivač smije odstupati od Plana ispitivanja odnosno mijenjati ga bez prethodnoga odobrenja/pozitivnoga mišljenja Povjerenstva isključivo radi uklanjanja neposredne opasnosti po ispitanika. Odstupanja od Plana ispitivanja odnosno njegove promjene, razlozi za njihovo uvođenje te gdje je potrebno izmjene i dodaci Planu ispitivanja valja čim prije dostaviti:

- (a) Povjerenstvu na ocjenu i odobrenje/pozitivno mišljenje,
- (b) naručitelju ispitivanja na prihvaćanje te, po potrebi,
- (c) nadležnim tijelima.

#### *4.6. Ispitivani proizvod(i)*

4.6.1. Ispitivač/ustanova odgovorni su za evidenciju ulaza i izlaza ispitivanoga proizvoda na mjestu ispitivanja.

4.6.2. Tamo gdje je to dopušteno/potrebno, ispitivač/ustanova može/treba svu ili dio obaveza za

evidenciju ulaza i izlaza ispitivanoga proizvoda na mjestu ispitivanja prenijeti na ljekarnika odnosno drugu odgovarajuću osobu pod motrenjem ispitivača/ustanove.

4.6.3. Ispitivač/ustanova i/ili ljekarnik odnosno druga odgovarajuća osoba postavljene od ispitivača/ustanove treba uredno evidentirati dostavu proizvoda i njegovo stanje na mjestu ispitivanja, njegovu primjenu po ispitaniku te vraćanje naručitelju ispitivanja ili drugi način uklanjanja neuporabljenoga proizvoda. Podaci trebaju obuhvaćati datume, količine, serijske brojeve, rokove valjanosti (gdje je to prikladno) te jedinstvenu oznaku koja povezuje ispitivani proizvod i ispitanika. Ispitivač treba uredno evidentirati jesu li ispitanici primili doze naznačene Planom ispitivanja te sravniti sve količine ispitivanoga proizvoda dobivenog od naručitelja ispitivanja.

4.6.4. Ispitivani proizvod valja čuvati u skladu s uputama naručitelja ispitivanja (vidi 5.13.2. i 5.14.3.) i važećim zakonskim propisima.

4.6.5. Ispitivač se treba pobrinuti da primjena ispitivanoga proizvoda slijedi isključivo odobreni Plan ispitivanja.

4.6.6. Ispitivač odnosno osoba postavljena od ispitivača/ustanove dužna je svakome ispitaniku objasniti pravilnu primjenu ispitivanoga proizvoda te povremeno, u odgovarajućim razmacima, provjeravati pridržava li se svaki ispitanik dobivenih uputa.

#### *4.7. Postupci slučajnog odabira i dešifriranja*

Ispitivač se treba pridržavati postupaka slučajnog odabira (ako su predviđeni za ispitivanje) te se pobrinuti da se dešifriranje odvija isključivo u skladu s Planom ispitivanja. Ako je ispitivanje slijepo, ispitivač mora naručitelju ispitivanja odmah dostaviti dokumentaciju i razloge svakog prijevremenog otkrivanja šifre koja povezuje ispitanika i ispitivani proizvod (npr. slučajno ili zbog ozbiljne nuspojave lijeka).

#### *4.8. Pristanak ispitanika*

4.8.1. U postupku dobivanja i evidentiranja ispitanikova pristanka na sudjelovanje u ispitivanju, ispitivač se treba pridržavati važećih zakonskih propisa, dobre kliničke prakse i etičkih načela kojima je ishodište u Helsinškoj deklaraciji. Da bi moglo započeti ispitivanje, ispitivač treba imati pismeno odobrenje/pozitivno mišljenje Povjerenstva o obrascu izjave o pristanku te ostalih pismenih obavijesti namijenjenih ispitanicima.

4.8.2. Nakon svake nove spoznaje koja bi mogla utjecati na ispitanikov pristanak, obrazac izjave o pristanku i ostale pismene obavijesti namijenjene ispitanicima valja sukladno izmijeniti i dopuniti. Prije uporabe, izmijenjeni i dopunjeni obrazac izjave o pristanku i ostale pismene obavijesti namijenjene ispitanicima trebaju dobiti odobrenje/pozitivno mišljenje Povjerenstva. Ispitanika odnosno njegova zakonskoga zastupnika valja pravodobno obavijestiti o novim spoznajama koje bi mogle utjecati na ispitanikovu spremnost da i dalje sudjeluje u ispitivanju. Ovakvo obavješćivanje valja dokumentirati.

4.8.3. Ni ispitivač ni osoblje koje provodi ispitivanje ne smiju prisiliti ili neprimjereno utjecati na ispitanika da sudjeluje odnosno nastavi sudjelovati u ispitivanju.

4.8.4. Usmene i pisane obavijesti vezane uz ispitivanje, uključujući obrazac izjave o pristanku ne smiju sadržavati jezične formulacije koje bi ispitanika odnosno njegova zakonskoga zastupnika navele da se, makar prividno, odrekne svojih zakonskih prava odnosno koje ispitivača, ustanovu, naručitelja ispitivanja ili njihova zastupnika, makar prividno, oslobađa odgovornosti za nemar.

4.8.5. Ispitivač odnosno od njega postavljena osoba treba ispitanika odnosno njegova zakonskoga

zastupnika, ako ispitanik nije kompetentan dati pristanak, potpuno upoznati sa svim aspektima ispitivanja, što obuhvaća i pismene obavijesti te odobrenje/pozitivno mišljenje Povjerenstva.

4.8.6. Izbor riječi i stil usmenih i pisмениh obavijesti o ispitivanju, uključujući obrazac izjave o pristanku, trebaju što više izbjegavati tehničke izraze te biti razumljivi ispitaniku odnosno njegovu zakonskome zastupniku i nepristranom svjedoku.

4.8.7. Prije dobivanja pristanka, ispitivač odnosno od njega postavljena osoba treba ispitaniku odnosno njegovome zakonskome zastupniku pružiti dovoljno vremena i prilike da sazna pojedinosti o ispitivanju koje ga zanimaju kako bi odlučio želi li sudjelovati u njemu ili ne. Odgovori na sva pitanja vezana uz ispitivanje trebaju zadovoljiti ispitanika odnosno njegova zakonskoga zastupnika.

4.8.8. Prije uključanja ispitanika u ispitivanje od njega odnosno njegova zakonskoga zastupnika valja dobiti potpisanu i osobno datiranu izjavu, koju također potpisuje osoba koja je razgovarala s ispitanikom/zakonskim zastupnikom.

4.8.9. Ako ispitanik odnosno njegov zakonski zastupnik ne mogu čitati, za cijeloga trajanja razgovora treba biti prisutan nepristrani svjedok. Nakon što ispitaniku odnosno njegovome zakonskome zastupniku bude pročitan obrazac izjave o pristanku te ostale pisane obavijesti namijenjene ispitanicima, i nakon što ispitanik odnosno njegov zakonski zastupnik usmeno pristane na ispitanikovo sudjelovanje u ispitivanju te, ako su u stanju, potpišu i osobno datiraju obrazac izjave, obrazac također treba potpisati i osobno datirati nepristrani svjedok. Potpisavši obrazac izjave, svjedok potvrđuje da su podaci u obrascu te drugi podaci točno objašnjeni te ih je, prema njegovoj procjeni, ispitanik odnosno njegov zakonski zastupnik dobro razumio i svojevolutno dao pristanak.

4.8.10. Razgovor radi dobivanja pristanka, obrazac pristanka te druge pismene obavijesti namijenjene ispitanicima moraju navesti i objasniti sljedeće:

- (a) Da je ispitivanje istraživačke naravi;
- (b) Svrhu ispitivanja;
- (c) Postupke liječenja u okviru ispitivanja te vjerojatnost da će ispitanik biti nasumično dodijeljen u određenu skupinu za liječenje;
- (d) Postupke predviđene u ispitivanju, uključujući invazivne postupke;
- (e) Obaveze ispitanika;
- (f) Eksperimentalne aspekte ispitivanja;
- (g) Predvidljive rizike i neugodnosti za ispitanika odnosno embrij, fetus ili dojenče;
- (h) Koristi koje se mogu očekivati. Tamo gdje se ne očekuje nikakva klinička korist za ispitanika, s time ga valja upoznati;
- (i) Alternativne postupke odnosno mogućnosti liječenja koji su ispitaniku na raspolaganju te rizike i koristi koje oni mogu donijeti ispitaniku;
- (j) Naknadu i/ili liječenje koje je osigurano ispitaniku u slučaju ozljede proizišle iz njegova sudjelovanja u ispitivanju;
- (k) Očekivani raspored isplata rata eventualnih naknada ispitanicima za sudjelovanje u ispitivanju;
- (k) Eventualne očekivane troškove za ispitanika zbog sudjelovanja u ispitivanju;
- (m) Da je ispitanikovo sudjelovanje u ispitivanju svojevolutno te da ispitanik može odbiti sudjelovati u ispitivanju odnosno povući se iz njega bilo kada, a da pritom ne bude kažnjen ili izgubi prava koja i inače ostvaruje;
- (n) Da će motritelj(i), osobe koje vrše nadzor (i), Povjerenstvo i nadležna tijela imati izravan pristup u ispitanikove izvorne zdravstvene podatke radi ovjere postupaka u kliničkome ispitivanju i dobivenih podataka, uz punu zaštitu tajnosti identiteta ispitanika u okvirima važećih zakona i

propisa, kao i to da ispitanik odnosno njegov zakonski zastupnik svojim potpisivanjem izjave o pristanku izražava suglasnost s ovakvim pristupom podacima;

(o) Da će osobni podaci ispitanika biti povjerljivi te da, u okvirima važećih zakona i/ili propisa, neće biti dostupni javnosti. Budu li objavljeni rezultati ispitivanja, identitet ispitanika ostat će tajan;

(p) Da će se ispitanika odnosno njegova zakonskoga zastupnika pravodobno obavijestiti o novim spoznajama koje bi mogle utjecati na ispitanikovu spremnost da i dalje sudjeluje u ispitivanju;

(q) Ime kontakt osobe za informacije vezane uz ispitivanje i prava ispitanika, kao i ime kontakt osobe za eventualnu ozljedu proizišlu iz sudjelovanja u ispitivanju;

(r) Predvidljive okolnosti i/ili razloge zbog kojih bi moglo doći do ispitanikova prestanka sudjelovanja u ispitivanju;

(s) Očekivano trajanje ispitanikova sudjelovanja u ispitivanju;

(t) Okvirni broj ispitanika predviđenih za ispitivanje.

4.8.11. Prije ulaska u ispitivanje, ispitanik odnosno njegov zakonski zastupnik trebaju primiti primjerak potpisane i datirane izjave o pristanku, kao i druge pismene obavijesti namijenjene ispitanicima. Za vrijeme sudjelovanja u ispitivanju, ispitanik odnosno njegov zakonski zastupnik trebaju primiti potpisane i datirane primjerke ažuriranih izjava o pristanku, kao i primjerke izmjena i dopuna obavijesti namijenjenih ispitanicima.

4.8.12. Kada kliničko ispitivanje (bez obzira očekuje li se terapijsko djelovanje ili ne) uključuje ispitanike za čije je sudjelovanje potreban pristanak zakonskoga zastupnika (npr. malodobnike odnosno bolesnike s izraženom demencijom), takve ispitanike valja upoznati s ispitivanjem sukladno njihovoj sposobnosti razumijevanja te od onih koji su to u stanju dobiti potpisanu i osobno datiranu pisanu izjavu o pristanku.

4.8.13. Uz izuzetak opisan u stavku 4.8.14., neterapijsko ispitivanje (tj. ispitivanje u kojemu se ne očekuje izravna klinička korist za ispitanika) treba provoditi samo u ispitanika koji mogu osobno izraziti suglasnost te potpisati i datirati izjavu o pristanku.

4.8.14. Neterapijsko ispitivanje može se provesti i u ispitanika za koje je potrebna suglasnost njihovih zakonskih zastupnika, ako su zadovoljene sljedeće pretpostavke:

(a) Nije moguće ostvariti ciljeve ispitivanja, ako se on provodi na ispitanicima koji mogu osobno dati pristanak;

(b) Predvidljivi rizici po ispitanike su mali;

(c) Negativni utjecaj na dobrobit ispitanika nizak je i sveden je na najmanju moguću mjeru;

(d) Ispitivanje nije zabranjeno zakonom;

(e) Zatraženo je i dobiveno izričito odobrenje/pozitivno mišljenje Povjerenstva o uključivanju ovih ispitanika.

Uz opravdane iznimke, ova se ispitivanja trebaju provoditi u bolesnika za čiju je bolest ili stanje namijenjen ispitivani proizvod.

Valja strogo nadgledati ispitanike i povući ih iz ispitivanja, doimlju li se pretjerano uznemirenima.

4.8.15. U hitnim slučajevima gdje nije moguće dobiti prethodnu suglasnost ispitanika, nju valja zatražiti od ispitanikova zakonskoga zastupnika. Kada nije moguće dobiti prethodni pristanak ispitanika, a njegov zakonskih zastupnik nije dostupan, uključivanje ispitanika treba slijediti mjere opisane u Planu ispitivanja i/ili drugdje, a koje su odobrene od Povjerenstva, kako bi se zaštitila prava, sigurnost i dobrobit ispitanika i osigurala sukladnost s važećim zakonskim propisima. Ispitanika odnosno njegova zakonskoga zastupnika valja što prije obavijestiti o ispitivanju i zatražiti njihovu suglasnost da se sa sudjelovanjem nastavi odnosno zatražiti kakav drugi odgovarajući pristanak (vidi 4.8.10.)

#### *4.9. Vođenje evidencije i izvješćivanje*

4.9.1. Ispitivač se treba pobrinuti da naručitelju ispitivanja pravodobno dostavlja test liste ispitanika i ostale potrebne izvještaje s točnim, potpunim i razumljivim podacima.

4.9.2. Podaci u test listama ispitanika koji su preuzeti iz izvornih dokumenata trebaju biti jednaki podacima u izvornim dokumentima, a eventualne razlike valja objasniti.

4.9.3. Svaka promjena ili ispravak test liste trebaju biti datirani, parafirani i (gdje je potrebno) objašnjeni te ne treba obrisati ili prekriti izvorni zapis (tj. valja sačuvati trag za nadzor); to jednako vrijedi za promjene i ispravke u pismenim i elektroničkim dokumentima (vidi 5.18.4. (n)). Naručitelj ispitivanja je dužan ispitivaču i/ili od njega postavljenoj osobi dati upute za unošenje ovih ispravaka. Naručitelj ispitivanja treba u pisanom obliku definirati postupak kojim se osigurava da promjene ili ispravci test lista koje unosi od njega postavljena osoba budu potrebni, evidentirani i parafirani od strane ispitivača. Ispitivač treba sačuvati evidenciju svih promjena i ispravaka.

4.9.4. Ispitivač/ustanova trebaju čuvati dokumentaciju o ispitivanju u skladu s Uputama navedenim u poglavlju Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja (vidi 8.), kao i s važećim zakonskim propisima. Ispitivač/ustanova trebaju poduzeti mjere kojima se sprječava slučajno ili prijevremeno uništenje ovih dokumenata.

4.9.5. Osnovne dokumente valja čuvati najmanje 2 godine nakon ishodovanja posljednjega odobrenja zahtjeva za stavljanje lijeka u promet u zemljama ICH odnosno najmanje dvije godine nakon službenoga prestanka kliničkoga razvoja ispitivanoga proizvoda. Traže li tako važeći zakonski propisi ili sporazum s naručiteljem ispitivanja, ovi se dokumenti trebaju čuvati i duže od više navedenog. Naručitelj ispitivanja je dužan obavijestiti ispitivača/ustanovu kada više nije potrebno čuvati ovu dokumentaciju (vidi 5.5.12.).

4.9.6. Financijske aspekte ispitivanja valja dokumentirati sporazumom između naručitelja ispitivanja i ispitivača/ustanove.

4.9.7. Ispitivač/ustanova dužni su motritelju, osobi koja vrši nadzor, Povjerenstvu odnosno nadležnome tijelu na njihov zahtjev omogućiti izravan pristup dokumentima vezanim uz ispitivanje.

#### *4.10. Izvještaji o napredovanju ispitivanja*

4.10.1. Ispitivač je jednom na godinu dužan Povjerenstvu dostaviti pisani sažetak napredovanja ispitivanja, a na poseban zahtjev Povjerenstva i češće.

4.10.2. Ispitivač je naručitelju ispitivanja, Povjerenstvu (vidi 3.3.8.) i, gdje je potrebno, zdravstvenoj ustanovi dužan odmah dostaviti pisani izvještaj o promjenama koje značajno utječu na provedbu ispitivanja i/ili povećavaju rizik za ispitanike.

#### *4.11. Izvještavanje o sigurnosti proizvoda*

4.11.1. Naručitelju ispitivanja valja odmah prijaviti svaki ozbiljni štetni događaj, izuzev onih događaja za koje je u Planu ispitivanja ili drugome dokumentu (npr. Uputama za ispitivača) navedeno da ih ne treba odmah prijaviti. Odmah nakon prijave valja napisati detaljan izvještaj o događaju. U tome izvještaju umjesto imena, identifikacijskog broja (npr. JMBG) i/ili adrese ispitanika valja koristiti njihovu pridruženu jedinstvenu oznaku. Ispitivač se također treba pridržavati važećih zakonskih propisa zahtjeva koji se odnose na izvještavanje nadležnih tijela i Povjerenstva o neočekivanim ozbiljnim nuspojavama lijeka.

4.11.2. Izvještaje o štetnim događajima i/ili abnormalnim laboratorijskim nalazima koji su Planom ispitivanja utvrđeni kao ključni za ocjenu sigurnosti valja dostaviti naručitelju ispitivanja u skladu s utvrđenim pravilima izvješćivanja, a u razmacima koje je naručitelj ispitivanja odredio u Planu ispitivanja.

4.11.3. Kod prijave smrtnoga slučaja, ispitivač treba naručitelju ispitivanja i Povjerenstvu na zahtjev dostaviti dodatne podatke (npr. nalaze obdukcije i liječnički izvještaj o uzroku smrti.)

#### *4.12. Prijevremeni prestanak odnosno prekid ispitivanja*

Ako se iz bilo kojeg razloga ispitivanje prijevremeno okonča ili prekine, ispitivač/ustanova o tome odmah treba obavijestiti ispitanike, osigurati njihovo odgovarajuće liječenje i praćenje te izvijestiti nadležna tijela u skladu s relevantnim zakonskim propisima. Uz navedeno:

4.12.1. Ako ispitivač okonča ili prekine ispitivanje bez prethodne suglasnosti naručitelja ispitivanja, dužan je o tome obavijestiti ustanovu, a ispitivač/ustanova trebaju odmah obavijestiti naručitelja ispitivanja i Povjerenstvo te im dostaviti detaljno objašnjenje takvog postupka.

4.12.2. Ako naručitelj ispitivanja okonča ili prekine ispitivanje (vidi 5.21.), ispitivač je o tome dužan odmah obavijestiti ustanovu, a ispitivač/ustanova treba odmah obavijestiti Povjerenstvo te mu dostaviti detaljno objašnjenje takvog postupka.

4.12.3. Ako Povjerenstvo povuče svoje odobrenje/pozitivno mišljenje o ispitivanju (vidi 3.1.2. i 3.3.9.), ispitivač je o tome dužan obavijestiti ustanovu, a ispitivač/ustanova treba odmah obavijestiti naručitelja ispitivanja te mu dostaviti detaljno objašnjenje takvog postupka.

#### *4.13. Konačni izvještaj(i) ispitivača*

Po svršetku ispitivanja ispitivač o tome treba obavijestiti ustanovu; ispitivač/ustanova treba Povjerenstvu dostaviti sažetak rezultata ispitivanja, a nadležnim tijelima sve potrebne izvještaje.

### 5. NARUČITELJ ISPITIVANJA

#### *5.1. Osiguranje i kontrola kakvoće*

5.1.1. Naručitelj ispitivanja je odgovoran za uspostavljanje i održavanje sustava osiguranja i kontrole kakvoće putem standardnih operativnih postupaka kako bi osigurao sukladnost provođenja kliničkog ispitivanja, njegova dokumentiranja (evidentiranja) i izvješćivanja s Planom ispitivanja, dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

5.1.2. Naručitelj ispitivanja je odgovoran za postizanje dogovora između strana o izravnom pristupu (vidi 1.21.) svim mjestima ispitivanja, izvornim podacima/dokumentima i izvještajima kako bi mogao provoditi motrenje i nadzor ispitivanja odnosno kako bi domaće ili strano nadležno tijelo moglo provesti inspekciju.

5.1.3. Kakvoću valja kontrolirati na svakom stupnju rukovanja podacima radi osiguranja njihove pouzdanosti i pravilne obrade.

5.1.4. Sporazumi između naručitelja ispitivanja i ispitivača/ustanove i drugih strana uključenih u kliničko ispitivanje trebaju biti u pismenom obliku kao sastavni dio Plana ispitivanja ili kao poseban sporazum.

#### *5.2. Ugovorna istraživačka organizacija (UIO)*

5.2.1. Sve svoje obaveze i zadaće ili njihov dio naručitelj ispitivanja može prenijeti na ugovornu istraživačku organizaciju, s time da krajnju odgovornost za kakvoću i potpunost rezultata ispitivanja i dalje snosi naručitelj ispitivanja. Posao UIO je provesti postupke osiguranja i kontrole kakvoće.

5.2.2. Svaku obavezu i zadaću vezane uz ispitivanje koji se prenose na UIO valja pojedinačno navesti u pisanom obliku.

5.2.3. Naručitelj ispitivanja zadržava one obaveze i zadaće koji nisu izričito prenijeti na UIO.

5.2.4. Sve što se u ovim Smjernicama odnosi na naručitelja ispitivanja vrijedi i za UIO u onoj mjeri u kojoj je UIO preuzeo obaveze i zadaće od naručitelja ispitivanja.

### *5.3. Stručno liječničko mišljenje*

Treba odrediti zdravstveno osoblje s odgovarajućim kvalifikacijama koje će uvijek moći dati svoje stručno mišljenje o pitanjima i problemima vezanim uz ispitivanje. Bude li potrebno, naručitelj u tu svrhu može postaviti i savjetnike izvana.

### *5.4. Plan ispitivanja*

5.4.1. Naručitelj ispitivanja treba u skladu s potrebama angažirati kvalificirane osobe (npr. biostatističare, kliničke farmakologe i liječnike) u svim fazama ispitivanja, od izrade Plana ispitivanja i test lista, preko planiranja analize, do analize i pripreme privremenih i konačnih kliničkih izvještaja o ispitivanju.

5.4.2. Za daljnje upute vidi 6. Plan kliničkoga ispitivanja i njegove izmjene i dodaci, ICH-ove Smjernice za sastavljanje i sadržaj izvještaja o kliničkome ispitivanju te druge ICH-ove Upute vezane uz planiranje ispitivanja, izradu Plana ispitivanja i provođenje ispitivanja.

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

5.5.1. Naručitelj ispitivanja treba angažirati kvalificirane osobe da nadgledaju cjelokupno provođenje ispitivanja, upravljaju dobivenim podacima, provjeravaju njihovu točnost, provode statističke analize i pripremaju izvještaje.

5.5.2. Naručitelj ispitivanja može postaviti nezavisno povjerenstvo za motrenje podataka radi povremene ocjene napretka kliničkoga ispitivanja, uključujući podatke o sigurnosti i ključne parametre učinkovitosti lijeka te radi preporuke treba li naručitelj ispitivanja nastaviti ispitivanje, izmijeniti ga ili zaustaviti. Nezavisno povjerenstvo za motrenje podataka treba u pismenome obliku definirati postupke rada (operativne postupke) te čuvati bilješke sa svih svojih sastanaka.

5.5.3. Pri rukovanju elektroničkim podacima izravno ili putem sustava za njihovo upravljanje na daljinu, naručitelj ispitivanja treba:

- (a) osigurati i evidentirati sukladnost sustava obrade elektroničkih podataka sa zahtjevima naručitelja ispitivanja potpunosti, točnosti, pouzdanosti i dosljednosti obrade (tj. validacije);
- (b) imati standardne operativne postupke za uporabu ovih sustava;
- (c) pobrinuti se da su sustavi osmišljeni tako da omogućuju izmjenu podataka na način da je svaka izmjena evidentirana te da nema mogućnosti brisanja unesenih podataka (tj. da se čuva trag nadzoru, podatkovni trag i trag njihova uređivanja);
- (d) brinuti se za sigurnost sustava kojim se sprječava neovlašteni pristup podacima;
- (e) čuvati popis osoba koje su ovlaštene mijenjati podatke (vidi 4.1.5. i 4.9.3.);
- (f) čuvati kopiju podataka radi zaštite od njihova gubitka;

(g) Ako je ispitivanje slijepo, zaštititi njegovu sljepoću, (npr. pri unosu i obradi podataka).

5.5.4. Dođe li do promjene podataka za vrijeme njihove obrade, uvijek valja ostaviti mogućnost usporedbe izvornih podataka i primjedbi s obrađenim podacima.

5.5.5. Naručitelj ispitivanja treba koristiti nedvosmislene identifikacijske oznake ispitanika (vidi 1.58.) koje omogućuju povezivanje svih zabilježenih podataka sa svakim pojedinim ispitanikom.

5.5.6. Naručitelj ispitivanja, odnosno vlasnik podataka, treba čuvati sve svoje osnovne dokumente koji se odnose na ispitivanje (vidi 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja).

5.5.7. Te dokumente naručitelj ispitivanja treba čuvati u skladu s važećim zakonskim propisima zemalja u kojima je lijek odobren za tržište i/ili u zemljama u kojima namjerava dati zahtjev za njegovo odobrenje.

5.5.8. Ako naručitelj ispitivanja prekine klinički razvoj ispitivanoga proizvoda (zbog neke ili svih indikacija, putova primjene ili oblika doziranja) dužan je čuvati sve svoje osnovne dokumente najmanje 2 godine od službenoga prestanka kliničkoga razvoja ispitivanoga proizvoda odnosno toliko dugo koliko propisuju važeći zakonski propisi.

5.5.9. Ako naručitelj ispitivanja prekine klinički razvoj ispitivanoga proizvoda, o tome treba obavijestiti sve ispitivače/ustanove te sva nadležna tijela.

5.5.10. Odgovarajuća tijela također treba obavijestiti o svakom prijenosu vlasništva nad podacima, u skladu s važećim zakonskim propisima.

5.5.11. Osnovne dokumente naručitelj ispitivanja treba čuvati najmanje 2 godine nakon ishodovanja posljednjega odobrenja zahtjeva za stavljanje lijeka u promet u zemljama ICH odnosno sve dok je u postupku zahtjev da se u tim zemljama lijek pusti u promet, odnosno najmanje dvije godine nakon službenoga prestanka kliničkoga razvoja ispitivanoga proizvoda. Ovisno o važećim zakonskim propisima ili potrebama naručitelja ispitivanja, ovi se dokumenti trebaju čuvati i duže.

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

## *5.6. Izbor ispitivača*

5.6.1. Naručitelj ispitivanja je odgovoran za izbor ispitivača/ustanove. Za pravilnu provedbu ispitivanja za koji je izabran, svaki ispitivač treba biti kvalificiran svojim obrazovanjem i iskustvom te treba raspolagati odgovarajućim mogućnostima/sredstvima (vidi 4.1., 4.2.).

Naručitelj ispitivanja je odgovoran za uspostavljanje koordinacijskog povjerenstva i/ili izbor koordinatora koji su potrebni za organizaciju multicentričnih ispitivanja.

5.6.2. Prije sklapanja sporazuma o provođenju ispitivanja s ispitivačem/ustanovom, naručitelj ispitivanja ispitivaču/ustanovi mora dostaviti Plan ispitivanja i ažurirane Upute za ispitivača te mu mora omogućiti dovoljno vremena da prouči Plan ispitivanja i dobivenu dokumentaciju.

5.6.3. Ispitivač/ustanova treba se naručitelju ispitivanja obvezati da će:

(a) ispitivanje provoditi u skladu s dobrom kliničkom praksom, važećim zakonskim propisima (vidi 4.1.3.) te Planom ispitivanja koji je odobrio naručitelj ispitivanja i Povjerenstvo (vidi 4.5.1.);

(b) se pridržavati postupaka evidentiranja podataka i izvješćivanja;

(c) omogućiti motrenje, nadzor i inspekciju ispitivanja (vidi 4.1.4.) te

(d) čuvati sve osnovne dokumente koji se odnose na ispitivanje dok od naručitelja ispitivanja ne dobije obavijest da više ne postoji potreba za njihovim čuvanjem (vidi 4.9.4. i 5.5.12.).

U znak potvrde sporazuma ispitivač/ustanova i naručitelj ispitivanja potpisuju Plan ispitivanja odnosno drugi ugovor.

### *5.7. Podjela nadležnosti*

Prije početka ispitivanja, naručitelj ispitivanja treba definirati, utvrditi i podijeliti sve obaveze i zadaće vezane uz ispitivanje.

### *5.8. Naknade ispitanicima i ispitivačima*

5.8.1. Ako tako propisuju važeći zakonski propisi, naručitelj ispitivanja treba ispitivača/ustanovu (zakonski i materijalno) osigurati od tužbi proizišlih iz ispitivanja odnosno pružiti odštetu, izuzev kada se radi o tužbi za nesavjesnost i/ili nehat.

5.8.2. Naručitelj ispitivanja u svojim odredbama i postupcima treba utvrditi visinu troškova liječenja ispitanika u slučaju ozljede proizišle iz njegova sudjelovanja u ispitivanju u skladu s važećim zakonskim propisima.

5.8.3. Postupak i način pružanja odštete ispitaniku treba biti u skladu s važećim zakonskim propisima.

### *5.9. Financiranje*

Financijske aspekte ispitivanja valja dokumentirati sporazumom između naručitelja ispitivanja i ispitivača/ustanove.

### *5.10. Obavješćivanje/slanje zahtjeva nadležnim tijelima*

Prije početka kliničkoga ispitivanja, naručitelj ispitivanja (odnosno naručitelj ispitivanja i ispitivač, ako je tako propisano važećim zakonskim propisima) treba odgovarajućim tijelima podnijeti na ocjenu, prihvaćanje i/ili odobrenje (u skladu s važećim zakonskim propisima) potrebne zahtjeve za početak ispitivanja. Svaka obavijest/zahtjev treba biti datirana i sadržavati dovoljno podataka za identifikaciju Plana ispitivanja.

### *5.11. Potvrda o ocjeni Povjerenstva*

5.11.1. Naručitelj ispitivanja od ispitivača/ustanove treba dobiti:

(a) Naziv i adresu Povjerenstva zdravstvene ustanove ispitivača;

(b) Izjavu Povjerenstva da su njezin sastav i rad sukladni dobroj kliničkoj praksi te važećim zakonima i propisima;

(c) Dokument s odobrenjem/pozitivnim mišljenjem Povjerenstva te, na naručiteljev zahtjev, aktualni primjerak Plana ispitivanja, obrasca izjave o pristanku te druge pisane obavijesti namijenjene ispitanicima, ovisno o postupcima njihova regrutiranja, kao i dokumentaciju koja se odnosi na naknade ispitanicima i ostale dokumente koje je zatražilo Povjerenstvo.

5.11.2. Ako Povjerenstvo svoje odobrenje/pozitivno mišljenje uvjetuje promjenama u bilo kojem aspektu ispitivanja kao što su izmjene Plana ispitivanja, Obrasca izjave o pristanku, ostalih pisanih obavijesti namijenjenih ispitanicima i/ili ostalih postupaka, naručitelj ispitivanja od ispitivača/ustanove mora dobiti primjerak dokumenta s izmjenama i datum odobrenja/pozitivnoga

mišljenja Povjerenstva.

5.11.3. Naručitelj ispitivanja od ispitivača/ustanove treba dobiti dokumentaciju i datume ponovnih odobrenja/nadzora Povjerenstva, kao i povlačenja/stavljanja izvan snage odobrenja/pozitivnoga mišljenja.

#### *5.12. Podaci o ispitivanome proizvodu*

5.12.1. Prilikom planiranja ispitivanja, naručitelj ispitivanja se treba pobrinuti da ima na raspolaganju dovoljno podataka o sigurnosti i učinkovitosti lijeka iz pretkliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koji se odnose na izloženost vezanu uz put primjene, doze, trajanje i odgovarajuću populaciju ispitanika.

5.12.2. Čim stekne uvid u nove podatke, naručitelj ispitivanja je dužan sukladno ažurirati Upute za ispitivača.

#### *5.13. Proizvodnja, pakiranje i označavanje i kodiranje ispitivanoga proizvoda*

5.13.1. Naručitelj ispitivanja se treba pobrinuti da je ispitivani proizvod (uključujući po potrebi i usporedni aktivni lijek i placebo) obilježen sukladno fazi njegova razvoja, da je proizveden u skladu sa svim važećim dobrim proizvođačkim praksama, da je kodiran i označen na način kojim se, tamo gdje je to potrebno, štiti slijepi postupak. K tome, označavanje treba biti u skladu s važećim zakonskim propisima.

5.13.2. Naručitelj ispitivanja treba navesti odgovarajuće uvjete čuvanja lijeka kao što su temperatura, zaštita od utjecaja svjetlosti, vrijeme čuvanja, zatim po potrebi postupke rekonstitucije tekućina te pribor koji se koristi za infuziju ispitivanoga proizvoda. Naručitelj ispitivanja o ovome treba obavijestiti sve zainteresirane strane (tj. motritelje, ispitivače, ljekarnike, voditelje skladišta).

5.13.3. Pakovanje ispitivanoga proizvoda treba biti takvo da spriječi njegovu kontaminaciju i neprihvatljive promjene pri prijevozu i skladištenju.

5.13.4. U slijepim ispitivanjima, sustav označavanja ispitivanoga proizvoda treba sadržavati i mehanizam koji omogućuje brzu identifikaciju lijeka u hitnim slučajevima, ali koji ne dopušta da otkrivanje identiteta ostane neprimijećeno.

5.13.5. Dođe li u kliničkoj fazi razvoja do značajnih promjena u formulaciji ispitivanoga proizvoda odnosno usporednoga lijeka, valja prije ispitivanja novih formulacija nabaviti rezultate dodatnih ispitivanja (npr. stabilnosti, brzine otapanja, bioraspoloživosti) koji su potrebni za ocjenu mogu li ove promjene značajno promijeniti farmakokinetiku lijeka.

#### *5.14. Opskrba i rukovanje ispitivanim proizvodom*

5.14.1. Naručitelj ispitivanja je odgovoran za opskrbu ispitivača/ustanove ispitivanim proizvodom.

5.14.2. Naručitelj ispitivanja ne smije opskrbiti ispitivača/ustanovu ispitivanim proizvodom dok ne ishoduje svu potrebnu dokumentaciju (npr. odobrenje/pozitivno mišljenje Povjerenstva i nadležnih tijela).

5.14.3. Naručitelj ispitivanja se treba pobrinuti da opis postupaka obuhvati i Upute za rukovanje i čuvanje ispitivanoga proizvoda i pripadajuću dokumentaciju koje ispitivač/ustanova treba slijediti. Ove Upute trebaju obuhvatiti pravilan i siguran primitak, rukovanje, čuvanje i izdavanje ispitivanoga proizvoda, prikupljanje neuporabljene ispitivanoga proizvoda od ispitanika i

njegov povrat naručitelju ispitivanja (odnosno drugi način uklanjanja neuporabljenoga proizvoda sukladno važećim zakonskim propisima).

5.14.4. Naručitelj ispitivanja treba:

- (a) pobrinuti se za pravodobnu dostavu ispitivanoga proizvoda ispitivaču;
- (b) čuvati evidenciju o slanju, primitku, uklanjanju, povratu i uništenju ispitivanoga proizvoda (vidi 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja);
- (c) održavati sustav povrata ispitivanoga proizvoda i evidentiranja njegova povrata (npr. za povlačenje manjkavog proizvoda, vraćanja po svršetku ispitivanja, povrata proizvoda kojemu je istekla valjanost);
- (d) voditi sustav uklanjanja neuporabljenih ispitivanih proizvoda i evidentiranja njihova uklanjanja.

5.14.5. Naručitelj ispitivanja treba:

- (a) poduzeti potrebne mjere osiguranja stabilnosti ispitivanoga proizvoda za vrijeme primjene;
- (b) imati na raspolaganju dovoljne količine ispitivanoga proizvoda radi potvrde njegovih specifikacija odnosno voditi evidenciju analiza serije i svojstava proizvoda. U mjeri koju dozvoljava stabilnost lijeka, uzorke valja čuvati ili do svršetka analize rezultata ispitivanja ili do roka propisanog važećim zakonskim propisima, koji god od ta dva termina dolazi kasnije.

#### *5.15. Pristup dokumentaciji*

5.15.1. Naručitelj ispitivanja se treba pobrinuti da je u Planu ispitivanja ili drugom pisanom sporazumu jasno rečeno da ispitivač/ustanova moraju omogućiti izravan pristup izvornim podacima/dokumentima radi motrenja, nadzora, ocjene Povjerenstva i inspekcije od strane nadležnih tijela.

5.15.2. Naručitelj ispitivanja treba provjeriti je li svaki ispitanik dao svoj pisani pristanak da se njegovim izvornim zdravstvenim podacima može izravno pristupiti radi motrenja, nadzora, ocjene Povjerenstva i inspekcije od strane nadležnih tijela.

#### *5.16. Podaci o sigurnosti proizvoda*

5.16.1. Naručitelj ispitivanja je odgovoran za ocjenu sigurnosti ispitivanoga proizvoda.

5.16.2. Naručitelj ispitivanja treba bez odgađanja obavijestiti sve ispitivače/ustanove i nadležna tijela o saznanjima koja mogu nepovoljno utjecati na sigurnost ispitanika, utjecati na provedbu ispitivanja ili povlačenje odobrenja/pozitivnog mišljenja Povjerenstva.

#### *5.17. Izvješćivanje o nuspojavama lijeka*

5.17.1. Naručitelj ispitivanja treba hitno izvijestiti sve ispitivače/ustanove, Povjerenstva (gdje je to potrebno) i nadležna tijela o svim ozbiljnim i neočekivanim nuspojavama lijeka.

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

5.17.3. Naručitelj ispitivanja nadležnim tijelima treba dostaviti sve nove podatke o sigurnosti i povremene izvještaje u skladu s važećim zakonskim propisima zahtjevima.

#### *5.18. Motrenje*

#### 5.18.1. *Svrha*

Svrha motrenja nad ispitivanjem je provjeriti da:

- (a) su prava i dobrobit ispitanika zaštićeni;
- (b) da su podaci u izvještajima točni, potpuni i da se mogu potvrditi/verificirati s pomoću izvornih dokumenata;
- (c) da se ispitivanje provodi u skladu s aktualnim odobrenim Planom ispitivanja i njegovim eventualnim izmjenama i dodacima, s dobrom kliničkom praksom te s važećim zakonskim propisima.

#### 5.18.2. *Izbor i kvalifikacije motritelja*

- (a) Motritelje postavlja naručitelj ispitivanja.
- (b) Motritelji moraju imati odgovarajuće obrazovanje te znanstveno i/ili kliničko znanje potrebno za pravilan motrenja nad ispitivanjem. Treba postojati evidencija o motriteljevim kvalifikacijama.
- (c) Motritelj treba biti potpuno upoznat s ispitivanim proizvodom, Planom ispitivanja, obrascem izjave o pristanku, drugim pismenim obavijestima namijenjenim ispitanicima, naručiteljevim standardnim operativnim postupcima te važećim zakonskim propisima.

#### 5.18.3. *Obujam i narav motrenja*

Naručitelj ispitivanja se treba pobrinuti za odgovarajuće motrenje nad ispitivanjem. Naručitelj ispitivanja treba odrediti odgovarajući obujam i narav motrenja. Određivanje obujma i naravi motrenja treba se temeljiti na okosnicama kao što su cilj, svrha, plan, složenost, sljepoća, veličina i parametri ispitivanja. Motrenje na licu mjesta u načelu je potrebno prije, za vrijeme i nakon ispitivanja. Međutim, u izuzetnim okolnostima naručitelj može utvrditi da centralizirano motrenje vezano uz postupke kao što su stručno obrazovanje ispitivača i stručni sastanci te detaljne pismene Upute mogu osigurati odgovarajuću provedbu ispitivanja u skladu s dobrom kliničkom praksom. Statistički kontrolirano uzimanje uzoraka može se pokazati prihvatljivom metodom izbora podataka za provjeru.

#### 5.18.4. *Nadležnosti motritelja*

Sukladno zahtjevima naručitelja ispitivanja, motritelji se trebaju pobrinuti da se ispitivanje uredno provodi i evidentira, provodeći sljedeće djelatnosti vezane uz ispitivanje ili mjesto provođenja ispitivanja:

- (a) služeći kao glavni komunikacijski kanal između naručitelja i ispitivača;
- (b) provjeravajući ima li ispitivač odgovarajuće kvalifikacije i mogućnosti/sredstva (vidi 4.1., 4.2., 5.6.) za cijelog trajanja ispitivanja te odgovaraju li prostorije, laboratoriji, oprema i osoblje zahtjevima za sigurnu i pravilnu provedbu ispitivanja za cijelog trajanja ispitivanja;
- (c) provjeravajući sljedeće vezano uz ispitivani proizvod:
  - (i) da su vrijeme i uvjeti skladištenja prihvatljivi te da su zalihe dovoljne za cijelo trajanje ispitivanja;
  - (ii) da se ispitivani proizvod daje isključivo ispitanicima koji ga smiju primiti i to u dozama navedenim u Planu ispitivanja;
  - (iii) da su ispitanici dobili odgovarajuće upute za pravilnu primjenu, rukovanje, čuvanje i vraćanje ispitivanoga proizvoda;
  - (iv) da postoji odgovarajuće motrenje i evidencija o primitku, korištenju i povratu ispitivanoga proizvoda na mjestu ispitivanja;
  - (v) da je uklanjanje neuporabljenih ispitivanih proizvoda na mjestu provedbe ispitivanja sukladno važećim zakonskim propisima i zahtjevima naručitelja ispitivanja;
- (d) provjeravajući pridržava li se ispitivač odobrenog Plana ispitivanja i svih odobrenih izmjena i dodataka;
- (e) pojedinačno provjeravajući je li izjava o pristanku dobivena prije nego li je ispitanik uključen

u ispitivanje;

- (f) brinući se da ispitivač dobije aktualne Upute za ispitivača, svu dokumentaciju i bude uredno opskrbljen kako bi uredno provodio ispitivanje i pridržavao se važećih zakonskih propisa;
  - (g) brinući se da ispitivač i njegovo osoblje budu dobro obaviješteni o ispitivanju;
  - (h) provjeravajući ispunjava li ispitivač i njegovo osoblje utvrđene zadaće vezane uz ispitivanje u skladu s Planom ispitivanja i drugim pismenim sporazumom između naručitelja ispitivanja i ispitivača/ustanove te da nije svoje zadaće prenio na neovlaštene osobe;
  - (i) provjeravajući je li ispitivač u ispitivanju uključio samo one ispitanike koji zadovoljavaju kriterije za sudjelovanje;
  - (j) izvještavajući o broju obuhvaćenih ispitanika;
  - (k) provjeravajući jesu li izvorni dokumenti i druga dokumentacija o ispitivanju točni, potpuni, i ažurni;
  - (l) provjeravajući dostavlja li ispitivač sve potrebne izvještaje, obavijesti i zahtjeve te jesu li oni točni, potpuni i razumljivi; dostavljaju li se pravodobno te je li u njima naznačen datum i naziv/broj Plana kliničkog ispitivanja;
  - (m) provjeravajući točnost i potpunost test lista, uspoređujući ih s izvornim dokumentima i drugom dokumentacijom o ispitivanju. Motritelj posebno mora provjeriti:
    - (i) Jesu li podaci u test listama koje zahtijeva Plan ispitivanja točni te odgovaraju li u potpunosti podacima iz izvornih dokumenata;
    - (ii) Jesu li sve promjene u dozama/liječenju dovoljno dokumentirane za svakog pojedinog ispitanika;
    - (iii) evidentiraju li se u test listama štetni događaji, istodobne primjene lijekova te novonastale bolesti u skladu s Planom ispitivanja;
    - (iv) evidentiraju li se uredno u test liste izostanci posjeta, neizvršene pretrage i pregledi;
    - (v) evidentiraju li se u test listama povlačenje ili izlazak ispitanika iz ispitivanja i razlozi za to;
    - (n) obavješćujući ispitivača o eventualnim greškama, propustima ili nečitkosti podataka u test listama;
- Motritelj se treba pobrinuti za unos ispravaka i dopuna odnosno brisanje podataka te ovjeru ovih promjena njihovim datiranjem uz objašnjenje razloga promjene (gdje je to potrebno) i inicijalima ispitivača ili njegova osoblja koje je ovlašteno parafirati promjene u test listama u ispitivačevo ime. Ovo ovlaštenje treba biti evidentirano u dokumentaciji;
- (o) utvrđujući je li izvješćivanje o svim štetnim događajima bilo uredno i u skladu sa zahtjevima dobre kliničke prakse, Planom ispitivanja, Povjerenstva, naručitelja ispitivanja i važećih zakonskih propisa;
  - (p) utvrđujući vodi li ispitivač osnovnu dokumentaciju (vidi 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja);
  - (q) obavješćujući ispitivača o odstupanjima od Plana ispitivanja, standardnih operativnih postupaka, dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa te poduzimajući odgovarajuće mjere da se uočena odstupanja ne ponove.

#### 5.18.5. *Postupci motrenja*

Postupci motrenja moraju slijediti utvrđene standardne operativne postupke i one postupke koje je naručitelj utvrdio za motrenje određenoga ispitivanja.

#### 5.18.6. *Izvještaj o motrenju*

- (a) Motritelj nakon svakog posjeta mjestu provođenja ispitivanja odnosno nakon svakog primitka obavijesti vezane uz ispitivanje treba naručitelju podnijeti izvještaj.
- (b) Izvještaji trebaju sadržavati datum, mjesto, ime motritelja i ime ispitivača odnosno druge osobe s kojom je motritelj komunicirao.

(c) Izvještaji trebaju sadržavati sažeti prikaz motrenja i motriteljevu izjavu o važnim nalazima/saznanjima, odstupanjima i nedostacima, zaključcima i mjerama koje su poduzete ili ih treba poduzeti i/ili o preporučenim mjerama za pridržavanje zahtjeva.

(d) Predstavnik naručitelja ispitivanja treba evidentirati naručiteljevu ocjenu izvještaja o motrenju i daljnje djelatnosti proizišle iz izvještaja.

### 5.19. Nadzor

Pri provođenju nadzora koji je dio osiguranja kakvoće, naručitelj treba uzeti u obzir sljedeće:

#### 5.19.1. Svrhu nadzora

Svrha naručiteljeva postupka nadzora, koji je neovisan i odvojen od rutinskoga motrenja odnosno kontrole kakvoće, jest ocjena provedbe ispitivanja i njegova pridržavanja Plana ispitivanja, standardnih operativnih postupaka, dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

#### 5.19.2. Izbor i kvalifikacije osoba koje vrše nadzor

(a) Za provedbu nadzora naručitelj postavlja osobe koje nisu ovisne o kliničkome ispitivanju.

(b) Naručitelj ispitivanja se treba pobrinuti da su osobe za pravilnu provedbu nadzora kvalificirane svojim obrazovanjem i iskustvom. Treba postojati evidencija o kvalifikacijama osobe koja vrši nadzor.

#### 5.19.3. Postupak nadzora

(a) Naručitelj se treba pobrinuti da se nadzor kliničkih ispitivanja provodi u skladu s naručiteljevim pisanim odredbama o tome što valja nadzirati, kako provoditi nadzor, koliko često te kakvoga oblika i sadržaja trebaju biti izvještaji o nadzoru.

(b) Naručiteljev Plan i postupci nadzora ispitivanja trebaju uzeti u obzir važnost ispitivanja za rješavanje zahtjeva predanog nadležnim tijelima, broj ispitanika u ispitivanju, vrstu i složenost ispitivanja, razinu rizika za ispitanike te sve uočene probleme.

(c) Primjedbe i nalazi osobe koja vrši nadzor trebaju biti dokumentirani.

(d) Radi očuvanja neovisnosti i vrijednosti nadzora, uvid nadležnih tijela u izvještaj o nadzoru ne treba biti dio redovnog postupka. Nadležna tijela mogu zatražiti pristup izvještaju o nadzoru u pojedinačnim slučajevima kada postoje pokazatelji ozbiljnog odstupanja od dobre kliničke prakse odnosno tijekom sudskog postupka.

(e) Tamo gdje to zahtjeva važeći zakon ili propis, naručitelj je dužan dostaviti potvrdu o nadzoru.

### 5.20. Nepridržavanje

5.20.1. U slučaju nepridržavanja Plana ispitivanja, standardnih operativnih postupaka, dobre kliničke prakse i/ili važećih zakonskih propisa od strane ispitivača/ustanove odnosno naručiteljeva osoblja, naručitelj mora odmah reagirati da osigura sukladnost.

5.20.2. Ako se u postupku motrenja i/ili nadzora utvrdi ozbiljno i/ili redovito nepridržavanje od strane ispitivača/ustanove, naručitelj treba okončati njegovo sudjelovanje u ispitivanju. Dođe li do prestanka sudjelovanja ispitivača/ustanove zbog nepridržavanja, naručitelj o tome odmah mora obavijestiti nadležna tijela.

### 5.21. Prijevremeni prestanak odnosno prekid ispitivanja

Dođe li do prijevremenoga prestanka odnosno prekida ispitivanja, naručitelj o tome odmah treba obavijestiti ispitivača/ustanovu i nadležna tijela te navesti razloge za njegov prestanak odnosno

prekid. Također valja odmah obavijestiti Povjerenstvo i navesti razloge za prestanak odnosno prekid ispitivanja od strane naručitelja ili ispitivača/ustanove, sukladno važećim zakonskim propisima.

### *5.22. Izvještavanje o kliničkome ispitivanju/studiji*

Bez obzira je li ispitivanje priveden kraju ili prijevremeno okončan, naručitelj se treba pobrinuti da se izvještaji o kliničkome ispitivanju pripremaju i dostavljaju nadležnim tijelima u skladu s važećim zakonskim propisima. Naručitelj se također treba pobrinuti da izvještaji o kliničkome ispitivanju koji su sastavni dio zahtjeva za stavljanje lijeka u promet zadovolje ICH-ove Smjernice za sastavljanje i sadržaj izvještaja o kliničkome ispitivanju. (NAPOMENA: ICH-ove Smjernice za sastavljanje i sadržaj izvještaja o kliničkome ispitivanju u nekim slučajevima dopuštaju skraćene izvještaje o tijeku kliničkoga ispitivanja).

### *5.23. Multicentrična ispitivanja*

Kada se radi o multicentričnim ispitivanjima, naručitelj se treba pobrinuti da:

5.23.1. svi ispitivači provode ispitivanje strogo se pridržavajući Plana ispitivanja kojeg je odobrio naručitelj, Povjerenstvo i, gdje je tako propisano, nadležna tijela.

5.23.2. su test liste napravljene tako da sadržavaju potrebne podatke iz svih mjesta na kojima se provodi multicentrično ispitivanje. Također su ispitivačima koji skupljaju dodatne podatke dostavljene dopunske test liste kojima je namjena bilježenje dodatnih podataka.

5.23.3. su prije početka ispitivanja dokumentirane nadležnosti koordinatora i ispitivača.

5.23.4. su svi ispitivači dobili Upute o pridržavanju Plana kliničkog ispitivanja, o pridržavanju jedinstvenih normi za ocjenu kliničkih i laboratorijskih rezultata te o popunjavanju test lista.

5.23.5. je pojednostavljena komunikacija između ispitivača.

## 6. PLAN KLINIČKOGA ISPITIVANJA I NJEGOVE IZMJENE I DODACI

Plan kliničkog ispitivanja obično obuhvaća niže navedene sadržaje. Ipak, on na posebnim stranicama može sadržavati i podatke vezane uz mjesto ispitivanja, odnosno može se pozivati na poseban sporazum, a neki od niže navedenih podataka mogu se nalaziti u drugim dokumentima na koje se Plan ispitivanja poziva, kao što su Upute za ispitivača.

### *6.1. Opći podaci*

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

6.1.2. Naziv i adresa naručitelja ispitivanja i motritelja (ako su drugačiji od naručiteljevih).

6.1.3. Ime i titulu osobe ovlaštene da u ime naručitelja potpiše Plan ispitivanja i njegove izmjene i dodatke.

6.1.4. Ime, titulu, adresu i telefonski broj naručiteljeva stručnog savjetnika (liječnika ili zubnog liječnika) za ispitivanje.

6.1.5. Ime i titulu ispitivača koji je odgovoran za provedbu ispitivanja te adresu i telefonski broj mjesta ispitivanja.

6.1.6. Ime, titulu, adresu i telefonski broj kvalificiranoga liječnika (ili zubnog liječnika) koji je odgovoran za sve zdravstvene odluke vezane uz ispitivanje (ako se radi o osobi koja nije

ispitivač).

6.1.7. Naziv i adresu kliničkoga laboratorija i ostalih zdravstvenih/tehničkih odjela i/ili ustanova koji sudjeluju u ispitivanju.

## *6.2. Osnovni podaci*

6.2.1. Naziv i opis ispitivanoga proizvoda.

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

6.2.3. Sažetak poznatih mogućih rizika i pogodnosti za ispitanike.

6.2.4. Opis i obrazloženje određenog puta primjene lijeka, njegova režima doziranja i trajanja liječenja.

6.2.5. Izjava da će se ispitivanje provoditi u skladu s Planom kliničkog ispitivanja, dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

6.2.6. Opis populacije ispitanika.

6.2.7. Literaturne reference i datume važne za ispitivanje koji pružaju osnovne podatke o ispitivanju.

## *6.3. Cilj(evi) i svrha ispitivanja*

Podroban opis ciljeva i svrhe ispitivanja.

## *6.4. Plan ispitivanja*

O Planu ispitivanja značajno ovisi znanstvena vrijednost ispitivanja i pouzdanost podataka dobivenih u ispitivanju. Opis Plana ispitivanja treba sadržavati:

6.4.1. posebnu definiciju primarnih i sekundarnih parametara ispitivanja.

6.4.2. Opis vrste/izgleda ispitivanja (npr. dvostruko-slijepi, usporedni, s placebo kontrolnom skupinom) te dijagram Plana ispitivanja, postupaka i faza.

6.4.3. Opis mjera poduzetih za postizanje što veće objektivnosti, uključujući:

(a) slučajni odabir;

(b) slijepu tehniku.

6.4.4. Opis liječenja u ispitivanju s dozama ispitivanoga lijeka i režimima doza. To uključuje i opis oblika, pakiranja i označavanja ispitivanoga lijeka.

6.4.5. Očekivano trajanje sudjelovanja ispitanika u ispitivanju i opis slijeda i trajanja svih dijelova ispitivanja, uključujući praćenje (gdje je ono potrebno).

6.4.6. Opis kriterija za prestanak ili prekid dijela/cijelog ispitivanja odnosno za isključenje pojedinih ispitanika iz ispitivanja.

6.4.7. Postupke za evidenciju ulaza i izlaza ispitivanoga proizvoda, placeba i poredbenih lijekova.

6.4.8. Opis čuvanja šifri za slučajni odabir i postupaka za njihovo dešifriranje.

6.4.9. Opis svih podataka koje valja izravno unijeti u Test listu ispitanika (tj. onih koji se prethodno ne zapisuju u elektronički ili pismeni dokument) i podataka koji se smatraju izvornima.

## *6.5. Izbor ispitanika i njihovo povlačenje iz ispitivanja*

- 6.5.1. Kriteriji uključivanja ispitanika u ispitivanje.
- 6.5.2. Kriteriji isključivanja ispitanika iz ispitivanja.
- 6.5.3. Kriteriji za povlačenje ispitanika iz ispitivanja (tj. prekid liječenja ispitivanim proizvodom) i postupci kojima se određuje sljedeće:
  - (a) Kada se i kako ispitanici mogu povući iz ispitivanja/liječenja ispitivanim proizvodom;
  - (b) Vrstu podataka i raspored njihova prikupljanja od ispitanika koji se povuku;
  - (c) Zamjenjuju li se ovi ispitanici drugima i kako;
  - (d) Praćenje ispitanika koji se povuku iz ispitivanja/liječenja ispitivanim proizvodom.

### *6.6. Liječenje ispitanika*

- 6.6.1. Planirano liječenje, uključujući imena svih proizvoda, njihove doze i rasporede doziranja, put/način primjene i razdoblja primjene, uključujući razdoblje praćenja ispitanika iz svake skupine koja je primala ispitivani proizvod.
- 6.6.2. Opis lijekova/liječenja koji jesu (uključujući lijekove za hitne slučajeve) odnosno nisu dopušteni prije i/ili za vrijeme ispitivanja.
- 6.6.3. Postupke motrenja kojima je cilj utvrditi pridržava li se ispitanik propisanoga liječenja.

### *6.7. Ocjena učinkovitosti*

- 6.7.1. Popis parametara učinkovitosti lijeka.
- 6.7.2. Metode i raspored ocjenjivanja, evidentiranja i analize parametara učinkovitosti.

### *6.8. Ocjena sigurnosti*

- 6.8.1. Popis parametara sigurnosti lijeka.
- 6.8.2. Metode i raspored ocjenjivanja, evidentiranja i analize parametara sigurnosti.
- 6.8.3. Postupci evidentiranja štetnih događaja i novonastalih bolesti te izvješćivanja o njima.
- 6.8.4. Oblik i trajanje praćenja ispitanika nakon štetnog događaja.

### *6.9. Statistička obrada*

- 6.9.1. Opis statističkih metoda, uključujući raspored eventualnih privremenih analiza za samoga trajanja ispitivanja.
- 6.9.2. Broj planiranih ispitanika. U multicentričnim ispitivanjima valja navesti planirani broj ispitanika za svako mjesto provođenja ispitivanja. Razlog za izbor određenog uzorka (broja ispitanika), uključujući i razmatranja (kalkulacije) značajnosti ispitivanja i njegovu kliničku opravdanost.
- 6.9.3. Razina značajnosti koja će se koristiti u statističkoj obradi.
- 6.9.4. Kriteriji za okončanje ispitivanja.
- 6.9.5. Postupci za evidenciju podataka koji nedostaju, koji nisu rabljeni i koji su lažni.
- 6.9.6. Postupci za izvještavanje o odstupanjima od izvornoga statističkoga plana (sva odstupanja od izvornoga statističkoga plana valja opisati i opravdati u Planu ispitivanja i/ili konačnom izvještaju).
- 6.9.7. Izbor ispitanika za analizu (npr. svi ispitanici izabrani metodom slučajnog odabira, svi ispitanici koji su dobili lijek, svi ispitanici koji zadovoljavaju kriterije za sudjelovanje u ispitivanju, ispitanici koji iskazuju mjerljiv odgovor na liječenje).

## *6.10. Izravan pristup izvornim podacima/dokumentima*

Naručitelj ispitivanja se treba pobrinuti da Plan ispitivanja ili drugi pismeni sporazum jasno kaže da će ispitivač/ustanova dopustiti motrenje i nadzor ispitivanja, ocjenu Povjerenstva i inspekcije nadležnih tijela, tako što će omogućiti pristup izvornim podacima/dokumentima.

### *6.11. Postupci za osiguranje i kontrolu kakvoće*

### *6.12. Etička pitanja*

Opis etičkih razmatranja vezanih uz ispitivanje.

### *6.13. Rukovanje podacima i vođenje evidencije*

### *6.14. Financiranje i osiguranje*

Financiranje i osiguranje, ako nije uređeno posebnim sporazumom.

### *6.15. Politika objavljivanja*

Politika objavljivanja rezultata ispitivanja, ako nije uređeno posebnim sporazumom.

### *6.16. Dodaci Planu kliničkog ispitivanja*

(NAPOMENA: Budući da su Plan ispitivanja i izvještaj o kliničkome ispitivanju/studiji vrlo bliski, dodatne se informacije o tome mogu naći u ICH-ovim Smjernicama za oblikovanje i sadržaj izvještaja o kliničkome ispitivanju.)

## 7. UPUTE ZA ISPITIVAČA

### *7.1. Uvod*

Upute za ispitivača zbir su kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanome proizvodu koji su važni za njegovo ispitivanje u ljudi. Svrha je ovih Uputa pružiti ispitivačima i drugim osobama koje sudjeluju u ispitivanju informacije koje olakšavaju razumijevanje i pospješuju pridržavanje mnogih važnih stavki Plana kliničkog ispitivanja kao što su doze, učestalost i način primjene te postupci motrenja sigurnosti lijeka. Upute također pružaju uvid u kliničke postupke s ispitanikom za trajanja kliničkoga ispitivanja. Izbjegavajući promidžbu proizvoda, podatke valja prikazati na kratak, jednostavan, objektivan i uravnotežen način koji kliničaru ili ispitivaču omogućuje puno razumijevanje i samostalno donošenje objektivne procjene rizika i pogodnosti predloženoga ispitivanja. Stoga je u načelu potrebno da u sastavljanju Uputa za ispitivače sudjeluje kvalificirano zdravstveno osoblje, ali ih odobriti može samo struka koja je navela podatke u Uputama.

Ove Smjernice navode tek minimum informacija koje trebaju biti sadržane u Uputama za ispitivače te predlažu izgled Uputa. Očekuje se da će vrsta i raspon dostupnih informacija ovisiti o fazi razvoja ispitivanoga proizvoda. Ako je ispitivani proizvod već na tržištu, a njegova

farmakološka svojstva širom poznata liječničkoj praksi, Upute za ispitivača vjerojatno ne trebaju biti opsežne. Gdje to dopuštaju nadležna tijela, odgovarajuća zamjena za Upute mogu biti osnovni podaci o proizvodu, upute u pakovanju odnosno oznake na pakiranju, pod uvjetom da obuhvaćaju opsežne i detaljne podatke o svim aspektima ispitivanoga proizvoda koji mogu biti važni za ispitivača. Ako se tržišni proizvod ispituje za novu primjenu (npr. novu indicaciju), valja pripremiti Upute koje se posebno odnose na tu novu primjenu. Upute valja ponovno razmotriti najmanje jednom godišnje te po potrebi promijeniti u skladu sa naručiteljevim pismenim postupcima. Mogu biti potrebne i češće promjene, ovisno o fazi razvoja i novim važnim saznanjima. Nova saznanja međutim mogu biti toliko važna da – držeći se dobre kliničke prakse – o tome valja obavijestiti ispitivače, Povjerenstvo i/ili nadležna tijela prije njihova uključivanja u Upute.

Za ažurnost Uputa za ispitivače načelno je odgovoran naručitelj, a ispitivači su odgovorni za dostavljanje ažuriranih Uputa povjerenstvu. U slučaju da ispitivanje naručuje ispitivač, naručitelj-ispitivač treba utvrditi je li moguće Upute dobiti od proizvođača. Ako ispitivani proizvod dobavlja naručitelj – ispitivač, tada je on dužan osoblju koje sudjeluje u dostaviti potrebne podatke. U slučajevima gdje nije moguće izraditi službene Upute, naručitelj – ispitivač treba u zamjenu proširiti osnovne podatke u Planu ispitivanja koji sadržavaju minimum aktualnih podataka opisanih u ovim Smjernicama.

## *7.2. Opća pitanja*

Upute trebaju sadržavati:

### *7.2.1. Naslovnica*

Na naslovnici se treba vidjeti naziv naručitelja, identifikacija svakog ispitivanoga proizvoda (tj. broj istraživanja, kemijsko ili odobreno generičko ime te, ako tako želi naručitelj, zaštićeno ime tamo gdje je to zakonom dozvoljeno) te datum izdanja. Također se preporučuje da naslovnica sadržava i broj izdanja i poziv na prethodni broj i datum izdanja. Dodatak 1 donosi primjer naslovnice.

### *7.2.2. Izjavu o povjerljivosti podataka*

Naručitelj ispitivanja može unijeti uputu kojom se od ispitivača traži da Upute smatra povjerljivim dokumentom koji može dati na uvid i korištenje isključivo svome osoblju i Povjerenstvu.

## *7.3. Sadržaj Uputa za ispitivača*

Upute trebaju sadržavati sljedeće odjeljke popraćene literaturnim referencama gdje je to prikladno:

### *7.3.1. Sadržaj*

Primjer sadržaja nalazi se u Dodatku 2.

### *7.3.2. Sažetak*

Valja dati kratki sažetak (po mogućnosti ne dulji od dvije stranice) u kojemu su navedeni najvažniji dostupni podaci o fizičkim, kemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksičnim, farmakokinetičkim, metaboličkim i kliničkim svojstvima ispitivanoga proizvoda za određenu fazu njegova kliničkoga razvoja.

### *7.3.3. Uvod*

Valja ukratko navesti kemijski naziv ispitivanoga proizvoda (te generičko i zaštićeno ime, gdje je to dopušteno), sve aktivne sastojke, farmakološku skupinu kojoj pripada te očekivane indicacije

za profilaksu, liječenje i dijagnozu. Konačno, u uvodu valja definirati opći pristup ocjeni ispitivanoga proizvoda.

#### *7.3.4. Fizička, kemijska i farmaceutska svojstva i formulacija proizvoda*

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

Kako bi se mogle poduzeti odgovarajuće mjere zaštite tijekom ispitivanja, potrebno je navesti formulacije, uključujući pomoćne tvari i obrazložiti njihovu primjenu tamo gdje je to klinički značajno. Također valja navesti upute za čuvanje i rukovanje.

Svakako valja navesti svaku strukturnu sličnost s ostalim poznatim spojevima.

#### *7.3.5. Pretklinička istraživanja*

Uvod:

Rezultate važnih pretkliničkih istraživanja farmakologije, toksikologije, farmakokinetike i metabolizma ispitivanoga proizvoda valja navesti u sažetom obliku. Sažetak treba sadržavati metodologiju, rezultate i raspravu o važnosti rezultata za ispitane povoljne odnosno eventualne nepovoljne učinke u ljudi.

Podaci mogu obuhvaćati sljedeće:

- Vrstu eksperimentalnih životinja;
- Broj i spol životinja u svakoj skupini;
- Jedinične doze (npr. miligram/kilogram (mg/kg));
- Razmak između doziranja;
- Put primjene;
- Trajanje doziranja;
- Podatke o sistemske raspodjeli;
- Trajanje praćenja nakon prestanka izloženosti;
- Rezultate, uključujući sljedeće aspekte:
  - Narav i učestalost farmakoloških i toksičnih učinaka;
  - Ozbiljnost i intenzitet farmakoloških i toksičnih učinaka;
  - Vrijeme njihova početka;
  - Reverzibilnost učinaka;
  - Trajanje učinaka;
  - Ovisnost učinaka o dozi.

Gdje je god moguće valja koristiti tablice radi jasnijeg prikaza podataka.

U niže navedenim odjeljcima Uputa valja raspraviti najvažnije rezultate pretkliničkih istraživanja, uključujući zamijećenu ovisnost učinaka o dozi, važnost za primjenu u ljudi te ostale aspekte koje valja ispitati u ljudi. Tamo gdje je to moguće, valja usporediti rezultate djelotvornih netoksičnih doza primijenjenih u istoj vrsti životinja (npr. valja raspraviti terapijski indeks). Valja razmotriti važnost ovih podataka za odgovarajuću primjenu u ljudi. Gdje god je to moguće, usporedbe valja zasnivati na razinama u krvi/tkivu, a ne na mg/kg.

##### *(a) Pretklinička farmakologija*

Valja dati sažetak farmakoloških aspekata ispitivanoga proizvoda te značajnih metabolita zamijećenih u eksperimentalnih životinja, gdje je to moguće. Ovakav bi sažetak trebao obuhvaćati istraživanja u kojima je ocijenjeno moguće terapijsko djelovanje lijeka (npr. modeli djelotvornosti, vezanje na receptore i specifičnost) i njegova sigurnost (npr. posebna istraživanja ostalih farmakoloških djelovanja osim terapijskih).

##### *(b) Farmakokinetika i metabolizam ispitivanoga proizvoda u životinja*

Valja dati sažetak farmakokinetike i biotransformacije (metabolizma) i eliminacije ispitivanoga proizvoda u svih životinja na kojima je provedeno pretkliničko istraživanje. U raspravi rezultata

valja se osvrnuti na apsorpciju te lokalnu i sistemsku bioraspoloživost ispitivanoga proizvoda i njegovih metabolita, kao i njihovu povezanost s farmakološkim i toksikološkim nalazima u životinjskih vrsta.

(c) Toksikologija

Tamo gdje je to prikladno, sažeti opis zamijećenih toksičnih učinaka u različitim vrsta životinja valja slijediti ovu strukturu:

- Jednokratna doza;
- Ponavljana doza;
- Kancerogenost;
- Posebna istraživanja (npr. iritacija i senzibilizacija);
- Reprodukcijska toksičnost;
- Genotoksičnost (mutagenost).

7.3.6. Učinci u ljudi

Uvod:

Valja temeljito raspraviti poznate učinke ispitivanoga proizvoda u ljudi, uključujući podatke o njegovoj farmakokinetici, metabolizmu, farmakodinamici, ovisnosti o dozi, sigurnosti, učinkovitosti (djelotvornosti) i drugim farmakološkim djelovanjima. Tamo gdje je to moguće valja dati sažetak svih dovršenih kliničkih ispitivanja. Također valja navesti podatke koji se odnose na primjenu ispitivanoga proizvoda izvan kliničkih ispitivanja, kao što su iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

(a) Farmakokinetika i metabolizam ispitivanoga proizvoda u ljudi

- valja sažeto prikazati farmakokinetiku ispitivanoga proizvoda, uključujući sljedeće dostupne podatke:
  - farmakokinetiku (uključujući metabolizam i apsorpciju, vezanje bjelančevina u plazmi, raspodjelu i eliminaciju);
  - bioraspoloživost ispitivanoga proizvoda (apsolutnu i relativnu gdje je to moguće) koristeći referentni pripravak;
  - Populacijske podskupine (npr. prema spolu, dobi i oštećenoj funkciji organa);
  - Interakcije (npr. interakcije lijekova te utjecaj hrane);
  - Ostale farmakokinetičke podatke (npr. rezultate populacijskih ispitivanja provedenih u okviru kliničkih ispitivanja).

(b) Sigurnost i učinkovitost

Valja dati sažetak podataka o sigurnosti, farmakodinamici, učinkovitosti (djelotvornosti) i ovisnosti o dozi ispitivanoga proizvoda (uključujući njegove metabolite) iz ranijih ispitivanja u ljudi (zdravih volontera i/ili bolesnika). Valja raspraviti značenje ovih podataka. Tamo gdje je dovršeno više kliničkih ispitivanja, pregledni sažeci dobivenih rezultata o sigurnosti i učinkovitosti prema indikacijama u podskupinama mogu dati jasan prikaz podataka. Korisno bi bilo objediniti u tablice sve nuspojave lijeka (za sve ispitivane indikacije) zamijećene u svim kliničkim ispitivanjima. Valja raspraviti značajne razlike u nuspojavama prema indikacijama i podskupinama ispitanika.

Upute za ispitivača trebaju opisati očekivane rizike i nuspojave lijeka na temelju ranijih iskustava s ispitivanim proizvodom i srodnim lijekovima. Također valja navesti mjere opreza i posebnoga motrenja kao sastavnog dijela primjene ispitivanoga proizvoda.

(c) Iskustva nakon stavljanja ispitivanoga proizvoda u promet

U Uputama valja navesti zemlje u kojima je ispitivani proizvod odobren ili stavljen u promet.

Valja dati sažetak svih važnih podataka proizišlih iz njegove tržišne primjene (npr. formulacije, doze, putovi primjene, nuspojave). U Uputama također valja navesti zemlje u kojima ispitivani

produkt nije dobio odobrenje za stavljanje u promet ili je povučen s tržišta odnosno poništena mu je registracija.

#### 7.3.7. Sažetak rezultata i smjernice za ispitivača

Ovaj odjeljak treba sadržavati jednu sveobuhvatnu raspravu pretkliničkih i kliničkih podataka i dati sažetak različitih aspekata ispitivanoga proizvoda na temelju podataka iz različitih izvora. Time se ispitivaču daje opsežno tumačenje dostupnih podataka i ocjena njihova značenja za buduća klinička ispitivanja.

Gdje je to prikladno, valja raspraviti objavljene izvještaje o srodnim proizvodima. To ispitivaču može pomoći u predviđanju nuspojava lijeka ili drugih poteškoća vezanih uz kliničko ispitivanje. Konačni je cilj ovoga odjeljka Uputa pružiti ispitivaču jasan uvid u moguće rizike i nuspojave, u specifične testove, opažanja i mjere opreza koje mogu biti potrebne u provedbi kliničkoga ispitivanja. Uvid se treba temeljiti na dostupnim fizičkim, kemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim podacima o ispitivanome proizvodu. Ispitivaču također treba dati smjernice za prepoznavanje i liječenje kod predoziranja i nuspojava koje se zasnivaju na ranijim iskustvima s ljudima i farmakološkom profilu ispitivanoga proizvoda.

Konačni je cilj ovoga odjeljka Uputa pružiti ispitivaču jasan uvid u moguće rizike i nuspojave, u specifične testove, opažanja i mjere opreza koje mogu biti potrebne u provedbi kliničkoga ispitivanja. Uvid se treba temeljiti na dostupnim fizičkim, kemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim podacima o ispitivanome proizvodu. Ispitivaču također treba dati smjernice za prepoznavanje i liječenje kod predoziranja i nuspojava koje se zasnivaju na ranijim iskustvima s ljudima i farmakološkom profilu ispitivanoga proizvoda.

#### 7.4. DODATAK 1:

NASLOVNICA (*Primjer*)

##### **NAZIV NARUČITELJA ISPITIVANJA**

Proizvod:

Broj istraživanja:

Naziv(i) proizvoda: Kemijsko ime, (odobreno) generičko ime, zaštićeno ime (ako ga naručitelj želi navesti i ako je to zakonom dopušteno):

#### **UPUTE ZA ISPITIVAČA**

Broj izdanja:

Datum izdanja:

Broj prethodnog izdanja:

Datum prethodnog izdanja:

#### 7.5. DODATAK 2:

SADRŽAJ UPUTA ZA ISPITIVAČA (*Primjer*)

## **8. OSNOVNI DOKUMENTI ZA PROVOĐENJE KLINIČKOG ISPITIVANJA**

### *8.1. Uvod*

Osnovni dokumenti su oni dokumenti koji zasebno ili zajedno omogućuju ocjenu provedbe ispitivanja i kakvoće dobivenih podataka. Ti dokumenti služe kao dokaz da su se ispitivač, naručitelj i motritelj pridržavali normi Dobre kliničke prakse i svih važećih zakonskih propisa.

Uz to, osnovni dokumenti imaju široku i važnu namjenu. Pravodobno pohranjivanje osnovnih dokumenata kod ispitivača/ustanove i naručitelja može značajno pridonijeti uspješnoj provedbi ispitivanja od strane ispitivača, naručitelja i motritelja.

Osim toga, upravo su ti dokumenti najčešći predmet nadzora i inspekcije kao dijela postupka potvrde valjanosti provedbe ispitivanja i cjelovitosti prikupljenih podataka.

Slijedi popis najnužnijih osnovnih dokumenata. Različiti su dokumenti podijeljeni u tri skupine prema fazi ispitivanja u kojem obično nastaju. 1) prije početka kliničke faze ispitivanja, 2) za vrijeme kliničke faze ispitivanja te 3) nakon svršetka odnosno prestanka provođenja ispitivanja. Navedena je svrha svakog dokumenta te treba li ga pohraniti ispitivač/ustanova, naručitelj ili obje strane. Neke je dokumente moguće spojiti pod uvjetom da se odmah mogu prepoznati zasebni dijelovi.

Na početku ispitivanja valja uspostaviti glavnu arhivu ispitivanja i kod ispitivača/ustanove i kod naručitelja.

Konačno zatvaranje ispitivanja moguće je tek kada motritelj pregleda sve pohranjene dokumente i kod ispitivača/ustanove i kod naručitelja i potvrdi da su svi osnovni dokumenti uredno pohranjeni.

Svi dokumenti navedeni u ovim Smjernicama podložni su nadzoru naručitelja i inspekciji nadležnih tijela.

## 8.2. Prije početka kliničke faze ispitivanja

U ovoj fazi planiranja treba prirediti sljedeće dokumente koji moraju biti pohranjeni prije službenog početka ispitivanja.

Naziv dokumenta	Svrha	Pohranjen kod Ispitivača/ustanove	Naručitelj a ispitivanja
8.2.1. UPUTE ZA ISPITIVAČA	Dokumentirati da su ispitivaču dostavljena relevantna aktualna znanstvena saznanja o ispitivanome proizvodu.	X	X
8.2.2. POTPISANI PLAN ISPITIVANJA I EVENTUALNE IZMJENE I DODACI TE PRIMJERAK TEST LISTE	Dokumentirati da su se ispitivač i naručitelj ispitivanja usuglasili oko Plana ispitivanja i eventualnih izmjena i dodataka Planu ispitivanja, kao i Test liste	X	X
8.2.3. OBAVIJESTI NAMIJENJENE ISPITANICIMA			
– OBRAZAC IZJAVE O PRISTANKU (uključujući sve odgovarajuće prijevode)	Dokumentirati pristanak ispitanika	X	X
– OSTALE PISMENE OBAVIJESTI	Dokumentirati da će	X	X

	ispitanik dobiti odgovarajuće pismene obavijesti na temelju kojih se može samostalno odlučiti na sudjelovanje u ispitivanju		
– OGLAS ZA UKLJUČIVANJE ISPITANIKA (ako je planirano oglašavanje)	Dokumentirati da je uključivanje ispitanika primjereno i bez prisile	X	
8.2.4. FINANCIJSKI ASPEKTI ISPITIVANJA	Dokumentirati financijski sporazum oko provedbe ispitivanja između ispitivača/ustanove i naručitelja ispitivanja	X	X
8.2.5. IZJAVA O OSIGURANJU (gdje je potrebna)	Dokumentirati da će biti osigurana odšteta ispitaniku za eventualne ozljede proizišle iz njegova sudjelovanja u ispitivanju.	X	X
8.2.6. POTPISANI SPORAZUMI IZMEĐU SUDIONIKA ISPITIVANJA, npr.:	Dokumentirati navedene sporazume		
– ispitivača/ustanove i naručitelja ispitivanja		X	X
– ispitivača/ustanove i ugovorne istraživačke organizacije		X (gdje je potrebno)	X
– naručitelja i ugovorne istraživačke organizacije			X
– ispitivača/ustanove i nadležnih tijela (gdje je to potrebno)		X	X
8.2.7. DATIRANO I DOKUMENTIRANO ODOBRENJE/POZITIVNO MIŠLJENJE POVJERENSTVA ZA LIJEKOVE ZDRAVSTVENE USTANOVE / NEZAVISNOG ETIČKOG POVJERENSTVA O SLJEDEĆEM:	Dokumentirati da je ispitivanje razmotrilo Povjerenstvo te dalo svoje odobrenje/pozitivno mišljenje. Identificirati broj verzije i datum dokumen(a)ta.	X	X
– Plana ispitivanja i njegovim izmjenama i dodacima			
– Test listi			
– Obrascu izjave o pristanku			
– ostalim pismenim obavijestima namijenjenim ispitanicima			
– oglasu za regrutiranje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)			

– naknadama za ispitanika (ako su određene):			
– ostalim odobrenim dokumentima			
8.2.8. SASTAV VIJEĆA ZA KLINIČKA ISPITIVANJA /NEZAVISNOG ETIČKOG POVJERENSTVA	Dokumentirati da je sastav povjerenstva sukladan dobroj kliničkoj praksi.	X	X (gdje je potrebno)
8.2.9. OVLAŠTENJE/ODOBRENJE/OBAVIJEST O PLANU ISPITIVANJA NADLEŽNOG TIJELA (gdje je potrebno)	Dokumentirati da je dobiveno ovlaštenje/odobrenje/obavijest od nadležnoga tijela prije početka ispitivanja, a u skladu s važećim zakonskim propisima.	X (gdje je potrebno)	X (gdje je potrebno)
8.2.10. ŽIVOTOPIS I/ILI DRUGI DOKUMENTI KOJI SVJEDOČE O KVALIFIKACIJAMA ISPITIVAČA I OSOBA KOJE PROVODE ISPITIVANJE	Dokumentirati kvalifikacije i prikladnost za provedbu ispitivanja i/ili zdravstvenoga motrenja ispitanika.	X	X
8.2.11. NORMALNE VRIJEDNOSTI/RASPONI VRIJEDNOSTI ZA LIJEČNIČKE/LABORATORIJSKE/TEHNIČKE POSTUPKE I/ILI TESTOVE PREDVIĐENE PLANOM ISPITIVANJA	Dokumentirati normalne vrijednosti i/ili raspone vrijednosti testova.	X	X
8.2.12. LIJEČNIČKI/LABORATORIJSKI/TEHNIČKI POSTUPCI/TESTOVI	Dokumentirati prikladnost odjela/laboratorija za provedbu predviđenih testova i potvrditi pouzdanost nalaza.	X (gdje je potrebno)	X
– potvrda ili			
– opunomoćenje ili			
– utvrđena kontrola kakvoće i/ili vanjska ocjena kakvoće			
– drugi oblici validacije (gdje je to potrebno)			
8.2.13. UZORAK OZNAKA NA SPREMNIKU ispitivanoga PROIZVODA	Dokumentirati poštivanje važećih propisa o označavanju i prikladnosti uputa za ispitanike.		X
8.2.14. UPUTE ZA RUKOVANJE ISPITIVANIM PROIZVODOM I MATERIJALIMA ZA ISPITIVANJE (ako nije uključeno u Plan ispitivanja ili Upute za ispitivača)	Dokumentirati upute potrebne za pravilno čuvanje, pakovanje, raspodjelu i uklanjanje ispitivanoga proizvoda i materijala za ispitivanje.	X	X

8.2.15. EVIDENCIJA OTPREME ISPITIVANOGA PROIZVODA I MATERIJALA ZA ISPITIVANJE	Dokumentirati datum slanja, broj serije i način otpreme ispitivanoga proizvoda i materijala za ispitivanje. Omogućava praćenje serije proizvoda, provjeru uvjeta otpreme i evidenciju ulaza i izlaza	X	X
8.2.16. POTVRDE O ANALIZI OTPREMLJENOG ISPITIVANOGA PROIZVODA	Dokumentirati identitet, čistoću i snagu ispitivanoga proizvoda.		X
8.2.17. POSTUPCI DEŠIFRIRANJA U SLIJEPIM ISPITIVANJIMA	Dokumentirati način identificiranja ispitivanoga proizvoda u hitnome slučaju, bez otkrivanja ispitaniku koji se lijek dalje primjenjuje.	X	X (po potrebi treća strana)
8.2.18. LISTA SLUČAJNOG ODABIRA	Dokumentirati metodu slučajnog odabira ispitanika.		X (po potrebi treća strana)
8.2.19. IZVJEŠTAJ O MOTRENJU PRIJE POČETKA ISPITIVANJA	Dokumentirati da je mjesto ispitivanja prikladno za njegovu provedbu (može biti objedinjeno s 8.2.20.).		X
8.2.20. IZVJEŠTAJ O MOTRENJU NA POČETKU ISPITIVANJA	Dokumentirati da su postupci koji se koriste u ispitivanju razmotreni s ispitivačem i njegovim osobljem (može biti objedinjeno s 8.2.19.).	X	X

### 8.3. Za vrijeme kliničke faze ispitivanja

Osim što treba pohraniti više navedene dokumente, njima valja pridodati sljedeće dokaze da su svi novi podaci dokumentirani čim budu dostupni.

Naziv dokumenta	Svrha	Pohranjen kod Ispitivača/ustanove	Naručitelja ispitivanja
8.3.1. DOPUNE UPUTAMA ZA ISPITIVAČA	Dokumentirati da je ispitivač pravodobno obaviješten o najnovijim podacima čim oni	X	V

	budu dostupni.		
8.3.2. SVE IZMJENE:	Dokumentirati izmjene navedenih dokumenata koje stupaju na snagu za vrijeme ispitivanja.	X	X
– izmjene i dodaci Planu ispitivanja i Test lista			
– obrasca izjave o pristanku			
– ostalih pismenih obavijesti namijenjenih ispitanicima			
– oglasa za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)			
8.3.3. DATIRANO I DOKUMENTIRANO ODOBRENJE/POZITIVNO MIŠLJENJE VIJEĆA ZA KLINIČKA ISPITIVANJA/ NEZAVISNOG ETIČKOG POVJERENSTVA O SLJEDEĆEM:	Dokumentirati da su izmjene i dodaci i/ili izmjene dane na uvid Povjerenstvu te da ih je ono odobrilo / dalo svoje pozitivno mišljenje. Identificirati broj verzije i datum dokumen(a)ta.	X	X
– izmjenama i dodacima Planu ispitivanja			
– izmjenama:			
– obrasca izjave o pristanku			
– ostalih pismenih obavijesti namijenjenih ispitanicima			
– oglasa za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)			
– ostalih odobrenih dokumenata			
– stalnom praćenju ispitivanja (gdje je potrebno)			
8.3.4. OVLAŠTENJE/ODOBRENJE/OBAVIJEST NADLEŽNOGA TIJELA, GDJE JE POTREBNO, ZA:	Dokumentirati sukladnost s važećim zakonskim propisima.	X (gdje je potrebno)	X
– izmjene i dodaci Planu ispitivanja i drugih dokumenata			
8.3.5. ŽIVOTOPISI NOVIH ISPITIVAČA I/ILI OSOBA KOJE PROVODE ISPITIVANJE	(vidi 8.2.10.)	X	X
8.3.6. DOPUNE NORMALNIH VRIJEDNOSTI/RASPONA VRIJEDNOSTI ZA LIJEČNIČKE/LABORATORIJSKE/TEHNIČKE POSTUPKE I/ILI TESTOVE PREDVIĐENE	Dokumentirati revidirane normalne vrijednosti i	X	X

PLANOM ISPITIVANJA	njihove raspone za vrijeme ispitivanja (vidi 8.2.11.).		
8.3.7. DOPUNE LIJEČNIČKIH/LABORATORIJSKIH/TEHNIČKIH POSTUPAKA/TESTOVA	Dokumentirati prikladnost testova za cijelog trajanja ispitivanja (vidi. 8.2.12.).	X (gdje je potrebno)	X
– potvrda ili			
– opunomoćenje ili			
– utvrđena kontrola kakvoće i/ili vanjska ocjena kakvoće ili			
– drugi oblik validacije (gdje je to potrebno)			
8.3.8. DOKUMENTACIJA OTPREME ISPITIVANOGA PROIZVODA I MATERIJALA ZA ISPITIVANJE	(vidi 8.2.15.)	X	X
8.3.9. POTVRDE O ANALIZI NOVIH SERIJA ISPITIVANOGA PROIZVODA	(vidi 8.2.16.)		X
8.3.10. IZVJEŠTAJI MOTRENJA NAKON POSJETE MJESTA PROVOĐENJA ISPITIVANJA	Dokumentirati nalaze motrenja za vrijeme posjete mjesta provođenja ispitivanja.		X
8.3.11. KOMUNIKACIJA IZVAN POSJETA MJESTA PROVOĐENJA ISPITIVANJA	Dokumentirati sporazume i važne rasprave vezane uz administraciju, kršenje odredba Plana ispitivanja, provedbu ispitivanja, izvještavanje o štetnim događajima.	X	X
– pisma/dopisi			
– bilješke sa sastanaka			
– bilješke telefonskih razgovora			
8.3.12. POTPISANE IZJAVE O PRISTANKU	Dokumentirati da je ispitanik dao svoj pristanak sukladno Dobroj kliničkoj praksi i Planu ispitivanja prije njegova	X	

	<p>sudjelovanja u ispitivanju. Uz to dokumentirati dopuštenje za izravan pristup podacima (vidi 8.2.3.).</p>		
8.3.13. IZVORNI DOKUMENTI	<p>Dokumentirati postojanje ispitanika i dokazati cjelovitost prikupljenih podataka iz ispitivanja. Obuhvatiti izvorne dokumente vezane uz ispitivanje, liječenje i povijest bolesti ispitanika.</p>	X	
8.3.14. ISPUNJENE, POTPISANE I DATIRANE TEST LISTE	<p>Dokumentirati da je ispitivač odnosno ovlašteno osoblje ispitivača potvrdilo zabilježena opažanja.</p>	X (kopija)	X (original)
8.3.15. DOKUMENTACIJA ISPRAVAKA TEST LISTA	<p>Dokumentirati sve izmjene/dopune odnosno ispravke test lista nakon unosa početnih podataka.</p>	X (kopija)	X (original)
8.3.16. OBAVIJEST O OZBILJNIM ŠTETNIM DOGAĐAJIMA I PRIPADAJUĆI IZVJEŠTAJI KOJE ISPITIVAČ DOSTAVLJA NARUČITELJU ISPITIVANJA	<p>Obavijest o ozbiljnim štetnim događajima i pripadajući izvještaji koje ispitivač dostavlja naručitelju ispitivanja sukladno odjeljku 4. 11. Smjernica.</p>	X	X
8.3.17. OBAVIJEST O NEOČEKIVANIM OZBILJNIM NUSPOJAVAMA I DRUGI PODACI O SIGURNOSTI LIJEKA KOJE NARUČITELJ ISPITIVANJA I/ILI ISPITIVAČ DOSTAVLJA NADLEŽNIM TIJELIMA	<p>Obavijest o neočekivanim ozbiljnim nuspojavama odnosno drugi podaci o sigurnosti lijeka koje</p>	X (gdje je potrebno)	X

	naručitelj ispitivanja i/ili ispitivač dostavlja nadležnim tijelima i Povjerenstvu u skladu s odjeljkom 5.17. i stavkom 4.11.1. odnosno stavicima 5.16.2. i 4.11.2. Smjernica.		
8.3.18. OBAVIJESTI O SIGURNOSTI KOJE NARUČITELJ ISPITIVANJA DOSTAVLJA ISPITIVAČU	Obavijesti o sigurnosti koje naručitelj ispitivanja dostavlja ispitivaču u skladu sa stavkom 5.16.2. Smjernica.	X	X
8.3.19. PRIVREMENI ILI GODIŠNJI IZVJEŠTAJI POVJERENSTVU I NADLEŽNIM TIJELIMA	Privremeni ili godišnji izvještaji Povjerenstvu u skladu s odjeljkom 4.10. i nadležnim tijelima u skladu sa stavkom 5.17.3. Smjernica.	X	X (gdje je potrebno)
8.3.20. EVIDENCIJA PROBIRA ISPITANIKA	Dokumentirati identitet ispitanika koji su sudjelovali u probiru za ispitivanje.	X	X (gdje je potrebno)
8.3.21. POPIS IDENTIFIKACIJSKIH OZNAKA ISPITANIKA	Dokumentirati da ispitivač/ustanova čuva povjerljivi popis imena svih ispitanika s pripadajućim oznakama koje su dobili po ulasku u ispitivanje. Omogućuje ispitivaču/ustanovi da utvrdi identitet svakog ispitanika.	X	
8.3.22. EVIDENCIJA ISPITANIKA UKLJUČENIH U ISPITIVANJE	Kronološki dokumentirati ulazak ispitanika u ispitivanje prema njihovoj oznaci.	X	
8.3.23. EVIDENCIJA ULAZA I IZLAZA	Dokumentirati da	X	X

ISPITIVANOGA PROIZVODA NA MJESTU ISPITIVANJA	se ispitivani proizvod koristi u skladu s Planom ispitivanja.		
8.3.24. POTPISNI LIST	Dokumentirati potpise i parafe svih osoba ovlaštenih da unose podatke i/ili ispravke u test liste.	X	X
8.3.25. EVIDENCIJA SAČUVANIH TJELESNIH TEKUĆINA/UZORAKA TKIVA	Dokumentirati mjesto i identifikacijske oznake sačuvanih uzoraka u slučaju da treba ponoviti testove.	X	X
8.4. Nakon završetka odnosno prestanka ispitivanja			
Nakon svršetka odnosno prestanka ispitivanja sve dokumente navedene u odjeljcima 8.2. i 8.3. valja pohraniti sa sljedećim dokumentima:			
8.4.1. EVIDENCIJA ULAZA I IZLAZA ISPITIVANOGA PROIZVODA NA MJESTU PROVEDBE ISPITIVANJA	Dokumentirati da se ispitivani proizvod koristio u skladu s Planom ispitivanja. Dokumentirati konačnu evidenciju ulaza i izlaza ispitivanoga proizvoda: koliko je dostavljeno na mjesto provođenja ispitivanja, koliko podijeljeno ispitanicima, koliko vraćeno od ispitanika, koliko vraćeno naručitelju ispitivanja.	X	X
8.4.2. DOKUMENTACIJA O UNIŠTENJU ISPITIVANOGA PROIZVODA	Dokumentirati uništenje neuporabljenih ispitivanih proizvoda na mjestu ispitivanja ili u organizaciji naručitelja ispitivanja.	X (ako je uništeno na mjestu provođenja ispitivanja)	X
8.4.3. POTPUNI POPIS IDENTIFIKACIJSKIH	Omogućiti	X	

OZNAKA ISPITANIKA	identifikaciju svih ispitanika koji su sudjelovali u ispitivanju za potrebe njihova praćenja. Popis valja čuvati u tajnosti u dogovorenom trajanju.		
8.4.4. POTVRDA O NADZORU (gdje je dostupna)	Dokumentirati da je obavljen nadzor.		X
8.4.5. KONAČNI IZVJEŠTAJ O MOTRENU KOD ZATVARANJA ISPITIVANJA	Dokumentirati da su sve djelatnosti za zatvaranje ispitivanja dovršene, a primjerci osnovnih dokumenata pohranjeni u odgovarajuće spise.		X
8.4.6. DOKUMENTACIJA O DODJELI TERAPIJE I DEŠIFRIRANJU	Vraća se naručitelju ispitivanja radi dokumentiranja eventualnih postupaka dešifriranja.		X
8.4.7. KONAČNI IZVJEŠTAJ KOJI ISPITIVAČ DOSTAVLJA POVJERENSTVU I/ILI NADLEŽNIM TIJELIMA	Dokumentirati dovršenje ispitivanja.	X	
8.4.8. IZVJEŠTAJ O KLINIČKOME ISPITIVANJU/STUDIJI	Dokumentirati rezultate ispitivanja i njihovo tumačenje.	X (gdje je potrebno)	X

## PRILOG II.

**Europska agencija za ocjenu medicinskih proizvoda**  
Ocjena lijekova za ljudsku uporabu

London, 27. srpnja 2000.  
CPMP/ICH/2711/99

ICH tema E 11

**KLINIČKA ISPITIVANJA MEDICINSKIH PROIZVODA \* U DJECE**

#### 4. korak ICH-ova postupka

### SMJERNICE ZA KLINIČKA ISPITIVANJA MEDICINSKIH PROIZVODA U DJECE(CPMP/ICH/2711/99)

Stupanje na snagu: siječanj 2001.

\*Sukladno Smjernici Europskog parlamenta i Vijeća 2001/83/EZ na kodeks Zajednice o medicinskim proizvodima za ljudsku uporabu (European Parliament and Council Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use), u prijevodu ove Smjernice navedeni pojam »medicinski proizvod« objedinjuje pojmove »lijek« (engl. drug) i «medicinski proizvod» u užem smislu (engl. medical device)

### KLINIČKA ISPITIVANJA MEDICINSKIH PROIZVODA U DJECE

#### 1. UVOD

##### 1.1. Ciljevi smjernice

Izbor medicinskih proizvoda registriranih za primjenu u djece zasada je ograničen. Cilj je ove smjernice potaknuti i olakšati pravodoban razvoj medicinskih proizvoda za djecu na međunarodnoj razini. Ova smjernica daje kratak pregled ključnih pitanja vezanih uz razvoj medicinskih proizvoda za djecu te različitih pristupa za postizanje sigurnih, uspješnih i etički opravdanih ispitivanja medicinskih proizvoda u djece.

##### 1.2. Polazište

ICH-ovi dokumenti važni za ispitivanja u djece obuhvaćaju:

E2: Upravljanje podacima o neškodljivosti

E3: Sastavljanje i sadržaj izvještaja o kliničkome ispitivanju

E4: Podaci o ovisnosti učinkovitosti o dozi pri registraciji medicinskog proizvoda

E5: Etnički čimbenici koji utječu na prihvaćanje kliničkih podataka iz drugih zemalja

E6: Dobra klinička praksa: objedinjene smjernice

E8: Opća razmatranja vezana uz klinička ispitivanja

E9: Statistička načela koja se primjenjuju u kliničkim ispitivanjima

E10: Izbor kontrolne skupine za kliničko ispitivanje

M3: Pretklinička ispitivanja neškodljivosti farmaceutskih proizvoda za provedbu kliničkih ispitivanja u ljudi

Q1: Testiranje stabilnosti

Q2: Validacija analitičkih postupaka

Q3: Testiranje nečistoće

##### 1.3. Opseg Smjernice

Ova smjernica obuhvaća sljedeća pitanja vezana uz klinička ispitivanja u djece: (1) razmatranja vezana uz uvođenje programa ispitivanja medicinskog proizvoda u djece; (2) planiranje početka ispitivanja u djece s obzirom na razvojnu fazu medicinskog proizvoda; (3) vrste ispitivanja (farmakokinetike, farmakodinamike / farmakodinamike, učinkovitosti, neškodljivosti); (4) dobne skupine i (5) etičku opravdanost kliničkih ispitivanja u djece. Namjera ovih smjernica nije dati detaljan pregled svih pitanja; ona su podrobnije razrađena u drugim ICH-ovim smjernicama i dokumentima regulacijskih tijela i pedijatrijskih udruženja pojedinih zemalja.

##### 1.4. Opća načela

Djeca smiju dobivati samo one medicinske proizvode koji su primjereno provjereni i ocijenjeni

prikladnima za primjenu u djece. Za sigurno i učinkovito liječenje djece potrebna su pravodobna saznanja o pravilnoj primjeni medicinskih proizvoda u djece različite dobi, a često je potreban i razvoj formulacija koje su prikladne za primjenu u djece. Napredak u kemiji formulacija te u izradi plana ispitivanja za djecu olakšat će razvoj medicinskih proizvoda za primjenu u djece. Općenito kada se radi o medicinskim proizvodima za bolesti ili tegobe odraslih za koje se očekuje da će biti primjenjivani i u djece, programi njihova razvoja trebaju obuhvatiti i dječju populaciju. Jedan od važnih ciljeva jesu saznanja o učincima medicinskih proizvoda u bolesne djece. Do toga cilja valja međutim doći ne dovodeći u pitanje dobrobit djeteta koje sudjeluje u kliničkome ispitivanju. Odgovornost za to dijele farmaceutske tvrtke, regulacijska tijela, zdravstveni radnici i društvo u cjelini.

## **2. SMJERNICA**

### **2.1. Pitanja koja valja razmotriti prilikom pokretanja razvoja medicinskog proizvoda za primjenu u djece**

Valja skupiti podatke o odgovarajućoj primjeni medicinskog proizvoda u djece, izuzev kada se radi o medicinskom proizvodu čija je primjena u djece neprimjerena. U odjeljku 2.3. raspravlja se o planiranju početka kliničkoga ispitivanja u odnosu na ispitivanje u odraslih bolesnika, a na što mogu utjecati potrebe javnoga zdravstva i zdravstvene skrbi pojedinih zemalja. Već u samom početku razvoja medicinskog proizvoda te povremeno i kasnije valja s regulacijskim tijelima jasno definirati kada su početak i pristup programa kliničkog ispitivanja opravdani. Program razvoja primjene medicinskog proizvoda u djece ne smije odgoditi dovršetak ispitivanja medicinskog proizvoda za primjenu u odraslih, a time i njegovu dostupnost odraslim bolesnicima.

Odluka o provedbi programa razvoja medicinskog proizvoda za primjenu u djece te narav programa ovise o mnogim čimbenicima, uključujući ove:

- prevalenciji tegobe koju valja liječiti u djece
- ozbiljnosti tegobe koju valja liječiti u djece
- postojanju/dostupnosti i prikladnosti drugih oblika liječenja tegobe, uključujući njihovu učinkovitost i nuspojave (što obuhvaća i sva specifična pedijatrijska razmatranja o neškodljivosti)
- da li je medicinski proizvod nov ili pripada skupini spojeva čija su svojstva poznata
- postoje li specifične pedijatrijske indikacije za primjenu medicinskog proizvoda
- potrebi definiranja specifičnih pedijatrijskih parametara
- raspon dobi djece u kojoj će se medicinski proizvod najvjerojatnije koristiti
- specifičnim pedijatrijskim (razvojnim) pitanjima o neškodljivosti primjene medicinskog proizvoda, uključujući sva pretklinička pitanja
- eventualnoj potrebi razvoja nove formulacije za djecu

Najvažnija među ovim čimbenicima jest prisutnost ozbiljne odnosno po život opasne bolesti kod koje primjena ispitivanog medicinskog proizvoda može značiti važan napredak u liječenju. U tim slučajevima potrebno je razmjerno hitno započeti ispitivanje primjene medicinskog proizvoda u djece.

Razmatranja podataka iz pretkliničkih ispitivanja neškodljivosti medicinskog proizvoda važnih za klinička ispitivanja u djece opisana su u ICH-ovom dokumentu M3, odjeljak 11. Valja primijetiti da su podaci o neškodljivosti medicinskog proizvoda koji su najznačajniji za djecu dobiveni iz ispitivanja izloženosti odraslih ljudi. Načelno bi trebalo napraviti ponovljena ispitivanja toksičnosti doze te ispitivanja reprodukcije toksičnosti i genotoksičnosti. Valja razmotriti i potrebu za pojedinačnim ispitivanjima razvojne toksikologije u mladih životinja prema pojedinačnim slučajevima.

## **2.2. Formulacije za djecu**

Formulacije za djecu su potrebne jer omogućuju točno doziranje i pridonose pridržavanju režimu liječenja u djece. U oralnoj primjeni, određena vrsta formulacija, okusi i boje mogu se pokazati prihvatljivijima u nekoj zemlji ili regiji u odnosu na drugu. Za djecu različite dobi mogu biti poželjne ili potrebne različite formulacije kao što su tekućine, suspenzije i tablete za žvakanje. Također mogu biti primjerenije različite koncentracije medicinskog proizvoda u ovim formulacijama. Valja razmotriti i razvoj drugih oblika primjene medicinskog proizvoda. Kod injekcija valja definirati odgovarajuće koncentracije medicinskog proizvoda koje omogućuju točnu i sigurnu primjenu doze. Kada se radi o medicinskim proizvodima u jednokratnim bočicama, valja razmotriti prikladno pakovanje tih jednokratnih doza.

Moguća je razlika u toksičnosti nekih pomoćnih tvari između djece različite dobi, kao i između djece i odraslih; npr. benzilni alkohol toksičan je u nedonoščadi.

Ovisno o aktivnome sastojku i pomoćnim tvarima, primjerena primjena medicinskog proizvoda u novorođenčadi može uvjetovati novu formulaciju odnosno odgovarajuće podatke o razrjeđivanju postojeće formulacije. Usklađivanje definicija prihvatljivih pomoćnih tvari u formulaciji i postupci njihove validacije na međunarodnoj razini omogućit će dostupnost odgovarajućih pedijatrijskih formulacija svugdje u svijetu.

## **2.3. Vremensko planiranje ispitivanja**

U kliničkoj fazi razvoja medicinskog proizvoda planiranje njegove primjene u djece ovisit će o samom medicinskom proizvodu, bolesti kojoj je namijenjen, neškodljivosti te o učinkovitosti i neškodljivosti drugih mogućih oblika liječenja. Budući da razvoj formulacija za djecu zna biti zahtjevan i dugotrajan, važno je ovakav razvoj formulacija planirati u ranoj fazi razvoja medicinskog proizvoda.

### *2.3.1. Medicinski proizvodi za bolesti kojima su ponajviše ili isključivo pogođena djeca*

U ovakvim će se slučajevima cjelokupni razvojni program provoditi u djece, izuzev kada se radi o ispitivanju neškodljivosti i podnošljivosti medicinskog proizvoda koji se obično provodi u odraslih. Kod nekih medicinskih proizvoda čak i u ovim ranim fazama ispitivanje ima smisla provoditi jedino u djece, npr. tamo gdje ispitivanja u odraslih ne bi pružili nikakva nova saznanja ili bi ih izložili nepotrebnom riziku. Jedan od primjera jest surfaktant za respiratorni distres sindrom u nedonoščadi te medicinski proizvodi za bolesti metabolizma ili urođene bolesti koje su jedinstvene za dječju populaciju.

### *2.3.2. Medicinski proizvodi za ozbiljne i po život opasne bolesti koje se javljaju i u odraslih i u djece, a za koje zasada nema drugih mogućnosti liječenja ili su one ograničene*

Prisutnost ozbiljne odnosno po život opasne bolesti kod koje primjena ispitivanog medicinskog proizvoda može značiti važan napredak u liječenju zahtijeva razmjerno hitan početak ispitivanja primjene medicinskog proizvoda u djece. U tom slučaju razvoj medicinskog proizvoda u djece valja započeti rano, odmah nakon početnoga uvida u neškodljivost medicinskog proizvoda i pokazatelje njegova mogućega korisnog djelovanja. Rezultati ispitivanja medicinskog proizvoda u djece trebaju biti uključeni u zahtjev za stavljanje medicinskog proizvoda u promet. Tamo gdje to nije moguće, valja podrobno objasniti izostanak ovih podataka.

### *2.3.3. Medicinski proizvodi za liječenje ostalih bolesti i zdravstvenih tegoba*

Premda će medicinski proizvod biti primjenjivan i u djece, u ovome slučaju ispitivanje može započeti u kasnijim fazama kliničkoga razvoja, a postoji li izvjesna zabrinutost zbog škodljivosti medicinskog proizvoda, čak i nakon što se skupi dovoljno iskustva s tržišnom primjenom u odraslih. Farmaceutske tvrtke moraju imati jasan plan i opravdan vremenski raspored ispitivanja medicinskog proizvoda u djece. Ispitivanje ovih medicinskih proizvoda u djece ne bi trebalo započeti prije ispitivanja 2. ili 3. faze. U vrijeme podnošenja zahtjeva za stavljanje u promet,

dostupni su mahom ograničeni podaci koji se odnose na djecu, a više se saznanja očekuje nakon puštanja medicinskog proizvoda u promet.

Naime, nakon ispitivanja 1. i 2. faze, prekida se ispitivanje nemaloga broja novih kemijskih spojeva u odraslih zbog njihove neučinkovitosti ili neprihvatljivih nuspojava. Stoga rano uključivanje u ispitivanje može djecu nepotrebno izložiti djelovanju spoja koji će se pokazati beskorisnim. Tamo gdje medicinski proizvod predstavlja važan napredak u liječenju djece, čak i ako se ne radi o ozbiljnoj bolesti, ispitivanja bi trebalo započeti u ranoj fazi razvoja medicinskog proizvoda, a zahtjev za puštanje a u promet treba obuhvatiti i podatke o njegovoj primjeni u djece.

Eventualni izostanak ovih podataka valja podrobno objasniti. Stoga je prije početka ispitivanja medicinskog proizvoda u djece važno dobro odmjeriti moguću korist, rizik liječenja i potrebu njegova uvođenja.

#### **2.4. Vrste ispitivanja**

Načela opisana u ICH-ovim dokumentima E4, E5, E6 i E10 vrijede i za ispitivanja u djece. Treba izdvojiti nekoliko problema specifičnih za djecu. Prilikom ispitivanja medicinskog proizvoda u djece u jednoj zemlji ili regiji, valja imati na umu unutrašnje (npr. farmakogenetičke) i vanjske čimbenike<sup>[1]</sup> (npr. prehranu) koji mogu utjecati na primjenu rezultata u drugoj zemlji ili regiji. Podaci o učinkovitosti medicinskog proizvoda za indikacije koje su ispitane i odobrene u odraslih mogu se za iste indikacije pokazati primjenjivima i u djece, ako su razvoj bolesti i vjerojatnost ishoda liječenja slični u ove dvije populacije. U tome slučaju ispitivanja farmakokinetike u svih dobnih skupina djece koja primaju medicinski proizvod te ispitivanja neškodljivosti mogu pružiti dovoljno podataka za primjenu putem pedijatrijskih doza koje će dovesti do razina medicinskog proizvoda u krvi sličnih onima zamijećenih u odrasloj populaciji. Pristupi li se ispitivanju na ovaj način, za planiranje ispitivanja u djece potrebno je imati podatke o farmakokinetici medicinskog proizvoda u odraslih.

Podaci o učinkovitosti medicinskog proizvoda u starije djece mogu se pokazati primjenjivima u mlađe djece za iste indikacije, ako su razvoj bolesti i vjerojatnost ishoda liječenja slični u ove dvije dobne skupine. U tome slučaju ispitivanja farmakokinetike u odgovarajućih dobnih skupina djece koje primaju medicinski proizvod te ispitivanja neškodljivosti mogu pružiti dovoljno podataka za primjenu medicinskog proizvoda u djece.

Pristup koji se zasniva na farmakokinetici vjerojatno neće biti dovoljan za medicinske proizvode za koje se zna ili očekuje da njihova razina u krvi ne odgovara njihovoj učinkovitosti odnosno za koje se pretpostavlja da je odnos doze i odgovora različit između odraslih i djece.

U tome se slučaju očekuje provedba ispitivanja kliničkoga i farmakološkoga učinka medicinskog proizvoda. Tamo gdje je za očekivati sličan tijek ili ishod bolesti između djece i odraslih, ali gdje nisu poznate odgovarajuće razine medicinskog proizvoda u krvi, radi potvrde njegove učinkovitosti i utvrđivanja doze i koncentracije moguće je izmjeriti farmakodinamiku medicinskog proizvoda s obzirom na njegovu kliničku učinkovitost. Ta ispitivanja jačaju povjerenje u pretpostavku da određena izloženost medicinskom proizvodu može u djece dovesti do željenog ishoda. Tako se ispitivanjem farmakokinetike i farmakodinamike, neškodljivosti i drugih važnih čimbenika može izbjeći kliničko ispitivanje učinkovitosti medicinskog proizvoda u djece.

Tamo gdje se farmakokinetika ne može primijeniti, kao kod medicinskih proizvoda za lokalnu primjenu, primjena rezultata jedne skupine bolesnika na drugu može se zasnivati na ispitivanjima koja obuhvaćaju farmakodinamičke parametre i/ili na drugim odgovarajućim ispitivanjima.

Moguća je i potreba za ispitivanjem podnošenja medicinskog proizvoda na mjestu primjene. Za procjenu neškodljivosti medicinskog proizvoda važno može biti i određivanje njegove razine u

krvi i sistemskih učinaka.

Radi li se o novim indikacijama za primjenu medicinskog proizvoda u djece, odnosno očekuje li se različiti tijek bolesti i ishod liječenja između odraslih i djece, potrebno je provesti klinička ispitivanja učinkovitosti medicinskog proizvoda u djece.

#### *2.4.1. Farmakokinetika*

Ispitivanja farmakokinetike uglavnom se provode radi provjere novo razvijene formulacije i utvrđivanja farmakokinetičkih parametara za različite dobne skupine koji podupiru preporučene doze.

Usporedbe relativne bioraspoloživosti između formulacija za djecu i oralnih formulacija za odrasle mahom valja provoditi u odraslih. U djece valja provoditi konačna ispitivanja farmakokinetike kojima je svrha utvrditi odgovarajuće doze za svaku pojedinu dobnu skupinu djece kojoj je medicinski proizvod namijenjen.

Načelno se ispitivanja farmakokinetike provode u bolesne djece. To može značiti veću heterogenost među ispitanicima nego li u zdravih volontera, ali dobiveni podaci bolje odražavaju kliničku primjenu.

Radi li se o medicinskim proizvodima koji iskazuju linearnu farmakokinetiku u odraslih, u ispitivanjima farmakokinetike u djece njihova jednokratna primjena može pružiti dovoljno saznanja za izbor doze.

Bude li potrebno, ovaj se izbor može potvrditi povremenim uzimanjem uzoraka u kliničkim ispitivanjima s višekratnim dozama. Bilo kakva nelinearnost u apsorpciji, raspodjeli i eliminaciji medicinskog proizvoda te bilo kakve razlike u vremenu djelovanja između jednokratne i višekratne doze u odraslih upućuje na potrebu ispitivanja medicinskog proizvoda u djece kada je postignuta njegova dinamička ravnoteža. Provedbu svih ovih postupaka olakšava uvid u farmakokinetičke parametre u odraslih. U planiranju ispitivanja u djece često se korisnim može pokazati poznavanje puteva eliminacije medicinskog proizvoda (putem bubrega i metabolizmom) te promjene ovih procesa ovisno o dobi.

Za većinu medicinskih proizvoda preporučene doze za djecu temelje se na miligramima po kilogramu tjelesne težine (mg/kg) i kreću se sve do najviše doze za odrasle. Premda prvi izbor može biti doziranje temeljeno na mg/m<sup>2</sup> površine tijela, klinička iskustva ukazuju na to da su česte pogreške u mjerenju visine ili dužine (posebno male djece i dojenčadi), kao i u izračunu površine tijela koji polazi od tih mjerenja. Neke medicinske proizvode je važno dozirati na osnovi tjelesne površine (npr. lijekove s uskim terapijskim indeksom kakvi su onkološki lijekovi), ali valja iskazati dodatan oprez kako bi izračun količine bio ispravan.

#### *Praktična razmatranja koja olakšavaju provedbu ispitivanja farmakokinetike*

Volumen krvi uzete od djece treba biti što manji. On se mora opravdati unutar protokola. Vijeće ustanove za klinička ispitivanja/Nezavisna etička povjerenstva (Povjerenstva) razmatraju i mogu odrediti najvišu količinu krvi (obično u mililitrima po kilogramu (mL/kg) odnosno u postotku od ukupnog volumena krvi) koja se može uzeti radi ispitivanja. Postoji nekoliko načina da se uzimanje krvi i broj uboda u venu svede na najmanju moguću mjeru.

- Primjenom osjetljivih testova za lijek i njegove metabolite kojima je potreban manji volumen krvi u uzorku
- Uključivanje laboratorija s iskustvom u obradi uzoraka malog volumena krvi za analizu farmakokinetike i neškodljivosti (krvne pretrage, klinička kemija)
- Zajedničkim prikupljanjem redovitih uzoraka krvi i za kliničku i za farmakokinetičku analizu kad god je to moguće
- Primjenom stalnog katetera i sl. radi smanjenje osjećaja neugode na minimum, o čemu se govori u odjeljku 2.6.5.

- Primjenom populacijske farmakokinetike i rijetkim uzorkovanjem koje se zasniva na postavkama optimalnoga uzorkovanja kako bi se broj uzoraka uzetih od svakog bolesnika sveo na minimum. Tehnike uzorkovanja obuhvaćaju:
- Rijetko uzorkovanje u kojemu svaki bolesnik u unaprijed utvrđenom vremenu sudjeluje s 2 do 4 pretrage u ukupnoj populaciji obuhvaćenoj “površinom ispod krivulje”.
- Analizu populacijske farmakokinetike i planiranjem najoptimalnijeg rasporeda uzorkovanja prema modelu za odrasle.

#### *2.4.2 Djelotvornost*

Načela planiranja ispitivanja, statističke obrade i izbora kontrolnih skupina koja su opisana u ICH-ovim dokumentima ICH E6, E9 i E10, mahom vrijede i za ispitivanja učinkovitosti medicinskog proizvoda u djece. Neke su pojedinosti međutim jedinstvene za pedijatrijska ispitivanja. U odjeljku 2.4. raspravlja se o primjenjivosti rezultata ispitivanja učinkovitosti u odraslih na djecu ili ispitivanja u starije djece na mlađu. Tamo gdje je su ispitivanja učinkovitosti nužna, valjalo bi razviti, ovjeriti i primijeniti različite parametre za pojedine dobne i razvojne skupine. Za subjektivne simptome kao što je bol potrebni su drugačiji mjerni instrumenti, primjereni svakoj dobnoj skupini bolesnika. U djece s kroničnim bolestima, odgovor na medicinski proizvod može biti neujednačen ne samo zbog trajanja bolesti i njezinih kroničnih učinaka, nego i zbog stupnja razvoja u kojemu se bolesnik nalazi. Mnoge su bolesti nedonoščadi i donošene novorođenčadi jedinstvene za te skupine ili su im manifestacije jedinstvene, što onemogućuje primjenu rezultata učinkovitosti medicinskog proizvoda na stariju djecu te zahtjeva nove metode ocjene ishoda liječenja.

#### *2.4.3. Neškodljivost medicinskog proizvoda*

Smjernice u ICH-ovim dokumentima E2 i E6 koje opisuju evidentiranje nuspojava vrijede i za ispitivanja u djece. Za evidentiranje nuspojava valja se osloniti na normalne laboratorijske vrijednosti i klinička mjerenja koja su prilagođena dobi djeteta. Nenamjerno izlaganje medicinskom proizvodu (slučajno progutani lijek i sl.) pruža priliku za dobivanjem dodatnih podataka o neškodljivosti i farmakokinetici medicinskog proizvoda i boljim uvidom u povezanost nuspojava s dozom.

Medicinski proizvodi mogu utjecati na tjelesni i mentalni razvoj, a djeca se međusobno mogu razlikovati u iskazivanju nuspojava. Budući da organizmi u razvoju mogu drugačije odgovoriti na liječenje od zrelih organizama, neke nuspojave i interakcije s drugim medicinskim proizvodima uočene u djece ne moraju se javljati i u odraslih. Usto, zbog dinamike rasta i razvoja neke se nuspojave ne moraju javiti akutno, već u kasnijem stupnju razvoja i sazrijevanja. Žele li se utvrditi eventualni učinci na sazrijevanje i razvoj skeleta, ponašanja, kognitivne funkcije, spolnih organa i imunološkog sustava, potrebni mogu biti dugoročna ispitivanja djece na kroničnom liječenju ili njihovo dugoročno praćenje nakon liječenja.

#### *2.4.4. Saznanja nakon stavljanja medicinskog proizvoda u promet*

Prilikom dobivanja odobrenja za stavljanje medicinskog proizvoda u promet saznanja su obično ograničena. Stoga je posebno važno pratiti djecu nakon puštanja medicinskog proizvoda u promet. Katkada je važno provesti dugoročno praćenje kako bi se utvrdili učinci određenih medicinskih proizvoda na rast i razvoj djece. Praćenje nakon stavljanja medicinskog proizvoda u promet i/ili u okviru dugoročnih ispitivanja može pružiti uvida u neškodljivost i/ili učinkovitost medicinskog proizvoda za pojedine skupine djece odnosno dodatna saznanja koja se tiču cjelokupne dječje populacije.

### **2.5. Podjela djece prema dobi**

Svaka podjela djece prema dobi je donekle proizvoljna, ali može biti polazište za razmišljanje o planu ispitivanja u djece. Za odlučivanje o tome kako raspodijeliti ispitivanja i podatke prema

dobi djeteta valja imati na umu razvojnu biologiju i farmakologiju. Stoga je potreban prilagodljiv pristup koji će osigurati prisutnost najnovijih saznanja iz dječje farmakologije u ispitivanjima. Izbor dobi za ispitivanje treba ovisiti o pojedinom medicinskom proizvodu i valja ga potkrijepiti dobrim razlozima.

Ako su putovi eliminacije medicinskog proizvoda i njihovo sazrijevanje (ontogeneza) poznati, podjela na dobne skupine za farmakokinetičku ocjenu može polaziti od “prekretnica” koje donose značajne promjene u eliminaciji.

Katkada je prikladnije skupiti podatke o djeci u širem dobnom rasponu te proučiti utjecaj dobi kao stalnog kovarijata. Različiti parametri učinkovitosti medicinskog proizvoda mogu se definirati za različite dobne skupine, a ta podjela ne mora odgovarati niže prikazanoj. Dijeljenje populacije u mnogo dobni skupina može nepotrebno povećati broj djece koja sudjeluju u ispitivanju. Radi li se o dugoročnijim ispitivanjima, djeca mogu prelaziti iz jedne dobne skupine u drugu, a plan ispitivanja i statistička obrada moraju predvidjeti promjene u broju bolesnika u određenoj dobnoj skupini.

Niže je ponuđena jedna od podjela u dobne skupine. Kroza sve je skupine međutim prisutno značajno preklapanje u razvoju (npr. fizičkom, kognitivnom, psihosocijalnom). Dob je definirana navršenim danima, mjesecima ili godinama.

- Novorođenčad rođena prije termina (nedonoščad)
- Novorođenčad rođena unutar termina (0 – 27 dana, donošena novorođenčad)
- Djeca u dobi od 28 dana do 23 mjeseca (dojenčad i mala djeca)
- Djeca u dobi od 2 do 11 godina
- Adolescenti (12 do 16-18 godina, ovisno o zemlji)

#### *2.5.1. Novorođenčad rođena prije termina (nedonoščad)*

Ispitivanje medicinskih proizvoda u nedonoščadi otvara posebna pitanja budući da su i patofiziologija i reakcija na liječenje jedinstveni za ovu skupinu. Složenost ispitivanja u nedonoščadi i s time povezana etička pitanja upućuju na potrebu pažljive izrade protokola u suradnji s neonatolozima i neonatalnim farmakolozima. Tek će u rijetkim slučajevima biti moguće na nedonoščad primijeniti rezultate učinkovitosti dobivene u odraslih, pa čak i starije djece.

Novorođenčad kao dobna skupina nije homogena. Velika je razlika između nedonoščeta teškog 500 g rođenog u 25. tjednu trudnoće i 1.500 g teškog nedonoščeta rođenog u 30. tjednu trudnoće. Također valja razlikovati jesu li djeca s niskom porođajnom težinom nezrela ili sa zastojem u rastu.

Za ove je bolesnika važno razmotriti sljedeće značajke: (1) gestacijsku i postnatalnu dob (prilagođenu dob); (2) nezrelost mehanizama eliminacije putem bubrega i jetre; (3) probleme s vezanjem bjelančevina i istisnućem (posebno bilirubina); (4) prodor lijeka u središnji živčani sustav (SŽS); (5) zdravstvena stanja jedinstvena za novorođenčad (npr. respiratorni stres sindrom, patent ductus arteriosus, primarnu plućnu hipertenziju);

(6) sklonosti svojstvene nedonoščadi (npr. sklonost nekrotizirajućem enterokolitisu, intraventrikularno krvarenje, retinopatija nedonoščadi); (7) brzo i neujednačeno sazrijevanje svih fizioloških i farmakoloških procesa, što uvjetuje mijenjanje režima doziranja pri dugoročnoj izloženosti lijeku te (8) apsorpciju medicinskog produkta i drugih kemijskih spojeva putem kože. Pitanja koja valja razmotriti u planiranju ispitivanja uključuju: (1) podjelu prema tjelesnoj težini i dobi (gestacijskoj i postnatalnoj); (2) mali volumen krvi (nedonošče teško 500 g ima tek 40 mL krvi); (3) mali broj takovih bolesnika u određenoj zdravstvenoj ustanovi i razlike u njihovoj obradi među ustanovama te (4) poteškoće u ocjeni ishoda liječenja.

#### *2.5.2. Novorođenčad rođena unutar termina (0-27 dana, donošena novorođenčad)*

Premda je novorođenčad rođena unutar termina zrelija u razvoju od nedonoščadi, i za njih vrijede mnoge više opisane fiziološke i farmakološke postavke. U njih se volumen raspodjele lijeka može razlikovati od onoga u starije djece zbog različitoga omjera tjelesne tekućine i masnoća te zbog visokog omjera površine kože i tjelesne težine. Krvno-moždana barijera još nije potpuno zrela, pa lijekovi i endogene tvari (npr. bilirubin) mogu prodrijeti u SŽS i djelovati toksično. Apsorpcija lijeka nakon oralne primjene manje je predvidljiva nego u starije djece. Mehanizmi eliminacije putem jetre i bubrega još nisu zreli i prolaze kroz brze promjene; stoga u prvim tjednima novorođenčeta života treba prilagođavati doze lijeka. Mnogo je primjera osjetljivosti novorođenčeta na toksičnost lijekova koja proizlazi iz ograničene eliminacije (npr. aplastična anemija uzrokovana kloramfenikolom, engl. chloramphenicol grey baby syndrome). S druge strane, novorođenčad rođena u terminu manje je osjetljiva na neke nuspojave (npr. na nefrotoksičnost aminoglikozida) od bolesnika starije dobi.

#### *2.5.3. Djeca u dobi od 28 dana do 23 mjeseca (dojenčad i mala djeca)*

U ovoj dobi SŽS sazrijeva brzo, razvija se imunološki sustav i cijelo tijelo raste. Apsorpcija nakon oralne primjene sada je pouzdanija. Nastavlja se i brzo sazrijevanje mehanizama eliminacije putem jetre i bubrega. Računavši u mg/kg, mnogi se lijekovi u djece stare 1-2 godine eliminiraju brže nego u odraslih.

Razvojni put sazrijevanja ovisi o specifičnim putovima eliminacije. Razlike u sazrijevanju među djecom često su zamjetne.

#### *2.5.4. Djeca u dobi od 2 do 11 godina*

Većina putova eliminacije (putem jetre i bubrega) sada je zrela, a eliminacija je često veća nego u odraslih. Promjene u eliminaciji lijeka mogu ovisiti o sazrijevanju specifičnih metaboličkih putova.

U protokolu valja navesti primjerene strategije s pomoću kojih se mogu utvrditi svi učinci medicinskog proizvoda na rast i razvoj djeteta. U ovoj dobi postoji nekoliko prekretnica u psihomotornom razvoju djeteta na koje mogu negativno utjecati lijekovi koji djeluju na SŽS. Polazak u školu i veće kognitivne i motoričke vještine mogu utjecati na djetetovu sposobnost da sudjeluje u nekim ispitivanjima učinkovitosti. Čimbenici korisni za mjerenje učinka medicinskog proizvoda u djece obuhvaćaju rast skeleta, povećanje tjelesne mase, prisutnost u školi i školski uspjeh.

Odabir ispitanika treba osigurati odgovarajuću reprezentativnost za cjelokupnu dobnu skupinu, budući da je važno prikupiti dovoljan broj mlađih ispitanika.

Rijetko je u ovoj dobnoj skupini potrebno dodatno dijeliti djecu prema godinama starosti, ali može se pokazati svrsishodnim dijeliti ih s obzirom na parametre farmakokinetike i/ili učinkovitosti.

Ulazak u pubertet vrlo je neujednačen među djecom i javlja se ranije u djevojčica, u kojih je normalan već od 9. godine starosti. Pubertet može utjecati na djelovanje enzima koji razgrađuju lijekove, pa su, računavši u mg/kg, katkada nužna drastična sniženja doza nekih lijekova (npr. teofilina). U nekim je slučajevima bolje posebno ispitati utjecaj puberteta na ponašanje medicinskog proizvoda time što će se usporediti djeca prije ulaska u pubertet i ona u pubertetu. U drugom je pak slučaju prikladnije pratiti stupnjeve pubertetskog razvoja prema Tanneru ili prikupiti biološke pokazatelje puberteta te proučiti eventualni utjecaj promjena u pubertetu.

#### *2.5.5. Adolescenti (12 do 16 – 18 godina, ovisno o zemlji)*

Ovo je doba spolnoga sazrijevanja, a medicinski proizvodi se mogu sukobiti s djelovanjem spolnih hormona te se ispriječiti razvoju.

U nekim je ispitivanjima uputno napraviti test na trudnoću i pratiti spolnu aktivnost i primjenu kontracepcije ispitanika.

Ovo je i razdoblje ubrzanog tjelesnog rasta i nastavka razvoja neurokognitivnih funkcija. Medicinski proizvodi i bolesti koji usporavaju ili ubrzavaju ulazak u pubertet mogu snažno utjecati na pubertetski rast, a time i na konačnu visinu bolesnika. Postupne promjene u kognitivnoj i emocionalnoj sferi mogu utjecati na ishod kliničkih ispitivanja.

Na mnoge bolesti također utječu hormonalne promjene vezane uz pubertet (npr. veća otpornost na inzulin kod dijabetesa melitusa, učestalo javljanje epileptičkih napada u razdoblju oko menarhe, promjene u učestalosti i intenzitetu napada migrene i astme). Hormonalne promjene isto tako mogu utjecati i na rezultate kliničkih ispitivanja.

Ušavši u ovu dobnu skupinu, adolescenti na sebe preuzimaju odgovornost za vlastito zdravlje i liječenje. Nepridržavanje režima liječenja ovdje je specifičan problem, posebno ako medicinski proizvodi (npr. steroidi) utječu na izgled. Veoma je važno provjeravati pridržavaju li se ispitanici režima liječenja u kliničkim ispitivanjima.

Posebnu pozornost valja obratiti i na povremeno uzimanje lijekova koji nisu propisani i droga te na uživanje alkohola i duhana.

Gornja granica ove dobne skupine razlikuje se od zemlje do zemlje. Starije adolescente može se uključiti u ispitivanja odraslih, premda može biti poteškoća s pridržavanjem režima liječenja. Zbog problema specifičnih za adolescentsko doba, svrsishodnim se može pokazati provođenje ispitivanja (bez obzira jesu li uključeni u protokol za odrasle ispitanike ili u zaseban protokol) u zdravstvenim ustanovama koje imaju znanja i iskustva sa skrbi ove populacije bolesnika.

## **2.6. Etička pitanja vezana uz ispitivanja u djece**

Djeca su ranjiva skupina ispitanika. Stoga je potrebno uvesti posebne mjere zaštite njihovih prava u kliničkim ispitivanjima i spriječiti njihovo izlaganje nepotrebnom riziku. Svrha je ovoga odjeljka pružiti etički okvir za provedbu ispitivanja u djece.

Da bi kliničko ispitivanje bilo korisno njegovim sudionicima i drugoj djeci, njegov plan mora biti takav da osigura kakvoću i jasnoću prikupljenih podataka. Usto se očekuje da će ispitanici imati koristi od kliničkoga ispitivanja, izuzev u posebnim okolnostima koje su opisane u ICH-ovu dokumentu E6, odjeljku 4.8.14.

### *2.6.1. Vijeće ustanove za klinička ispitivanja/Nezavisno etičko povjerenstvo (Povjerenstvo)*

Uloga i nadležnost Povjerenstva opisana u ICH-ovu dokumentu E6 ključni su u zaštiti ispitanika. Kod razmatranja protokola koji obuhvaćaju djecu, Povjerenstvo među svojim članstvom mora imati ili mora zatražiti stručno mišljenje osoba koje dobro poznaju etička, klinička i psihosocijalna pitanja vezana uz djecu.

### *2.6.2. Uključivanje ispitanika*

Ispitanike valja uključivati na način koji potpuno isključuje neprimjereno navođenje ispitanika odnosno njihovih roditelja/skrbnika na sudjelovanje u ispitivanju.

Naknade i životni troškovi mogu biti obuhvaćeni troškovima pedijatrijskoga kliničkog ispitivanja. Naknade bi trebale biti odobrene od strane Povjerenstva.

Kod provedbe ispitivanja u djece, dobro je obuhvatiti pojedince koji predstavljaju demografiju zemlje/regije i ispitanu bolest, osim tamo gdje postoje valjani razlozi za ograničeno sudjelovanje u ispitivanju.

### *2.6.3. Pristanak i suglasnost*

Djeca su u pravilu zakonski nesposobna dati svojevoljni pristanak na sudjelovanje u ispitivanju. Stoga njihovo sudjelovanje ovisi o odluci njihovih roditelja odnosno skrbnika da preuzmu odgovornost za njihovo sudjelovanje u kliničkome ispitivanju. Potpuno upoznavanje skrbnika s ispitivanjem i dobivanje njegova pristanka treba biti u skladu s lokalnim zakonima i propisima. Valja sve sudionike što bolje upoznati s ispitivanjem rabeći jezik i pojmove koji su njima razumljivi. Gdje je to izvedivo, sudionici trebaju izraziti suglasnost s uključivanjem u ispitivanje

(dob u kojoj se daje suglasnost treba odrediti Povjerenstvo odnosno treba biti u skladu s lokalnim zakonskim zahtjevima).

Sudionici koji su za to mentalno zreli, osobno trebaju potpisati i datirati bilo poseban obrazac o suglasnosti ili obrazac izjave o pristanku. Kako bilo, sudionici moraju biti upoznati sa svojim pravom na odbijanje sudjelovanja odnosno na povlačenje iz ispitivanja u bilo koje doba. Valja obratiti pozornost na znakove prekomjerne patnje u bolesnika koji nisu u stanju jasno izraziti svoju patnju. Premda treba poštovati ispitanikovu odluku da se povuče iz ispitivanja, u terapijskim ispitivanjima ozbiljnih i po život opasnih bolesti moguće su takve okolnosti koje, prema mišljenju ispitivača i roditelja/skrbnika, mogu ugroziti dobrobit djeteta u slučaju njegova povlačenja. U tim okolnostima, daljnji pristanak roditelja (skrbnika) dovoljan je da se nastavi djetetovo sudjelovanje u ispitivanju. Samostalni odnosno stariji maloljetnici (što je definirano lokalnim zakonima) mogu sami biti u stanju dati pristanak.

Podatke koji se mogu prikupiti u manje ranjivoj populaciji koja je dala pristanak na sudjelovanje, nije uputno prikupljati u ranjivijim populacijama odnosno od bolesnika koji nisu u stanju dati svojevolumni pristanak. Ispitivanja u hendikepirane ili institucionalizirane djece valja ograničiti na one bolesti i zdravstvena stanja koja su uglavnom ili isključivo povezana s tim populacijama, odnosno na okolnosti u kojima se očekuje da će njihova bolest ili zdravstveno stanje promijeniti ponašanje ili farmakodinamiku medicinskih proizvoda.

#### *2.6.4. Kako svesti rizik na najmanju moguću mjeru*

Kakva god bila važnost ispitivanja u dokazivanju ili opovrgavanju vrijednosti nekog liječenja, ono može dovesti do ozljeda u ispitanika čak i kada od ispitivanja cijela društvena zajednica ima koristi. Stoga valja poduzeti sve napore da se predvide i ograniče poznate opasnosti. Još prije početka kliničkoga ispitivanja, ispitivači moraju imati potpuni uvid u sve pretkliničke i kliničke podatke o toksičnosti medicinskog proizvoda. Da bi se rizik u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima sveo na minimum, potrebno je da osoblje koje ih provodi bude dobro obučeno i iskusno u ispitivanjima s djecom, što uključuje i prepoznavanje i obradu eventualnih nuspojava u djece.

Pri izradi plana ispitivanja valja učiniti sve da se na minimum svede broj sudionika i postupaka u duhu dobroga planiranja ispitivanja

Valja osmisliti mehanizme za brzo okončanje ispitivanja zamijete li se neočekivane opasnosti.

#### *2.6.5. Kako što više ublažiti patnju*

Učestali invazivni postupci mogu boljeti i plašiti dijete.

Neugodan se osjećaj može svesti na najmanju moguću mjeru ako ispitivanje planiraju i provode ispitivači koji su iskusni u liječenju djece.

Protokoli i postupci ispitivanja moraju biti posebno osmišljeni za dječju populaciju (a ne samo prilagođeni iz protokola za odrasle) te ih treba odobriti Povjerenstvo, kako je opisano u odjeljku 2.6.1.

Niže su navedene neke praktične pretpostavke koje mogu pridonijeti pozitivnome iskustvu ispitanika u kliničkom ispitivanju i što manjem osjećaju neugode i patnje:

- Osoblje sa znanjem i iskustvom u radu s djecom i prilagođavanju njihovoj dobi, uključujući iskustvo u izvođenju pedijatrijskih postupaka
- Fizički prostor s namještajem, igračke, dnevne aktivnosti i hrana prilagođeni dobi djece
- Provedba ispitivanja u poznatome okruženju kao što je bolnica ili klinika u kojoj ispitanici i inače primaju liječničku skrb
- Načine za smanjenje neugode povezane s izvođenjem postupaka kao što su:
- lokalna anestezija prije uvođenja intravenskoga katetera
- primjena stalnih katetera umjesto učestalih uboda u venu radi uzimanja uzoraka krvi

- istodobno prikupljanje uzoraka krvi za potrebe definirane protokolom kada se provodi rutinsko kliničko uzorkovanje

Povjerenstvo treba razmotriti koliko je uboda u venu prihvatljivo radi dobivanja uzoraka krvi predviđenih protokolom te se pobrinuti za jasno razumijevanje postupaka u slučaju da stalni kateter s vremenom postane neupotrebljiv. Mora se poštivati ispitaničovo pravo da odbije dalje sudjelovati u postupcima ispitivanja, izuzev u slučaju opisanom u odjeljku 2.6.3.

<sup>1[1]</sup> U ICH-ovim smjernicama E5 posvećenim Etničkim čimbenicima koji utječu na prihvaćanje kliničkih podataka iz drugih zemalja, čimbenici koji mogu utjecati na različiti odgovor na lijek u različitim populacijama podijeljeni su na unutrašnje odnosno vanjske etničke čimbenike. Ovdje se te kategorije nazivaju samo unutrašnjim odnosno vanjskim čimbenicima.

### PRILOG III.

#### OBRAZAC ZA PRIBAVLJANJA ODOBRENJA MINISTRA NADLEŽNOG ZA ZDRAVSTVO ZA PROVOĐENJE KLINIČKOG ISPITIVANJA LIJEKA I MEDICINSKOGA PROIZVODA

1. EUDRACT broj kliničkoga ispitivanja:
2. Identifikacijska oznaka ispitivanja nadležnoga etičkog povjerenstva:
3. Naslov ispitivanja:
4. Sažetak ispitivanja (opravdanje i značaj)
5. Rezultati predkliničkih ispitivanja (ili razlozi zašto ista nisu rađena)
6. Primarna hipoteza ispitivanja (i sekundarna, ako je značajna):
7. Etička razmatranja ispitivanja (identificirati i navesti bilo koji mogući problem, prikazati mogući dobitak znanja koji se može ostvariti kliničkim ispitivanjem i njegovu važnost, procijeniti potencijalni rizik ozljeda ili drugih opasnosti za sudionike, izložiti evaluaciju odnosa rizik-korist):
8. Ako je planirano navesti razloge za uključivanje osoba iz posebno ugroženih skupina kao što su maloljetne osobe, osobe koje nisu pri svijesti, osobe koje nisu sposobne za rasuđivanje, osobe s invaliditetom:
9. Opis postupka regrutiranja ispitanika (svi materijali koji će se koristiti trebaju biti priloženi):
10. Postupci davanja informacija i dobivanja pristanka od potencijalnih ispitanika (roditelja ili zakonom prihvatljivih zastupnika – ako su uključeni):
11. Postupci u ispitivanju, navesti bilo koja potrebna odstupanja od uobičajene prakse.

12. Procjena rizika, predvidljivi rizici liječenja i postupci koji će se koristiti (uključujući eventualnu bol, nelagodu, povredu integriteta i načini izbjegavanja i/ili zbrinjavanja nepredvidivih/neželjenih događaja)
13. Prethodna iskustva u provođenju sličnih postupaka u pravnoj osobi (ili osobama) gdje će se provoditi kliničko ispitivanje:
14. Predviđene koristi za ispitanika:
15. Opisati odnos između ispitanika i istraživača (npr. Bolesnik – liječnik, student-nastavnik, i sl.)
16. Postupci u cilju provjere da li potencijalni ispitanik sudjeluje istovremeno u nekom drugom kliničkom ispitivanju ili da li je prošlo dovoljno vremena nakon prethodnog sudjelovanja u kliničkom ispitivanju (posebno važno kada se radi o uključivanju zdravih ispitanika u klinička ispitivanja):
17. Postupci koji se koriste radi osiguranja zaštite privatnosti zabilježenih podataka, izvornih dokumenata ili uzoraka:
18. Plan liječenja ili njege nakon što završi sudjelovanje u kliničkom ispitivanju (tko će biti odgovoran i gdje će se provoditi):
19. Statistička razmatranja i razlozi za uključivanjem navedenog broja ispitanika u kliničko ispitivanje.
20. Iznos i postupak povrat sredstava ispitanicima (iznos i opis troškova plaćenih tijekom ispitivanja npr. troškovi putovanja, povrat izgubljene zarade, naknada za bol i nelagoda, itd.):
21. Pravila za prekid (ili prijevremeni završetak) kliničkoga ispitivanja u pravnoj osobi (ili osobama) gdje će se provoditi kliničko ispitivanje:
22. Ugovor o pristupu podacima od strane ispitivača, principi objavljivanja rezultata i sl. (ukoliko nije određeno u planom kliničkoga ispitivanja):
23. Izvori financiranja (ukoliko nisu navedeni u planu kliničkoga ispitivanja) te informacije o financijskim ili drugim interesima ispitivača.
24. Motritelj kliničkoga ispitivanja:
25. Naručitelj kliničkoga ispitivanja:
26. Podnositelj zahtjeva (Ime, prezime ovlaštene osobe, adresa):
27. Datum:
28. Potpis: