

На основу члана 78. став 3. и члана 199. став 3. Закона о лековима и медицинским средствима („Службени гласник РС”, број 30/10)

Министар здравља доноси

## **ПРАВИЛНИК**

**о садржају захтева, односно документације за одобрење клиничког испитивања лека и медицинског средства, као и начин спровођења клиничког испитивања лека и медицинског средства**

"Службени гласник РС", бр. 64 од 31. августа 2011, 91 од 18. октобра 2013, 60 од 30. јуна 2016, 9 од 2. фебруара 2018.

### **I. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ**

#### **1. Садржина правилника**

##### **Члан 1.**

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

#### **2. Изрази употребљени у овом правилнику**

##### **Члан 2.**

Изрази употребљени у овом правилнику имају, у смислу овог правилника, следеће значење:

- 1) Клиничко испитивање лека је испитивање које се врши на људима да би се утврдила или потврдила клиничка, фармаколошка и фармакодинамска дејства лека, утврдила свака нежељена реакција на испитивани лек, да би се испитала његова ресорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање лека и утврдила његова безбедност, односно ефикасност. Клиничко испитивање лека обухвата и постмаркетиншко интервенцијско клиничко испитивање лека, као и постмаркетиншко неинтервенцијско клиничко испитивање лека;
- 2) Клиничко испитивање медицинског средства је поступак којим се утврђује или потврђује да су безбедност и ефикасност медицинског средства у складу са декларисаном применом коју је одредио произвођач.
- 3) Постмаркетиншко интервенцијско клиничко испитивање лека је испитивање у коме се лек примењује у складу са условима наведеним у дозволи за стављање лека у промет (условима наведеним у сажетку карактеристика лека), а које захтева додатне дијагностичке процедуре, као и процедуре праћења које су утврђене Протоколом о клиничком испитивању лека;
- 4) Студије биоеквиваленције ин виво су клиничке студије на испитаницима (здравим добровољцима или болесницима) којима је циљ упоређивање брзине и степена ресорпције из фармацеутских облика лекова који испољавају системско дејство и у којима се налазе еквимоларне количине активне супстанце;
- 5) Постмаркетиншко неинтервенцијско клиничко испитивање лека (фармакоепидемиолошко испитивање) је испитивање у коме се лек примењује у складу са условима наведеним у дозволи за стављање лека у промет код кога избор пацијента није унапред одређен Протоколом клиничког испитивања већ спада у текућу праксу устаљеног начина лечења, с тим да је прописивање лека јасно одвојено од одлуке да се пацијент укључи у испитивање. Додатне дијагностичке процедуре или процедуре праћења не примењују се, а добијени резултати анализирају се епидемиолошким методама;
- 6) Лек који се клинички испитује је фармацеутски облик активне супстанце која се испитује или је плацебо с којим се испитивана супстанца пореди, као и лек који има дозволу за стављање у промет када му је измењен облик или паковање, односно када се користи

другачије него што је дозволом за стављање лека у промет одобрен начин коришћења, када се лек испитује за примену у новој индикацији или када се лек користи за добијање нових информација о његовој одобреној употреби;

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

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

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

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

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

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

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

14) Етички одбор је стручни орган који се образује у здравственој установи у складу са законом којим се уређује здравствена заштита;

15) Одлука етичког одбора је одлука коју доноси етички одбор о томе да се клиничко испитивање лека може спровести на месту испитивања, у ограничењима која је утврдио етички одбор и Смернице Добре клиничке праксе, у складу са законом и овим правилником;

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

17) Спонзор клиничког испитивања лека је физичко или правно лице које преузима одговорност за започињање, спровођење, односно финансирање клиничког испитивања;

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

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

20) Компаративни лек је испитивани лек или лек са тржишта који представља активну контролу или плацебо с којим се упоређује лек који се клинички испитује;

21) Контрола спровођења клиничког испитивања је поступак којим Агенција контролише да ли одређено клиничко испитивање тече у складу с Протоколом, односно Смерницама Добре клиничке праксе, на месту извођења клиничког испитивања лека, на локацији спонзора, код

другог правног или физичког лица на које је предлагач уговором пренео овлашћења или део овлашћења у клиничком испитивању лека, или по потреби на другим релевантним местима;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

32) Мултицентрично клиничко испитивање је клиничко испитивање лека које се изводи према јединственом Протоколу на више места испитивања и спроводи га више истраживача, без обзира на то да ли су места клиничког испитивања у једној земљи или у више земаља;

33) Уговорна истраживачка организација је правно лице коме је спонзор клиничког испитивања лека **писменим путем** пренео део обавеза или све своје обавезе у вези с клиничким испитивањем лека и одговорно је за послове спонзора у поступцима одобравања и спровођења клиничког испитивања лека на територији Републике Србије;

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

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

36) Некомерцијална клиничка испитивања лека (академска клиничка испитивања лека) спровode научноистраживачке установе и у њима не учествује фармацеутска индустрија. Ова испитивања се врше са леком који има дозволу за лек;

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

\*Службени гласник РС, број 9/2018

## II. КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ ЛЕКА

### Члан 3.

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

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

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

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

### **1. Захтев за одобрење клиничког испитивања лека**

#### Члан 4.

Захтев за одобрење клиничког испитивања лека подноси се Агенцији на обрасцу захтева за одобрење клиничког испитивања.

Захтев из става 1. овог члана дат је на Обрасцу 1 који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

Подносилац захтева за одобрење клиничког испитивања лека и медицинског средства је спонзор клиничког испитивања (у даљем тексту: спонзор) са седиштем у Републици Србији, односно уговорна истраживачка организација којој је спонзор пренео овлашћење за те послове.

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

\*Службени гласник РС, број 9/2018

#### Члан 5.

**Спонзор пре почетка клиничког испитивања лека подноси Агенцији захтев за одобрење клиничког испитивања лека са документацијом за одобрење клиничког испитивања (у даљем тексту: захтев са документацијом).**

**Захтев са документацијом може да се поднесе Агенцији и етичком одбору здравствене установе у којој се спроводи клиничко испитивање, односно етичким одборима ако се ради о мултицентричном клиничком испитивању лека у електронској форми у складу са законом.**

**У случају из става 2. овог члана захтев са документацијом подноси се истовремено Агенцији и етичком одбору здравствене установе у којој се спроводи клиничко испитивање, односно етичким одборима ако се ради о мултицентричном клиничком испитивању лека преко портала е-управе у складу са законом.**

**Одредбе ст. 1. и 2. овог члана примењују се и на измене, односно допуне клиничког испитивања лека.**

\*Службени гласник РС, број 9/2018

### 3. Документација за одобрење клиничког испитивања

#### Члан 6.

Документација за одобрење клиничког испитивања лека садржи:

- 1) пропратно писмо спонзора;
- 2) Протокол;
- 3) сажетак Протокола на српском језику;
- 4) сазнања о нежељеним реакцијама на лек, ако нису у саставу Брошуре за истраживача;
- 5) брошуру за истраживача, осим за клиничко испитивање биорасположивости, односно биоеквиваленце лека;
- 6) досије о испитиваном леку (IMPD), односно документацију из досијеа о испитиваном леку у другом формату ако спонзор нема тражену документацију припремљену у IMPD формату;
- 7) сажетак карактеристика лека који има дозволу за лек;
- 8) узорак, **односно нацрт** тест листе (CRF);
- 9) одлуку етичког одбора здравствене установе у којој треба да се спроводи клиничко испитивање, односно етичких одбора ако се ради о мултицентричном клиничком испитивању лека, **осим у случају из члана 5. ст. 2. и 3. овог правилника;**
- 10) доказ да компаративни лек има дозволу за лек у Републици Србији, земљама Европске уније или земљама које имају исте или сличне захтеве за стављање лека у промет, а који се обележава у складу са Анексом 13. смерница Добре произвођачке праксе;**
- 11) документацију о леку који се испитује, сертификат Добре произвођачке праксе (GMP сертификат) земље Европске уније или друге земље која има исте или сличне захтеве у погледу Добре произвођачке праксе, односно сертификат о примени Добре произвођачке праксе који је издало надлежно министарство у складу са законом, односно извештај инспекције за лекове надлежног министарства о испуњености услова за производњу лекова за клиничко испитивање, који није старији од шест месеци, **ако је место производње испитиваног лека на територији земаља чланица Европске економске зоне (ЕЕА) прихвата се Сертификат добре произвођачке праксе доступан на интернет страници базе података Европске уније – EUDRA GMP**, сертификат анализе, обележавање лека на српском језику и оригиналном језику ;  
*11а) брисана је (види члан 3. Правилника - 9/2018-37)*
- 12) сертификат којим се потврђује да материјал животињског или хуманог порекла који се користи у производњи лека не представља ризик за трансмисиону спонгиформну енцефалопатију – TSE сертификат, уколико је потребан;
- 13) додатни захтеви за лекове са специфичним карактеристикама (генетски модификовани организми, радиофармацеутици);
- 14) сертификат Добре произвођачке праксе за место производње активне биолошке супстанце земље Европске уније или друге земље која има исте захтеве у погледу Добре произвођачке праксе, односно изјаву квалификованог лица за пуштање серије лека за клиничко испитивање којом потврђује да је активна биолошка супстанца произведена у складу са Добром произвођачком праксом за активне супстанце, односно извештај инспекције надлежног министарства о усаглашености производње активне биолошке супстанце са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце, који није старији од шест месеци,
- 15) писмену изјаву главног истраживача да је упознат са особинама лека у клиничком испитивању и са циљем клиничког испитивања, као и да ће испитивање вршити у складу са важећим прописима и начелима Добре клиничке праксе;
- 16) доказ да увозник лека за клиничко испитивање има дозволу за промет лекова на велико коју је издало надлежно министарство;
- 17) кратку биографију и референце главног истраживача;

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

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

20) **овлашћење о преносу дела обавеза или свих обавеза у вези са клиничким испитивањем** на уговорну истраживачку организацију;

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

22) списак држава у којима је лек добио дозволу за лек;

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

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

25) додатне информације које се односе на заштиту здравља испитаника, на захтев Агенције;

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

**У случају из члана 5. ст. 2. и 3. овог правилника, Агенција разматра захтев са документацијом као формално комплетан и након суштинске процене припрема одлуку о захтеву, која се доноси и доставља подносиоцу захтева након достављања одлуке етичког одбора здравствене установе у којој треба да се спроводи клиничко испитивање, односно појединог етичког одбора ако се ради о мултицентричном клиничком испитивању лека за ту здравствену установу.**

**Саветодавно тело Агенције заседа најмање једном месечно, и то сваке прве недеље у месецу за лекове, а за медицинска средства по потреби, и не разматра одлуку етичког одбора здравствене установе у којој треба да се спроводи клиничко испитивање, односно етичких одбора ако се ради о мултицентричном клиничком испитивању лека.**

**Датум одржавања и дневни ред седнице саветодавног тела Агенције објављују се на интернет страници Агенције најкасније седам дана пре дана одржавања уз могућност измене дневног реда у односу на достављену документацију.**

\*Службени гласник РС, број 9/2018

#### **4. Начин подношења документације за одобрење клиничког испитивања**

##### Члан 7.

Документација за одобрење клиничког испитивања из члана 6. овог правилника подноси се Агенцији на језику и писму, који су у службеној употреби у Републици Србији.

*Брисан је ранији став 2. (види члан 4. Правилника - 9/2018-37)*

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

Документација за одобрење клиничког испитивања из члана 6. став 1. тач. **2), 4), 5), 6), 7), 8), 11), 12), 13) и 14)** може се поднети и на енглеском језику.

\*Службени гласник РС, број 91/2013

\*\*Службени гласник РС, број 9/2018

#### **5. Садржај пропратног писма**

##### Члан 8.

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

- 1) лого, назив и адресу спонзора;
  - 2) предмет или кратак садржај захтева за одобрење клиничког испитивања;
  - 3) назив клиничког испитивања;
  - 4) назив лека који се клинички испитује;
  - 5) фармацеутски облик и јачину лека;
  - 6) име произвођача;
  - 7) списак документације;
  - 8) датум и потпис, **односно електронску идентификацију, у складу са законом** лица одговорног за клиничко испитивање лека.
- \*Службени гласник РС, број 9/2018

## **6. Садржај Протокола клиничког испитивања**

### Члан 9.

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

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

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

## **7. Брошура за истраживача**

### Члан 10.

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

- 1) насловну страну;
- 2) изјаву о тајности података;
- 3) садржај;

- 4) сажетак;
- 5) увод;
- 6) физичка, хемијска и фармацеутска својства фармацеутског облика лека;
- 7) податке о претклиничком испитивању лека;
- 8) податке о деловању испитиваног лека на човека;
- 9) закључак.

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

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

*Брисан је ранији став 4. (види члан 3. Правилника - 91/2013-46)*

## **8. Пријава постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека**

### Члан 11.

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

Пријава из става 1. овог члана садржи:

- 1) пропратно писмо спонзора из члана 6. став 1. тачка 1) овог правилника;
- 2) испуњен Образац 1 из члана 4. став 2. овог правилника захтева који се односи на пријаву клиничког испитивања;
- 3) мишљење етичког одбора здравствене установе у којој треба да се спроводи клиничко испитивање, односно етичких одбора ако се ради о мултицентричном клиничком испитивању лека, **осим у случају из члана 5. ст. 2. и 3. овог правилника;**
- 4) доказ да су плаћене прописане тарифе.

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

\*Службени гласник РС, број 9/2018

## **9. Пријава измене и допуне постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања**

### Члан 12.

Ако спонзор поднесе пријаву за нова места постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања, Агенција издаје потврду о измени или допуни пријаве постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања.

## **10. Измене и допуне спровођења клиничког испитивања лека**

### Члан 13.

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

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

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

## **11. Суштинске измене и допуне**

### Члан 14.

Суштинске измене и допуне односе се и на:

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

#### *а) Суштинске измене и допуне Протокола*

### Члан 15.

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

#### *б) Суштинске измене и допуне организације спровођења клиничког испитивања*

### Члан 16.

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

#### *в) Суштинске измене и допуне података о квалитету испитиваног лека*

### Члан 17.

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

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

- 1) се одобрени рок употребе не продужава двоструко, а не више од 12 месеци;**

**2) је продужење рока оправдано студијом стабилности и у складу са одобреним протоколом студије стабилности;**

**3) нема значајних трендова или резултата изван граница спецификације откривених у току испитивања стабилности;**

**4) нема утицаја на квалитет и безбедност испитиваног лека.**

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

\*Службени гласник РС, број 91/2013

*г) Суштинске измене и допуне претклиничких фармаколошко - токсиколошких података*

Члан 18.

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

*д) Суштинске измене и допуне клиничких података*

Члан 19.

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

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

\*Службени гласник РС, број 91/2013

## **12. Садржај захтева за одобрење суштинских измена и допуна**

Члан 20.

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

1) пропратно писмо спонзора;

2) испуњен образац за суштинске измене и допуне;

3) документацију која се односи на суштинске измене и допуне, **као и назначене измене у односу на претходно одобрену верзију документа;**

4) одлуку етичког одбора здравствене установе у којој треба да се спроводи клиничко испитивање, односно етичких одбора ако се ради о мултицентричном клиничком испитивању лека, **осим у случају из члана 5. ст. 2. и 3. овог правилника;**

5) доказ да су плаћене прописане тарифе.

Захтев за одобрење суштинских измена и допуна дат је на Обрасцу 3 који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

\*Службени гласник РС, број 9/2018

*а) Садржај пропратног писма*

Члан 21.

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

- 1) лого, назив и адресу спонзора;
- 2) кратко обавештење о суштинским изменама и допунама;
- 3) назив клиничког испитивања лека;
- 4) назив лека који се клинички испитује;
- 5) фармацеутски облик, јачину и паковање лека;
- 6) име произвођача лека;
- 7) списак документације;
- 8) датум и потпис лица одговорног за клиничко испитивање лека.

### **13. Одлука етичког одбора када се суштинска измена и допуна односи на квалитет испитиваног лека**

Члан 22.

Одлука етичког одбора или етичких одбора из члана 20. став 1. тачка 4) овог правилника није потребна ако се суштинске измене и допуне односе на квалитет испитиваног лека, односно на промену носиоца дозволе за спровођење клиничког испитивања лека.

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

Члан 23.

Ако се суштинска измена и допуна односи на ново место клиничког испитивања, односно на измену главног истраживача, спонзор, поред документације из члана 20. став 1. овог правилника, доставља и: полису осигурања, биографију главног истраживача, сагласност здравствене установе – новог места клиничког испитивања, изјаву главног истраживача да је упознат са особинама лека у клиничком испитивању и са циљем клиничког испитивања, као и да ће испитивање вршити у складу са важећим прописима и начелима Добре клиничке праксе.

### **15. Сходна примена одредаба овог правилника**

Члан 24.

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

### **16. Обавезе у спровођењу клиничког испитивања лека**

Члан 25.

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

### **17. Спонзор**

Члан 26.

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

- 1) припрема документацију која је потребна за добијање дозволе за клиничко испитивање лека или медицинског средства, односно припрема документацију за пријављивање постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека, као и документацију која се прилаже уз захтев за одобрење суштинске измене и допуне;
- 2) одређује главног истраживача који потписује изјаву да се слаже са предложеним Протоколом и са главним истраживачем потписује уговор за обављање послова клиничког испитивања лека, у складу са законом и овим правилником;
- 3) одређује место клиничког испитивања лека у којем ће се спроводити клиничко испитивање лека на основу уговора са здравственом установом о употреби простора, опреме и кадра за спровођење клиничког испитивања лека;
- 4) пре почетка клиничког испитивања лека осигурава лица која се подвргавају клиничком испитивању, у складу са законом, за случај настанка штете по здравље испитаника, а која је изазвана клиничким испитивањем лека;
- 5) обезбеђује довољно претклиничких и клиничких података о леку који се испитује, које у одговарајућем облику ставља на располагање главном истраживачу;
- 6) обавештава главног истраживача, Агенцију и етички одбор здравствене установе о свим новим значајним подацима који се односе на лек који се клинички испитује;
- 7) обезбеђује ажурирање Брошуре за истраживача најмање једанпут годишње;
- 8) обезбеђује податке о квалитету лека који се клинички испитује, као и податке о раније спровођеном претклиничком и клиничком испитивању тог лека и доставља лек главном истраживачу пошто добије дозволу за клиничко испитивање;
- 9) чува записе који документују превоз, пријем, издавање, враћање и уништавање испитиваног лека;
- 10) обезбеђује систем за преузимање испитиваног лека и документује преузимање (нпр. за повраћај лека с грешком, преузимање лека пошто се заврши клиничко испитивање, преузимање лека после истека његовог рока трајања);
- 11) обезбеђује систем за повлачење неискоришћеног испитиваног лека и за документовање таквог повлачења;
- 12) предузима мере ради обезбеђења квалитета лека у односу на стабилност лека, у току спровођења клиничког испитивања лека;
- 13) располаже довољним количинама испитиваног лека за накнадну потврду спецификација ако се то покаже неопходним и чува документацију о анализи и карактеристикама узорака производне серије;
- 14) одређује услове чувања испитиваног лека, као и поступке за растварање лека и средстава за инфузију ако је то планирано и о томе обавештава све стране (мониторе, истраживаче, фармацеуте и др.);
- 15) обезбеђује да систем шифрирања испитиваног лека у слепим испитивањима садржи механизме који омогућавају брзу идентификацију лека у хитним случајевима, али и онемогућава да се то испитивање непрописно прекине;
- 16) извештава Агенцију и етички одбор о свим озбиљним нежељеним реакцијама на лек у клиничком испитивању и озбиљним нежељеним догађајима у клиничком испитивању, у складу с подзаконским актом којим се уређује начин пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лек;
- 17) обезбеђује испитанику потпуну здравствену заштиту за лечење одређене болести или стања које је последица клиничког испитивања лека;
- 18) одговоран је за увођење и обезбеђење квалитета и система контроле квалитета у складу са стандардним оперативним поступцима, да би се обезбедило да спровођење испитивања, добијање података, документовање и извештавање буду у складу са прописима о клиничком испитивању, Протоколом и Добром клиничком праксом;
- 19) обезбеђује монитора и одитора у клиничком испитивању лека;

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

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

22) уништава неупотребљене количине испитиваног лека;

**23) пријављује Агенцији озбиљан прекршај (Serious breach) који је настао као последица одступања од Протокола, односно смерница Добре клиничке праксе, без одлагања, а најкасније седам дана од дана сазнања за озбиљан прекршај, који се пријављује електронским путем на формулару који Агенција објављује на својој интернет страници.**

\*Службени гласник РС, број 9/2018

## **18. Уговорна истраживачка организација**

### Члан 27.

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

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

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

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

## **19. Лице одговорно за документацију и фармаковигиланцу**

### Члан 28.

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

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

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

## **20. Главни истраживач и истраживачки тим**

### Члан 29.

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

*а) Главни истраживач*

### Члан 30.

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

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

\*Службени гласник РС, број 9/2018

*б) Обавезе главног истраживача пре почетка клиничког испитивања*

Члан 31.

Пре почетка клиничког испитивања лека, главни истраживач:

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

*в) Главни истраживач и чланови истраживачког тима*

Члан 32.

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

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

**Главни истраживач и чланови истраживачког тима су лица запослена у здравственој установи у којој се спроводи клиничко испитивање, осим ако је неопходно учешће здравственог радника специјалисте одређене гране медицине која се не налази у оквиру одобрене делатности здравствене установе.**

\*Службени гласник РС, број 9/2018

*г) Послови главног истраживача и истраживачког тима*

Члан 33.

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

- 1) одређују довољан број испитаника, у складу са критеријумима утврђеним Протоколом за укључивање испитаника и искључивање из клиничког испитивања;
- 2) дају усмено и писмено објашњење испитаницима, на њима разумљив начин, о подацима о леку који се клинички испитује, циљу и плану извођења клиничког испитивања, опасности и користи за испитаника, начину избора испитаника, приближном броју испитаника и другим могућим облицима лечења, као и о предности таквог лечења и негативним странама;

3) прибављају писмени добровољни информисани пристанак испитаника за учествовање у клиничком испитивању лека, **који испитаник и истраживач попуњавају и својеручно датирају и потписују;**

4) обезбеђују испитанику одговарајућу здравствену заштиту за време клиничког испитивања и после завршетка клиничког испитивања ако се лечење наставља или ако је болест или стање последица клиничког испитивања лека;

5) обезбеђују тачност, потпуност, читљивост и ажурираност података у вези с клиничким испитивањем лека, као и тајност података који су доступни надзору предлагача и Агенције;

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

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

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

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

\*Службени гласник РС, број 9/2018

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

#### Члан 34.

Главни истраживач у току клиничког испитивања лека дужан је да:

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

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

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

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

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

6) припреми Извештај о завршеном клиничком испитивању лека.

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

*ђ) Састав истраживачког тима*

#### Члан 35.

Главни истраживач одређује састав истраживачког тима за место клиничког испитивања.

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

## **21. Уговор са спонзором клиничког испитивања лека**

Члан 36.

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

## **22. Место клиничког испитивања лека**

Члан 37.

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

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

## **23. Уговор спонзора са здравственом установом**

Члан 38.

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

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

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

\*Службени гласник РС, број 9/2018

## **24. Етички одбор здравствене установе у којој се спроводи клиничко испитивање лека**

Члан 39.

Етички одбор образује се у здравственој установи у складу са законом којим се уређује здравствена заштита.

## **25. Одлука Етичког одбора**

Члан 40.

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

**О одлуци из става 1. овог члана Етички одбор обавештава спонзора и Агенцију најкасније 15 дана од дана доношења одлуке, а у случају из члана 5. став 2. овог правилника најкасније пет дана од дана доношења одлуке електронским путем.**

**Етички одбор заседа најмање једном месечно, и то сваке треће недеље у месецу.**

**Датум одржавања и дневни ред седнице етичког одбора објављују се на интернет страници здравствене установе најкасније седам дана пре дана одржавања.**

\*Службени гласник РС, број 9/2018

## **26. Обавештавање Етичког одбора о спровођењу постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека**

Члан 41.

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

## **27. Мултицентрично клиничко испитивање лека**

Члан 42.

За мултицентрично клиничко испитивање лека које се спроводи на територији Републике Србије у више здравствених установа, етички одбор здравствене установе у којој се спроводи клиничко испитивање лека мора да донесе одлуку из члана 6. став 1. тачка 9) овог правилника.

## **28. Етички одбор Србије**

Члан 43.

Рад Етичких одбора у здравственим установама у спровођењу клиничког испитивања лекова координира Етички одбор Србије, који се оснива у складу са законом којим се уређује здравствена заштита.

Етички одбор Србије, у складу са законом којим се уређује здравствена заштита, прати спровођење клиничких испитивања лекова у здравственим установама на територији Републике Србије, одлучује и даје мишљења о спорним питањима која су од значаја за спровођење клиничких испитивања лекова у здравственим установама у Републици Србији.

Агенција је дужна да обавештава Етички одбор Србије о спровођењу клиничких испитивања лекова за које је дата дозвола за спровођење клиничких испитивања.

Агенција може, пре издавања дозволе за спровођење клиничких испитивања лека, тражити мишљење Етичког одбора Србије о поднетом захтеву за спровођење клиничког испитивања лека, односно о свим питањима која се могу јавити у току спровођења клиничког испитивања лека.

## **29. Извештавање о спровођењу клиничког испитивања лека**

Члан 44.

Спонзор је дужан да тромесечно извештава Агенцију и етички одбор о току спровођења клиничког испитивања лека, као и ако се превремено заврши, односно прекине клиничко испитивање, и то у року од 15 дана од дана прекида односно превременог завршетка спровођења клиничког испитивања лека.

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

Обавештење о прекиду, односно превременом завршетку, односно завршетку клиничког испитивања дато је на Обрасцу 4 који је одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део.

### **30. Завршни извештај о резултатима клиничког испитивања лека**

#### **Члан 45.**

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

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

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

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

### **31. Увоз лека који се клинички испитује**

#### **Члан 46.**

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

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

Захтев из става 2. овог члана, подноси се Агенцији на формулару који Агенција објављује на својој интернет страници, а уз захтев се подноси попуњени образац изјаве главног истраживача здравствене установе – места клиничког испитивања лека и овлашћење за увоз спонзора или уговорне истраживачке организације.

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

У случају из става 4. овог члана, Агенција издаје одобрење за увоз након издавања одобрења за спровођење клиничког испитивања, односно одобрења измене и допуне клиничког испитивања.

Изјава из става 3. овог члана одштампана је уз овај правилник и чини његов саставни део.

\*Службени гласник РС, број 60/2016

\*\*Службени гласник РС, број 9/2018

### **32. Увоз и извоз узорака ћелија, односно ткива за клиничко испитивање лека**

\*Службени гласник РС, број 9/2018

#### **Члан 46а**

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

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

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

**У случају из става 3. овог члана, Агенција издаје мишљење за увоз, односно извоз узорака ћелија, односно ткива након издавања одобрења за спровођење клиничког испитивања, односно одобрења измене и допуне.**

\*Службени гласник РС, број 9/2018

### III. КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ МЕДИЦИНСКОГ СРЕДСТВА

#### Члан 47.

Спонзор, пре почетка клиничког испитивања медицинског средства, подноси Агенцији захтев са за одобрење клиничког испитивања медицинског средства са документацијом, за медицинска средства **IIa, IIб, III класе и активна имплантибилна медицинска средства (AIMD).**

**Спонзор пријављује Агенцији клиничко испитивање медицинских средстава I класе.**

Захтев из става 1. овог члана дат је на Обрасцу 2 који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

**Захтев за одобрење измена и допуна клиничког испитивања медицинског средства дат је на Обрасцу 5 који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.**

**Обавештење о завршетку клиничког испитивања медицинског средства дато је на Обрасцу 6 који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.**

\*Службени гласник РС, број 91/2013

\*\*Службени гласник РС, број 9/2018

#### **1. Садржај документације за одобрење клиничког испитивања медицинског средства**

#### Члан 48.

Документација за одобрење клиничког испитивања медицинског средства садржи:

- 1) пропратно писмо спонзора;
- 2) Протокол клиничког испитивања медицинског средства **или план клиничког испитивања (CIP);**
- 3) сажетак Протокола на српском језику;
- 4) сазнања о нежељеним реакцијама на медицинско средство (ако нису у саставу Брошуре за истраживача);
- 5) Брошуру за истраживача;
- 6) позитивну одлуку одговарајућег етичког одбора, односно етичких одбора ако се ради о мултицентричном клиничком испитивању медицинског средства;
- 7) писмену сагласност директора здравствене установе односно здравствених установа у којима ће се спроводити клиничко испитивање медицинског средства;
- 8) документацију о медицинском средству које се испитује, EN ISO сертификат 13485 систем менаџмента квалитета, сертификат анализе ризика, тестове биокомпатибилности,

сертификат анализе готовог производа, обележавање медицинског средства на српском језику и оригиналном језику, како за испитивано медицинско средство, тако и за компаративно медицинско средство; као и одговарајуће сертификате за апарате (потврда о усклађености са директивама Европске уније које се односе на електромагнетну компатибилност и електричну безбедност);

9) податке о медицинском средству: назив, тип, модел, ознаку, величину;

10) документацију која се односи на полазне материјале, **ако је то потребно**;

11) документацију која се односи на поступак израде медицинског средства;

12) брисана је (види члан 8. Правилника - 91/2013-46)

13) предлог означавања медицинског средства и упутства за употребу **за главног истраживача на српском и енглеском језику**;

14) писмену изјаву главног истраживача о томе да је упознат са особинама медицинског средства које се клинички испитује и с циљем клиничког испитивања, као и да ће испитивање вршити у складу с прописима и начелима Дobre клиничке праксе;

15) дозволу за обављање промета на велико медицинских средстава коју је увознику издало надлежно министарство;

16) кратку биографију и референце главног истраживача;

17) доказ да је спонзор осигурао испитаника за случај настанка штете по здравље испитаника на период у којем се спроводи клиничко испитивање;

18) образац информације за испитаника и писменог пристанка које потписују испитаници, на српском језику;

**19) списак држава у којима је медицинско средство у промету;**

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

21) списак држава у којима је медицинско средство добило дозволу за медицинско средство;

22) списак држава у којима је одобрено клиничко испитивање тог медицинског средства, односно одобрења етичких одбора и овлашћених тела;

23) списак места клиничког испитивања у којима се врши исто клиничко испитивање медицинских средстава, ако је испитивање мултицентрично;

24) додатне информације које се односе на заштиту здравља испитаника, на захтев Агенције;

25) доказ да су плаћене прописане тарифе Агенцији за издавање дозволе за клиничко испитивање медицинског средства.

\*Службени гласник РС, број 91/2013

## **2. Сходна примена одредаба овог правилника на медицинска средства**

Члан 49.

**Одредбе члана 5, члана 6. ст. 2–4. и чл. 7–46. овог правилника сходно се примењују на медицинска средства.**

\*Службени гласник РС, број 9/2018

### **ЗАВРШНА ОДРЕДБА**

Члан 50.

Даном ступања на снагу овог правилника престаје да важи Правилник о условима и начину клиничког испитивања лека, поступку и садржају документације за одобрење клиничког испитивања лека („Службени гласник РС”, бр. 19/07 и 44/09).

СТУПАЊЕ НА СНАГУ

Члан 51.

Овај правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у „Службеном гласнику Републике Србије“.

Број 110-00-00009/2011-03

У Београду, 9. маја 2011. године

Министар,

проф. др **Зоран Станковић**, с.р.