

Службени гласник РС 91/2018, Датум: 23.11.2018.

На основу члана 29. став 5. Закона о медицинским средствима („Службени гласник РС”, број 105/17),

Министар здравља доноси

## **ПРАВИЛНИК**

### **о клиничком испитивању медицинског средства**

#### **I. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ**

##### **1. Садржина Правилника**

###### **Члан 1.**

Овим правилником уређују се садржај захтева за одобрење спровођења клиничког испитивања медицинског средства (у даљем тексту: клиничко испитивање) и захтев за мишљење Етичког одбора Србије, односно документација за одобрење спровођења клиничког испитивања и давање мишљења Етичког одбора Србије, односно пријаве клиничког испитивања Агенцији, услови и начин спровођења, као и измене и допуне клиничког испитивања.

##### **2. Дефиниције појмова**

###### **Члан 2.**

Изрази употребљени у закону којим се уређују медицинска средства (у даљем тексту: Закон) и у овом правилнику имају следеће значење:

- 1) клиничко испитивање је свако системско истраживање, испитивање или студија на једном или више испитаника које се спроводи да би се проценила сигурност, односно перформансе медицинског средства;
- 2) клинички подаци су сви подаци о сигурности, односно перформансама медицинског средства који произлазе из употребе медицинског средства. Клинички подаци потичу:
  - (1) од клиничког или клиничких испитивања тог медицинског средства, или
  - (2) из научне литературе о клиничком испитивању или клиничким испитивањима или другом испитивању сличног медицинског средства за које се може доказати еквивалентност са тим медицинским средством, или
  - (3) од објављених, односно необјављених извештаја о другим клиничким искуствима о том медицинском средству или другом сличном средству чија се еквивалентност са тим медицинским средством може доказати;
- 3) нежељени догађај у клиничком испитивању је свака непријатна медицинска појава, ненамерна болест или повреда или неповољан клинички симптом (укључујући неповољан лабораторијски налаз) пацијента, корисника или других лица, без обзира да ли су или нису у вези са медицинским средством које се клинички испитује. Ова дефиниција обухвата догађаје у вези са медицинским средством које се клинички испитује или са медицинским средством са којим се пореди, као и догађаје у вези са

процедурама које су укључене. За кориснике или друга лица ова дефиниција је ограничена на догађаје који се односе на медицинско средство које се клинички испитује;

4) озбиљан нежељени догађај у клиничком испитивању је нежељени догађај који је довео или може да доведе до смрти или озбиљног погоршања здравља пацијента, чија је последица животно опасна болест или повреда или трајно оштећење структура или функције тела, хоспитализације пацијента или продужетка постојећег болничког лечења, медицинске или хируршке интервенције како би се спречила болест или повреда опасна по живот или трајно оштећење структуре или функције, као и који доводи до феталног дистреса, смрти фетуса или урођених анормалија или дефекта. Планирана хоспитализација за претходно постојеће стање или поступак који захтева План клиничког испитивања, без озбиљног нарушавања здравља, не сматра се озбиљним нежељеним догађајем;

5) нежељени ефекат у клиничком испитивању је нежељени догађај у вези са употребом медицинског средства које се клинички испитује. Ова дефиниција укључује нежељене ефекте који проистичу из недовољног или неадекватног упутства за употребу, развоја, имплантације, инсталације или операција или било какве неисправности медицинског средства које се клинички испитује. Ова дефиниција обухвата било који догађај настао услед грешке приликом употребе или од намерне злоупотребе медицинског средства које се клинички испитује;

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

7) спонзор клиничког испитивања је правно или физичко лице, односно лице које је одговорно за започињање, односно прибављање одобрења за спровођење клиничког испитивања, спровођење и финансирање клиничког испитивања (у даљем тексту: спонзор);

8) главни истраживач је квалификовано лице одговорно за спровођење клиничког испитивања на месту клиничког испитивања. Ако клиничко испитивање спроводи тим појединаца на месту клиничког испитивања, главни истраживач је одговоран за вођење тима;

9) истраживач је појединачни члан тима на месту клиничког испитивања одређен од стране и под надзором главног истраживача, који врши кључне процедуре у клиничком испитивању или доноси значајне одлуке у вези са клиничким испитивањем („подистраживач” или „коистраживач”);

10) информисани пристанак испитаника је изјава у писменој форми, са датумом и потписом испитаника, о учествовању у одређеном клиничком испитивању, коју је дало лице способно да да сагласност или сагласност законског заступника за лице које није способно да да сагласност, у складу са законом, а која је дата добровољно после потпуног информисања о

природи, значају, последицама и ризику по здравље (у даљем тексту: информисани пристанак);

11) намена је употреба за коју је медицинско средство намењено у складу са подацима које је произвођач навео приликом обележавања, у упутству за употребу, односно у промотивном материјалу;

12) План клиничког испитивања (Clinical investigation plan – CIP) је документ којим се утврђују основни принципи, циљеви, дизајн, предложене анализе, методологија, надзор, спровођење и евиденција клиничког испитивања (у даљем тексту: Протокол);

13) клиничка евалуација је процена и анализа клиничких података који се односе на медицинско средство у циљу провере клиничке сигурности и перформанси медицинског средства;

14) Извештај о клиничкој евалуацији (Clinical Evaluation Report) је документација о клиничкој евалуацији;

15) клиничке перформансе су начин рада медицинског средства или одговор пацијента на медицинско средство у односу на намену тог медицинског средства када је правилно примењено на одговарајућег пацијента;

16) клиничка сигурност је одсуство неприхватљивог ризика од медицинског средства, када се оно употребљава у складу са упутством за употребу произвођача;

17) дефект медицинског средства је недостатак медицинског средства у односу на идентитет, квалитет, издржљивост, поузданост, сигурност или перформансе. Недостаци медицинског средства укључују кварове, грешке приликом употребе и неадекватно обележавање;

18) мултицентрично клиничко испитивање је клиничко испитивање које се изводи према јединственом Протоколу на више места клиничког испитивања и које спроводи више истраживача, без обзира на то да ли су места клиничког испитивања у истој држави или у различитим државама;

19) постмаркетиншко клиничко испитивање је клиничко испитивање након спроведеног оцењивања усаглашености, односно након обележавања знаком усаглашености. Постмаркетиншко клиничко испитивање може бити интервенцијско и неинтервенцијско;

20) постмаркетиншко интервенцијско клиничко испитивање је клиничко испитивање у коме се медицинско средство примењује у складу са наменом, а које захтева додатне дијагностичке процедуре, као и процедуре праћења које су дефинисане Протоколом;

21) постмаркетиншко неинтервенцијско клиничко испитивање је клиничко испитивање у коме се медицинско средство примењује у складу са наменом код кога избор пацијената није унапред одређен Протоколом већ спада текућу праксу устаљеног начина лечења, с тим да је прописивање медицинског средства 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;

22) некомерцијално клиничко испитивање (академска клиничка испитивања) спроводе научноистраживачке установе и у њима не учествује привреда. Ова испитивања се врше медицинским средством које је обележено знаком усаглашености;

23) План постмаркетиншког клиничког испитивања (Post Market Clinical Follow Up Plan – PMCF) су документоване, проактивне, организоване методе и процедуре успостављене од произвођача за прикупљање клиничких податка на основу употребе медицинског средства обележеног знаком усаглашености у складу са техничком документацијом или на основу употребе групе медицинских средстава која припадају истој подкатегорији или општим медицинским средстава. Циљ је да се потврде клиничка сигурност и перформансе и током очекиваног века употребе медицинског средства прихватљивост идентификованих ризика и да се открију ризици који се могу појавити на основу чињеничних доказа;

24) оцењивање усаглашености је свака активност којом се утврђује да ли је медицинско средство, односно процес производње медицинског средства усаглашен са прописаним техничким захтевима, односно систематско испитивање прикупљених клиничких доказа и процедура покренутих од произвођача у складу са битним захтевима (у даљем тексту: основни захтеви), како би се утврдило да је медицинско средство сигурно и да функционише у складу са предвиђеном наменом;

25) студија изводљивости је клиничко испитивање које је по правилу усмерено да би се прикупиле прелиминарне информације о медицинском средству (у раној фази дизајна производа) да би се адекватно планирали даљи кораци развоја медицинског средства, укључујући потребу за модификацијама дизајна или параметара за кључну студију (pivotal study);

26) Брошура за истраживача (Investigator's brochure, IB) је скуп актуелних клиничких и неклиничких информација о испитиваном медицинском средству у вези са клиничким испитивањем;

27) кључна студија (потврђујућа студија, pivotal study) је клиничко испитивање адекватно дизајнирано и усмерено да сакупи дефинитивне доказе о сигурности и клиничким перформансама медицинског средства

28) хармонизовани стандарди су стандарди чији су наслови објављени од Европске комисије који претпостављају усаглашеност са основним захтевима, односно српски стандарди којима су преузети одговарајући стандарди Европске уније у складу са Законом о медицинским средствима (у даљем тексту: Закон);

29) монитор је посебно оспособљено лице које за потребе спонзора прати спровођење клиничког испитивања и обезбеђује да су ток, документација и извештаји о клиничком испитивању у складу са Протоколом, стандардним оперативним поступцима, смерницама добре клиничке праксе и законом и овим правилником;

30) одитор је посебно оспособљено лице које у име спонзора независно оцењује колико су све активности које су повезане са клиничким испитивањем усклађене са Протоколом, стандардним оперативним поступцима спонзора, смерницама добре клиничке праксе, законом и овим правилником;

31) обавештење о завршеном клиничком испитивању медицинског средства је документ о комплетном испитивању сигурности и перформансе испитиваног медицинског средства, 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). Обавештење о завршеном клиничком испитивању дато је у Прилогу 13. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део (Анекс Д – ISO 14155);

32) тромесечни извештај о току клиничког испитивања медицинског средства је извештај који се подноси у складу са Законом који садржи број укључених испитаника по местима у којима се спроводи клиничко испитивање, појаве нежељених догађаја, као и друге значајне податке у спровођењу клиничког испитивања.

## II. ЗАХТЕВ ЗА ОДОБРЕЊЕ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

### Члан 3.

Захтев за одобрење клиничког испитивања медицинског средства подноси се Агенцији и дат је у Прилогу 7. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

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

### Члан 4.

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

Захтев са документацијом подноси се Агенцији у електронској форми у складу са законом.

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

### Члан 5.

Ако спонзор подноси документацију у облику копије, доказује Агенцији веродостојност копије са оригиналном документацијом у складу са законом.

Документација за одобрење клиничког испитивања подноси се на српском језику у складу са законом, осим документације из члана 7. став 3. подтач. 4, 5. и 6, члана 10. став 1. подтачка 1, члана 12. став 3. подтач. 1), 2), 3), 6), 7). и члана 13. која може да се поднесе на енглеском језику.

## III. ЕТИЧКА ПИТАЊА

### Члан 6.

Клиничко испитивање се спроводи у складу са Хелсиншком декларацијом усвојеном од 18-ог Светског медицинског одбора у Хелсинкију, Финска 1964. године, као и амандманима Хелсиншке декларације. Све мере које се тичу

заштите испитаника спроводе се у духу Хелсиншке декларације, укључујући сваки корак у клиничком испитивању од прве процене потребе и оправданости студије до објављивања резултата.

Права, сигурност и добробит испитаника штити се у складу са етичким принципима из Хелсиншке декларације из става 1. овог члана, односно у складу са смерницама добре клиничке праксе у клиничком испитивању, односно стандардом за клиничка испитивања медицинских средстава на људима Светске организације за стандардизацију – ИСО 14155 (у даљем тексту: смернице добре клиничке праксе).

При одобрењу спровођења клиничког испитивања узима се у обзир да ли клиничко испитивање генерише нове податке и даје одговор на специфична питања о сигурности, односно перформансама медицинског средства на која тренутна сазнања не дају одговор.

Заштита испитаника од непотребних или неодговарајућих експеримената балансира се са потребом за заштитом јавног здравља тако што се клиничка испитивања спроводе само где су потребна. У свим случајевима обезбеђује се да подаци добијени кроз научни и етички процес испитивања не изложе испитанике ризику или непријатности који се могу избећи. Права, сигурност и добробит испитаника су од највећег значаја.

Ради обезбеђивања поштовања принципа из ст. 1–4. овог члана, уз захтев за издавање мишљења Етичког одбора Србије доставља се:

- 1) Протокол клиничког испитивања;
- 2) Брошура за истраживача;
- 3) сажетак Протокола на српском језику;
- 4) потврда о осигурању испитаника у сврху клиничког испитивања;
- 5) процедуре и документација за прибављање информисаног пристанка на српском језику;
- 6) процедуре за заштиту вулнерабилних група и појединаца;
- 7) оправдање клиничког испитивања са етичког и научног аспекта;
- 8) одговарајућа процена односа користи и ризика;
- 9) квалификација главног истраживача и истраживача и подесности места клиничког испитивања;
- 10) одговарајући избор контролне групе или група;
- 11) предложена накнада за центар испитивања или главног истраживача;
- 12) документација (изјава) у вези са сукобом интереса истраживача у складу са законом, укључујући и финансијски;
- 13) документација у вези са накнадом неопходних трошкова за испитанике у складу са Законом;
- 14) процедура у вези са регрутовањем испитаника, укључујући и рекламни, односно материјал са елементима оглашавања.

Подаци из става 1. тач. 6), 7), 8), 10), 12) и 14) овог члана достављају се уколико нису обухваћене документима из става 1. тач. 1), 2) или 5) овог члана.

У случају измене истраживача из става 1. тачка 9) овог члана информише се Етички одбор Србије.

#### IV. ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА ОДОБРЕЊЕ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

##### Члан 7.

Спонзор, пре почетка клиничког испитивања, подноси Агенцији захтев са документацијом, за медицинска средства класе IIa која су за дуготрајну употребу или инвазивна, класе IIб, класе III и активна имплантибилна медицинска средства (AIMD).

Спонзор пријављује Агенцији клиничко испитивање класе I и класе IIa која нису намењена за дуготрајну употребу или инвазивна.

Уз захтев за одобрење спровођења клиничког испитивања медицинског средства подноси се следећа документација:

- 1) пропратно писмо;
- 2) захтев за одобрење спровођења клиничког испитивања медицинског средства;
- 3) додатна документација, односно информације које се по правилу захтевају;
- 4) разлози за категоризацију, односно класификацију у складу са Законом;
- 5) изјава и документација у складу са Прилогом 1 Анекс VIII и Прилогом 3 Анекс VI подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства;
- 6) друге специфичне информације (нпр. квалификације главног истраживача и истраживача).

Водич о клиничким испитивањима активних медицинских средстава дат је у Прилогу 4. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

Водич о клиничким испитивањима софтвера и медицинских средстава која се могу програмирати дат је у Прилогу 5. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

Агенција процењује потпуност захтева за одобрење спровођења клиничког испитивања на основу контролне листе валидације клиничког испитивања дате у Прилогу 8. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

#### **1. Пропратно писмо**

##### Члан 8.

Подносилац захтева подноси потписано пропратно писмо, чије заглавље садржи број Протокола са називом клиничког испитивања. Текст пропратног писма обухвата сва специфична питања, као што су посебне клиничке испитиване популације, испитивање се први пут спроводи на људима,

високо ризично медицинско средство, неуобичајено клиничко испитивање, анализе подгрупа итд.

Поред података из става 1. овог члана, наводи се да ли је захтев за одобрење спровођења клиничког испитивања истог медицинског средства раније поднет Агенцији или земљи чланици ЕУ.

## **2. Захтев за одобрење спровођења клиничког испитивања медицинског средства**

Члан 9.

Захтев за одобрење спровођења клиничког испитивања медицинског средства по правилу се подноси у xml-формату и садржи основне податке о клиничком испитивању.

## **3. Додатна документација, односно информације које се по правилу захтевају**

Члан 10.

По правилу, доставља се следећа додатна документација, односно информације:

- 1) доступна одобрења спровођења клиничког испитивања у државама чланицама ЕУ или другим државама у случају мултицентричног клиничког испитивања;
- 2) изјава којом се потврђује да је захтев за одобрење спровођења клиничког испитивања медицинског средства потписан од спонзора, као и да:
  - (1) су обезбеђене информације комплетне,
  - (2) достављена документација садржи тачан приказ доступних информација,
  - (3) ће клиничко испитивање бити спроведено у складу са Протоколом,
  - (4) ће озбиљни нежељени догађаји, дефекти медицинског средства и ажурирања повезана са њима бити пријављени у складу са Законом и подзаконским прописима донетим за његово спровођење,
  - (5) су предузете одговарајуће мере за сигурност учесника у клиничком испитивању, корисника и других лица,
  - (6) је уплаћена прописана тарифа Агенцији, у складу са законом;
- 3) друга релевантна документација на захтев Агенције;
- 4) попуњен Прилог 11. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део, а који се односи на увоз медицинских средстава и лекова које обезбеђује спонзор за потребе клиничког испитивања;
- 5) попуњена изјава главног истраживача за увоз медицинских средстава и лекова за потребе клиничког испитивања дата у Прилогу 10. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део;
- 6) овлашћење спонзора или уговорне истраживачке организације за увоз испитиваног медицинског средства, као и лекова и медицинских средстава



који се примењују у спровођењу клиничког испитивања које обезбеђује спонзор за потребе клиничког испитивања, издато велепродаји.

Документација из става 1. тач. 4), 5) и 6) овог члана могу да се измене, односно допуне најкасније 30 дана од дана утврђивања комплетности захтева.

#### **4. Разлог категоризације, односно класификације медицинског средства**

Члан 11.

Спонзор наводи разлог категоризације медицинског средства као општег, активног имплатабилног или *in vitro* дијагностичког медицинског средства, као и класификације медицинског средства у складу са Законом и подзаконским прописима донетим за његово спровођење.

#### **5. Изјава и документација у складу са Прилогом 1 Анекс VIII и Прилогом 3 Анекс VI подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства**

Члан 12.

Доставља се или чини доступном изјава и документација у складу са Прилогом 1 Анекс VIII и Прилогом 3 Анекс VI подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства која садржи специфичне информације од произвођача, односно овлашћеног представника произвођача који је спонзор.

Агенција може да затражи додатне податке из става 1. овог члана у специфичним случајевима, ако је потребно.

Подаци из става 1. овог члана обухватају:

- 1) податке који омогућавају идентификацију предметног медицинског средства;
- 2) Протокол;
- 3) Брошуру за истраживача;
- 4) сажетак Протокола на српском језику;
- 5) потврду о осигурању испитаника;
- 6) документацију која се користи за прибављање информисаног пристанка на српском језику, као и на енглеском језику ако постоји;
- 7) изјаву да ли медицинско средство садржи као саставни део супстанцу или дериват људске крви у складу са Прилогом 1. Анекс I подтачка 7.4. и Прилогом 3. Анекс I тачка 10. подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства;
- 8) документацију да медицинска средства употребљавају ткива животињског порекла која су учињена инактивисаним или су инактивисани производи пореклом од животињског ткива дату у Прилогу 6. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део;

- 9) име лекара или другог овлашћеног лица у складу са законом и здравствене установе одговорне за клиничко испитивање;
- 10) место, почетак и предвиђено трајање клиничког испитивања;
- 11) изјаву да је предметно медицинско средство усаглашено са основним захтевима донетим за његово спровођење, осим у односу на аспекте обухваћене клиничким испитивањем, као и да је у односу на те аспекте предузета свака мера предострожности да се заштити здравље и сигурност испитаника.

### Члан 13.

У складу са Прилогом 1. Анекс VIII и Прилогом 3. Анекс VI подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства, документација из члана 12. став 1. овог правилника мора да садржи:

- 1) општи опис производа и његову намену;
- 2) нацрте дизајна, предвиђене методе производње, посебно у вези са стерилизацијом и дијаграмима компоненти, саставних делова, струјних кола итд.;
- 3) описе и објашњења потребна за разумевање наведених нацрта и дијаграма и функционисања производа;
- 4) резултате анализе ризика и листу стандарда из члана 13. Закона примењених у целости или делимично (Листа стандарда примењених у целости или делимично дата је у Прилогу 1а који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део);
- 5) описе решења усвојених како би се испунили основни захтеви, ако стандарди из члана 13. Закона нису били примењени;
- 6) ако медицинско средство као свој саставни део садржи супстанцу или дериват људске крви, податке о испитивањима која су с тим у вези спроведена и потребна за оцењивање сигурности, квалитета и делотворности те супстанце или деривата људске крви, узимајући у обзир предвиђену намену медицинског средства, односно релевантну документацију из водича за медицинска средства која инкорпорирају медицинску супстанцу или дериват људске крви са допунским деловањем која је дата у Прилогу 2. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део;
- 7) ако је медицинско средство произведено коришћењем ткива животињског порекла, мере управљања ризиком у вези са тим које су примењене како би се смањио ризик од инфекције, односно релевантну документацију дату у Прилогу 6. овог правилника;
- 8) резултате прорачуна дизајна и спроведеног надзора и техничких тестова итд.;
- 9) релевантну документацију из водича за медицинска средства која се стерилишу датог у Прилогу 3. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део и Прилогу 4. и Прилогу 5. овог правилника, ако је применљиво.

Произвођач предузима све мере потребне да обезбеди да се у производном поступку добију производи који су у складу са документацијом из става 1. овог члана. Произвођач одобрава оцењивање или одит где је потребно, делотворности ових мера.

Информације садржане у изјавама из овог анекса чувају се најмање пет година. У случају имплантабилних медицинских средстава тај период је најмање 15 година.

У поступку одобрења клиничког испитивања које је обележено знаком усаглашености, Агенцији није неопходно доставити документацију из става 1. тач. 2), 3), 5). и 8). овог члана.

## **6. Друге специфичне информације**

### Члан 14.

Уз захтев за одобрење спровођења, односно пријаве клиничког испитивања медицинског средства могу да се приложе специфичне информације друге специфичне информације које се по правилу односе на етичка или локална питања (нпр. квалификације главног истраживача и истраживача, уговорна и финансијска питања, заштита вулнерабилних група и др.).

## **7. Увоз медицинског средства које се клинички испитује**

### Члан 15.

Увоз, односно извоз медицинског средства за клиничко испитивање, као и лекова и медицинских средстава који се примењују у спровођењу клиничког испитивања, врши велепродаја овлашћена од спонзора, а на основу важећег одобрења клиничког испитивања, односно одобрења за увоз тих производа у складу са Законом.

Саставни део одобрења Агенције за спровођење клиничког испитивања је списак производа који се примењују у спровођењу клиничког испитивања, а који садржи назив и количину производа у складу са Законом.

Ако се увоз производа из става 1. овог члана разликује у односу на списак производа из става 2. овог члана, велепродаја подноси захтев за одобрење увоза тих производа у складу са Законом.

Захтев из става 3. овог члана Агенција објављује на својој интернет страници.

Уз захтев из става 3. овог члана подноси се изјава главног истраживача за увоз медицинских средстава и лекова за потребе клиничког испитивања дата у Прилогу 10. овог правилника и овлашћење спонзора или уговорне истраживачке организације за увоз, издато велепродаји.

## **8. Увоз и извоз узорак ћелија, односно ткива за клиничко испитивање**

### Члан 16.

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

Захтев из става 1. овог члана 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.

Уколико је захтев из става 1. овог члана поднет пре издавања одобрења за спровођење, односно измена и допуна клиничког испитивања, Агенција издаје мишљење за увоз, односно извоз узорака ћелија, односно ткива након издавања одобрења за спровођење, односно измена и допуна клиничког испитивања.

## VII. ПРИЈАВА КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

### Члан 17.

Спонзор пријављује Агенцији спровођење постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања и клиничког испитивања медицинских средстава класе I и класе IIa која нису намењена за дуготрајну употребу или инвазивна (односи се на класу IIa).

Студију процене перформанси *in vitro* дијагностичког медицинског средства, спонзор пријављује Агенцији.

Агенција издаје потврду о пријему пријаве из ст. 1. и 2. овог члана у року од 15 дана од дана њеног пријема.

Уз пријаву спровођења клиничког испитивања подноси се следећа документација:

- 1) пропратно писмо;
- 2) образац за пријаву спровођења клиничког испитивања;
- 3) Протокол клиничког испитивања;
- 4) разлоге за категоризацију, односно класификацију у складу са Законом;
- 5) потврда о осигурању испитаника у сврху клиничког испитивања уколико се не ради о постмаркетиншком неинтервенцијском клиничком испитивању;
- 6) број Решења о Регистрацији медицинског средства уколико се ради о постмаркетиншком неинтервенцијском клиничком испитивању;
- 7) изјава у складу са Прилогом 1. Анекс VIII, односно Прилогом 2. Анекс VIII подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства, уколико се не ради о постмаркетиншком неинтервенцијском клиничком испитивању;
- 8) друга документација на захтев Агенције;
- 9) доказ да су плаћене прописане тарифе.

## VIII. ПРОЦЕНА ЗАХТЕВА ЗА ОДОБРЕЊЕ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

### 1. Општи захтеви

#### Члан 18.

Процена захтева за одобрење клиничког испитивања је детаљан етички, технички, научни и клинички преглед документације, односно података

поднетих у захтеву, података достављених у поступку у складу са Законом, као и других релевантних података, по правилу сачињених од експерата, да би се доказало да:

- 1) су основни захтеви примењиви на испитивано медицинско средство (осим оних који се истражују у клиничком испитивању) правилно идентификовани и испуњени (нпр. коришћењем релевантних хармонизованих стандарда или еквивалентних решења датих у Прилогу 1а овог правилника и основних захтева који су примењиви на испитивано медицинско средство са образложењем датих у Прилогу 1б који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део);
- 2) су све примењиве мере и смањење ризика узети у обзир у односу на аспекте испитивања (у складу са одредбама о управљању ризиком из прилога 1. и 3. анекс I подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства и хармонизованог стандарда EN ISO 14971);
- 3) је процена односа користи и ризика правилно изведена и прихватљива у складу са савременим научним достигнућима у медицини (видети водич Европске комисије MEDDEV 2.7.1);
- 4) научни аспекти и методологија правилно су размотрени и гарантују да ће генерисани клинички подаци бити јаки и поуздани и одговарајући Протоколу;
- 5) су испуњени етички захтеви из Хелсиншке декларације, као и етички захтеви прописани Законом и овим правилником.

Процена захтева за одобрење клиничког испитивања је по правилу примарно базирана на Протоколу и Брошури за истраживача, на које се примењује хармонизовани стандард EN ISO 14155, анекси А и Б. Начин разматрања Протокола и Брошуре за истраживача дат је у тач. 7.2 и 7.3. стандарда EN ISO 14155, анекси А и Б. То су подаци који се обезбеђују, иако могу да се налазе у различитим документима или форматима. Такође, може да се захтева додатна документација потребна за процену захтева. Ако хармонизовани стандард EN ISO 14155 није праћен или је делимично праћен, достављају се образложење и алтернативна решења која су обезбеђена.

Етичка разматрања обухваћена су документацијом из члана 6. овог правилника.

Контролна листа за процену клиничког испитивања дата је у Прилогу 9. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

## **2. Протокол**

### *A.1.3 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

#### Члан 19.

У оквиру Анекса А.1.3 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматрају се: име, адреса и контакт подаци спонзора и произвођача (ако произвођач није спонзор), односно овлашћеног представника произвођача.

### *A.2 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

## Члан 20.

У оквиру Анекса А.2 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматра се следеће: када је руковање специфичним медицинским средством комплексно или непознато истраживачу, да ли је ризик повезан са учењем правилно смањен (нпр. обуком пре употребе, подршком током првих случајева). Поред тога, када неадекватно руковање комплексним или непознатим медицинским средством може да изазове озбиљне нежељене догађаје, сваког истраживача надзире лице са искуством током прве употребе што се предвиђа и описује у Протоколу или Брошури за истраживача.

### *А.3 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

## Члан 21.

У оквиру Анекса А.3 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматра се: да ли постоји јасна референца на клиничку евалуацију и да ли су статус и оправдање клиничког испитивања, базирани на одговарајућем прегледу научне литературе, повезани са *gar* анализом, проценом односа користи и ризика пре навођења утемељења савремених научних достигнућа у медицини у релевантној области (видети водич Европске комисије MEDDEV 2.7.1).

Јасно се наводи образложење клиничког испитивања тј. да ли је у питању истраживачко испитивање (нпр. прво испитивање на људима – First In Man study, у даљем тексту: FIM испитивање, студија изводљивости, пилот или доказ концепта клиничког испитивања) или потврђујуће (кључно) или комбиновано клиничко испитивање.

Врста клиничког испитивања може да утиче на управљање ризиком и статистичке приступе и процедуре (нпр. види разматрања под А.4). Такође, разликоваће се могући закључци клиничког испитивања у смислу демонстрације сигурности и клиничких перформанси и креирање клиничких доказа.

### *А.4: хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

## Члан 22.

У оквиру Анекса А.4. хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматра се: да ли је спонзор прегледао релевантне клиничке податке испитаника, релевантне информације о медицинском средству (функционисање, метод, употребљивост) и континуирано процењивао однос користи и ризика клиничког испитивања и потенцијалне санације кроз поступке пријављивања озбиљних нежељених догађаја или озбиљних нежељених ефеката медицинског средства.

Ако је потребно спонзор доноси одлуку о привременој суспензији, односно примени одговарајућег временског интервала излагања испитаника.

У светлу FIM испитивања, нарочито медицинских средстава високог ризика, приказује се како се приступа и смањује неочекивани ризик и да ли су препозната потребна побољшања пре третирања следећег испитаника, дозвољавајући да протекне довољно времена између третмана, односно изложености следећег испитаника:

1) спонзор разматра релевантне клиничке податке испитаника, информације о медицинском средству (функционисање, метод, употребљивост) и процењује потребу за побољшањем пре излагања следећег испитаника медицинском средству;

2) јасно се дефинише циљ истраживачког испитивања: колико медицинских средстава, односно испитаника је оправдано да се узме у обзир у овој фази клиничког испитивања. То утиче на време и ограничава време за развој производа.

У FIM испитивањима узима се у обзир искуство са специфичним врстама технологије, дизајна и материјала који се користе или примењују и сл.

Додатна разматрања у вези са мешовитим клиничким испитивањем (истраживачко и потврђујуће, а нарочито FIM и кључно испитивање): FIM и кључна фаза по правилу се не комбинују, осим ако је спонзор презентовао адекватна образложења и објаснио како да се смање предвиђени ризици (посебна пажња посвећује се медицинским средствима високог ризика):

1) спонзор на одговарајући начин раздваја групу испитаника FIM испитивања и подноси интерни извештај о тим пацијентима који укључује адекватно трајање праћења. На бази искуства FIM испитивања, спонзор анализира да ли клинички развој може да буде континуиран како је оригинално планирано или ако постоји потреба да прилагоди медицинско средство или Протокол;

2) узима се у обзир захтев спонзора да достави извештај FIM испитивања Агенцији и Етичком одбору Србије због процене пре него што је регрутовање проширено на кључну групу испитаника са или без измена Протокола, односно Брошуре за истраживача и друге документације (информисани пристанак, обрасци извештаја о случају) као последица FIM испитивања (као део одобрења са условима);

3) комбинација FIM испитивања и кључне фазе у једном испитивању није дозвољена за медицинска средства са значајно високим или непознатим ризиком.

Узимају се у обзир описи и образложења опасности изазваних процедурама које су посебно неопходне у клиничком испитивању, а нарочито за инвазивна и иновативна медицинска средства, ако је примењиво.

#### *А.6.1 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

##### Члан 23.

У оквиру Анекса А.6.1 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматра се: да ли је трајање праћења довољно, и то:

1) довољно дуго да сакупи податке потребне за обезбеђивање сигурности испитаника и предузимање корективних мера, ако је потребно, узимајући у обзир специфичне стандарде за тип испитивања и животни век медицинског средства;

2) довољно дуго да постигне циљеве испитивања;

3) да посматрања обухвате најмање читаво трајање фазе клиничког лечења односно фазе опоравка повезаних са употребом испитиваног медицинског

средства. Дужа посматрања су потребна из разлога наведених у тач. 1) и 2) овог става (нпр. код импланта ако се након дугог временског периода могу очекивати нежељени ефекти).

#### *А.6.4 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

##### Члан 24.

У оквиру Анекса А.6.4 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматра се за импланте:

- 1) поновна анализа – за обновљена медицинска средства (неуспели импланти су уклоњени у ревизијској интервенцији) поново се сакупљају и процењују у структурираном процесу од произвођача;
- 2) исцрпна документација мора да буде доступна за контролу;
- 3) поновно сакупљање и анализа плана укључујући даља испитивања заказана за обновљена медицинска средства у случају неуспеха, укључујући унутрашње могућности, односно способности и спољну експертизу (сукоб интереса);
- 4) ток рада у вези са поновном проценом, укључујући форме документације и укључене институције;
- 5) аранжмани за дугорочно праћење испитаника након примарног завршетка клиничког испитивања (нпр. за дуготрајна имплантабилна медицинска средства);

Узима се у обзир опис и образложење опасности изазваних процедурама које су посебно неопходне у клиничком испитивању, а нарочито у односу на инвазивна и иновативна медицинска средства, ако је примењиво.

#### *А.7 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

##### Члан 25.

У оквиру Анекса А.7 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматрају се пацијенти који су изгубљени за праћење:

- 1) успостављају се јасне процедуре како се поступа са пацијентима који су изгубљени за праћење;
- 2) ако крајња тачка студије укључује смрт или резултат који може да изазове инвалидитет, односно губитак самосталности:
  - (1) ако испитаник не може да буде контактиран, процедура треба да предвиди да место клиничког испитивања контактира друго лице или институцију или изабраног лекара. Такав контакт се остварује без одлагања нарочито у FIM испитивању медицинског средства одређеног ризика, како би спонзор могао брзо да идентификује несразмерне/неоправдане ризике и предузме мере које су потребне за очување здравља и сигурности испитаника (нпр. привремено заустављање регрутовања у циљу прегледа дизајна медицинског средства),
  - (2) информисани пристанак именује лице или институцију која се контактира и јасно наводи да испитаник дозвољава размену медицинских



информација са тим лицима или институцијама (видети 4.7.4.j хармонизованог стандарда EN ISO 14155).

*A.11 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

Члан 26.

У оквиру Анекса А.11 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматра се да ли су и које одредбе сачињене од произвођача за обнављање медицинског средства (ако је примењиво, нпр. имплантабилних медицинских средстава, средстава за вишекратну употребу) и накнадно спречавање неовлашћене употребе.

*A.13 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

Члан 27.

У оквиру Анекса А.13 хармонизованог стандарда EN ISO 14155, поред процедура описаних у овом стандарду, разматра се примерак информисаног пристанка или нацрт информисаног пристанка намењен за Етички одбор Србије. Лица одговорна за разматрање (нацрта) информисаног пристанка јасно се означавају. То могу бити засебни документи.

Проверава се да ли осигурање покрива повреду, односно потврђује се да спонзор има осигурање за клиничко испитивање које покрива пацијенте према Протоколу.

*A.14 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

Члан 28.

У оквиру Анекса А.14 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматрају се принципи намењени да разјасне везу између догађаја са истраживачким процедурама.

*A.17 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

Члан 29.

У оквиру Анекса А.17 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 разматрају се поглавље Хелсиншке декларације „Регистрација испитивања” и „Објављивање и ширење резултата”.

**3. Брошура за истраживача**

Члан 30.

Примењује се Анекс Б хармонизованог стандарда EN ISO 14155.

*Б.2 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

Члан 31.

У складу са Анексом Б.2 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 достављају се следеће информације – Идентификација медицинског средства:

2.1 детаљи потребни за идентификацију,

2.2 трговачко име,

2.3 генеричко име/опис групе генеричких медицинских средстава,

2.4 име модела, односно трговачко име или генеричко име испитиваног медицинског средства,

2.5 број модела, укључујући број ревизије, ако има (или референцу од броја модела ако је примењиво),

2.6 примерак обележавања и упутства за употребу (укључујући број верзија и датум издавања), укључујући ризике, контраиндикације и упозорења (ако је доступно),

2.7 опис медицинског средства, укључујући листу прибора, принципе функционисања и блок или дијаграме протока главних компонената, заједно са кратким описом других медицинских средстава дизајнираних да се употребљавају у комбинацији за сврху испитивања, ако је примењиво,

2.8 идентификацију свих особина дизајна које се разликују од сличних производа на тржишту, ако је релевантно,

2.9 детаље свих нових или особина које претходно нису тестиране, укључујући, ако је примењиво, функцију и принципе функционисања,

2.10 опис софтвера, функционалости и ограничења, као и верзије (ако је релевантно),

2.11 нацрте дизајна, ако су потребни за разумевање функционисања медицинског средства,

2.12 идентификацију свих захтеваних посебних услова производње и како су ти захтеви задовољени,

Разлог класификације медицинског средства обезбеђује се као посебан документ (погледати поглавље 6. Валидација).

### *Б.3 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

#### Члан 32.

У складу са Анексом Б.3 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 достављају се следеће информације:

3.1 опис материјала који долазе у контакт са телом, телесним течностима, разлоге за избор материјала и који стандарди се примењују, ако је релевантно,

3.2 идентификацију свих медицинских супстанци или деривата људске крви инкорпорираних у медицинско средство са описом намене и претходног искуства са употребом супстанце (погледати Анекс 2),

3.3 метод стерилизације и њене валидације (метод, оправдање, резидуални етилен оксид – ЕТО), ако је примењиво, и методе чишћења, дезинфекције и стерилизације за медицинско средство за вишекратну употребу (погледати Анекс 3),

3.4 идентификацију свих ткива животињског порекла инкорпорираних у медицинско средство заједно са информацијом о извору и сакупљању ткива животињског порекла пре процеса производње и другим релевантним информацијама о пореклу ткива (нпр. примерак TSE сертификат о подесности, ако је доступан), као и детаље у односу на процесе производње

за смањење или инактивацију (не)конвенционалних агенаса и детаље анализе ризика и управљања ризиком произвођача и оправдање употребе ткива животињског порекла или деривата, узимајући у обзир ткива или синтетичке алтернативе нижег ризика. То се такође примењује у околностима генетички произведених материјала (видети Анекс б.) Ако се на медицинско средство примењују прописи којима се уређују ткива животињског порекла, ти захтеви морају да буду узети у обзир.

#### *Б.4 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

##### Члан 33.

У складу са Анексом Б.4 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 достављају се следеће информације:

4.1 резиме искустава са сваким сличним медицинским средством истог произвођача, укључујући дужину постојања на тржишту и преглед проблема повезаних са сигурношћу и клиничким перформансама заједно са свим корективним или превентивним мерама које су предузете за решавање тих питања,

4.2 резиме постојећих клиничких података, а нарочито:

– података из доступне релевантне научне литературе у вези са сигурношћу, клиничким перформансама, карактеристикама дизајна и наменом медицинског средства, односно еквивалентних медицинских средстава,

– података из претходних клиничких испитивања у вези са тим медицинским средством, односно еквивалентним медицинским средствима, ако је доступно,

4.3 прави се референца о утицају искуства са претходним моделима медицинског средства на тренутну измену дизајна. Измене се описују и документују, а побољшања се процењују у односу на очекивани ефекат.

#### *Б.5 хармонизованог стандарда EN ISO 14155*

##### Члан 34.

У складу са Анексом Б.5 хармонизованог стандарда EN ISO 14155 достављају се следеће информације:

5.1 анализа односа користи и ризика која укључује идентификацију опасности и процењене ризике повезане са производњом (укључујући факторе који се тичу избора медицинског средства, избора материјала, софтвера) и употребу медицинског средства, заједно са описом мера које су предузете да се минимизира или елиминира идентификовани ризик, (може да буде укључено у Протокол),

5.2 опис како се приступило биокомпатибилности и биолошкој сигурности, укључујући идентификацију ризика и опасности повезаних са употребом медицинског средства и како им се приступило,

5.3 листу примењивих основних захтева и релевантних стандарда који су примењени у целости или делимично или опис решења усвојених да се испуне основни захтеви ако релевантни стандарди нису примењени у целости (Прилог 1а и Прилог 1б овог правилника).

## IX. ОДЛУКА О СПРОВОЂЕЊУ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

### 1. Одлука о захтеву

#### Члан 35.

На основу резултата процене у складу са Законом и овим правилником Агенција одлучује да:

- 1) одобри клиничко испитивање;
- 2) одобри клиничко испитивање са условима (у даљем тексту: одобрење без примедба);
- 3) одобри клиничко испитивање са примедбама (у даљем тексту: одобрење са примедбама);
- 4) одбије захтев као неоснован;
- 5) одбаци захтев као непотпун.

### 2. Одобрење без примедба

#### Члан 36.

Одобрење без примедба садржи следеће информације:

- 1) име спонзора клиничког испитивања;
- 2) име овлашћеног представника произвођача, ако је примењиво;
- 3) име произвођача испитиваног медицинског средства (ако произвођач није истовремено и спонзор);
- 4) назив клиничког испитивања, код Протокола и датум верзије;
- 5) име испитиваног медицинског средства;
- 6) име произвођача и назив компаратора, ако је примењиво;
- 7) датум;
- 8) садржај (диспозитив) одобрења;
- 9) постављене услове (нпр. ограничење регрутовања на подгрупу, нпр. FIM група), и обавезу подношења ванредног извештаја у циљу проширења регрутације, позитивно мишљење Етичког одбора Србије и сл.);
- 10) резиме обавеза (као што је извештавање о озбиљним нежељеним догађајима, озбиљним повредама Протокола, изменама и допунама, извештаји потребни као услов одобрења спровођења клиничког испитивања);
- 11) списак медицинских средстава и лекова, са наведеним произвођачима и количинама, чији увоз ће бити неопходан за спровођење клиничког испитивања;
- 12) опис правних лекова са роковима.

### 3. Одобрење са примедбама

#### Члан 37.

Одобрење са примедбама садржи следеће информације:

- 1) име спонзора клиничког испитивања;
- 2) име овлашћеног представника произвођача, ако је примењиво;
- 3) име произвођача испитиваног медицинског средства (ако произвођач није истовремено и спонзор);
- 4) назив клиничког испитивања, код Протокола и датум верзије;
- 5) име испитиваног медицинског средства;
- 6) датум;
- 7) садржај (диспозитив) одобрења;
- 8) детаљне разлоге за примедбе – укључујући све основе за дате примедбе;
- 9) специфичне информације потребне за ново подношење захтева за одобрење спровођења клиничког испитивања у циљу решавања основа за примедбе;
- 10) списак медицинских средстава и лекова, са наведеним произвођачима и количинама, чији увоз ће бити неопходан за спровођење клиничког испитивања;
- 11) опис правних лекова са роковима.

#### Х. ИЗМЕНЕ И ДОПУНЕ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

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

###### Члан 38.

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

##### **2. Измене и допуне спровођења клиничког испитивања**

###### Члан 39.

Спонзор прати наунотехнички развој струке, резултате вигиланце и друге значајне податке и на основу њих пријављује Агенцији административне и суштинске измене и допуне у спровођењу клиничког испитивања 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 сигурност испитиваног медицинског средства (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.

### 3. Суштинске измене и допуне

#### Члан 40.

Суштинске измене и допуне односе се и на:

- 1) Протокол;
- 2) организацију клиничког испитивања;
- 3) квалитет испитиваног медицинског средства;
- 4) клиничке и неклиничке податке;
- 5) другу прописану документацију у поступку издавања одобрења за клиничко испитивање на основу процене Агенције.

Суштинске измене и допуне Протокола односе се на: циљеве клиничког испитивања, дизајн клиничког испитивања, добровољни информисани пристанак испитаника, процедуру одабира испитаника, параметре ефикасности, узимање узорака од испитаника, промене поступка праћења испитаника, број испитаника, узраст испитаника, критеријуме по којима се испитаници укључују у испитивање или искључују из испитивања, праћење сигурности, начин примене испитиваног медицинског средства, промене компаратора, анализу статистичких података.

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.

Суштинске измене и допуне података о квалитету испитиваног медицинског средства су: промене референтне ознаке или имена испитиваног медицинског средства, паковања, упутства за употребу, садржаја паковања, произвођача, производног процеса, спецификације, поступка у вези са стерилизацијом медицинског средства, спецификације полазног материјала где они могу утицати на готов производ, рока употребе укључујући и рок употребе након првог стављања у употребу, промене у дизајну, материјалу, условима чувања, поступцима испитивања готовог производа, друге промене које се одражавају на измене у Прилогу 1а или Прилогу 1б овог правилника.

Суштинске измене и допуне неклиничких података односе се на: резултате нових неклиничких испитивања и нову интерпретацију постојећих неклиничких испитивања.

Суштинске измене и допуне клиничких података односе се на: податке о сигурности, односно перформансама добијеним на основу искустава из клиничких испитивања са испитиваним или сличним медицинским средством уколико су применљиви и на испитивано медицинско средство (овим се обухватају и нова клиничка испитивања, односно нови подаци и резултати добијени на основу клиничких испитивања, као и нова интерпретација постојећих података на основу клиничких искустава или испитивања).

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

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

##### Члан 41.

Захтев за одобрење суштинских измена и допуна 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) доказ да су плаћене прописане тарифе.

Захтев за одобрење, односно пријаву измена и допуна клиничког испитивања медицинског средства дат је у Прилогу 12. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

Пропратно писмо из става 1. тачка 1) овог члана садржи:

- 1) лого, назив и адресу спонзора;
- 2) кратко обавештење о суштинским изменама и допунама;
- 3) назив клиничког испитивања;
- 4) назив медицинског средства које се клинички испитује;
- 5) име произвођача медицинског средства;
- 6) списак документације;
- 7) датум и потпис лица одговорног за клиничко испитивање код спонзора.

#### **5. Мишљење Етичког одбора када се суштинска измена и допуна односи на квалитет испитиваног медицинског средства**

##### Члан 42.

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

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

##### Члан 43.

Ако се суштинска измена и допуна односи на ново место клиничког испитивања, односно на измену главног истраживача, спонзор, поред документације из члана 41. став 1. овог правилника, доставља и: полису осигурања, биографију главног истраживача, изјаву главног истраживача да је упознат са особинама испитиваног медицинског средства и са циљем клиничког испитивања, као и да ће испитивање вршити у складу са важећим прописима и начелима добре клиничке праксе.

#### **7. Сходна примена**

##### Члан 44.

Одредбе чл. 39–43. овог правилника које се односе на измене и допуне Протокола, односно одобрења за спровођење клиничког испитивања сходно се примењују на постмаркетиншко интервенцијско клиничко испитивање медицинског средства, некомерцијално клиничко испитивање (академско клиничко испитивање медицинског средства), као и на клиничка испитивања за која је издата потврда о пријави клиничког испитивања, а нису постмаркетиншка неинтервенцијска клиничка испитивања.

## XI. МЕРЕ КОЈЕ СЕ ПРЕДУЗИМАЈУ ТОКОМ СПРОВОЂЕЊА И ПО ЗАВРШЕТКУ КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА

### **1. Привремено обустављање клиничког испитивања – суспензија**

#### Члан 45.

Након започињања клиничког испитивања, Агенција може да наложи значајне измене или привремено обустављање клиничког испитивања, када постоји објективан основ за разматрање да услови одобрења за спровођење клиничког испитивања нису испуњени или постоји сумња у сигурност или научну валидност клиничког испитивања, због сумње на неприхватљив ризик за испитанике који се појавио у току клиничког испитивања. Сумње у валидност клиничког испитивања које је у току могу да се појаве из извештаја о озбиљним нежељеним догађајима, нових података у вези са испитиваним медицинским средством, нових тумачења постојећих података у вези са испитиваним медицинским средством или типом медицинског средства, резултата других клиничких испитивања или података који доказују недостатак у погледу перформанси или сигурности.

Пре доношења одлуке из става 1. овог члана, Агенција информише и захтева мишљење спонзора, односно произвођача (ако спонзор није и произвођач), осим ако постоји непосредан ризик по испитанике. Спонзор, односно произвођач без одлагања испитује основе за суспензију и обезбеђује извештај, односно одговор на благовремено постављена питања. Агенција може да захтева прелиминарни извештај који се доставља у року од седам дана.

Ако Агенција суспендује клиничко испитивање информише Етички одбор Србије о разлозима и предузетим мерама у делу који процењује Етички одбор Србије у складу са Законом и овим правилником.

Да би клиничко испитивање започело након суспензије, спонзор подноси захтев за суштинске измене клиничког испитивања Агенцији и Етичком одбору Србије у складу са Законом, уз доказ да је сигурно за пацијенте да се поново започне клиничко испитивање.

Ако спонзор одлучи да неће наставити привремено обустављено клиничко испитивање о томе обавештава Агенцију и Етички одбор Србије у складу са Законом у року од 15 дана од дана доношења одлуке и обезбеђује кратко објашњење разлога за превремени завршетак клиничког испитивања.

### **2. Прекид, привремено обустављање клиничког испитивања, Извештај о клиничком испитивању**

#### Члан 46.



Произвођач, односно спонзор обавештава Агенцију и Етички одбор Србије о превременом завршетку, односно прекиду клиничког испитивања.

Произвођач, односно спонзор сачињава извештај о клиничком испитивању који је доступан надлежним органима у складу са Прилогом 1. Анекс Х и Прилогом 3. Анекс VII подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства. Водич за сачињавање тог извештаја садржан је у хармонизованом стандарду ISO 14155:2011 (Анекс Д) и за одређене аспекте водичу Европске комисије MEDDEV 2.7/1.

Ако произвођач, односно спонзор привремено обустави клиничко испитивање о томе обавештава Агенцију и Етички одбор Србије у року од 15 дана од дана обустављања, као суштинску измену клиничког испитивања, са јасним објашњењем.

Кад је клиничко испитивање превремено завршено, односно укинато спонзор обавештава Агенцију и Етички одбор Србије у року од 15 дана од дана укидања, а из разлога сигурности без одлагања.

### **3. Праћење**

Члан 47.

Ако се дође до новог нежељеног догађаја након укидања клиничког испитивања који мења анализу односа користи и ризика и може да има утицај на испитанике, спонзор обавештава Агенцију и Етички одбор Србије и обезбеђује предлог мера у року од 15 дана од дана сазнања за тај догађај.

### **4. Контрола спровођења клиничког испитивања**

Члан 48.

Контролу спровођења клиничког испитивања врши Агенција у складу Законом, овим правилником, Протоколом клиничког испитивања и смерницама добре клиничке праксе.

Спонзор може да захтева да Агенција изврши контролу спровођења клиничког испитивања на месту клиничког испитивања.

Здравствена установа 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.

## **XII. ПРЕЛАЗНА И ЗАВРШНА ОДРЕДБА**

Члан 49.

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

Члан 50.

Овај правилник ступа на снагу 2. децембра 2018. године.

Број 110-00-398/2018-06

У Београду, 16. новембра 2018. године

Министар,

асс. др **Златибор Лончар**, с.р.