

MINISTARSTVO ZDRAVLJA

534

Na temelju članka 8. stavka 3., članka 13. i članka 18. stavka 1. Zakona o lijekovima (»Narodne novine«, broj 76/2013 i 90/2014) ministar zdravlja donosi

PRAVILNIK

O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA LIJEKOVA I DOBROJ KLINIČKOJ PRAKSI

Članak 1.

(1) Ovim Pravilnikom utvrđuje se postupak i uvjeti provođenja kliničkog, neprofitnog i neintervencijskog ispitivanja lijeka kao i dobra klinička praksa pri provođenju kliničkog ispitivanja lijeka.

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

Članak 2.

Ovim se Pravilnikom u pravni poredak Republike Hrvatske prenosi:

– Direktiva 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakonodavstva i drugih propisa država članica koji se odnose na primjenu dobre kliničke prakse pri provođenju kliničkih ispitivanja lijekova za primjenu kod ljudi (SL L 121, 1. 5. 2001.).^[1]

Članak 3.

(1) Pojedini izrazi u smislu ovoga Pravilnika imaju sljedeće značenje:

Dobra klinička praksa je skup međunarodno priznatih etičkih i znanstvenih zahtjeva koji se slijede pri planiranju, provođenju, bilježenju i izvješćivanju o kliničkim ispitivanjima.

Dosje o ispitivanom lijeku (*Investigational Medicinal Product Dossier*, u daljnjem tekstu: IMPD) je dokument u kojem su prikazani podaci koji se odnose na kvalitetu ispitivanog lijeka, proizvodnju i kontrolu ispitivanog lijeka te podaci iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja kao i podaci o primjeni ispitivanog lijeka u ljudi.

Informirani pristanak je suglasnost za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju dana svojevrijedno na temelju primljenih i pravilno dokumentiranih obavijesti o prirodi i važnosti, posljedicama i rizicima ispitivanja, u pisanom obliku, potpisana od ispitanika i s navedenim datumom. Ako je osoba nesposobna za davanje takve suglasnosti ili je maloljetna, suglasnost potpisuje zakonski zastupnik ili skrbnik. Ako je ispitanik nepismen ili ne može pisati, daje usmeni pristanak uz nazočnost barem jednog svjedoka koji nije član ispitivačkog tima.

Inspekcijski nadzor kliničkih ispitivanja je nadzor nadležnog tijela nad provođenjem kliničkog ispitivanja, pregled dokumentacije, prostora, zapisa, sustava osiguranja kakvoće i drugih resursa vezanih uz provođenje kliničkih ispitivanja koje se može provesti na ispitivačkom mjestu, u prostorima naručitelja kliničkog ispitivanja i/ili ugovorne ustanove ili u drugim pravnim osobama u kojima nadležno tijelo smatra da je potrebno provesti nadzor.

Ispitanik je pojedinac koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju i prima ispitivani lijek ili je dio kontrolne skupine.

Ispitivač je doktor medicine ili osoba s odgovarajućim stručnim kvalifikacijama za klinička ispitivanja zbog posjedovanja stručnih znanja i potrebnog iskustva u liječenju pacijenata. Ispitivač je odgovoran za vođenje kliničkog ispitivanja na mjestu ispitivanja. Ako kliničko ispitivanje provodi skupina pojedinaca na jednom ispitivačkom mjestu, ispitivač je odgovoran i naziva se glavnim ispitivačem.

Ispitivačko mjesto je zdravstvena ustanova u kojoj se provodi kliničko ispitivanje.

Ispitivani lijek je farmaceutski oblik s djelatnom tvari ili placebo koji se ispituje ili primjenjuje kao usporedba u kliničkom ispitivanju, a uključuje i lijekove koji imaju odobrenje za stavljanje u promet, ali se upotrebljavaju na drugačiji način od odobrenog ili se razlikuju u formulaciji ili pakiranju, ili se koriste kod neodobrenih indikacija ili se koriste za dobivanje dodatnih podataka o obliku lijeka koji ima odobrenje za stavljanje u promet.

Kliničko ispitivanje je svako ispitivanje na ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrdi kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamičkih učinaka jednoga ili više ispitivanih lijekova i/ili otkrivanju nuspojava jednoga ili više ispitivanih lijekova, i/ili ispitivanju apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja jednoga ili više ispitivanih lijekova, a u svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti. Navedeno uključuje klinička ispitivanja koja se provode u jednom ili više ispitivačkih mjesta, u jednoj ili više država članica Europske unije.

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

Neintervencijsko ispitivanje lijeka je svako ispitivanje u kojem se lijek propisuje u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet. Uključivanje bolesnika u određeni terapijski postupak nije unaprijed određeno planom ispitivanja nego se provodi sukladno uobičajenoj praksi, a propisivanje lijeka je neovisno o odluci o tome da se bolesnika uključi u ispitivanje. Dodatni dijagnostički postupci i postupci praćenja bolesnika ne provode se, nego se koriste epidemiološke metode za analizu prikupljenih podataka.

Neprofitno kliničko ispitivanje je kliničko ispitivanje koje provodi ispitivač bez sudjelovanja farmaceutske industrije.

Naručitelj kliničkog/neintervencijskog ispitivanja je fizička ili pravna osoba koja je odgovorna za pokretanje kliničkog/neintervencijskog ispitivanja, rukovođenje kliničkim/neintervencijskim ispitivanjem i/ili o čijem se trošku provodi kliničko/neintervencijsko ispitivanje.

Plan kliničkog ispitivanja je dokument u kojemu su opisani ciljevi, dizajn, metodologija, statistička razmatranja i organizacija kliničkog ispitivanja koji uključuje sam plan ispitivanja, sve sljedeće inačice plana ispitivanja, kao i njegove amandmane.

Plan pedijatrijskog razvoja lijeka (Paediatric Investigation Plan; PIP) znači ispitivački ili razvojni program kojim se želi osigurati prikupljanje podataka nužnih za utvrđivanje uvjeta u kojima lijek može biti odobren za liječenje pedijatrijske populacije.

Predstavnik naručitelja kliničkog/neintervencijskog ispitivanja je fizička ili pravna osoba sa sjedištem u Europskoj uniji ovlaštena od strane naručitelja kliničkog/neintervencijskog ispitivanja koji ima sjedište izvan Europske unije.

Podnositelj zahtjeva za kliničko/neprofitno ispitivanje (u daljnjem tekstu: podnositelj zahtjeva) je naručitelj kliničkog ispitivanja sa sjedištem u Europskoj uniji ili njegov ovlašten predstavnik sa sjedištem u Europskoj uniji ako je naručitelj izvan Europske unije.

Podnositelj zahtjeva za neintervencijsko ispitivanje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj, nositelj odobrenja za lijek odobren centraliziranim postupkom, odnosno predstavnik nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Središnje etičko povjerenstvo je samostalno tijelo koje čine zdravstveni radnici i drugi članovi nemedicinske struke čija je zadaća štititi prava, sigurnost i dobrobit ispitanika uključenih u klinička ispitivanja te pružiti jamstvo u pogledu te zaštite, među ostalim, izražavajući mišljenje o planu ispitivanja, podobnosti ispitivača, pravne osobe

u kojoj se provodi ispitivanje, opreme te metodama i dokumentima koji će se koristiti za obavješćavanje ispitanika i dobivanje njihovih suglasnosti na temelju informiranog pristanka. Središnje etičko povjerenstvo imenuje ministar nadležan za zdravlje (u daljnjem tekstu: ministar).

Uputa za ispitivače je dokument u kojem su prikazani klinički i neklinički podaci o ispitivanom lijeku koji su značajni za određeno kliničko ispitivanje.

Zahtjev za provođenje kliničkog/neprofitnog ispitivanja je zahtjev upućen od strane podnositelja zahtjeva Ministarstvu zdravlja (u daljnjem tekstu: Ministarstvo) sa svom dokumentacijom potrebnom za izdavanje odobrenja za provođenje kliničkog ispitivanja.

Zahtjev za provođenje neintervencijskog ispitivanja je zahtjev upućen od strane podnositelja zahtjeva Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (u daljnjem tekstu: Agencija) sa svom dokumentacijom potrebnom za izdavanje odobrenja za provođenje neintervencijskog ispitivanja.

Značajne izmjene i dopune kliničkom ispitivanju su one koje mogu značajno utjecati na:

- sigurnost ispitanika, tjelesni ili duhovni integritet ispitanika,
- znanstvenu vrijednost (korist) ispitivanja.

Članak 4.

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

- zapošljava stručnjake koji svojim znanjem i iskustvom osiguravaju da će ispitivanje biti provedeno u skladu s planom kliničkog ispitivanja,
- raspolaze opremom koja omogućuje provedbu kliničkoga ispitivanja prema planu kliničkoga ispitivanja, ili ima osiguran sustav za korištenje opreme i/ili postupaka predviđenih planom ispitivanja,
- ima uspostavljen sustav pohrane dokumentacije proizašle iz kliničkih ispitivanja prema ovome Pravilniku.

Članak 5.

Kliničko ispitivanje provodi ispitivač koji:

- ima završen preddiplomski i diplomski sveučilišni studij ili integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij zdravstvenog usmjerenja te određenu naobrazbu ako je predviđena planom ispitivanja,
- ima dokumentiranu naobrazbu o dobroj kliničkoj praksi,
- istodobno vodi najviše pet kliničkih ispitivanja koja su u fazi aktivnog uključivanja bolesnika.

Članak 6.

(1) Motritelj kliničkih ispitivanja je osoba imenovana od strane podnositelja zahtjeva koja:

- ima završen stručni studij ili preddiplomski sveučilišni studij ili preddiplomski i diplomski sveučilišni studij ili integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij,
- ima dokumentiranu naobrazbu o dobroj kliničkoj praksi,
- je državljanin Republike Hrvatske ili stranac s dozvolom, odnosno suglasnošću za rad sukladno posebnim propisima o strancima te s dokazom o poznavanju hrvatskog jezika.

(2) Prihvatljivost motritelja procjenjuje Ministarstvo.

(3) Očevidnik motritelja vodi Ministarstvo.

Članak 7.

(1) Kliničko ispitivanje lijeka, uključujući neprofitno kliničko ispitivanje, u Republici Hrvatskoj ne može započeti bez ishođenja pozitivnog mišljenja Središnjeg etičkog povjerenstva i odobrenja Ministarstva izuzev slučaja iz članka 14. stavka 9. ovoga Pravilnika.

(2) Podnositelj zahtjeva, kojem je Ministarstvo dalo odobrenje za provođenje kliničkog ispitivanja na temelju pozitivnoga mišljenja Središnjega etičkog povjerenstva, a traži suglasnost za provođenje kliničkoga ispitivanja u dodatnim pravnim osobama, obvezan je pribaviti suglasnost Središnjega etičkog povjerenstva za svaku sljedeću pravnu osobu koja će biti uključena u kliničko ispitivanje, kao i ishoditi odobrenje Ministarstva.

Članak 8.

Središnje etičko povjerenstvo nadležno je za davanje mišljenja u postupku odobravanja kao i u postupku davanja mišljenja o značajnim izmjenama i dopunama kliničkih, neintervencijskih i neprofitnih ispitivanja u Republici Hrvatskoj.

Članak 9.

(1) Središnje etičko povjerenstvo je samostalno tijelo koje čine zdravstveni radnici i drugi članovi nemedicinske struke, koje je ustrojeno u skladu sa zahtjevima Dobre kliničke prakse i broji devetnaest članova.

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

(3) Administrativne poslove za potrebe rada Središnjeg etičkog povjerenstva obavlja Agencija.

Članak 10.

Način rada Središnjeg etičkog povjerenstva uređuje se poslovníkom.

Članak 11.

U postupku donošenja mišljenja o prihvatljivosti provođenja kliničkog ispitivanja Središnje etičko povjerenstvo posebno razmatra:

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

Članak 12.

- (1) Središnje etičko povjerenstvo obvezno je dati pisano mišljenje o prihvatljivosti predloženoga kliničkog ispitivanja u roku od 30 dana od dana primitka urednog zahtjeva propisanog ovim Pravilnikom.
- (2) Urednim zahtjevom u smislu ovoga Pravilnika podrazumijeva se predaja potpune dokumentacije propisane člankom 16. ovoga Pravilnika.
- (3) Središnje etičko povjerenstvo dužno je u roku od 5 dana od primitka zahtjeva, pisanim putem (elektroničkim putem ili telefaksom) obavijestiti podnositelja zahtjeva ako utvrdi da predana dokumentacija nije potpuna. U protivnom smatra se da je predani zahtjev uredan.
- (4) Iznimno od stavka 1. ovoga članka, Središnje etičko povjerenstvo obvezno je dati pisano mišljenje o prihvatljivosti predloženoga kliničkog ispitivanja gotovog lijeka namijenjenog za gensku terapiju, liječenje somatskim stanicama, uključujući i lijekove koji sadrže genetski modificirane organizme u roku od 90 dana od dana primitka urednog zahtjeva propisanog ovim Pravilnikom.
- (5) Rok iz stavka 1. ovoga članka može se produžiti za dodatnih 90 dana u slučaju potrebe savjetovanja sa stručnjacima ili povjerenstvima.
- (6) Za ksenogenične lijekove nije ograničen rok za davanje mišljenja o prihvatljivosti provođenja kliničkog ispitivanja.
- (7) U postupku davanja mišljenja o prihvatljivosti predloženog kliničkog ispitivanja Središnje etičko povjerenstvo može samo jednom zatražiti nadopunu dokumentacije, odnosno dostavu dodatnih podataka koji dopunjuju one koje je podnositelj zahtjeva već dostavio. Rokovi utvrđeni stavcima 1., 4. i 5. ovoga članka ne teku do dana primitka tražene dokumentacije.

Članak 13.

Središnje etičko povjerenstvo obvezno je u pisanom obliku dostaviti podnositelju zahtjeva i Ministarstvu mišljenje iz članka 8. ovoga Pravilnika.

Članak 14.

- (1) Odobrenje za provođenje kliničkih ispitivanja, uključujući neprofitna klinička ispitivanja lijekova, daje Ministarstvo.
- (2) Podnositelj zahtjeva, po dobivenom pozitivnom mišljenju Središnjeg etičkog povjerenstva, podnosi Ministarstvu zahtjev za provođenje kliničkog ispitivanja u Republici Hrvatskoj.
- (3) Ministarstvo je obvezno u roku od 30 dana od dana primitka urednog zahtjeva odobriti ili uskratiti odobrenje za provođenje kliničkog ispitivanja.
- (4) Urednim zahtjevom u smislu ovoga Pravilnika podrazumijeva se predaja potpune dokumentacije propisane člankom 16. ovoga Pravilnika.
- (5) Ministarstvo je dužno u roku od 5 dana od primitka zahtjeva, pisanim putem (elektroničkim putem ili telefaksom) obavijestiti podnositelja zahtjeva ako utvrdi da predana dokumentacija nije potpuna. U protivnom smatra se da je predani zahtjev uredan.
- (6) Podnositelj zahtjeva ima pravo nadopuniti zahtjev, a rok iz stavka 3. ovoga članka počinje teći od dana zaprimanja urednog zahtjeva.
- (7) U periodu iz stavka 3. ovoga članka, podnositelj zahtjeva može do donošenja rješenja Ministarstva izmijeniti svoj zahtjev.
- (8) Rok iz stavka 3. ovoga članka može se produžiti za 30 dana u slučaju kada se radi o kliničkom ispitivanju lijeka namijenjenog genskoj terapiji, liječenju somatskim stanicama, uključujući lijekove koji sadrže genetski modificirane organizme i ksenogenične lijekove.