

Općenite preporuke:

- Svi dokumenti koji će se koristiti u kliničkom ispitivanju, a nisu znanstveno validirani i referencirani, moraju biti označeni verzijom i datumom.
- Kod dostavljanja izmijenjenih dokumenata (**svih**) SEP-u na odobrenje potrebno je priložiti odobreni dokument, dokument s naznačenim izmjenama u odnosu na odobreni dokument te dokument u čistopisu.
- Nove verzije Plana ispitivanja i Uputa za ispitivača SEP neće evaluirati ako uz dostavljenu dokumentaciju nije priloženo i detaljno objašnjenje navedenih promjena.
 - Sažetak izmjena te čistopis Plana ispitivanja i Uputa za ispitivača potrebno je dostaviti u papirnatim verzijama, a odobreni dokument i dokument s naznačenim izmjenama mogu se dostaviti na CD-u.
- Kod dostavljanja odgovora na mišljenje SEP-a potrebno je voditi računa o tome da se dostavi potpuna dokumentacija ispravljena sukladno traženom ili prihvatljiva obrazloženja. U protivnom, SEP nepotpunu i neadekvatnu dokumentaciju neće razmatrati niti će moći dati mišljenje o prihvatljivosti kliničkog ispitivanja.
- Ocjenске ljestvice koje ispunjavaju ispitanici moraju biti validirane i prevedene na hrvatski jezik.
- Preporuka SEP-a je da i ocjenске ljestvice koje koriste ispitivači budu validirane i prevedene na hrvatski jezik kako bi se postigla jedinstvenost prijevoda i standardiziranje upitnika jer bi se pitanja postavljala uvijek na isti način.

Naputak za unos podataka u bazu SEP Online_Popis predane dokumentacije:

- U popis dokumentacije potrebno je unijeti naziv dokumenta, njegovu verziju i datum (ako su navedeni na dokumentu).
- Podatke je potrebno unositi isključivo na hrvatskom jeziku.
- Potrebno je unositi isključivo zadnju verziju dokumenta s datumom njezinog nastanka.

Oglašavanje:

- SEP zahtjeve za oglašavanjem kliničkih ispitivanja razmatra zasebno, vrednujući ih od slučaja do slučaja, ali načelno, izlaganje promotivnog materijala ograničava se na zdravstvene ustanove.

Upute za ispitivača:

- Kako bi SEP izmijenjene i/ili ažurirane upute za ispitivača mogao primiti na znanje ili ih prihvatiti kao izmjenu, potrebno je u pokrovnom pismu jasno naznačiti da novi podaci koji su razlog izmjena/ažuriranja uputa nisu uzrokovali promjenu omjera koristi i rizika za ispitanike u ispitivanju.

Informirani pristanak:

- Ne smije biti predugačak, ali treba sadržavati sve elemente propisane smjernicama dobre kliničke prakse.
- Na 1. stranici treba se nalaziti zaglavlje s osnovnim podacima o kliničkom ispitivanju i podacima o naručitelju ispitivanja. Zaglavlje nije potrebno ponavljati na svakoj stranici.
- Potrebno je voditi računa o grafičkom izgledu dokumenta (izbjegavati velike prazne prostore ili neuočljive razmake između teksta i podnožja dokumenta i slično).
- U naslovu i tekstu potrebno je koristiti isključivo termin *informirani pristanak* (nije prihvatljivo koristiti riječi poput *informacije, obrazac, dokument* i slično).
- Informirani pristanak nije općeniti dokument nego se izravno obraća točno određenoj osobi koja taj pristanak i potpisuje pa je zamjenicu *Vi* te sve njene oblike potrebno pisati velikim početnim slovom.
- Posjete i tjedne potrebno je navoditi rednim brojevima, primjerice *1. posjet u 2. tjednu*.
- Potrebno je lektorirati i stručno prevesti tekst.
- Stručni termini moraju biti pojašnjeni i mora se koristiti jezik primjeren ispitaniku.
- Informacije u informiranom pristanku potrebno je prilagoditi za Republiku Hrvatsku, odnosno informirani pristanak nije prihvatljivo izraditi kao doslovan prijevod predloška informiranog pristanka koji se odnosi na sve zemlje.
- U dijelu teksta koji govori o kontracepciji potrebno je odrediti i precizno definirati prihvatljive metode kontracepcije u predmetnom ispitivanju te, prema potrebi, jasno naglasiti da se tijekom sudjelovanja u ispitivanju mora koristiti dvostruka metoda kontracepcije.
- Vezano uz zahtjeve o potrebi kontracepcije žene u postmenopauzi, potrebno je navesti da je u žena mlađih od 50 godina kontracepciju potrebno provoditi tijekom dvije godine nakon posljednje menstruacije, dok je u žena starijih od 50 godina kontracepciju potrebno provoditi tijekom godine dana.
- Ako ispitanica tijekom sudjelovanja u kliničkom ispitivanju ipak zatrudni, a naručitelj predviđa praćenje tijeka i ishoda trudnoće, u informiranom pristanku potrebno je navesti da će ispitanica biti zamoljena za davanje podataka (imperativno obraćanje nije prikladno). Ako ispitanikova partnerica zatrudni, kako bi se od nje dobili podaci o tijeku i ishodu trudnoće, potrebno ju je putem informiranog pristanka, prethodno odobrenog od SEP-a, zamoliti suglasnost za daljnje praćenje tijeka i ishoda trudnoće.
- U dijelu koji govori o troškovima ispitivanja potrebno je navesti da će naručitelj ispitivanja nadoknaditi **sve** troškove ispitivanja koje predviđa plan ispitivanja, uključujući troškove liječenja, postupaka, pretraga, posjeta te troškove liječenja ozljeda nastalih tijekom ispitivanja, a ne samo one troškove koje ne pokriva državno ili privatno zdravstveno osiguranje ili netko treći.
- Potrebno je predvidjeti i točno definirati najviši neto iznos naknade (izražene u kunama) za putne i druge troškove ispitanika koji proizlaze iz potrebe dolaska u posjete, a koji će biti nadoknađeni prema priloženim računima.
- Suglasnost za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju namijenjenom maloljetnicima potrebno je nazvati "*Izjava o pristanku za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju*". Budući da nije primjereno koristiti isti dokument za sve dobne skupine, izjavu o pristanku potrebno je razdvojiti prema dobi ispitanika.
- U dijelu koji ispitanika upućuje na to kome se obratiti u slučaju pitanja vezanih uz ispitivanje i prava ispitanika, potrebno je navesti da se ispitanik za sva pitanja ponajprije obraća ispitivaču, zatim voditelju ispitivanja, a potom i Etičkom povjerenstvu ustanove u kojoj se ispitivanje provodi. Kada su iscrpljene navedene mogućnosti i nije dobiven odgovarajući odgovor, može se obratiti SEP-u u pisanom obliku za pitanja u svezi s pravima ispitanika (navesti adresu).
- Informirani pristanak je jedinstveni dokument i ne sastoji se od 1. i 2. dijela. *Informirani pristanak* predstavlja proces u kojem ispitivač treba ispitaniku dati sva potrebna pojašnjenja, a završava

potpisom pristanka na kraju. Stoga sve potrebne informacije trebaju biti navedene u sklopu informiranog pristanka

- Ostale preporuke:
 - "alternativni oblici liječenja", "alternativne mogućnosti" i slično, treba zamijeniti s "druge mogućnosti liječenja"
 - "nećete biti kažnjeni ako se odlučite ne sudjelovati u kliničkom ispitivanju" i slično, treba zamijeniti s "nećete snositi nikakve posljedice ako se odlučite ne sudjelovati u kliničkom ispitivanju"
 - izraz "postiti" treba zamijeniti s "ne uzimati hranu niti piće (osim vode)"
 - potrebno je pojasniti da placebo nije lijek, a izrazi "lažan ili neaktivan lijek" su neprimjereni
 - umjesto "jezik koji čitate i razumijete" potrebno je navesti "hrvatski jezik".

Informirani pristanak za farmakogenetska, farmakokinetička i biološka ispitivanja:

- Potrebno je jasno navesti da će se prikupljeni uzorci koristiti sukladno planu ispitivanja, a za svaku daljnju uporabu bioloških uzoraka ili genetičkog materijala te podataka koji nisu u vezi s predmetnim ispitivanjem potrebno je tražiti mišljenje i odobrenje SEP-a. S obzirom na to da je nemoguće pratiti bolesnika i biti u kontaktu s njim dulji niz godina, ako se uzorci planiraju čuvati dulji vremenski period i koristiti radi pružanja izvora za buduća ispitivanja naručitelja čija narav nije poznata u trenutku potpisivanja informiranog pristanka (primjerice, proučavanje gena odgovornih za način ulaska i izlaska lijeka iz tijela, djelovanje lijeka, neki drugi aspekt bolesti i slično), prihvatljivo je da se u tu svrhu ispitanicima ne ponudi novi informirani pristanak te ih se o tome ne obavijesti. Međutim, i u tom slučaju je potrebno dostaviti izjavu naručitelja / podnositelja zahtjeva o tome da se obvezuje od SEP-a zatražiti odobrenje za provedbu ispitivanja koja nisu definirana planom ispitivanja.
- Potrebno je jasno definirati vrijeme čuvanja prikupljenih uzoraka.
- Ako u ispitivanju postoji neobavezna mogućnost dodatnog podispitivanja (primjerice, farmakogenetičko) potrebno je za takvo neobavezno ispitivanje pripremiti poseban informirani pristanak. Ako je farmakogenetičko ili neko drugo ispitivanje obavezan i sastavni dio kliničkog ispitivanja, informacije o tome moraju biti u sklopu jedinstvenog informiranog pristanka za kliničko ispitivanje.
- SEP ne prihvaća navode da naručitelj ispitivanja nema nikakvu obvezu provesti predviđena ispitivanja na uzetom uzorku krvi ili DNK jer smatra da nije etično uzeti uzorak ako nije jasno određeno za što će ga se i kada koristiti.

Glavni ispitivači:

- Potrebno je dostaviti životopis na hrvatskom jeziku, izrađen prema preporuci SEP-a objavljenoj na internetskim stranicama HALMED-a. U životopisu je potrebno navesti:
 - podatke o kliničkim ispitivanjima u kojima je ispitivač sudjelovao (indikacija, faza, broj i svojstvo: glavni ili suradni ispitivač)
 - podatke o kliničkim ispitivanjima koja ispitivač istodobno vodi, a koja su u fazi aktivnog uključivanja bolesnika
 - životopis mora bit potpisan.
- Uz životopis je potrebno priložiti adekvatnu potvrdu o provedenoj naobrazbi iz dobre kliničke prakse, potpisanu od ovlaštene osobe, u kojoj je potrebno navesti koliko dugo je tečaj trajao te koji Moduli (sadržaj) su bili obuhvaćeni tim tečajem.
- U slučaju da predloženi ispitivač nema iskustvo sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima, potrebno je dodijeliti mentora. U tu svrhu potrebno je dostaviti potpisanu izjavu pristanka mentora uz priloženi životopis i potvrdu o provedenoj naobrazbi iz dobre kliničke prakse.

Dokaz o osiguranju ispitanika:

- Potrebno je dostaviti lokalnu policu osiguranja, potvrdu o zaključenom osiguranju (certifikat) te uvjete i klauzule osiguranja.
- Na polici osiguranja mora biti naveden naziv ispitivanja, ustanove i glavni ispitivači te planirani broj ispitanika.
- Polica osiguranja mora biti potpisana od osiguravatelja i ugovaratelja osiguranja.
- SEP prihvaća valjane police osiguranja osiguravateljskih kuća sa sjedištem u Europskoj uniji.

Financijski podaci vezani uz ispitivanje:

- Potrebno je navesti da je naručitelj ispitivanja dužan podmiriti **sve** troškove vezane uz kliničko ispitivanje, a ne samo one koje ne pokriva državno ili privatno zdravstveno osiguranje ili netko treći.
- Potrebno je definirati najviši neto iznos naknade (izražene u kunama) za putne i druge troškove ispitanika koji proizlaze iz potrebe dolaska na posjete.
- Financijska konstrukcija mora biti detaljno razrađena s jasno naznačenom raspodjelom financijskih sredstava između ustanove i ispitivača.
- Financijski plan ne treba biti potpisan ali ga je potrebno dostaviti za svaki centar zasebno.
- Sukladno članku 33. Pravilnika o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi ("Narodne novine", broj [25/15.](#)), sva klinička ispitivanja koja su odobrena prije stupanja na snagu ovoga Pravilnika nastavit će se sukladno propisima prema kojima su i započeta, stoga je za ta ispitivanja potrebno dostaviti potpisane ugovore s ustanovama u kojima će se ispitivanje provoditi.
- U slučaju da naručitelj planira ispitivanje provesti u ordinacijama obiteljske medicine, poliklinikama i slično, potrebno je definirati gdje će ispitanici biti hospitalizirani u slučaju mogućih nuspojava i komplikacija. Potrebno je dostaviti potpisani ugovor s tom ustanovom a u ugovoru je potrebno navesti tko će snositi troškove hospitalizacije.

Dodatni centri koji nisu razmatrani od SEP-a:

Dokumentacija koju je potrebno dostaviti:

- Financijski plan/potpisani ugovor s financijskom konstrukcijom i raspodjelom ustanova/ispitivač
- Potpisanu potpisnu stranicu važeće verzije plana ispitivanja od novog ispitivača
- Životopis ispitivača i potvrdu o provedenoj naobrazbi iz dobre kliničke prakse sukladno prethodno navedenim preporukama
- Policu osiguranja s navedenim ispitivačem i ispitivačkim mjestom.

Osobitosti vezane uz neintervencijsko ispitivanje:

- Dokumentaciju je potrebno dostaviti u 3 kopije.
- Za lijekove čije će se propisivanje pratiti u neintervencijskom ispitivanju potrebno je dostaviti podatke o statusu lijeka s obzirom na Listu lijekova HZZO-a, odnosno je li lijek na Osnovnoj ili Dopunskoj listi lijekova ili se uopće ne nalazi niti na jednoj od ove dvije liste.
 - Za one lijekove koji se nalaze na listi lijekova HZZO-a potrebno je dostaviti njihovu smjernicu te podatak o ostalim lijekovima s liste koji se primjenjuju u istoj indikaciji.
- Podnositelj zahtjeva mora se obavezati da će prije početka ispitivanja obavijestiti ravnatelja ustanove o njegovom provođenju te SEP-u dostaviti prijedlog obavijesti ravnatelju.
 - SEP-u je potrebno na znanje dostaviti obavijest da je ta obaveza provedena.
 - Prema propisima nije obavezno potpisivanje ugovora s ustanovom u kojoj će se neintervencijsko ispitivanje provoditi.
 - Ako je ipak predviđeno potpisivanje ugovora s ustanovom/ispitivačem, podnositelj zahtjeva mora se obavezati da ispitivanje u određenoj ustanovi neće započeti dok se ne potpiše ugovor.
- Potrebno je dostaviti financijski plan neintervencijskog ispitivanja.
- SEP ne ocjenjuje prihvatljivost ustanova u kojima će se neintervencijsko ispitivanje provoditi niti ispitivača, stoga nije potrebno tražiti mišljenje/odobrenje SEP-a za dodatne centre u neintervencijskom ispitivanju već mu je dostatno dostaviti obavijest o tome.