

Asocijacija za dobru kliničku praksu
i razvoj kliničkih ispitivanja

•KLINIČKA ISPITIVANJA LIJEKOVA
Šta treba da znamo o njima

Autori:

Dr Ivajlo Canev

Mr. ph. Monika Atanasova

Glavni urednik:

Dr Milen Vrabevski

*Predsjednik Asocijacije za dobru kliničku praksu i razvoj kliničkih
ispitivanja*

Recenzent:

Prof. Dr Bakir Mehić

Lektor za bosanski jezik:

Velida Mehić

Sponzor: Comac Medical

Kliničko istraživački projekti
Učešće u kliničkim ispitivanjima
Informacije za pojedinca-pacijenta
(Šta možemo da očekujemo ako se uključimo u kliničko ispitivanje?)

Poštovani čitaoci,

Ovim putem želimo da vas upoznamo sa načinom rada liječnika u oblasti kliničke medicine i farmakologije, sa načinom provođenja kliničke naučnoistraživačke djelatnosti prilikom uvođenja novih metoda liječenja, i pri uvođenju novih lijekova. Ovo polje rada je široj javnosti poznato pod imenom «Klinička ispitivanja». Kao oblast savremene medicine, ono se graniči sa medicinom budućnosti i tijesno je isprepleteno sa istraživačkim dijelovima farmaceutske industrije.

Klinička ispitivanja su širokoj javnosti malo poznata materija i zbog toga periodično postaju omiljeni predmet senzacionalističkog i nepreciznog pisanja u novinarstvu. Zasnovana na savremenim principima zaštite pacijenata, klinička ispitivanja se provode više od 30 godina u zemljama Zapadne Evrope i Sjeverne Amerike. Koristeći se kako našim iskustvom, tako i najnovijim podacima svjetske prakse iz ove sfere, smatramo neophodnim da se preciznije osvrnemo na ovu temu, koja je neosnovano tabuizirana od strane mnogih naših kolega. Neosporna je činjenica da se posljednjih godina u zemljama Centralne i Istočne Evrope ova strana građanskog društva stalno razvija, od čega nije izuzeta ni BiH. Želimo da u skladu sa naučnim principima pružimo čitaocima detaljan uvid u ovu veoma važnu oblast savremenog razvoja nauke.

Predstaviti ćemo vam osnovne korake puta jednog lijeka, od laboratorije do njegovog izlaska na tržište. Precizno ćemo vam objasniti šta je to «kliničko ispitivanje» i šta bi trebalo da znate u slučaju ako odlučite da učestvujete u njemu.

Autori

SADRŽAJ

Glava 1. Razvoj novih lijekova	5
Glava 2. Provođenje kliničkih ispitivanja – pravila DKP	7
Glava 3. Glavna lica koja učestvuju u provođenju kliničkih ispitivanja – Značaj i uloga sponzora, liječnika-istraživača i posmatrača-monitora u provođenju kliničkih ispitivanja	11
Glava 4. Uključivanje pacijenata u klinička ispitivanja – određivanje kriterijuma uključivanja i isključivanja pacijenata, plan (protokol) kliničkog ispitivanja	15
Glava 5. Procjena rizika i koristi	20
Glava 6. Dokumenti koji se daju učesnicima u kliničkim ispitivanjima – Formular o informisanom pristanku, Karta bezbjednosti, Dnevnik pacijenta.	24
Glava 7. Osnovni dijelovi formulara informisanog pristanaka kao i uobičajene zablude u procesu njegovog dobijanja.	26
Glava 8. Druge garancije za bezbjednost učesnika u kliničkim ispitivanjima – Etički komitet. Uloga Etičkog komiteta u toku kliničkih ispitivanja	31
Glava 9. Ostali dokumenti koji se predstavljaju učesnicima kliničkih ispi- tivanja (formular informisanog pristanka, dnevnik pacijenta, karta bezbjed- nosti, polisa osiguranja itd.)	34
Glava 10. Kontrola provođenja kliničkih ispitivanja	36
Glava 11. Osnovni momenti kod donošenja odluke za/protiv učešća u kliničkim Ispitivanjima	38
<i>Prilog 1: Terminologija kliničkih ispitivanja</i>	<i>40</i>
<i>Prilog 2: Helsinška deklaracija</i>	<i>43</i>
<i>Prilog 3: Zakonske odredbe za provođenje kliničkih ispitivanja u BiH</i>	<i>49</i>

Glava 1 Razvoj novih lijekova

Svake godine farmaceutska industrija razvija i uvodi u medicinsku praksu nove lijekove. Svaki od tih lijekova je prošao kroz seriju ispitivanja. Od približno 50.000 novodobijenih jedinjenja, samo pet od njih jedva stigne do etape kada se upotrebljavaju kod ljudi, a samo jedno od navedenih jedinjenja dokazuje svoju efikasnost i bezbjednost, te dobija dozvolu za proizvodnju i upotrebu. Da bi to postalo vaš lijek, liječnik je dužan da tokom svoje odluke uskladi i objedini niz faktora, tako da njegova odluka ne bude rezultat kompromisa, već sveobuhvatne i detaljne analize.

Razvoj jednog lijeka je proces uskog i zajedničkog djelovanja farmaceutske industrije, vodećih naučnih laboratorija i klinika, organa za kontrolu, medicinskih vlasti i drugih relevantnih organizacija. U tom procesu mogu se izdvojiti dvije etape – **predklinička i klinička**.

Ako se utvrdi da određeno hemijsko jedinjenje može da ima ljekoviti efekat, ono može biti primijenjeno na ljude tek nakon serije eksperimenata, provedenih u skladu sa određenim pravilima u naučnoistraživačkim laboratorijama. Tokom tih eksperimenata utvrđuje se kratkotrajnost i dugotrajnost toksičkih i farmakoloških efekata jedinjenja, određuje se dozvoljena doza primjene, proučavaju se njegove mogućnosti za potencijalno štetno dejstvo na genetički aparat ćelija i dr. Ta etapa razvoja lijeka naziva se **predklinička** i traje oko 4 godine.

Klinička etapa razvoja novog lijeka uključuje njegovu primjenu na ljudima. U okviru te etape mogu da se izdvoje 4 podetape (faze), koje se odvijaju jedna za drugom. Prve tri etape obuhvataju period do uvođenja preparata u redovnu medicinsku praksu, a četvrta je etapa poslije njegovog uvođenja. Trajanje kliničke etape je oko 6 godina.

Prva faza ili prva primjena biološki aktivne supstance, ocjenjuje njen efekat u zavisnosti od doze kod određenog broja zdravih dobrovoljaca. Zadatak ove faze je da utvrdi podnošljivost lijeka: kako to prihvata ljudski organizam, kako se lijek raspoređuje po organima i organskim sistemima, kako se mijenja njegov hemijski sastav i kako se izdvaja iz ljudskog tijela.

U drugoj fazi kliničkog ispitivanja lijek se prvi put ispituje na pacijentima sa odgovarajućim oboljenjima, pri čemu je cilj dokazivanje efektivnosti novog lijeka. Veoma pažljivo se posmatra određeni broj pacijenata (10 do 200 bolesnika) tako što se ta istraživanja provode u univerzitetskim kliničkim centrima, pod rukovodstvom vrhunskih specijalista. Tokom ove faze, glavni zadatak je određivanje terapijske



doze lijeka koji se ispituje.

Treća faza se provodi u uslovima veoma bliskim onima u kojima se primjenjuje lijek. Broj bolesnika koji učestvuju u tom ispitivanju prelazi 1000. Cilj je da se ponovo da procjena efikasnosti ali i bezbjednosti lijeka, kao i da se dokažu prednosti nad već poznatim lijekovima za liječenje određenog oboljenja. Važan sastavni dio treće faze istraživanja predstavlja sumiranje broja i učestalosti neželjenih dejstava lijeka.

Neophodno je da novi lijek uspješno prođe nekoliko različitih faza ispitivanja, prije nego što se stručnjaci nedvosmisleno uvjere u njegov kvalitet i prihvate ga kao novo standardno liječenje.

Cetvrta faza se provodi tek kada lijek dobije dozvolu za upotrebu i kada se slobodno nađe na tržištu (tj. u apotekama). Tokom te faze nastavlja se posmatranje neželjenih događaja i reakcija na lijek, koji mogu makar i rijetko da budu povezani sa upotrebom lijeka. Osim toga mogu da budu ispitane nove indikacije i režimi doziranja ljekovitih sredstava (ovo obično vraća ispitivani lijek u neku od prethodnih faza).

Sve opisane podjele faza kliničkih ispitivanja su samo jedna od mogućnosti razotkrivanja puta, koji treba da prođe jedan novi lijek. Osim ovog načina postoji i druga klasifikacija, koja razdvaja klinička ispitivanja. Važno je da se razumije da pojam «faza» predstavlja opis cilja jednog ispitivanja i često jedna vrsta ispitivanja može da sadrži elemente nekoliko faza. Važno je, da tokom kliničkog ispitivanja, sakupljanje podataka o lijeku mora da bude usmjereno u odgovarajućem pravcu, tj. da se dokaže bezbjednost i efikasnost lijeka.

Klinička ispitivanja ne otkrivaju uvijek novo i bolje liječenje. Neka ispitivanja pokazuju da ispitani medikament nema dobro dejstvo ili da su neželjena dejstva, koja prate njegovu upotrebu, češća i opasnija od onih koja postoje u standardnom liječenju. Sve to, kako sa pozitivnim, tako i sa negativnim podacima, predstavlja veoma važnu informaciju, koja je veoma dragocjena kako za razvoj novih metoda liječenja, tako i za razvoj medicinske nauke u cjelini.



Glava 2 Provođenje kliničkih ispitivanja – pravila «Dobre Kliničke Prakse» (DKP)

Kao i sve naučnoistraživačke djelatnosti, posebno one koje imaju važnu projekciju u medicinsko-socijalnoj sferi, tako i djelatnost ispitivanja novootkrivenih lijekova, ima svoja pravila i zakone. Osnovna pravila za ispitivanje novih lijekova su standardi **Dobre Kliničke Prakse (DKP)**. Ona određuju kako pravila organizovanja, provođenja, posmatranja, kontrolu i završetak kliničkih ispitivanja, tako i izvještaje o dobijenim rezultatima.

Pravila «Dobre Kliničke Prakse» su u potpunosti prihvatila standarde svakodnevnog rada u kliničko medicinskoj praksi. Sve ostalo što se nalazi u standardima DKP, odnosi se samo i jedino na provođenje kliničkih ispitivanja i na prava i obaveze svih učesnika u tim ispitivanjima. Upravo zbog toga, DKP zauzima viši stepen u kliničko-medicinskoj djelatnosti i predstavlja sintezu medicinsko-istraživačkih djelatnosti i brige o zdravlju pacijenata.

Kako se sve to dešava u praksi? Prvo da vidimo šta se dešava sa nama kada posjetimo ordinaciju svog liječnika opšte prakse ili liječnika-specijaliste. Nas, pacijente, liječnici pregledaju prema obaveznim pravilima liječničke prakse i dobijamo terapiju u skladu sa subjektivnom procjenom i znanjem određenog medicinskog specijaliste. Lijekovi koje dobijemo, manje-više dobro su poznati. Ipak, rizik po pacijenta je moguć i on ne proizilazi samo od iskustva i medicinskog znanja liječnika koji nas liječi. Uzmimo kao primjer: koliko nas je pročitalo uputstvo u kutiji jednog od najčešće prepisivanih lijekova koji se često kupuje i bez recepta u apotekama – acetilsalicilna kiselina, ili tzv. Aspirin. Ako neko da pozitivan odgovor, onda neka se sjeti šta piše u rubrici «Mogući neželjeni efekti» i time se završava iluzija, nazvana bezopasni lijek.

Zaključujemo da savremena medicina nema svemoguću i garantovano bezbjedne lijekove, ali ima veoma loše ispitane i netačno prepisane medikamente. S ciljem da se smanji broj budućih rizika po sve nas, od početka 80-tih godina prošlog vijeka, provode se kontrolisana klinička ispitivanja, o čemu ćemo kasnije reći nešto više.

Kada postajemo učesnici u takvim kliničkim ispitivanjima, nivo odnosa liječnik-pacijent znatno se mijenja. Važan momenat je, da naš liječnik koji prati plan kliničkog ispitivanja ne određuje samostalno lijekove i terapijsku šemu. U slijedećim glavama ove brošure detaljno ćemo govoriti o tome šta je plan kliničkog ispitivanja. Ovdje ćemo se zadovoljiti samo time ako spomenemo da je izrada svakog plana veoma precizna djelatnost koja odražava posljednja dostignuća



medicinske misli i farmakološke tehnologije. Ona se provodi pod strogom kontrolom naučnih konsultanata. Najčešće, to su vodeća imena u određenoj oblasti medicine i rukovodioci klinika u najpoznatijim svjetskim univerzitetskim centrima.

Druga osnovna prednost je, da medikamenti sa kojima se provode ispitivanja, imaju garantovani kvalitet i da su dobijeni po vodećim svjetskim tehnologijama (po standardima tzv. **Dobre Proizvođačke Prakse**).

Treća prednost je veoma subjektivna, ali i pored toga realno i logično proizilazi iz suštine istraživačkog procesa. Riječ je o tome, da dobro poznavanje medicinskih sredstava i terapijskih šema nije dovoljno samo po sebi da bi garantovalo zdravlje i bezbjednost pacijenata u kliničkom ispitivanju. Jedan liječnik-istraživač treba obavezno da bude dokazani specijalista i kliničar koji se odlikuje velikim medicinskim znanjem i kompetentnošću, kao i sposobnošću i odgovornošću za donošenje složenih odluka u procesu kliničkog ispitivanja. Istraživač je liječnik, koji poznaje i pridržava se pravila naučno-istraživačke djelatnosti. Upravo ta pravila garantuju zdravlje i dobro stanje pacijenta u kliničkim ispitivanjima, a ona se nazivaju Dobra Klinička Praksa. Pridržavajući se tih pravila obezbjeđuju se dva veoma važna konačna rezultata: zaštita zdravlja i prava učesnika u kliničkim ispitivanjima, i kao drugo, garancija tačnosti dobijenih rezultata.

Provođenje jednog kliničkog ispitivanja je vezano i za raspoređivanje odgovornosti u dotičnom kliničkom centru. Važno je da se zna da je svako ispitivanje veoma složen proces uzajamne saradnje i strane koje učestvuju u njemu podliježu stalnoj kontroli. Te odgovornosti su podijeljene između sponzora, liječnika-istraživača, posmatrača (monitora) ispitivanja i nezavisnog Etičkog komiteta. Periodičnu kontrolu mogu da izvrše nezavisni oditori, kao i predstavnici zvaničnih vlasti koje predstavljaju lica iz Agencije za lijekove. Uloga i funkcije svih spomenutih učesnika u toj kontroli bit će razmatrani dalje u brošuri.

Dajemo vam na uvid rezime osnovnih principa DKP (u skladu sa Odjeljkom 2. Uputstva dobre Kliničke Prakse):

1. Klinička ispitivanja treba da se provode u skladu sa principima, koji proizilaze iz Helsinške deklaracije iz 1964 (vidi Prilog 1), i koji odgovaraju zahtjevima DKP i odgovarajućoj zakonskoj regulativi.
2. Prije nego što se počne sa kliničkim ispitivanjem, predviđeni rizici i neugodnosti treba da se uporede sa očekivanom koristi za učesnika u ispitivanju i koristi za društvo. Ispitivanja mogu da budu



započeta i nastavljena samo ako očekivana korist opravdava moguće rizike.

3. Prava, bezbjednost i dobrobit učesnika u ispitivanju su najvažniji i treba da dominiraju nad interesima nauke i društva.

4. Dostupne predkliničke i kliničke informacije o ispitivanom lijeku treba da adekvatno podrže predloženo kliničko ispitivanje.

5. Klinička ispitivanja treba da budu na naučnoj osnovi, te jasno i detaljno opisana u planu (protokolu) ispitivanja.

6. Ispitivanja treba da se provedu u skladu sa planom (protokolom), koji je prethodno odobren od Etičkog komiteta.

7. Medicinska njega učesnika i donošenje odluka u njegovo ime treba da bude odgovornost kvalifikovanog liječnika, ili kvalifikovanog stomatologa.

8. Da bi izvršio svoje zadatke, svaki učesnik u toku provođenja kliničkog ispitivanja treba da stekne kvalifikacije putem školovanja, prakse i iskustva.

9. Prije učešća u kliničkom ispitivanju, od svakog učesnika potrebno je dobiti dobrovoljno dat informisani pristanak, a poslije pružene detaljne informacije o kliničkom ispitivanju i načinu na koji će se provoditi.

10. Cjelokupna informacija o kliničkom ispitivanju treba da bude snimljena, obrađena i sačuvana na način koji dozvoljava njeno tačno referisanje, interpretaciju i verifikaciju.

11. Podaci, koji bi mogli da identifikuju učesnike u kliničkom ispitivanju, treba da budu zaštićeni u skladu sa pravilima neprikosnovenosti i povjerljivosti, kao i u skladu sa primjenljivim zakonskim propisima.

12. Istraživački lijek treba da bude proizveden, distribuiran i čuvan u skladu sa zahtjevima Dobre Proizvođačke Prakse (DPP) i Dobre Distributerske Prakse (DDP). On treba da bude korišten u skladu sa odobrenim protokolom.

13. Treba da budu primijenjeni sistemi koji obezbjeđuju kvalitet svakog aspekta kliničkog ispitivanja.

Uvođenje Dobre Kliničke Prakse (DKP) neminovno vodi do povećanja rashoda za provođenja kliničkih ispitivanja. Međutim, tako dobijeni podaci većeg su kvaliteta, a pacijenti i zdravi dobrovoljci su zaštićeni u znatno većoj mjeri. Ovo je od velikog značaja za svakog potencijalnog učesnika u kliničkom ispitivanju, jer garantuje očuvanje njegovog zdravlja i bezbjednosti.

Kao što je ranije spomenuto, provođenje svakog kliničkog ispitivanja je veoma složen proces, koji zahtijeva uzajamnu odgovornost i saradnju između učesnika u njemu – sponzor, liječnici-istraživači,



monitori (posmatrači) i pacijenti. Razmotrimo postepeno neke od osnovn-h karakteristika svake strane ovog, za široki auditorijum, nedovoljno jasnog i složenog pristupa u stvaranju jednog novog lijeka.



Glava 3

Glavna lica koja učestvuju u provođenju kliničkih ispitivanja

Značaj i uloga sponzora u kliničkom ispitivanju

Mjesto i uloga sponzora (bilo da je to farmaceutska kompanija, akademska organizacija ili fizičko lice) od velikog je značaja za pravilnu pripremu, razvoj i realizaciju jednog kliničkog proučavanja. Sve to, kao što je naprijed objašnjeno, strogo je određeno u sistemu DKP. Jednostavnije rečeno – bez sponzora nema kliničkog ispitivanja. To je tako ne samo sa finansijske tačke gledišta, već i zbog činjenice da je sponzor taj koji nadahnjuje život ideji o novom sredstvu za liječenje i on je pokretačka snaga naučnoistraživačkog procesa. Bolje rečeno: sponzor (kompanija ili naučnoistraživačka organizacija) je taj koji je razvio novi medikament i želi metodama kliničkog ispitivanja da argumentovano dokaže ili odbaci svoju tezu pred naučnom javnošću. To može da se realizuje samo sa učešćem ostalih učesnika u naučnoistraživačkom procesu; liječnika-istraživača, posmatrača i Vas, učesnika u ispitivanju. Osnovnu odgovornost za to snosi sponzor. Sastavljanje najvažnijeg dijela ispitivanja – plana (protokola) istraživanja djelo je sponzora, jer on određuje i neophodan broj pacijenata koji će svojim učešćem u ispitivanju dati potrebne podatke za statističku obradu. Na osnovu njih će se odlučiti o sudbini medikamentata ili nove medicinske procedure – da li će biti prihvaćena ili ne, da li je bolja, efikasnija i sigurnija od postojećeg standarda, ili to nije tako. Obezbeđivanje osiguranja učesnika u ispitivanju je zadatak sponzora, pošto je to važna garancija za mir pacijenata u kliničkim ispitivanjima. Podrazumijeva se da i ostali učesnici u procesu – liječnici-istraživači i posmatrači (monitori) u kliničkom ispitivanju, igraju takođe veliku ulogu da bi došlo do realizacije ove posljednje garancije za bezbjednost pacijenta.

Uloga liječnika-istraživača u provođenju kliničkog ispitivanja

Gledajući očima učesnika, ovo lice je od osnovnog značaja i nesumnjivo igra značajnu i odlučujuću ulogu u jednom kliničkom ispitivanju. Ne može se poreći da je to istina, jer ličnost istraživača ne samo da mora da ispuni zahtjeve sponzora i monitora po pitanju striktnog pridržavanja protokola ispitivanja, već i da na pravi način kontaktira sa pacijentima-učesnicima i brine o njihovoj sigurnosti. Šta je to po čemu se razlikuje jedan liječnik-istraživač od običnog terapeuta? Odgovor na ovo pitanje nije jednostavan, ali jedno je jasno – istraživač



obavezno treba da bude kvalifikovani terapeut sa bogatim iskustvom i ozbiljnim znanjem u specifičnoj oblasti, kao i ličnost sa zdravim moralnim principima.

U proteklih nekoliko godina sticanje iskustva u sferi naučno-istraživačke djelatnosti i zahtjevi prema ličnosti liječnika-istraživača porasli su više puta. Skrećemo vam pažnju na neke osnovne momente koji slijede prilikom izbora liječnika za provođenje kliničkog ispitivanja, a u skladu sa prihvaćenim kliničkim standardima i etičkim normama.

Da bi krenuli sa realizacijom jednog kliničkog ispitivanja, neophodno je da se odredi glavni istraživač u kliničkom centru. On je odgovoran za organizaciju i provođenje kliničkog ispitivanja, za brigu o učesnicima u njemu (pacijentima ili zdravim dobrovoljcima), kao i za administrativne djelatnosti u vrijeme dok se vrši ili završava ispitivanje. Glavni istraživač garantuje provođenje svih zahtjeva koji proizilaze iz principa DKP. Njegove obaveze su predstavljanje kliničkog ispitivanja pred Etičkim komitetom, saopštavanje neželjenih događaja i reakcija na lijekove tokom ispitivanja i arhiviranje dokumentacije poslije završetka ispitivanja.

Glavni istraživač treba da ispunjava slijedeće zahtjeve:

- Da ima odgovarajuće obrazovanje i da je kvalifikovan za odgovarajuću oblast (iz medicine ili stomatologije, kao i da ima dozvolu za rad u zemlji gdje se provodi kliničko ispitivanje);
- Da ima iskustvo u kliničkoj oblasti vezanoj sa ispitivanjem (najmanje dvije godine staža poslije dobijanja kliničke specijalnosti);
- Da je upoznat sa teorijskim osnovama i zahtjevima o provođenju kliničkog ispitivanja;
- Da posjeduje kvalitete, kao i visoku etiku i profesionalnost;
- Da posjeduje prethodno iskustvo u provođenju kliničkog ispitivanja;
- Da poznaje proceduru otkrivanja, objavljivanja i liječenja neželjenih dejstava i reakcija na lijek;
- Da je upoznat sa principima DKP.

Administrativni aspekti kliničkog ispitivanja su obaveza glavnog istraživača kao dodatak njegovom učešću u naučnom i kliničkom dijelu ispitivanja. Oni proizilaze iz postojećih odnosa između institucija i iz primijenjenih zakonskih obaveza, te obavezuju glavnog istraživača da:

- Se pridržava postojećih zakonskih odredbi;
- Rješava sve moguće konflikte interesa;



- Posmatra rad i obuku saradnika koji učestvuju u kliničkom ispitivanju;
- Ne dozvoljava otkrivanje povjerljivih informacija koje su vlasništvo sponzora;
- Izrađuje i na vrijeme predstavlja sve neophodne izvještaje vezane za napredovanje ispitivanja.

Kako bi dokumentovao svoju kvalifikaciju, glavni istraživač može da dostavi i dodatna dokumenta – diplomu o provedenoj obuci po pitanju DKP; dokumenta o uspješno provedenim i završenim predašnjim ispitivanjima, certifikate o provedenim inspekcijama od strane sponzora ili inspekcije sastavljene od predstavnika domaćih ili inostranih zdravstvenih vlasti i dr.

Kao pomoć glavnom istraživaču obično se određuje još jedan saradnik, koji se naziva ko-saradnik ili ko-istraživač. Broj ko-istraživača zavisi od mogućnosti istraživačkog centra i od zahtjeva samog kliničkog ispitivanja. Njihovo učešće i obaveze koje su im nametnute, moraju da budu dokumentovane. Ko-istraživač treba da predstavi aktuelnu autobiografiju, koja treba da bude usko vezana za njegovu profesionalnu kvalifikaciju i njegovo iskustvo. Ukratko, ko-istraživač je odgovoran za sakupljanje pacijenata, za svakodnevnu brigu o njima, za tačnu procjenu njihovog stanja i za vođenje dokumentacije. U zavisnosti od kadrovskog potencijala istraživačkog centra, može da se javi potreba za postavljanjem i koordinatora kliničkog ispitivanja. Koordinator ne učestvuje direktno u izboru pacijenata ili zdravih dobrovoljaca kao i u brizi o njima. Njegove obaveze su da stvori dosije o kliničkom ispitivanju i garantuje korektno vođenje dokumentacije. On uvijek treba da bude informisan o broju uključenih pacijenata, o toku kliničkog ispitivanja i o predstojećim administrativnim zadacima.

Uloga posmatrača (monitora) u kliničkom ispitivanju

Kao suprotnost već pomenutog liječnika-istraživača i sponzora (najčešće to je vodeća, svjetski poznata farmaceutska kompanija), uloga monitora (posmatrača) ostaje u sjenci većine pacijenata – učesnika u datom ispitivanju. To je opravdano sa gledišta karakteristika djelatnosti monitora i od činjenice da je njegova osnovna obaveza da kontaktira sa istraživačkim centrom, da kontroliše njegov rad i da služi kao direktna veza između liječnika i sponzora.

Dužni smo da vas ukratko upoznamo sa djelatnostima ove treće, skrivene strane tokom ispitivanja, zbog važnosti koje ona ima tokom pravilne realizacije istraživanja, kao i o bezbjednosti učesnika u tom projektu. U pravilniku DKP postoji jedno poglavlje gdje su tačno i



jasno nabrojane obaveze i prava monitora. Ali to nije cilj ove brošure. Važno za učesnike u kliničkom ispitivanju je da znaju da se o njihovom zdravlju i bezbjednosti brinu i odgovaraju i drugi specijalisti, koji pažljivo prate sve postupke liječnika-istraživača i služe za sprečavanje mogućih grešaka tokom proučavanja. Jasno se vidi da su pacijenti u naučnim programima izloženi visokoj zdravstvenoj kontroli i zdravstvenim parametrima, mnogo više nego tokom obične posjete svom liječniku.



Glava 4

Uključivanje pacijenata u kliničko ispitivanje – osnovni principi

Uloga kriterijuma za uključenje i isključenje

Tokom 1979. godine Nacionalna komisija za zaštitu učesnika istraživanja u biomedicini u SAD javno je objavila referat pod nazivom „Belmont“. Taj referat utvrđuje načelne etičke principe za provođenje kliničkih ispitivanja na ljudima: poštovanje ličnosti, dobrotvornost i pravednost. Osim toga referat je postavio i moralne zahtjeve u proceduri za izbor učesnika u kliničkim ispitivanjima.

Princip pravednosti zahtijeva da korist i eventualne neugodnosti od kliničkog ispitivanja budu nepristrasno raspodijeljeni među učesnicima. To se ostvaruje na dva nivoa – socijalna i individualna pravednost.

Socijalna pravednost zahtijeva da se odvoje populacije koje treba ili ne treba da učestvuju u kliničkim ispitivanjima. Postoji shvatanje, da u određenoj etapi razvoja ispitivanog lijeka, određene skupine ispitanika treba da preuzmu nelagodnosti vezane za učešće u kliničkim ispitivanjima, prije nego ono bude predloženo drugim skupinama – na primjer, zdravi dobrovoljci treba da budu izabrani prije pacijenata, odrasli ljudi – prije djece, itd. Socijalna pravednost može da bude postignuta putem odgovarajućeg strukturiranja elemenata za uključivanje ili isključivanje iz ispitivanja.

Individualna pravednost zahtijeva od istraživača da ne budu pristrasni prema učesnicima u kliničkim ispitivanjima. Oni ne mogu da predlažu za ispitivanje sa potencijalnim koristima samo izabrane pacijente i ostave ispitivanja koja uključuju rizik za ostale pacijente. Analize slučajeva kršenja ovog pravila zahtijevaju prebacivanje akcenta od nepristrasnog raspoređivanja nelagodnosti prilikom učešća prema nepristrasnom raspoređivanju koristi. Isključivanje javnih skupina ili posebnih individua tokom njihovog učešća u kliničkim ispitivanjima treba da bude samo poslije oprezne procjene svih činjenica.

Izbor učesnika (pacijenata ili zdravih dobrovoljaca) je jedan od najvažnijih i najtežih momenata tokom provođenja kliničkih ispitivanja. Da bi garantovali bezbjednost učesnika i tačnost podataka, apsolutno je obavezno da se pridržavamo slijedećih osnovnih principa.

Određivanje kriterijuma za uključenje i isključenje

Da bi se postigli ciljevi ispitivanja i da bi se smanjio mogući neprijatni uticaj na učesnike u njemu, treba da se napravi spisak kriteri-



juma za uključivanje, koji treba da odrede skupinu odgovarajućih individua, nad kojima će se izvršiti ispitivanje. Određivanje kriterijuma za uključivanje, zahtijeva veliko predznanje o oboljenju i medikamentu sa kojim se vrši ispitivanje, kao i prethodno iskustvo u planiranju i provođenju kliničkih ispitivanja. Ti kriterijumi odražavaju brigu o bezbjednosti učesnika i oni su pokušaj da se ograniči broj zbunjujućih i dvosmislenih rezultata ispitivanja. Oni, isto tako, odražavaju i etičke aspekte u smislu toga koje skupine bi imale korist od učešća u ispitivanju i koje bi skupine prihvatile neopravdani teret tokom njegovog provođenja.

Cilj kriterijuma za isključivanje je da se postigne što veća sličnost izabrane skupine za učešće u ispitivanju. Ovo je veoma važno za ispitivanje u fazi 2, zbog malog broja učesnika, i samim tim smanjenog broja raspoloživih statističkih metoda kojima treba da se dokaže efikasnost lijeka koji se istražuje. Oni su važni i za takozvana reprezentativna (pilotska) proučavanja iz faze 3 (proučavanje efikasnosti) zato što je potreban siguran i pouzdan rezultat, koji jedino može da bude podrška mjerama efikasnosti. Ako kriterijumi isključivanja nisu pravilno odabrani, bit će dobijeni mnogi zbunjujući rezultati koje je teško interpretirati.

Kada se izrađuju kriterijumi za uključivanje/isključivanje u kliničkom proučavanju, u obzir dolaze zahtjevi u odnosu na uzrast, pol, etničku pripadnost, dijagnozu i težinu oboljenja učesnika.

- **Uzrast** – zavisi od faze razvoja istraživačkog lijeka i ciljeva ispitivanja. Na primjer, za ranija ispitivanja u fazi 1 se obično biraju zdravi dobrovoljci između 18 i 45 godina. Po pravilu, prilikom ispitivanja u fazi 2, djeca i stariji pacijenti obično se isključuju iz učešća. I suprotno, ako je lijek koji se istražuje namijenjen za liječenje oboljenja karakterističnog za ljude starijeg doba (primjer Alchajmerova bolest), oni će biti ciljna populacija za konkretno ispitivanje faze 2. Savremeno shvatanje prema zahtjevu za uzrast učesnika ne insistira na striktnoj potrebi organizovanja kliničkog ispitivanja, nego samo ako postoji naučna ili medicinska osnova za to.

- **Pol** – važno je da u kliničko ispitivanje ravnopravno budu uključeni predstavnici oba pola, da bi se ispunili zahtjevi za ravnomjernu podjelu koristi i nelagode, tj. za izbjegavanje disproporcije u toj oblasti. Razumije se da je to moguće ako nije u suprotnosti sa naučnim i medicinskim karakteristikama ispitivanja. Npr, takve disproporcije su bile prisutne 80-tih godina kada su žene u reproduktivnom periodu po pravilu bile isključene iz učešća u kliničkim ispitivanjima zbog straha od oštećenja ploda u slučaju trudnoće. Kao rezultat tog restriktivnog odnosa, nekoliko godina kasnije farmaceutske kompanije jednodušno su izrazile svoju zabrinutost zbog nedostatka informacija



o ispitivanim lijekovima kod žena u reproduktivnom periodu. Danas, pravila o provođenju kliničkih ispitivanja dozvoljavaju uključivanje žena zrelih za ulogu majke u svim fazama kliničkih ispitivanja, uz korištenje odgovarajućih metoda kontracepcije. Ipak, na snazi je i dalje apsolutna zabrana kliničkih istraživanja u odnosu na trudnice i dojilje.

- **Etnička pripadnost** – niti jedna etnička skupina ne smije biti objekat kliničkih proučavanja sa postojećim rizikom za učesnike. I suprotno, niti jedna etnička skupina ne smije biti rutinski isključena iz ispitivanja u kome se očekuje korist za nju. U svijetu su sve vidljiviji naponi za uključivanje predstavnika nacionalnih manjina u klinička ispitivanja.
- **Dijagnoza** – nije neophodna za većinu ispitivanja iz faze 1, ona koja se vrše na zdravim dobrovoljcima. Sa etičke tačke gledišta ispitivanja iz faze 1 obično nemaju terapijski efekat (sa izuzetkom nekih ispitivanja kod oboljenja koja ugrožavaju ljudski život). Pošto se bolesni ljudi smatraju vulnerabilnom skupinom društva, potrebno je da oni budu zaštićeni od potencijalnog rizika. Drugi zahtjev prema dijagnozi je taj da ona bude tačna - nije moralno da se u kliničko ispitivanje uključi pacijent sa netačnom dijagnozom. U tom slučaju, on neće dobiti očekivanu korist, dok će u isto vrijeme biti izložen neopravdanom riziku.
- **Težina oboljenja** – zavisi od vrste i ciljeva ispitivanja. Uopšteno, za učešće u kliničkom ispitivanju ne biraju se teško bolesni pacijenti, posebno u ranijim etapama razvoja lijeka zbog moralnih razloga i s tačke gledišta njihove bezbjednosti. Treba naglasiti da je neprihvatljivo da se već terminalno bolesni ljudi izlažu rizicima, vezanim za učešće u kliničkom ispitivanju. S druge strane, izbor pacijenta sa lakšim stepenom oboljenja ostavlja male mogućnosti za poboljšanje rezultata primjenjenog liječenja i tako izabrana populacija za ispitivanje može da ne bude reprezentativna za ciljeve istraživanja. Na taj način mogu da se dobiju pogrešni rezultati ispitivanja koji ne predstavljaju sliku realne upotrebe medikamenta kada bi se on pojavio na tržištu.

Procjena uslova – da bi se garantovao korektan izbor pacijenata za kliničko ispitivanje, mora da se uradi oprezna procjena uslova za njegovo provođenje. Tu važnu ulogu igra kontakt između liječnika – istraživača i potencijalnog učesnika u ispitivanju. Ključni momenti su sljedeći:

- a. Način informisanja potencijalnih učesnika. Moralni aspekt odnosa liječnik – pacijent zahtijeva da se informacije o oboljenju



pacijenta ne daju onim licima koja pod normalnim uslovima ne bi mogla da dođu do njih. To u praksi znači da pacijenti sa određenim oboljenjem dobiju informacije za moguće učešće u kliničkim ispitivanjima od liječnika koji ih liječe.

b. Informacije o kliničkim ispitivanjima koja su u toku u našoj zemlji mogu da se dobiju od strane vodećih specijalista u datoj medicinskoj oblasti, stacioniranih u velikim univerzitetskim i/ili kliničkim centrima.

c. Druga mogućnost za dobijanje informacija jesu reklame o kliničkim proučavanjima koja se provode i koje su uobičajene u mnogim zemljama Zapadne Evrope i Sjeverne Amerike (tamo postoje nacionalni centri za specijalističko liječenje onkoloških i drugih oboljenja koji periodično postavljaju na internet stranicama spisak trenutno provodećih kliničkih ispitivanja za sve one koji žele da učestvuju u njima).

Plan (Protokol) kliničkog ispitivanja

Plan (Protokol) kliničkog ispitivanja je unikatni dokument, koji detaljno opisuje kako treba da se provede kliničko ispitivanje. Njega izrađuje ekipa sponzora projekta, koja se sastoji od raznih specijalista: liječnika, naučnih radnika, statističara, specijalista informatike, odgovornih lica za kvalitet podataka, i dr. Obično protokol mora da prođe kroz nekoliko korektura prije nego što se prihvati njegova konačna varijanta.

Prilikom izrade protokola neophodno je da se pridržavamo principa DKP, koji govore o strukturi ovog dokumenta. Uopšteno, protokol istraživanja treba da sadrži informacije po sljedećim odjeljcima:

- specifični naučni zadaci (ciljevi ispitivanja);
- podaci o personalu i mjestima gdje će biti izvršeno ispitivanje;
- metodi ispitivanja i sve primijenjene procedure tokom ispitivanja;
- korišteni statistički i analitički metodi, uključujući proračun očekivanog broja učesnika;
- ako je uključena komisija za posmatranje podataka, opisuje se njen rad (primjer: članstvo, kriterijumi za prekid ispitivanja i frekventnost stručnih sastanaka);
- mjere za sigurnost koje treba da zaštite podatke iz ispitivanja.

Kada je riječ o učesnicima u kliničkom ispitivanju (pacijentima ili zdravim dobrovoljcima), protokol treba da sadrži informacije o:

- kriterijumima za uključenje;



- kriterijumima za isključenje;
- ako je neophodno uključivanje osjetljive populacije (posebno za predstavnike skupina sa invaliditetom, ograničenom slobodom) potrebno je navesti osnove za njihovo učešće u kliničkom ispitivanju;
- namjera o uključivanju predstavnika oba pola u ispitivanje (kao što je ranije napomenuto žene u reproduktivnom uzrastu ne smiju biti rutinski isključene iz učešća u kliničkim ispitivanjima);
- uzrast ispitanika;
- etničko i rasno raspoređivanje u odgovarajućoj populaciji;
- potencijalni rizici povezani sa učešćem u ispitivanju;
- moguća korist od učešća;
- moguće terapijske alternative (posebno kod terapijskih ispitivanja) u slučaju kada kandidat za uključivanje u ispitivanje otkáže svoje učešće;
- metode odabira pacijenata;
- ko će dobiti informisani pristanak i kako će biti strukturiran proces njegovog dobijanja;
- opis dodatnih mjera za zaštitu ljudi, koji nisu sposobni da daju informisani pristanak po standardnoj proceduri;
- informacije o eventualno dopunskim rashodima, koji bi nastali tokom učešća u ispitivanju i njihovo plaćanje.

Striktno pridržavanje protokola je osnovna obaveza svakog člana istraživačke ekipe koja provodi kliničko ispitivanje.

Pismenu izjavu o tome podnosi glavni istraživač.

Važno je da se zna da jednom usvojeni protokol može biti promijenjen (dopunjen) samo putem procedure izrađene od strane lica kome je povjeren projekat kliničkog ispitivanja – sponzora. Obično inicijativa o promjeni u protokolu dolazi od tog istog lica, ali prije nego što krene njena primjena, ona obavezno treba da bude usvojena i odobrena od strane nezavisnog Etičkog komiteta. Ako se promjena tiče sastava istraživačkog lijeka, njegovog doziranja, načina primjene, oblika lijeka i terapijske skupine pacijenata, zahtijeva se nova dozvola regulatornih vlasti o produženju kliničkog ispitivanja. Jedini izuzetak od tog pravila je onaj koji zahtijeva od istraživača da djeluje brzo da bi spriječio neposrednu opasnost po zdravlje, život i prava lica na kojima se vrše istraživanja. U tom slučaju detaljno se dokumentuje odstupanje od protokola i izvještava se sponzor kliničkog ispitivanja, nezavisni Etički komitet, a regulatorni organi kasnije dobijaju iscrpan izvještaj o tome.



Glava 5 Procjena rizika i koristi

Najvažnije za učešće individue u kliničkom ispitivanju, jeste garancija njegove bezbjednosti i obezbjeđivanje najboljeg mogućeg liječenja. Odmah treba da naglasimo da je taj princip najvažniji postulat savremenih kliničkih proučavanja. Nezavisno od tipa dizajna ispitivanja, ne postoji alternativa za pridržavanje tog postulata, čije su osnove postavljene Helsinškom deklaracijom od 1964. godine. Taj uslov striktno se poštuje i kod kontrolisanih, randomiziranih ispitivanja sa upotrebom placeba prema ispitivanom medikamentu. U posljednjem slučaju, opravdana je upotreba placeba u slučajevima nepostojanja efikasnog liječenja stanja kod kojeg se primjenjuje određeni medikament (primjer: kod onkoloških oboljenja, šizofrenije i dr.) i kada dizajn ispitivanja ne predviđa prekid do tog momenta standardnog liječenja učesnika, već se „nadograđuje“ na njega.

Prema tome, osnovni princip tokom donošenja odluke za ili protiv učešća u jednom ispitivanju jeste procjena mogućih koristi u odnosu na rizike. Ti pojmovi su povezani i sa druge dvije kategorije – prva, tj. ona koja u sebi sadrži vrlinu (ili „činjenje dobrog“) i druga – minimalizacija rizika koja je u osnovi drevne maksime liječničke prakse: „Primum non nocere“ ili nepovredivost pacijenta.

Potencijalni rizici i koristi za ljude procjenjuju se još prije početka samog kliničkog istraživanja. U praksi oni postaju osnova za ocjenu nezavisnih specijalističkih komisija: da li je jedno ispitivanje, koje će se provoditi na određenim osobama, moralno i medicinski opravdano. Ti osnovni principi etičke procjene su iznijeti u posebnom referatu iz 1979. godine i poslužili su za osnovu američkoj agenciji FDA (Uprava za kontrolu hrane i lijekova) u izgradnji sistema kontrole kliničkih proučavanja. U tom ključnom referatu, poznatom kao „Referat Belmont“, po imenu predsjednika senatorske komisije koja se bavila tim problemima, izvedena su tri osnovna etička principa:

- Nezavisnost individue ili uvažavanje odluka svake osobe;
- Vršenje postupaka koji imaju za cilj da se čini dobro individui;
- Pravičnost ili jednaki pristup svim učesnicima u jednom kliničkom ispitivanju.

Četvrti princip, onaj o neoštećenosti, tj. da se ne nanosi šteta, nalazi se u tekstu i pored toga što nije iznijet u posebnoj rubrici.

Razmatranje i procjena tih principa pomaže u donošenju odluka ne samo nezavisnom Etičkom komitetu, već i pacijentima. Stvaranje takvih Etičkih komiteta ključni je momenat u provođenju kliničkih



ispitivanja. To je nezavisni organ stvoren kod zdravstvenih institucija koji u svom sastavu uključuje eksperte raznih medicinskih specijalnosti, kao i osobe koje rade van medicinske ustanove i lica koja se ne bave medicinom. U skladu sa zakonskim propisima, nemoguće je da se počne sa kliničkim ispitivanjima i da budu uključeni pacijenti u njih, prije nego što se pažljivo i detaljno razmotri odgovarajuća dokumentacija, praćena zvanično izdatim dokumentom o pozitivnoj ocjeni koju daje Etički komitet u medicinskoj ustanovi gdje je planirano provođenje istraživanja. Funkcije i odgovornost Etičkog komiteta najkraće i tačno su određene od strane Međunarodne konferencije za harmonizaciju (ICH) kao „nezavisni organi...“, čiji je zadatak da obezbijede zaštitu prava, bezbjednosti i blagostanja osoba, učesnika u kliničkim ispitivanjima“.

Procjena potencijalnih rizika

Postoje različite vrste rizika kojima je izložen učesnik u kliničkom ispitivanju čak i u slučaju da se princip „nepovredivosti“ svjesno primjenjuje. Oštećenje nije uvijek rezultat zle namjere, ono može da se desi nehotice ili čak da je posljedica postupaka sa dobrim namjerama. Pokušat ćemo da predstavimo nekoliko skupina rizika koje u svojoj suštini nisu unikatne za sferu kliničkih ispitivanja, ali bilo bi dobro da se prepoznaju i da se, ako je to moguće, izbjegavaju.

Od mogućih rizika pažnju zaslužuju slijedeći: fizikalni, psihološki (emocionalni), socijalni (najčešće ovdje srećemo rizik kod eventualnog kršenja povjerljivosti informacije o učesniku, koji može da bude stigmatiziran, tj. da se odnos drugih prema njemu promijeni), ekonomski i pravni rizici po svim mogućim aspektima u vezi jednog kliničkog ispitivanja.

Potencijalne koristi

Riječ „korist“ može da se odredi kao „povoljan faktor ili okolnost, prednost, dobit“. Direktna primjena te definicije na očekivanja individua koje učestvuju u kliničkom ispitivanju, obično je teško izvodljiva. Predstava o pacijentu koji prihvata učešće u ispitivanju sa ciljem koristi ili lične dobiti je sasvim izopačena. Odgovor može da se nađe u samoj definiciji naučnoistraživačke djelatnosti, koja se obično predstavlja kao „djelatnost usmjerena za razvoj ili doprinos opštem znanju“, što znači da je glavni cilj bilo kog ispitivanja da se istražuju ili stvaraju opšta znanja koja mogu da koriste društvu u budućnosti. Nikada ne treba da se zaboravi činjenica da veći broj lijekova, potvrđenih i korištenih u medicinskoj praksi danas, ranije nisu bili tako dobri i detaljno proučeni



kao oni koji se uvode ovih godina.

Relane koristi od učešća u kliničkom ispitivanju za pacijenta mogu da budu:

- dobijanje najboljeg liječenja, u datom trenutku;
- mogućnost za pregled kod vodećih specijalista („imena“) u određenoj medicinskoj oblasti;
- rana i cjelokupna dijagnostika često praćena otkrićem nepoznate patologije pacijenata do tog trenutka;
- mogućnost za uspješan ishod liječenja oboljenja;
- redovno i iscrpno praćenje od strane medicinskih specijalista.

U zaključku, praksa pokazuje da prihvatanjem alternativnog liječenja ili liječenja koje je najbolje do tog momenta, na osnovu povišenog i striktnog posmatranja zdravstvenog statusa pacijenta, vodi poboljšanju cjelokupnog zdravstvenog stanja ispitanika. S druge strane, liječnici-istraživači imaju mogućnost da budu dio razvoja svjetske medicinske nauke i da imaju pristup posljednjim dostignućima u liječenju, da dobiju mogućnost za ličnu afirmaciju i samopotvrđivanje kao specijalisti. Klinička ispitivanja realno doprinose razvoju društva u cjelini kroz investicije uložene u sferi očuvanja zdravlja i otvaranje novih radnih mjesta za visoko kvalifikovani kadar.

Postoje i druge društvene koristi iz procesa kliničkih ispitivanja, a najočiglednija od njih je otkrivanje i razvoj novih lijekova, te stvaranje novih vrsta liječenja koja se baziraju na rezultatima naučnoistraživačke djelatnosti. U zemljama Zapadne Evrope i Sjeverne Amerike pacijenti praktično imaju neograničeni pristup raznim izvorima informacija i savremenim tehnologijama, što im omogućava da dobiju najbolje liječenje. Za našu zemlju učešće pacijenata u kliničkim ispitivanjima je šansa da se dođe do posljednjih novina u medicinskoj nauci i do unapređenja sistema očuvanja zdravlja.

Postoji i jedna indirektna korist od provođenja kliničkih ispitivanja, a odnosi se na grupu pacijenata sa hroničnim ili specifičnim oboljenjima. U savremenom društvu je prihvaćeno da se stvaraju udruženja takvih pacijenata sa ciljem jednostavne i adekvatne razmjene informacija. Upravo uključivanje pacijenata iz BiH u klinička ispitivanja doprinjet će stvaranju udruženja pacijenata oboljelih od određenih hroničnih bolesti te poboljšanju njihovog funkcionisanja.

Objašnjenja o karakteru naučnoistraživačkog procesa i očekivane koristi su opisana u formularima informativnih pristanaka s kojima se upoznaje svaki učesnik prije početka kliničkih ispitivanja, ali i pored toga većina učesnika u kliničkim ispitivanjima ne razumije dobro suštinu



naučnoistraživačkog procesa. To ističe značaj liječnika-istraživača koji treba da objasni pacijentu sve etape i detalje kliničkog ispitivanja, kao i da odvoji dovoljno vremena da upozna potencijalne učesnike sa detaljima naučnoistraživačkog procesa kako bi njihova odluka bila dobro balansirana i adekvatna.



Glava 6 Dokumenti koji se daju učesnicima u kliničkim ispitivanjima

Formular o informisanom pristanku (informisanoj saglasnosti) (ili šta se očekuje od vas ako želite da učestvujete u kliničkom ispitivanju kao i šta možete da očekujete učešćem u njemu).

To je dokument s najvećim značajem za vas kao učesnika u bilo kom kliničkom ispitivanju. Predstavlja ugovor o učešću u kliničkom ispitivanju između istraživača i učesnika. U njemu je detaljno opisana procedura učešća, prava i obaveze svih strana u tom projektu, očekivanja korist i postojeći rizici, osiguranje protiv eventualnog pogoršanja zdravlja ili povrede tokom učešća u istraživanju kao i dodatne informacije o učesnicima (kompenzacija putnih troškova, kome da se javi učesnik ako je hitno ili ako sumnja da je došlo do kršenja njegovih prava i dr.) Informisani pristanak (informisana saglasnost) ima svoju pravnu vrijednost samo kada ga je svojeručno potpisala svaka od strana učesnica (istraživač i učesnik u kliničkom ispitivanju). Original potpisanih dokumenata obično ostaje na čuvanju u dosijeu istraživača, a učesnik dobija kopiju (moguće je da se potpišu i dva originala – po jedan za svaku stranu).

„**Informisani pristanak**“ predstavlja skup dva objedinjena dokumenta u jedan:

1. Informacioni list (brošura) za pacijenta;
2. Stranica za potpis.

U prvom dijelu detaljno su opisani ne samo plan kliničkog ispitivanja (sve ono što će vam se desiti tokom studije), već i svi aspekti ispitivanja, uključujući i moguću korist i rizike po zdravlje učesnika u njemu. Osim imena i potpisa liječnika-istraživača, uvijek se dostavljaju i podaci o garanciji za bjezbjednost učesnika (obično predsjednika Etičkog komiteta odgovarajućeg istraživačkog centra), kao i ime sponzora ispitivanja i broj polise za osiguranje koja garantuje vaše obeštećenje u slučaju dokazanih povreda vezanih sa učešćem. Neophodno je da imate mogućnost da se detaljno upoznate sa detaljima informisanog pristanka. Kao što smo spomenuli, „Informisani pristanak“ je dokument koji može da ima i po deset stranica (ponekad i više) koje, naravno, mogu veoma teško da se pročitaju i osmisle odjednom. Vi imate pravo da tražite da vam bude obezbijeđeno vrijeme za upoznavanje sa detaljima dokumenta, kao i da se odgovori, po mogućnosti, najiscrpnije i na zadovoljavajući način na sva vaša pitanja koja su iznikla



kao rezultat pročitano^g Informisanog pristanka. Potpisujući ovaj dokument, vi garantujete da ćete se pridržavati plana-protokola, i da ćete se pridržavati uputstava vašeg liječnika-istraživača, a on, sa svoje strane, garantuje isto tako da će se pridržavati protokola i tako će potencijalni rizici po vaše zdravlje biti smanjeni na minimum.

Ovdje je mjesto da se istakne da taj dokument („Informisani pristanak“) nije tekst proizvoljno sastavljen koji će vam biti dat na potpis od strane vašeg liječnika. Taj osnovni dokument u svakom ispitivanju stvara se na osnovu strogih pravila DKP. Spomenut ćemo samo da se tokom izrade informacije za pacijenta prolazi duga i složena procedura uključivanja 18 od 21 obaveznih elemenata (sastavnih dijelova). Bez njihovog prisustva nezamislivo je da se dobije pozitivno mišljenje kako od strane nezavisnog Etičkog komiteta, tako i od regulatornih vlasti, tj. kliničko ispitivanje ne smije da počne i niti jedan pacijent ne smije da bude uključen ako su informacije, koje mu se predlažu, nepotpune i jednostrane.



Glava 7

Osnovni sastavni dijelovi i zahtjevi formulara informisanog pristanaka kao i uobičajene zablude vezane za proces njegovog dobijanja

Kao što smo već objasnili, list sa informacijama za pacijente i stranice za potpisivanje koje se daju učesniku ispitivanja, nisu samo dokumenta za potpisivanje, već, prije svega, predstavljaju proces razmjene informacija koje uključuju diskusije, objašnjenja, pisane materijale, pitanja i odgovore i na kraju – akt sporazuma koji je dokumentovan potpisima učesnika. Osnovni principi tog procesa su **informisanost**, **razumljivost** i **dobrovoljnost**.

Informisanost

Gledajući šematski, proces stvaranja informisanog pristanka može biti predstavljen kao transfer informacija iz dokumenata koji opisuju tok kliničkog ispitivanja (plan-protokol kliničkog ispitivanja) u dokument koji pacijent može da razumije. Da bi izgradio svoju predstavu o ispitivanjima, pacijent objedinjuje momente predloženog teksta u kombinaciji sa svojim ubjeđenjima i znanjima. Oformljena predstava varira od površne do detaljne, pri čemu uslovno mogu da se razlikuju tri slijedeća nivoa prilikom njenog izgrađivanja. Na najnižem nivou, učesnik prosto „dešifruje“ predstavljenu informaciju i čuva u saznanju samo njen dio, vezan za njegova očekivanja. Na slijedećem nivou predstava se približava tekstualnoj strukturi dokumenta, iako je još uvijek uopštenog karaktera i nisu zapamćene posebne riječi. Na najvišem nivou, učesnik usavršava svoju predstavu, tako što je do izvjesnog stepena ukrašava i dopunjuje prema svom viđenju.

Većina kodeksa naučne etike i propisa u toj oblasti, uveli su određene zahtjeve prema informacijama koje se daju učesnicima u kliničkom ispitivanju. To se radi da bi se osiguralo da će učesnici dobiti dovoljno informacija. Minimum toga uključuje slijedeće elemente: procedure istraživanja, njihov cilj, rizike za očekivanu korist, moguće terapijske alternative (posebno ako je riječ o terapijskim kliničkim ispitivanjima) i postojanje mogućnosti da se postave pitanja i da se u svako doba prekine učešće u ispitivanju.

Sirina i priroda predstavljenih informacija treba da bude dovoljna da se doneše odluka za učešće ili da se otkáže učešće u kliničkom ispitivanju. Čak i kada se učešće u ispitivanju povezuje sa neposrednom koristi, učesnik jasno treba da razumije dobrovoljnu suštinu svog učešća. Informacije o postojećim rizicima ne smiju da budu prikrivene i na direktna pitanja o suštini ispitivanja i mogućih rizika treba da se daju



direktni odgovori.

Razumljivost

Način na koji se predstavlja informacija važan je za njeno razumijevanje. Brzo predstavljanje nerazumljive informacije, ograničeno vrijeme za njeno razumijevanje ili skraćeno vrijeme za postavljanje pitanja može veoma ozbiljno da poremeti sposobnosti učesnika u kliničkom ispitivanju da adekvatno odrade informisani pristanak. Treba uzeti u obzir da su mogućnosti za razumijevanje kod svakog čovjeka funkcija njegovog intelekta, zrelosti ličnosti i jezika na kojem se izražava i zbog toga je neophodno da se prenošenje informacija adaptira konkretnim mogućnostima učesnika.

Istraživač treba da se uvjeri da je učesnik u kliničkom ispitivanju razumio informacije koje su mu predate. To može da se realizuje i putem postavljanja pitanja ili ako se zamoli da učesnik u kliničkom ispitivanju opiše svojim riječima pročitano. Važno je da se objasni učesniku da ima pravo da postavi pitanja prije, u vrijeme ispitivanja i poslije toga. Specijalna pažnja treba biti posvećena slučajevima kod kojih je sposobnost razumijevanja ozbiljno ograničena – primjer: kod stanja intelektualne nezrelosti ili kod umnog poremećaja. Čak i kod tih ljudi princip uvažavanja ličnosti zahtijeva da im se pruži mogućnost za izbor u onom stepenu i širini koliko su sposobni da se odluče da li da učestvuju ili ne, u kliničkom ispitivanju. Nezavisno od njihove „odluke“, uvažavanje ličnosti zahtijeva u tim slučajevima da se primjenjuju principi DKP da bi bila zaštićena njihova prava kao učesnika u kliničkom ispitivanju.

Dobrovoljnost

Jedino dobrovoljna saglasnost za učešće u kliničkom ispitivanju ima svoju vrijednost. To znači da je saglasnost dobijena bez prinude ili nedozvoljenog uticaja na učesnika. Prinuda se sreće u slučajevima kada je primjenjena namjerna prijetnja od strane jedne ličnosti na drugu da bi se obezbijedila saradnja. Ili obrnuto: nedozvoljeni uticaj se sreće u prijedlozima (jasno formulisani ili ne), ili u stvaranju očekivanja za povoljan ishod (korist) i davanju neistinitih uvjerenja drugima da bi se postigla saglasnost. Istraživač mora da bude siguran da činjenice, na osnovu kojih je dobijen informisani pristanak, nisu sadržale prinudu ili nedozvoljeni uticaj na učesnike u istraživanju. S druge strane, učesnicima treba da bude jasno da imaju pravo da se odreknu učešća ili da se povuku iz procesa ispitivanja u svako doba, poslije početka ispitivanja.



I pored toga što se još uvijek vodi diskusija u odnosu na vrstu i obim informacija koje treba da budu date učesnicima, da bi se ispunili zahtjevi za informisani pristanak, saglasnost postoji u odnosu na tzv. obavezne elemente tog dokumenta. I pored toga što je svako kliničko ispitivanje unikatno u svojoj zamisli, u informacijama za učesnika u kliničkom ispitivanju treba da budu prisutni sljedeći, tzv. informativni elementi:

- uvodno obraćanje učesniku (s objašnjenjem da je to kliničko ispitivanje);
- cilj ispitivanja;
- opis procedura ispitivanja (s objašnjenjem koje procedure su eksperimentalne);
- vrijeme trajanja učešća u ispitivanju;
- potencijalni rizici i nelagodnosti vezane za učešće;
- potencijalna korist od učešća;
- mogućnosti alternativnog liječenja;
- izjava o povjerljivosti podataka;
- izjava o kompenzaciji u slučaju povrede vezane sa učešćem u kliničkom ispitivanju;
- informacije o onima sa kojima učesnik treba da je u vezi ako se pojavi neki problem;
- izjava o dobrovoljnom učešću;

U informaciju je važno uključiti i neke druge elemente ako se oni odnose na konkretno ispitivanje i učesnici treba da znaju o njima. Npr.:

- informacije o mogućim neočekivanim rizicima;
- razlozi za prekid učešća bez traženja saglasnosti učesnika;
- dodatni rashodi za učešće u ispitivanju;
- posljedice odustajanja od ispitivanja (ako se pojave posljedice po zdravlje ili stanje učesnika):
- izjava da će učesniku biti pružena svaka nova informacija koja se pojavi tokom ispitivanja;
- očekivani broj učesnika u ispitivanju (ako može da utiče na želju za učešćem);
- predviđeno plaćanje (ako takvo postoji).

I pored toga, što su jasni osnovni principi informisanog pristanka kao procesa i načelna saglasnost u vezi obima informacije, kao i načina na koji će ona biti predstavljena učesniku, još uvijek postoje zablude u vezi značaja informisanog pristanka.



Zabluda 1: Informisani pristanak u svojoj osnovi je namijenjen da zaštiti pravne interese istraživačke ekipe.

Realnost: Cilj procesa informisanog pristanka je da zaštiti učesnike u kliničkom ispitivanju tako što im daje mogućnost pristupa informacijama koje će im pomoći da učine dobrovoljni izbor. Taj proces, osim mnogo drugih momenata, otkriva i prava učesnika u kliničkom ispitivanju.

Zabluda 2: Istraživač očekuje od učesnika u kliničkom ispitivanju da odmah potpiše „informisani pristanak“

Realnost: U suštini, najvažniji dio procesa informisanog pristanka je diskusija sa istraživačkom ekipom – prije, u toku i nakon završetka ispitivanja. Dokument „Informisani pristanak“ ima za cilj da pokrene tu diskusiju. Teško je da se predvidi koliko vremena će uzeti ta diskusija, ali detaljno razmatranje i razumijevanje je od velike koristi za obje strane.

Zabluda 3: Liječnici znaju bolje od pacijenata od čega tačno boluju i oni treba da odluče umjesto njih da li je pogodno da učestvuju ili ne učestvuju u kliničkom ispitivanju.

Realnost: Realno gledano, liječnici su pouzdan izbor za savjete i informacije, ali jedino učesnik može da se odluči za učešće u ispitivanju. Niko, pa ni najkvalifikovaniji liječnik, ne može da predvidi da li će kliničko ispitivanje imati povoljan rezultat za učesnika u njemu. Proces informisanog pristanka je namijenjen da pomogne učesnicima da procijene korist i rizik od svog učešća i da naprave samostalni izbor.

Zabluda 4: Kada jednom učesnik potpiše dokument za svoje učešće u ispitivanju, on je dužan da učestvuje u njemu sve do njegovog završetka.

Realnost: To nije tačno. Čak i da je potpisao dokument za saglasnost, učesnik ima pravo da promijeni svoje mišljenje u svako doba i da donese odluku da ne učestvuje u njemu. I više od toga: učesnik ima pravo da napusti kliničko ispitivanje u svako doba bez objašnjavanja konkretnih razloga za to. I na kraju: poslije odustajanja od učešća u projektu, učesnik ima pravo da nastavi liječenje svog oboljenja u skladu sa utvrđenom medicinskom praksom.

Zabluda 5: Liječnici su veoma zauzeti ljudi i zbog toga ne može da se računati na to da odvoje vrijeme da bi odgovorili na pitanja učesnika i da ih informišu o toku ispitivanja.

Realnost: Istraživačka ekipa je dužna da informiše učesnike u ispitivanju, da budu ubijedjeni da su razumjeli te informacije i da odgo-



vore na sva njihova pitanja vezana za ispitivanje. Svakom učesniku u kliničkom ispitivanju daje se telefonski broj i ime (najčešće) liječnika kome mogu da se jave i da njemu objasne svoje poteškoće. Ne treba da se zaboravi da je provođenje kliničkog ispitivanja moguće zahvaljujući angažovanju i saradnji svih učesnika u njemu.



Glava 8

Druge garancije o bezbjednosti učesnika u kliničkim ispitivanjima – Etički komitet

Uloga Etičkog komiteta tokom kliničkih ispitivanja – pregled dokumentacije za ispitivanje od strane etičkog komiteta

Uvijek prije početka provođenja jednog kliničkog ispitivanja u određenom kliničkom centru, nezavisni ekspertski organ – takozvani Etički komitet, razgleda cjelokupnu informaciju i daje ili ne daje odobrenje za njeno provođenje. Prije početka kliničkog ispitivanja traži se odobrenje od strane nezavisnog Etičkog komiteta. Svi kliničko-bolnički centri, u kojima se provode naučna istraživanja, imaju također lokalne komisije za etička pitanja. U te ekipe su uključeni:

- liječnici;
- medicinske sestre;
- naučni radnici;
- predstavnici profesionalnih organizacija;
- predstavnici kliničko-bolničke administracije;
- pravnici, novinari, javne ličnosti, duhovna lica.

Lokalni etički komitet (LEK) se sastoji od najmanje 7 članova tako što barem jedan od njih nema medicinsko obrazovanje i barem jedan je administrativno i finansijski nezavisan od institucije za liječenje.

Osnovni zadatak LEK je da razmotri i ocijeni naučne, medicinske i etičke aspekte prijedloga za kliničko ispitivanje i da donese odluku o provođenju ili zaustavljanju datog ispitivanja. Po pravilu, kada odobri kliničko ispitivanje, LEK treba da utvrdi da li su ispunjeni slijedeći zahtjevi:

1. Rizici učesnika moraju da budu minimizirani preko:
 - korištenja procedura koje su u skladu sa zamislama ispitivanja, a da ne izlažu učesnike riziku više nego što je potrebno,
 - korištenja procedura koje su već bile primjenjivane na ljudima za dijagnostičke ciljeve i ciljeve liječenja (kada je to moguće).
2. Rizici moraju da budu prihvatljivi u odnosu na očekivanu korist za učesnika, ako takvi postoje. Tokom procjena rizika i koristi LEK obraća pažnju samo na one koji su direktno vezani za kliničko ispitivanje (tako što ih odvaja od rizika i koristi koje učesnici mogu da imaju čak i ako ne učestvuju u kliničkim ispitivanjima).
3. Izbor učesnika treba da bude objektivian. Dajući ocjenu o tome



LEK obraća pažnju na ciljeve ispitivanja i situaciju u kojoj se to ispitivanje vrši.

4. Od svakog učesnika u kliničkom ispitivanju (ili od njegovih zakonskih predstavnika) mora da bude dobijena informativna saglasnost prije nego se primijeni bilo kakva procedura vezana sa njegovim učešćem u studiji. Saglasnost za učešće treba da bude odgovarajuće dokumentovana potpisivanjem formulara o informisanom pristanku.

5. Plan kliničkog ispitivanja treba da predvidi mogućnost praćenja (monitoringa) sakupljenih podataka, da bi garantovao bezbjednost učesnicima.

6. Da se predvide mogućnosti za zaštitu ličnih podataka učesnika i očuvanje povjerljivih informacija.

7. Ako protokol ispitivanja predviđa učešće takozvanih osjetljivih učesnika, treba da se preduzmu dodatne mjere za zaštitu njihovih prava i dostojanstva i da se isključi svaka mogućnost zloupotrebe. Pod osjetljivim učesnicima podrazumijevaju se sljedeće skupine: ljudi lišeni slobode, djeca, trudnice, ljudi sa fizičkim ili psihičkim oštećenjima, predstavnici etničkih grupa koji su u neravnopravnom ekonomskom i socijalnom položaju.

Etički komitet treba da bude siguran u sljedeće:

- glavni istraživač (i predložena istraživačka ekipa) treba da imaju dovoljnu kvalifikaciju i odgovarajuće iskustvo u provođenju kliničkih ispitivanja;
- informacija za učesnike mora biti cjelovita i napisana razumljivim jezikom;
- sponzor u procesu ispitivanja treba da obezbijedi novčanu kompenzaciju u slučaju ako kod nekog učesnika dođe do poremećaja zdravlja, vezano za učešće u kliničkom ispitivanju.

Poslije dobijanja osnovne dozvole za provođenje kliničkih ispitivanja, LEK nastavlja da vrši nadzor da bi bio siguran da je/se:

1. odnos rizik-korist kod učesnika ostao prihvatljiv;
2. proces dobijanja informisanog pristanka provodi u skladu sa zahtjevima;
3. uključivanje učesnika u ispitivanje bilo pravedno i bespristrasno.

Kao dio ovog neprekidnog nadzora, LEK nastavlja da dobija infor-



macije o broju uključenih pacijenata i o njihovim demografskim karakteristikama, o nastalim neželjenim događajima u ispitivanju i drugim neočekivanim problemima, o broju pacijenata koji su se povukli iz ispitivanja i o razlozima za to, o prethodnim rezultatima i publikacijama. Periodično, liječnik istraživač predaje te informacije komisiji, a poslije završetka kliničkog programa istraživač obavezno podnosi referat sa konačnim podacima za određeni klinički centar.



Glava 9

Druga dokumenta, koja se mogu dati pacijentima

Veoma često istraživač zahtijeva od učesnika u kliničkom ispitivanju da popunjavaju dnevnik. Taj dnevnik je napisan na razumljivom jeziku i predstavlja svakodnevno zapisivanje promjene stanja oboljenja tako što pacijent određuje težinu simptoma brojčanom skalom (npr. glavobolja: lak bol – 1; umjeren bol – 2; jak bol – 3). Tako se dobija informacija o simptomima i o toku oboljenja u vrijeme ispitivanja bez potrebe za svakodnevnim kontaktom sa učesnikom. Osim ovih podataka, dnevnik pruža istraživaču informacije o eventualnim neželjenim pojavama, vezane za primijenjeno liječenje. To je važan momenat za buduću registraciju lijeka.

Pacijent dnevnik vraća istraživaču prilikom svake vizite i nakon završetka ispitivanja on postaje dio dokumentacije o kliničkom ispitivanju.

Napretkom informativnih tehnologija, često se zahtijeva od učesnika u kliničkom ispitivanju da „popunjavaju“ dnevnik svog učešća svakodnevnim telefonskim pozivom. Pitanja su prethodno snimljena i učesnik odgovara na njih pritiskom na dugme telefonskog aparata. Prednosti ovakvog „elektronskog“ dnevnika su neosporne, ali njegova masovna primjena još uvijek je ograničena zbog postojećih problema sa obezbjeđivanjem besplatnih telefonskih brojeva.

Klinička ispitivanja (prvenstveno u fazi 3) uključuju i istraživanje kvaliteta života, kao dijelove velikog uporednog ispitivanja u okviru datog ispitivanja. Istraživanje se vrši popunjavanjem upitnika koji sadrži slijedeće grupe pitanja:

- vezana za izvršenje svakodnevnih obaveza;
- vezana za ispunjavanje domaćih obaveza;
- vezana za cjelokupno fizičko stanje (umor, malaksalost);
- vezana za psihičko stanje (zabrinutost, potištenost i dr.).

Neka pitanja mogu da izgledaju čudna, ali ova informacija je neophodna da bi pomogla procesu stvaranja novog lijeka. Primjer – malo je moguće da pacijenti prihvate lijek, ako tokom liječenja moraju da često posjećuju bolnicu, jer je to neudobno za njih.

Polisa osiguranja

Mnoga osiguranja pokušavaju da izdaju polise za osiguranje od posljedica nesrećnog slučaja i polise za osiguranje života. Ovaj način ne štiti učesnike jer je pokriveno ograničeno i odnosi se na teška stanja koja su se pojavila tokom kliničkog ispitivanja, a ne pokriva moguće kasnije neželjene efekte od sredstava za liječenje.



Jedini mogući način za osiguranje kliničkog proučavanja je putem samostalne polise ili kao prilog već postojeće polise „Zajednička odgovornost“ koja pokriva djelatnost kompanije (public and product liability).

Polisa međunarodnog osiguranja, bez predstavnštva u BiH ne smije da se prihvati kao zaštita interesa pacijenata iz sljedećih razloga:

- međunarodne polise su sklopljene na bazi drugog zakonodavstva i sudske prakse. U tim polisama, makar da je i teritorija BiH upisana kao pokrivena, nije izričito naglašeno da će osiguravajuće društvo priznati sudsko rješenje izdato u sudu BiH. Najčešće se primjenjuje zakonodavstvo zemlje koja je izdala određenu polisu. Za državljane BiH to bi najčešće, značilo vođenje parnica pod tuđom jurisdikcijom sa neobično velikim rashodima za zaštitu i proceduralnog predstavljanja protiv dobro obezbijedene financijske korporacije.
- Država mora da obezbijedi pravedan odnos osiguranika u BiH prema važećim propisima, da zaštiti BiH državljane od velikih troškova i da im osigura prava da dobiju obeštećenje od osiguravajućeg društva.

Osnovna funkcija polise za osiguranje tokom provođenja kliničkog ispitivanja je da osigura zaštitu pacijenata i/ili njihovih nasljednika, koji učestvuju u tom ispitivanju. Prihvatanje međunarodnog sertifikata u praksi nije vezano sa provjerom da li je za njega plaćena premija osiguranja.

Korištenje domaće osiguravajuće kompanije je garancija da institucije i kliničko-bolničke ustanove, gdje se provode klinička ispitivanja, moraju da budu obaviještene o svim promjenama uslova, rokova ili prekida osiguravajućeg pokrića u neophodnom roku.



Glava 10 **Kontrola provođenja kliničkih ispitivanja**

Kontrola od strane nezavisnih kontrolnih agencija (institucija)

Poštovanje pravila Dobre Kliničke Prakse (DKP) je podijeljena odgovornost između farmaceutske industrije i sponzora kliničkih ispitivanja, nezavisnih Etičkih komiteta, kliničkih ispitivača i predstavnika kontrolnih agencija. U stvari, ideja o DKP se rađa i razvija u SAD-u. I to nije slučajno – u SAD-u regulacija (kontrola) upotebe ljekovitih sredstava datira još od 1913. godine.

Početkom 60-tih godina tragedija sa preparatom talidomid dovela je do povećanih zahtjeva za kontrolu upotrebe i prodaje ljekovitih sredstava i provođenje kliničkih ispitivanja kako u Evropi, tako i u SAD. 1977. god. Uprava kontrole hrane i lijekova (Food and Drug Administration – FDA) SAD-a po prvi put uvodi propise za ispitivače i sponzore kliničkih ispitivanja i za nezavisne Etičke komitete. Saglasno tim zahtjevima, samo lijekovi, bioprodukti i medicinski proizvodi koji su dokazano bezopasni i djelotvorni mogu dobiti registraciju. Sličnu funkciju vrši Evropska medicinska agencija (EMA), koja je osnovana 1995. god. kao decentralizovano tijelo u okviru Evropske Unije.

U BiH Vijeće ministara je utvrdilo Prijedlog zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima koji predviđa utemeljenje Agencije za lijekove i medicinska sredstva. Između ostalog, Agencija bi trebala da kontroliše provođenje kliničkih i drugih ispitivanja lijekova. Agencija bi imala svojstvo pravnog lica sa pravima, obavezama i odgovornostima utvrđenim Zakonom, propisima donijetim za provođenje zakona i statutom.

Agencije u praksi daju zahtjeve kako kontrolisati proces razvoja novih lijekova, bioloških produkata i medicinskih proizvoda. Kontrola se ogleda u provjeri potrebnih dokumenata od strane ispitivača, sponzora i nezavisnih Etičkih komiteta, kao i programom za inspekcije, po klinikama gdje se izvode klinička ispitivanja. Cilj inspekcije je da se provjeri da li su zaštićena prava učesnika u kliničkom ispitivanju, kao i kvalitet i potpunost podataka i informacija. Neposrednu kontrolu vrše zadužena lica – državni inspektor DKP, imenovani od strane direktora Agencije. U granicama svoje kompetentnosti, oni imaju prava da kod utvrđenih nepravilnosti privremeno zaustave kliničko ispitivanje do njihovog otklanjanja ili da ga zaustave u potpunosti. Kontrola od strane državnih inspektora DKP je stalna i provodi se u skladu sa pisanim standardnim operativnim procedurama, utvrđenim od strane Agencije. Kontrolišu se sponzor, glavni istraživač i drugi istraživači, kao i cijela dokumentacija kliničkog ispitivanja.



Kontrola ispitivanja od strane sponzora

Osim kontrole kliničkih ispitivanja od strane državnih regulatornih agencija, još jače izražen i neprekidan proces nadgledanja je kontrola od strane sponzora. Ona može biti neprekidna (monitoring) i periodična (odit). DKP zahtijeva od sponzora kliničkog ispitivanja da ima i provodi sistem kontrole kvaliteta, saglasno izrađenim pisanim standardnim operativnim procedurama, koje pokazuju da je provedeno kliničko ispitivanje i da su podaci dobijeni, dokumentovani i referisani u saglasnosti sa zahtjevima protokola, DKP i odgovarajućim zakonskim propisima. Sistem kontrole kvaliteta treba da se koristi sve vrijeme ispitivanja, da bi se pratila tačnost podataka i omogućilo korektno obrađivanje.

Kada sponzor kliničkog ispitivanja planira periodičnu kontrolu, treba voditi računa o sljedećim momentima: periodična kontrola od strane sponzora je nezavisna i vrši se odvojeno od uobičajenog monitoringa ili rutinske kontrole kvaliteta podataka za vrijeme ispitivanja. Cilj periodične kontrole je da se odredi da li je ispitivanje vršeno saglasno zahtjevima protokola, DKP i postojećih zakonskih propisa. Biraju se kontrolori koji su nezavisni od kliničkog ispitivanja i koji su kvalifikovani za provođenje ove kontrole. Kvalifikacija i obuka kontrolora treba da budu dokumentovani, a sam treba da bude pravedan i da obezbijedi dokumentovanje svog nadgledanja i konstatacija.



Glava 11

Osnovni momenti kod donošenja odluke za/protiv učešća u kliničkim ispitivanjima

U historiji medicine poznati su slučajevi pogrešnih stavova o efektima određenih vidova liječenja. Takve šeme liječenja su rezultat dugogodišnje primjene u tzv. „medicini posmatranja“ i smatrane su efikasnim do trenutka kada su kontrolisana klinička ispitivanja dokazala suprotno. Ona su bez sumnje izvor najtačnijih informacija o efikasnosti liječenja, naročito kod upoređivanja metoda liječenja sa umjereno izraženim efektom. Bez tih ispitivanja postoji opasnost da neefikasne ili čak štetne terapijske šeme i intervencije nađu mjesto u savremenoj medicinskoj praksi. Nažalost, još uvijek veliki dio medicinske prakse se ne zasniva na tzv. „medicini baziranoj na dokazima“, zbog činjenice da se dokazi ili preskaču ili se smatraju kao neprimjenjivi na realno postojećim bolestima, ili uopšte ne postoje.

Treba priznati da nisu sva klinička ispitivanja sa dizajnom koji dozvoljava primjenu rezultata (u slučaju da su pozitivni) u realnoj medicinskoj praksi. Zato, osim direktnih rezultata, koji su obično povezani sa efikasnošću liječenja datog oboljenja, za svakog pacijenta imaju značaj i drugi prateći kriterijumi. Oni se obično izražavaju drugim dvjema osnovnim kategorijama – poboljšanje kvaliteta života i smanjenje neprijatnih, a ponekad životno ugrožavajućih neželjenih pojava.

Nakon navedenog, postaje jasno da ne postoji jedan jedini odgovor, univerzalan ključ za razrješenje teškog pitanja koje se postavlja pred svakim pacijentom kojem se predlaže učešće u kliničkom ispitivanju – **DA BUDEM ili DA NE BUDEM UČESNIK?**

Odgovor je uvijek isključivo individualan, ali ipak ćemo sebi dozvoliti da uopštimo ukratko najvažnije momente, koje treba pacijent da uzme u obzir u takvim slučajevima.

Na prvom mjestu, svaki pacijent treba da raspolaže sa dovoljno podataka i vremena za donošenje odluke. Potrebna informacija se nalazi u osnovnom dokumentu koji dobija svaki učesnik – informacija za pacijenta. Tamo mogu da se vide dizajn ispitivanja i njegovi ciljevi, kao i da li su ti ciljevi primjenljivi u realnoj medicini na pacijentima i da li je plan ispitivanja uzeo u obzir terapije koje su prihvaćene kao standard u medicinskoj praksi.

Na drugom mjestu, pitanje je da li traženi pacijenti postoje kao realna grupa u svakodnevnoj medicinskoj praksi, ili su vještački odabirani za postizanje ciljeva ispitivanja.

I na trećem, ali ne i posljednjem mjestu, kakva je prelimi-



narna procjena odnosa „korist-rizik“ za učesnike u novoj terapijskoj šemi ili intervenciji? U praksi je uobičajeno da se daju podaci o prethodnim ispitivanjima, na osnovu čega se došlo do razloga za početak sadašnjeg ispitivanja. U njima je već sakupljeno iskustvo u vezi efikasnosti predloženog liječenja, i u odnosu na rizik od pojave neželjenih dejstava. Veoma rijetko, obično kod pilotskih ispitivanja u fazama 1 i 2, nemamo takve podatke, ali u takvim slučajevima Vaše učešće je svakako planirano nakon primjene tog lijeka na zdravim dobrovoljcima.

Dokument o informisanoj saglasnosti koji sadrži informacije o kliničkom ispitivanju i stranicu za potpisivanje, objašnjava na za vas razumljiv način suštinu ispitivanja, eksperimentalni karakter liječenja u njemu, kao i pretpostavku šta se može desiti, i šta može da se ne desi. Još jednom želimo da istaknemo, da jednostavan odgovor ne postoji. Pravilan odgovor je onaj koji se podudara sa vašim očekivanjima i željom za učešćem u kliničkom ispitivanju. Ovom informacijom samo pokušavamo da pomognemo budućim učesnicima u njihovom izboru. Za taj cilj je neophodno da usmjerite pažnju na sljedeća dva momenta:

MOMENAT 1 – Kada razmatrate pitanje učešća u jednom ispitivanju, treba razumjeti kakve su njegove osnovne alternative – kakav je standard terapije u praksi liječnika-ispitivača, koji vam predlaže učešće.

MOMENAT 2 – Uvjerite se da ste razumjeli pravilno, čime će se vaše učešće u ispitivanju razlikovati od onoga što vam se predlaže kod standardne terapije. Uvjerite se, da li ste razumjeli u čemu su rizici različiti, u čemu su koristi različite i kakve različite terapijsko/dijagnostičke procedure su predložene.

To je od ključnog značaja, jer po pravilu, liječenje u kliničkim ispitivanjima ima puno sličnosti sa standardnom terapijom. Zato će vam fokusiranje na ove momente pomoći da napravite izbor od predloženih mogućnosti.



Prilog 1

Terminologija kliničkih ispitivanja

Neželjeni događaji, ozbiljni neželjeni događaji i ozbiljne neželjene reakcije

Neželjeni događaj je svaka nepovoljna promjena zdravstvenog stanja pacijenta ili dobrovoljca tokom upotrebe prepisanog lijeka i koja ne mora da ima obaveznu vezu sa tim liječenjem. Tako, neželjeni događaj može biti svaka nepovoljna ili neočekivana promjena (uključujući i abnormalne laboratorijske pokazatelje), simptom ili bolest, koji su se desili tokom upotrebe ispitivanog lijeka.

Ozbiljni neželjeni događaj je svaki nepovoljan medicinski događaj koji je kod bilo kakve doze lijeka izazvao:

- smrt;
- neposrednu opasnost po život;
- hospitalizaciju (ili produženo trajanje prethodne hospitalizacije);
- značajnu ili trajnu povredu ili invaliditet;
- urođenu anomaliju/defekt tokom rađanja.

Posljednjih godina, gore nabrojanim stanjima se dodaje i „značajan medicinski događaj“, koji predstavlja stanje koje bi saglasno pravilnoj medicinskoj ocjeni zahtjevalo medicinsku ili hiruršku intervenciju, da bi se spriječila navedena stanja.

Ozbiljna neželjena reakcija je ona neželjena reakcija koja poslije bilo kakve doze lijeka može da izazove neke od prethodno nabrojanih posljedica.

Razlika između ozbiljnog neželjenog događaja i ozbiljne neželjene reakcije na lijek je ta da ozbiljni neželjeni događaj nije obavezno povezan sa istraživačkim lijekom (na primjer: to može biti u grupi nad kojom se primjenjuje standardno liječenje ili placebo), dok ozbiljna neželjena reakcija na lijek je reakcija na makar i minimalnu dozu ispitivanog lijeka.

DKP definiše standard kojim se vrši procjena i izvještava o neželjenim događajima.

Placebo

Mnogi ljudi se osjećaju bolje poslije uzimanja lijeka, čak i kada taj „lijek“ sadrži neaktivnu, bezopasnu materiju (skrob ili zaslađivač). U tom slučaju, efekat lijeka duguje se tzv. placebo-efektu.



Placebo se definiše kao „lažni“ lijek. On ima dvije osobine – ne pomaže pacijentu, ali i nije uopšte štetan. Gledajući spolja, „lažni“ lijek izgleda kao i onaj na kojem se vrši ispitivanje – ima isti oblik i boju tablete, isti razmjer ampule. Na taj način učesnici ne mogu da budu predubijedeni u efikasnost terapije. Placebo-terapija, zajedno sa randomizacijom učesnika u ispitivanju, je moćan instrument za odstranjivanje predubijedenja koji je lijek bolji i za dobijanje tačnih podataka o efikasnosti i bezbjednosti istraživačkog lijeka.

Istraživanja sa tzv. „čistom“ placebo-grupom (samostalna grupa učesnika koji primaju samo placebo) nisu naročito rasprostranjena. Razlog je što često nije etički koristiti placebo, iako on ima nesumnjive prednosti i značaj, posebno kada postoji dokazano efikasno liječenje odgovarajućeg oboljenja. Danas vlada shvatanje da svako ispitivanje sa korištenjem placeba treba da bude objekat pažljive etičke procjene i zakonske kontrole.

„Slijepost“ ispitivanja

„Jednostrano-slijepo“ je ono kliničko ispitivanje kod kojeg samo učesnici ne znaju tačno šta uzimaju – lijek na kome se vrši ispitivanje, standardno liječenje ili placebo. Svaki učesnik je dobio apsolutno jednake injekcije ili tablete, tako da ne može da uoči razliku između njih. Za razliku od njih, istraživač tokom ispitivanja veoma dobro zna šta je dobio svaki od učesnika.

„Duplo-slijepo“ ili „duplo-maskirano“ je ono kliničko ispitivanje tokom kojeg istraživač ne zna šta daje, a učesnici ne znaju šta dobijaju. Pakovanja medikamenata su prethodno označena kodiranim brojevima i dostavljaju se direktno istraživaču. Ne postoji način da se otkrije koje pakovanje šta sadrži. Isto važi i za učesnike u kliničkom ispitivanju.

Da bi se garantovala bezbjednost učesnicima uvijek postoji procedura kojom može da se otkrije šta tačno dobija određeni učesnik u ispitivanju. Ova procedura se naziva „otkrivanje“ ili „demaskiranje“ šifre i u cjelini je u sferi odgovornosti istraživačke ekipe. Obično, naglo pogoršanje zdravlja učesnika u kliničkom ispitivanju je apsolutna indikacija za otkrivanje šifre, posebno ako postoji antidot protiv efekta primljene supstance. U praksi to se vrši otvaranjem koverta u kojoj se nalazi potrebna informacija.

Randomizacija

Ova riječ proizilazi iz engleske riječi „random“ (slučajan, proizvoljan) i znači raspoređivanje učesnika u kliničkom ispitivanju po grupama na bazi slučajnog izbora. Jedna od grupa dobija lijek nad kojim se vrši ispitivanje, a druga – standardno liječenje, placebo ili ne



dobija liječenje (vidi gore). Moguće je da pacijenti koji su raspoređeni u grupu sa lijekom nad kojim se vrši ispitivanje budu dodatno randomizirani u odnosu na primijenjenu dozu. Često se ova grupa zove „eksperimentalna“ grupa. Pacijenti nad kojima se primjenjuje standardno liječenje (kakvo bi imali za svoje oboljenje u slučaju da ne učestvuju u ispitivanju), placebo ili se ne liječe, ulaze u takozvanu „kontrolnu“ grupu. U tim slučajevima ispitivanje se zove „randomizovano kontrolisano ispitivanje“.

Slučajnost kod randomiziranja postiže se korištenjem kompjutera u koje su prethodno ubačeni brojevi kutija lijeka, namijenjeni za korištenje tokom ispitivanja. Tokom randomizacije (koja se najčešće vrši telefonskim putem) istraživač „izvlači“ broj kutije iz memorije kompjutera i učesniku u ispitivanju daje lijek sa istim brojem. „Izvlačenje“ broja vrši se u direktorijumu brojeva, specifičnih za istraživački centar. Taj isti sistem se periodično dopunjuje novim brojevima kutija lijeka kada se potroše zalihe.

Randomizacija je potrebna zbog toga što sponzori kliničkog ispitivanja žele da budu sigurni da su dobijeni rezultati tačni i bez predrasuda, tj. da su istraživači izbjegli subjektivni momenat kod uključivanja pacijenata u ispitivanje.

Malo je vjerovatno da je istraživač svjesno predubjeđen koji je lijek bolji. Ipak, moguće je da postoji podsvjesno predubjeđenje. To predubjeđenje je najčešće da novi lijek neće pokazati željeni ljekoviti efekat u poređenju sa postojećim standardnim liječenjem. Iz tog razloga će liječnici, koji u ispitivanje uključuju pacijente sa odgovarajućim oboljenjem, izbjeci da uključe u eksperimentalnu grupu pacijente sa teškim stepenom oboljenja. Oni će izabrati mogućnost da ih liječe na standardni način. Zbog toga će u eksperimentalnu grupu ući pacijenti sa lakšim stepenom oboljenja, koji će imati bolji rezultat liječenja. Analizom tog ispitivanja, uvjerit ćemo se da je novi lijek pomogao bolesnim ljudima bolje nego standardno liječenje. Ipak, u ovom slučaju to nije tako.

Često se u okviru procedure randomizacije vrši tzv. stratifikacija (raslojavanje) učesnika. Stratifikacija je složeniji oblik randomizacije koja se koristi kada se očekuju različiti efekti korištenjem preparata kod lica koja se razlikuju po svojim karakteristikama (npr.: uzrast, pol itd). Stratifikacijom se garantuje uključivanje istog broja individua (npr. muškarci i žene) i isključuje neravnomjerno raspoređivanje populacije u posebne grupe.



Prilog 2

SVJETSKA MEDICINSKA ASOCIJACIJA (SMA) HELSINSKA KONVENCIJA

Etički principi medicinskih istraživanja sa učešćem ljudi

- Usvojeni na 18. Generalnoj skupštini SMA, u Helsinkiju u Finskoj, juna 1964. godine i dopunjeni na
- 29. Generalnoj skupštini SMA u Tokiju, u Japanu, u oktobru 1975. godine;
 - 35. Generalnoj skupštini SMA u Veneciji, Italija, u oktobru 1983. godine;
 - 41. Generalnoj skupštini SMA u Hong Kongu, u septembru 1989. godine;
 - 48. Generalnoj skupštini SMA u Samerset Vestu, u Južnoj Africi, u oktobru 1996. godine i na
 - 52. Generalnoj skupštini Svjetske medicinske asocijacije u Edinburgu, Škotska, u oktobru 2000. godine;
- Objašnjenje 29. paragrafa, dodatog na Generalnoj skupštini SMA, u Vašingtonu 2002. godine;
- Objašnjenje 30. paragrafa, dodatog na Generalnoj skupštini SMA, u Tokiju 2004. godine.

A. UVOD

1. Svjetska medicinska asocijacija je razradila Helsinšku konvenciju kao saopštenje etičkih principa, koja daju uputstva liječnicima i drugim učesnicima u medicinskim istraživanjima sa učešćem ljudi. Medicinska istraživanja sa učešćem ljudi uključuju istraživanja na raznim ljudskim materijalima ili na različitim podacima.
2. Misija liječnika je da održava i čuva zdravlje ljudi. Znanja i savjest liječnika su posvećeni ispunjenju tog njihovog duga.
3. Ženevska konvencija Svjetske medicinske asocijacije obavezuje liječnika riječima: „Zdravlje pacijenta je moja osnovna briga“, a Međunarodni kodeks medicinske etike izjavljuje: „Dok primjenjuje liječenje, koje fizički i psihički može da pogorša zdravlje pacijenta, liječnik treba da se vodi samo interesima pacijenta“.
4. Uspon medicinske nauke se bazira na istraživačkom radu, koji u jednom svom dijelu obavezno treba da se oslanja na istraživanja na ljudima.
5. U medicinskim istraživanjima značaj dobrobiti za ljude je veći od naučnih i društvenih interesa.
6. Osnovni cilj medicinskih istraživanja sa učešćem ljudi treba da bude poboljšanje profilaktičkih, dijagnostičkih i terapijskih procedu-



ra, kao i razumijevanje etiologije i patogeneze bolesti. Čak i najbolje dokazani profilaktički, dijagnostički i terapijski metodi stalno treba da se provjeravaju kroz istraživanja njihove efektivnosti, efikasnosti, dostupnosti i kvaliteta.

7. Većina dijagnostičkih, terapijskih i profilaktičkih procedura u današnjoj medicinskoj praksi i kod medicinskih ispitivanja, uključuju kako rizike, tako i poteškoće.

8. Medicinska istraživanja podliježu etičkim standardima, tako što podstiču poštovanje svih ljudskih bića i štite njihovo zdravlje i njihova prava. Neke populacije izložene ispitivanjima, veoma su osjetljive i njima je potrebna specijalna zaštita. Treba da se priznaju specifične potrebe ljudi koji su u neravnopravnom ekonomskom i medicinskom položaju. Specijalnu pažnju zahtijevaju i oni ljudi koji ne mogu samostalno da daju i otkazu saglasnost, oni koji mogu da budu izloženi pritisku da daju saglasnost, oni koji neće dobiti ličnu korist od istraživanja, oni na kojima se vrši istraživanje u kombinaciji sa pružanjem medicinske njege.

9. Naučni radnici koji učestvuju u istraživanjima, treba da se upoznaju sa etičkim, pravnim i regulacionim zahtjevima u vezi sa istraživanjima na ljudima, a koji su aktuelni u njihovim državama kao i sa primijenjenim međunarodnim zahtjevima. Ne smije se dopustiti da određeni nacionalni, etički, pravni i regulatorski zahtjevi smanje ili eliminišu zaštitu ljudi, određenu po ovoj Konvenciji.

B. OSNOVNI PRINCIPI SVIH MEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA

10. Prilikom medicinskih istraživanja liječnik je dužan da štiti život, zdravlje, pravo na lični život i dostojanstvo ljudi.

11. Medicinska istraživanja sa učešćem ljudi treba da se pridržavaju opšteprihvaćenih naučnih principa, da su zasnovana na odličnom poznavanju naučne literature i drugim relevantnim izvorima informacija kao i na adekvatnim laboratorijskim eksperimentima i eksperimentima vršenim na životinjama, ako je to prikladno.

12. Istraživanja koja mogu nepovoljno da se odraze na životnu sredinu, treba da se vrše sa odgovarajućom pažnjom tako da se poštuje i dobrobit životinja, koje se koriste tokom istraživanja.

13. Projekat i način vršenja svake eksperimentalne procedure sa učešćem ljudi treba da se formulišu jasno u protokolu eksperimenta. Taj protokol treba, da se razmotri, komentariše i usmjeri, a kada je to umjesno, i da se prihvati od strane specijalno izabраниh komiteta za etički nadzor, koji treba da budu nezavisni od samih istraživača,



sponzora ili od drugih vrsta nedozvoljenih utjecaja. Ti nezavisni komiteti treba svoj rad da usklade sa odgovarajućim zakonima i drugim normativnim aktima u državi gdje se vrši istraživački eksperiment. Komiteti imaju pravo da nadgledaju eksperimente koji protiču u momentu. Istraživač je dužan da preda komitetima informaciju o posmatranju, naročito onu u vezi sa ozbiljnim kontraindikacijama. Istraživač isto tako treba da predaje komitetima informacije u vezi finansiranja, sponzorstva, institucionalne pripadnosti, kao i druge vrste informacija o potencijalnom sukobu interesa ljudi, koji učestvuju u eksperimentu.

14. Protokoli istraživanja uvijek treba da sadrže deklaraciju o etičkim razlozima, koji se odnose na njih i da isti pokazuju da su u skladu sa odgovarajućim principima, objavljenim u Konvenciji.

15. Medicinska istraživanja sa učešćem ljudi treba da provode samo kvalifikovana naučna lica, kao i da isti budu pod nadzorom kliničko-kompetentnih medicinskih lica. Odgovornost o ljudima, koji učestvuju u eksperimentu, uvijek treba da snose kvalifikovana medicinska lica, a nikada lice – predmet istraživanja, čak i da je isto lice dalo saglasnost za to.

16. Svi projekti medicinskih istraživanja sa učešćem ljudi treba da prođu kroz pažljivu procjenu mogućih rizika i teškoća, urađenih sa prognozom koristi lica, koja su podvrgnuta eksperimentu ili drugih privatnih lica. To ne ograničava učešće u medicinskim istraživanjima zdravim dobrovoljcima. Projekti svih proučavanja treba da budu javni.

17. Liječnici treba da se uzdrže od angažovanja u projektima za istraživanje sa učešćem ljudi, osim ako nisu ubijedeni da su rizici vezani za njih adekvatno procijenjeni i da njima može da se upravlja na zadovoljavajući način. Liječnici treba da prekinu sa svakim proučavanjem ako se utvrdi da rizici kod proučavanja nadmašuju potencijalnu korist ili ako postoji dovoljan broj dokaza o pozitivnim i korisnim rezultatima do kojih se je stiglo.

18. Medicinska istraživanja sa učešćem ljudi treba da se provode samo ako značaj njihovih ciljeva nadmašuje rizike i teškoće za učesnika. To je posebno važno kada su učesnici zdravi dobrovoljci.

19. Medicinska istraživanja su opravdana jedino u slučaju, kada postoji razumna vjerovatnoća da populacije, među kojima se vrši istraživanje, dobiju korist od rezultata istraživanja.

20. Učesnici u istraživanju treba da su dobrovoljci i informisani učesnici u projektu istraživanja.

21. U svim slučajevima treba da se poštuju prava učesnika u istraživanju, prava vezana za očuvanje njihove lične neprikosnovenosti. Treba da se preduzmu sve mjere opreza da se poštuje pravo



učesnika na lični život, povjerljivost informacija o pacijentu, kao i da se uveliko smanji uticaj proučavanja na fizičko i duhovno stanje učesnika, kao i na njegovu ličnost.

22. Kod svakog istraživanja sa učešćem ljudi, svaki potencijalni učesnik treba da bude adekvatno obaviješten o ciljevima, metodama, izvorima finansiranja, o svim mogućim sukobima interesa, o institucionalnoj pripadnosti istraživača, o mogućoj koristi i potencijalnim rizicima proučavanja, kao i o neugodnostima koje ono može da izazove. Učesnici treba da budu informisani o svom pravu da se uzdrže učešća u njemu bez sankcija. Kada se uvjere da su učesnici razumjeli informaciju, liječnici treba da dobiju slobodnu informisanu saglasnost učesnika za učešće u pismenom obliku. Ako ne može da se dobije saglasnost pismenim putem, druga vrsta saglasnosti treba da se dokumentuje u nekom drugom obliku, uz prisustvo svjedoka.

23. Kada dobije informisanu saglasnost o projektu istraživanja, liječnik posebnu pažnju treba da posveti tome da li je učesnik u nezavisnim odnosima s njim ili možda može da da saglasnost za istraživanje, ali pod pritiskom. U tom slučaju informisana saglasnost treba da se dobije od strane bolje informisanog liječnika, koji ne učestvuje u istraživanju i koji je, u tom odnosu, totalno nezavisan.

24. Kada istraživač treba da dobije informisanu saglasnost od takvog učesnika u istraživanju koji nije radno sposoban, koji nije u fizičkom ili psihičkom stanju da da saglasnost ili je maloljetan, on je dobija od zakonskog zastupnika i shodno primijenjenom zakonu. Takve grupe ljudi se ne uključuju u istraživanje, osim ako je istraživanje neophodno da obezbijedi zdravstvenu profilaktiku predstavljene populacije i ako takvo istraživanje ne može biti primijenjivano na radno sposobna lica.

25. Kada je određeno lice-učesnik, koje se smatra radno sposobnim, kao npr. – maloljetnik, u stanju da da saglasnost u vezi sa svojom odlukom za učešće u datom istraživanju, istraživač treba da obezbijedi njegovu saglasnost dopunjenu sa saglasnošću njegovog zakonskog zastupnika.

26. Etičke obaveze imaju ne samo autori, već i izdavači. Tokom objavljivanja rezultata istraživanja, istraživači su obavezni da se pridržavaju tačnih rezultata tog istraživanja. Treba da se objave ili da budu dostupni javnosti ne samo pozitivni već i negativni rezultati. U publikacijama treba da se objave izvori finansiranja, institucionalna pripadnost, kao i svi mogući konflikti interesa. Referati eksperimenata, koji nisu u skladu sa objašnjenim principima Konvencije, ne trebaju biti publikovani.



V. DOPUNSKI PRINCIPI O MEDICINSKIM ISTRAŽIVANJIMA KOMBINOVANI SA MEDICINSKOM NJEGOM

27. Liječnik može da uskladi medicinska istraživanja sa medicinskom negom jedino u stepenu u kojem istraživanje opravdava moguću profilaktičku, dijagnostičku ili terapijsku vrijednost. Kada su medicinska istraživanja kombinovana sa medicinskom negom, onda se primjenjuju dodatni standardi za zaštitu pacijenata, koji su objekat istraživanja.

28. Korist, rizici, složenost i efikasnost novih metoda treba da budu analizirani, tako što se upoređuju sa najboljim profilaktičkim, dijagnostičkim i terapijskim metodama koje postoje u to vrijeme. To ne isključuje korištenje lijeka koji ne nanosi štetu, nema ljekoviti efekat, ili liječenja kod ovih ispitivanja, kod kojih nedostaju isprobani profilaktički, dijagnostički ili terapijski metodi.

29. U završnoj etapi istraživanja svakom pacijentu, koji je prijavljen za istraživanje, treba da se garantuje pristup najbolje isprobanim profilaktičkim i utvrđenim dijagnostičkim i terapijskim metodama istraživanja.

30. Liječnik u cjelini treba da obavijesti pacijenta koji aspekti medicinske njege su vezani sa samim istraživanjem. Otkazivanje pacijenta da učestvuje u istraživanju nikada ne treba da se reflektuje na odnose između liječnika i pacijenta.

31. Kod liječenja određenog pacijenta, kada ne postoje isprobani profilaktički, dijagnostički i terapijski metodi ili kad su oni neefikasni, liječnik, poslije date informisane saglasnosti pacijenta treba da se osjeća slobodan kod korištenja neisprobanih ili novih vrsta profilaktičkih, dijagnostičkih i terapijskih mjerenja, ako, po njegovoj procjeni, oni daju nadu da sačuvaju život i da oporave zdravlje ili da olakšaju patnje. Kada je to moguće, te mjere treba da postanu objekat proučavanja s ciljem da se procijeni njihova bezbjednost i efikasnost. U svim slučajevima nove informacije treba da se sačuvaju i, ako je potrebno, da se objave. Treba da se prate i ostali relevantni pravci iz ove Konvencije.

Objašnjenje 29. paragrafa, dodatog od SMA (Svjetska Medicinska Asocijacija) u Vašingtonu 2002. godine

SMA u ovom prilogu potvrđuje svoj stav, da se mora posvetiti posebna pažnja prilikom provođenja placebo – kontrolisanih studija. Uopšteno gledano, ovu metodologiju zasebno treba koristiti samo onda



kada već ne postoji dokazana terapija predviđena u datoj studiji. Ipak, placebo – kontrolisana studija bi mogla da bude moralno prihvatljiva u slučajevima kada je i dokazana terapija predviđena u datoj studiji, pod sljedećim okolnostima:

- Kada je zbog nezaobilaznih, naučno osnovanih razloga, upotreba istih, neophodna da se utvrdi efikasnost ili sigurnost profilaktičkog, dijagnostičkog ili terapijskog metoda ili
- Kada se ispituje profilaktički, dijagnostički ili terapijski pristup kod lakših oboljenja, pacijenti koji primaju placebo neće biti izloženi dodatnom riziku, odnosno neće im se nanijeti ozbiljnija ili trajna povreda. Sve ostale odredbe Helsinške konvencije moraju da budu dodate, naročito zbog potrebe za blagovremenim etičkim i naučnim razmatranjem.

Objašnjenje 30. paragrafa, dodatog od strane SMA (Svjetska Medicinska Asocijacija) u Tokiju 2004. godine

SMA ovim prilogom potvrđuje svoj stav – da je tokom procesa planiranja studije neophodno da se tačno unaprijed definiše način na koji će pacijenti pristupati: profilaktičkim, dijagnostičkim i terapijskim procedurama po okončanju studije, a koje su predviđene kao korist zbog učešća u studiji, ili da će pacijenti dobiti odgovarajuću njegu po okončanju studije. Sporazum o svim koristima za pacijenta po završetku studije, mora da bude unaprijed definisan protokolom studije, tako da Etički komitet prilikom odlučivanja ima taj sporazum u vidu.



Prilog 3

Zakonske odredbe za provođenje kliničkih ispitivanja u Federaciji BiH

Potpisima Predsjedavajućeg Doma naroda i Predstavničkog doma Parlamenta Federacije BiH stupio jer na snagu Zakon o lijekovima F BiH 2001. godine (“Službene novine FBiH“, br 51/01), a 2005. godine donešene su i Izmjene i dopune Zakona o lijekovima (“Službene novine FBiH“, br 29/05).

Kliničko ispitivanje lijekova na ljudima definisano je od člana 28 do člana 30 ovog zakona.

Na osnovu člana 30. stav 2 Zakona o lijekovima (“Službene novine Federacije BiH”, broj 51/01), federalni ministar zdravstva donio je Pravilnik o dobroj kliničkoj praksi i kliničkim ispitivanjima lijeka (“Službene novine Federacije BiH”, broj 61/04), a u toku je i donošenje Pravilnika o izmjenama i dopunama pravilnika o dobroj kliničkoj praksi i kliničkim ispitivanjima lijeka



Bilješke pacijenata



Bilješke pacijenata



www.comac-medical.com
www.agcp-crd.org





IZVOD IZ RECENZIJE

Priručnik «Klinička ispitivanja lijekova – šta treba da znamo o njima» autora Caneva i Atanasove, predstavlja uspješan pokušaj da se na jedan savremen i otvoren način prikažu svi elementi istraživačkog rada u svjetlu dobre kliničke prakse. Tekst je namijenjen osobama kojima je ponuđeno da budu ispitanici u kliničkim ispitivanjima.

Put od hemijskog jedinjenja do klinički sigurnog i efektivnog lijeka je dug i skup. Na tom putu klinička ispitivanja lijekova predstavljaju istraživačku etapu unutar koje se lijek ispituje na zdravim dobrovoljcima i pacijentima. U ovom tekstu je opisana uloga svih aktera kliničkog ispitivanja, a posebno onih koji su zaduženi da vode brigu oko dobrobiti i sigurnosti ispitanika, kao što su etički komiteti, zdravstvene vlasti i glavni istraživači.

Osnovna pravila za ispitivanje novih lijekova su standardi Dobre Kliničke Prakse (DKP). Oni određuju kako pravila organizovanja, sprovođenja, posmatranja, kontrolu i završetak kliničkih ispitivanja, tako i izvještaje o dobijenim rezultatima. Rezultati dobijeni od istraživanja koja se temelje na DKP su naučno utemeljeni i dobijeni uz garantovanu zaštitu zdravlja i prava ispitanika. Odgovornosti za to ne padaju samo na teret ispitanika i istraživača, nego su podijeljene zajedno sa sponzorom istraživanja, posmatračima (monitorima) ispitivanja i nezavisnim Etičkim komitetom. Pri tome je u tekstu jasno prezentiran značaj i uloga ovih sudionika u kliničkim istraživanjima.

Autori su se potrudili da široj čitalačkoj publici, a posebno budućim ispitanicima kao sudionicima kliničkih istraživanja, podrobnije objasne kriterijume uključivanja i isključivanja, protokol kliničkog istraživanja i činioce na osnovu kojih se mogu procijeniti rizici i korist za ispitanike i populaciju.

Naročita vrijednost ovog teksta leži u činjenici da on donosi elemente i osvjetljava ulogu informisanog pristanka u kliničkim istraživanjima. Iako ne detaljno, ovaj tekst ipak skreće pažnju svim zainteresiranim, da je postupak izrade informisanog pristanka krajnje ozbiljan i seriozan, te da mora garantovati sva prava i punu dobrovoljnost pacijentu - ispitaniku, a obavezu istraživačima da u potpunosti štite integritet i prava svojih ispitanika. Klinička ispitivanja se rade za bolesnike, a ne na bolesnicima. Ispitanici treba da znaju da su njihova prava, dobrobit i bezbjednost uvijek iznad interesa nauke i društva.

U svrhu potpunije obaviještenosti ispitanika u tekstu se objašnjavaju i neki za njih značajniji termini kliničkih istraživanja kao što su: neželjeni događaji, randomizacija, placebo, slijepost istraživanja. Na



kraju su dati osvrti Helsinške konvencije i Svjetske medicinske asocijacije, a koji se odnose na etičke principe medicinskih istraživanja sa učešćem ljudi.

Na kraju bih istakao da su klinička ispitivanja malo poznata materija široj javnosti, iako se više od 30 godina sprovode u SAD-u i Zapadnoj Evropi. U zemljama nastalim raspadom bivše Jugoslavije, pa tako i Bosni i Hercegovini, klinička ispitivanja sve više dolaze do izražaja sa dolaskom različitih firmi kao naručioca kliničkih ispitivanja. Ovaj priručnik treba da posluži kao mali doprinos razumijevanju mjesta i uloge aktera u kliničkim ispitivanjima, a kako isti ne bi postali predmet senzacionalističkog i nepreciznog pisanja u novinarstvu.

Sve čestitke autorima koji su svojim trudom napravili iskorak u želji da obavijeste buduće učesnike kliničkih ispitivanja, a što spada u domen jedinstvenog štiva na ovim prostorima.

Prof. Dr Bakir Mehić Dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu



www.comac-medical.com
www.agcp-crd.org

