

Асоцијација за добру клиничну праксу
и развој клиничких испитивања



● **КЛИНИЧКА ИСПИТИВАЊА ЛЕКОВА**
ШТА ТРЕБА
ДА ЗНАМО О ЊИМА

брошура за пацијенте брошура за пацијенте

Асоцијација за добру клиничну праксу
и развој клиничких испитивања



● **КЛИНИЧКА ИСПИТИВАЊА ЛЕКОВА**
ШТА ТРЕБА
ДА ЗНАМО О ЊИМА

б р о ш у р а з а п а ц и ј е н т е б р о ш у р а з а п а ц и ј е н т е

Аутори:

Др Ивајло Цанев

Маг. Фарм. Моника Атанасова

Главни уредник:

Др Милен Врабевски

Председник Асоцијације за добру клиничку праксу и развој клиничких испитивања

Рецензент:

Проф. Др Синиша Радуловић, научни саветник

Адаптација са бугарске верзије:

Др Васко Динев

Др Игор Георгијев

Др Никола Радовић

Маг. Фарм. Марина Конатар

Спонзор: Комак Медикал

Клиничко истраживачки пројекти Учешће у клиничким испитивањима Информације за појединца-пацијента

(Шта можемо да очекујемо ако се укључимо у клиничко испитивање?)

Поштовани читаоци,

Овим путем желимо да вас упознамо са начином рада лекара у области клиничке медицине и фармакологије, са начином спровођења клиничке научноистраживачке делатности приликом увођења нових метода лечења, и при увођењу нових лекова. Ово поље рада је широј јавности познато под именом **“Клиничка Испитивања”**. Као област савремене медицине, оно се граничи са медицином будућности и тесно је испреплетана са истраживачким деловима фармацевтске индустрије.

Клиничка испитивања су широкој јавности мало позната материја и због тога периодично постају омиљени предмет сензационалистичког и непрецизног писања у новинарству. Заснована на савременим принципима заштите пацијената, клиничка испитивања се спроводе више од 30 година у земљама Западне Европе и Северне Америке. Користећи се како нашим искуством, тако и најновијим подацима светске праксе из ове сфере, сматрамо неопходним да се прецизније осврнемо на ову тему, која је неосновано табуизирана од стране многих наших колега. Неоспорна чињеница је да се ова страна грађанског друштва стално развија последњих година у земљама Централне и Источне Европе, од чега није изузета ни Србија. Желимо да у складу са научним принципима пружимо читаоцима детаљан увид у ову веома важну област савременог развоја науке.

Представићемо вам основне кораке пута једног лека од лабораторије до његовог изласка на тржиште. Прецизно ћемо вам објаснити шта је то **“клиничко испитивање”** и шта би требало да знате у случају ако одлучите да учествујете у њему.

Од Аутора

САДРЖАЈ

Глава 1. Развој нових лекова	5
Глава 2. Спровођење клиничких испитивања – правила ДКП.	8
Глава 3. Главна лица која учествују у спровођењу клиничких испитивања – Значај и улога спонзора, лекара-истраживача и посматрача-монитора у спровођењу клиничких испитивања	12
Глава 4. Укључивање пацијената у клиничка испитивања – одређивање критеријума укључивања и искључивања пацијената, план (протокол) клиничког испитивања.	17
Глава 5. Процена ризика и користи	24
Глава 6. Документи који се дају учесницима у клиничким испитивањима – Формулар о информисаном пристанку, Карта безбедности, Дневник пацијента	29
Глава 7. Основни саставни делови и захтеви формулара за информисани пристанак. Основни делови формулара за информисани пристанак и основне заблуде у процесу његовог добијања	31
Глава 8. Друге гаранције за безбедност учесника у клиничким испитивањима – Етички комитет. Улога Етичког комитета у току клиничких испитивања	37
Глава 9. Остали документи који се представљају учесницима клиничких испитивања (формулар информисаног пристанка, дневник пацијента, карта безбедности, полиса осигурања итд.)	40
Глава 10. Контрола спровођења клиничких испитивања	43
Глава 11. Основни моменти код доношења одлуке за/против учешћа у клиничким испитивањима	46
<i>Прилог 1:</i> Терминологија клиничких испитивања	49
<i>Прилог 2:</i> Хелсиншка декларација	53
<i>Прилог 3:</i> Законске одредбе за спровођење клиничких испитивања у Србији	61

Глава 1

Развој нових лекова

Сваке године фармацеутска индустрија развија и уводи у медицинску праксу нове лекове. Сваки од тих лекова је прошао кроз серију испитивања која су фармацеутске компаније коштали много не само у новцу, већ и у времену и људству. Од приближно 50.000 новодобијених једињења, само њих 5 једва стигне до етапе где ће да буду употребљени у хумане сврхе. Само једно од њих доказује своју ефикасност и безбедност и добија дозволу за производњу и употребу. Да би то постало ваш лек, лекар је дужан да током свог избора усклади и обједини низ фактора, тако да његова одлука не буде резултат компромиса, већ дубоке анализе.

Развој једног лека је процес уског и заједничког деловања фармацеутске индустрије и водећих научних лабораторија и клиника, органа за контролу, медицинских власти и других релевантних органа. У том процесу могу да буду издвојене две етапе – **предклиничка** и **клиничка**.

Ако се утврди да одређено хемијско једињење може да има лековити ефекат, оно може бити примењено на људе тек после серије експеримената, спроведених у складу са одређеним правилима у научноистраживачким лабораторијама. Током тих експеримената се утврђује краткотрајност и дуготрајност токсичних и фармаколошких ефеката једињења, одређује се дозвољена доза примене, проучавају се његове могућности за штетно дејство на генетички апарат ћелија и др. Та етапа развоја лека назива се **предклиничка** и траје око 4 године.

Клиничка етапа развоја новог лека укључује његову примену на људима. У оквиру те етапе могу да се издвоје 4 подетапе (фазе), које се одвијају једна за другом. Прве три етапе обухватају период до увођења препарата у редовну медицинску праксу, а четврта је етапа после његовог увођења. Трајање ове клиничке етапе је око 6 година.

Прва фаза или прва примена биолошки активне супстанце, оцењује њен ефекат у зависности од дозе код одређеног броја здравих добровољаца. Задатак ове фазе је да утврди подношљивост

лека: како то прихвата људски организам, како се распрострањује по органима и системима органа, како се мења његов хемијски састав и како се издваја из људског тела.

У другој фази клиничког испитивања лек се први пут испитује на пацијентима са одговарајућим обољењима, при чему је циљ доказивање ефикасности новог лека. Веома пажљиво се посматра одређени број пацијената (10 до 200 болесника) тако што се та истраживања спроводе у универзитетским клиничким центрима, под руководством врхунских специјалиста. Током ове фазе главни задатак је одређивање терапијске дозе лека који се испитује.

Трећа фаза се спроводи у условима веома блиски онима у којима се примењује лек. Број болесника који учествују у том испитивању прелази 1000. Циљ је да се поново да процена ефикасности и безбедности медикамента, као и да се докажу предности над већ познатим лековима за лечење одређеног обољења. Важан саставни део треће фазе истраживања представља сумирање броја и учесталости нежељених дејстава лека.

Неопходно је да нови лек успешно прође неколико пута кроз трећу фазу испитивања, пре него што се стручњаци недвосмислено увере у његов квалитет и прихвате га као ново стандардно лечење.

Четврта фаза се спроводи тек када лек добије дозволу за употребу и када се слободно нађе на тржишту (тј. у апотекама). Током те фазе наставља се посматрање нежељених догађаја и реакција на лек, који могу макар и ретко да буду повезани са употребом лека. Осим тога могу да буду испитане нове индикације и режими дозирања лековитих средстава (ово обично враћа испитивани лек у неку од претходних фаза).

Све описане поделе фаза клиничких испитивања су само једна од могућности разоткривања пута, који треба да прође један нови лек. Осим овог начина постоји и друга класификација, која раздваја клиничка испитивања. Важно је да се разуме да појам "фаза" представља опис циља једног испитивања и често једна врста испитивања може да садржи елементе неколико фаза. Важно је да током клиничког испитивања сакупљање података о леку мора да буде усмерено у одговарајућем правцу, тј. да се докаже

безбедност и ефикасност лека.

Клиничка испитивања не откривају увек ново и боље лечење. Нека испитивања показују да испитани медикамент нема добро дејство или да су нежељена дејства, која прате његову употребу, чешћа и опаснија од оних које постоје у стандардном лечењу. Све то, како са позитивним, тако и са негативним подацима, представља веома важну информацију, која је веома драгоцену како за развој нових метода лечења, тако и за развој медицинске науке у целини..

Глава 2

Спровођење клиничких испитивања – правила “Добре Клиничке Праксе”(ДКП)

Као све научноистраживачке делатности, посебно оне које имају важну пројекцију у медицинско-социјалној сфери, тако и делатност испитивања новооткривених лекова, има своја правила и законе. Основна правила за испитивање нових лекова су стандарди **Добре Клиничке Праксе (ДКП)**. Она одређују како правила организовања, споровођења, посматрања, контролу и завршетак клиничких испитивања, тако и извештаје о добијеним резултатима.

Појам “Добра Клиничка Пракса” у својој суштини се не поистовећује и не надмашује прихваћене клиничке стандарде у медицинској пракси и у целини их је прихватио у својој основи. Све остало што се налази у стандардима ДКП, односи се само и једино на споровођење клиничких испитивања и на права и обавезе свих учесника у тим испитивањима. Баш због тога ДКП заузима виши степен у клиничко-медицинској делатности и представља синтезу медицинско-истраживачких делатности и бриге о здрављу пацијената.

Како се све то дешава у пракси? Прво да видимо шта се дешава са нама када посетимо ординацију свог лекара опште праксе или лекара-специјалисте. Нас, пацијенте, лекари прегледају према обавезним правилима лекарске праксе и добијамо терапију у складу са субјективном проценом и знањем одређеног медицинског специјалисте. Лекови које добијемо, мање-више добро су познати. Ипак, ризик по пацијента је могућ и он не произилази само од искуства и медицинског знања лекара који нас лечи. Узмимо као пример – колико нас је прочитало упутство у кутији једног од најчешће преписиваних лекова који се често купује и без рецепта у апотекама – ацетилсалицилна киселина, или тзв. Аспирин. Ако неко дâ позитиван одговор, онда нека се сети шта пише у рубрици “Могући нежељени ефекти” и тиме се завршава илузија, названа безбедни лек.

Закључујемо да савремена медицина нема свемогуће и гарантовано безбедне лекове, али има веома лоше испитане и нетач-

но преписане медикаменте. С циљем да се смањи број будућих ризика по све нас, од почетка 80-тих година прошлог века спроводе се контролисана клиничка испитивања, о чему ћемо касније рећи нешто више.

Када постајемо учесници у таквим клиничким испитивањима, ниво односа лекар-пацијент знатно се мења. Важан моменат је, да наш лекар који прати план клиничког испитивања не одређује самостално лекове и терапијску шему. У следећим главама ове брошуре детаљно ћемо говорити о томе шта је план клиничког испитивања. Овде ћемо се задовољити само тиме ако споменемо да је израда сваког плана веома прецизна делатност која одражава последња достигнућа медицинске мисли и фармаколошке технологије. Она се спороводи под строгом контролом научних консултаната – најчешће, то су водећа имена у одређеној области медицине и руководиоци клиника у најпознатијим светским универзитетским центрима.

Друга основна предност је, да медикаменти, са којима се спроводе испитивања, имају гарантовани квалитет и да су добијени по водећим светским технологијама (по стандардима такозване **Добре Произвођачке Праксе**).

Трећа предност је веома субјективна, али и поред тога реално и логично произилази из суштине истраживачког процеса. Реч је о томе да добро познавање медицинских средстава и терапијске шеме није довољно само по себи да би гарантовало здравље и безбедност пацијената у клиничком испитивању. Један лекар-истраживач треба обавезно да буде доказани специјалиста и клиничар који се одликује великим медицинским знањем и компетентношћу, као и способношћу и одговорношћу за доношење сложених одлука у процесу клиничког испитивања. Истраживач је лекар, који познаје и придржава се правилима научно-истраживачке делатности. Баш та правила гарантују здравље и добро стање пацијента у испитивањима и она се називају Добра Клиничка Пракса. Придржавајући се тих правила обезбеђују се два веома важна коначна резултата – заштита здравља и права учесника у клиничким испитивањима, и као друго – гаранција тачности добијених резултата.

Спровођење једног клиничког испитивања је везано и за

распоређивање одговорности у дотичном клиничком центру. Важно је да се зна да је свако испитивање веома сложен процес узајамне сарадње и стране које учествују у њему подлежу сталној контроли. Те одговорности су подељене између спонзора, лекара-истраживача, посматрача (монитора) испитивања и независног Етичког комитета. Периодичну контролу могу да изврше независни одитори, као и представници званичних власти које представљају лица из Агенције за лекове. Улога и функције свих споменутих учесника у тој контроли биће разматрани даље у брошури.

Дајемо вам на увид резиме основних принципа ДКП (у складу са Одељком 2. Упутства Добре Клиничке Праксе):

- 2.1 Клиничка испитивања треба да се спроводе у складу са принципима, који произилазе из Хелсиншке декларације из 1964 (види Прилог 1), и који одговарају захтевима ДКП и одговарајућој законској регулативи.
- 2.2 Пре него што се крене са клиничким испитивањем, предвиђени ризици и неугодности треба да се упореде са очекиваном коришћу за учесника у испитивању и за друштво. Испитивања могу да буду започета и настављена само ако очекивана корист оправдава могуће ризике.
- 2.3 Права, безбедност и добробит учесника у испитивању су најважнији и треба да доминирају над интересима науке и друштва.
- 2.4 Доступне предклиничке и клиничке информације о испитиваном леку треба да адекватно подрже предложено клиничко испитивање.
- 2.5 Клиничка испитивања треба да буду на научној основи и јасно и детаљно описана у плану (протоколу) испитивања.
- 2.6 Испитивања треба да се спроведу у складу са планом (протоколом), који је претходно одобрен од Етичког комитета.
- 2.7 Медицинска нега учесника и доношење одлука у његово име треба да буде одговорност квалификованог лекара, или квалификованог стоматолога.
- 2.8 Да би извршио своје задатке, сваки учесник у току спровођења клиничког испитивања треба да стекне

квалификацију путем школовања, праксе и искуства.

- 2.9 Пре учешћа у клиничком испитивању од сваког учесника потребно је добити добровољно дат информисани пристанак, после пружене детаљне информације о клиничком испитивању.
- 2.10 Целокупна информација о клиничком испитивању треба да буде снимљена, обрађена и сачувана на начин који дозвољава њено тачно реферисање, интерпретацију и верификацију.
- 2.11 Подаци, који би могли да идентификују учеснике у клиничком испитивању, треба да буду заштићени у складу са правилима неприкосновености и поверљивости, као и у складу са применљивим законским прописима.
- 2.12 Истраживачки лек треба да буде произведен, дистрибуиран и чуван у складу са захтевима Добре Произвођачке Праксе (ДПП) и Добре Дистрибутерске Праксе (ДДП). Он треба да буде коришћен у складу са одобреним протоколом.
- 2.13 Треба да буду примењени системи који обезбеђују квалитет сваког аспекта клиничког испитивања.

Увођење Добре Клиничке Праксе (ДКП) неминовно води до повећања расхода за спровођења клиничких испитивања. Међутим, тако добијени подаци већег су квалитета, а пацијенти и здрави добровољци су заштићени у знатно већој мери. Ово је од великог значаја за сваког потенцијалног учесника у клиничком испитивању, јер гарантује очување његовог здравља и безбедности.

Као што је раније споменуто, споровођење сваког клиничког испитивања је веома сложен процес, који захтева узајамну одговорност и сарадњу између учесника у њему – спонзор, лекари-истраживачи, монитори (посматрачи) и пацијенти. Размотримо постепено неке од основних карактеристика сваке стране овог недовољно јасног за широки аудиторјум, сложеног приступа у стварању једног новог лека.

Глава 3

Главна лица која учествују у спровођењу клиничких испитивања

Значај и улога спонзора у клиничком испитивању

Место и улога спонзора (било да је то фармацеутска компанија, академска организација или физичко лице) од великог је значаја за правилну припрему, развој и реализацију једног клиничког проучавања. Све то је строго одређено у систему ДКП, као што је раније објашњено. Једноставније речено – без спонзора нема клиничког испитивања. То је тако не само са финансијске тачке гледишта, већ и због чињенице да је спонзор тај који надањује живот идеји о новом средству за лечење и он је покретачка снага научноистраживачког процеса. Боље речено: спонзор (компанија или научноистраживачка организација) је тај који је развио нови медикамент и жели методима клиничког испитивања да аргументовано докаже или одбаци своју тезу пред научном јавношћу. То, разуме се, може да се реализује само са учешћем осталих учесника у научноистраживачком процесу - лекара-истраживача, посматрача и наравно, Вас, учесника у испитивању. Основну одговорност за то сноси спонзор. Састављање најважнијег дела испитивања – плана (протокола) истраживања припада спонзору, јер он одређује и неопходан број пацијената, који ће својим учешћем у испитивању дати неопходне податке за статистичку обраду, на основу којих ће се одлучити о судбини медикамената или нове медицинске процедуре – да ли ће је бити или је неће бити, да ли је боља, ефикаснија и сигурнија од постојећег стандарда, или то није тако. Обезбеђивање осигурања учесника у испитивању је задатак спонзора, пошто је то важна гаранција за мир пацијената у клиничким испитивањима. Разуме се, остали учесници у процесу – лекари-истраживачи и посматрачи (монитори) у клиничком испитивању играју велику улогу да се не дође до реализације ове последње гаранције за безбедност пацијента.

Улога лекара-истраживача у спровођењу клиничког испитивања

Гледајући очима учесника, ово лице је од основног значаја и несумњиво игра значајну и одлучујућу улогу у једном клиничком испитивању. Не може се порећи да је то истина, јер личност истраживача не само да мора да испуни захтеве спонзора и монитора по питању стриктног придржавања протокола испитивања, већ и да на прави начин контактира са пацијентима-учесницима и брине о њиховој сигурности. Шта је то по чему се разликује један лекар-истраживач од обичног терапеута? Одговор на ово питање није једноставан, али једно је јасно - истраживач обавезно треба да буде квалификовани терапеут са богатим искуством и озбиљним знањем у специфичној области, као и личност са здравим моралним принципима.

У протеклих неколико година стицање искуства у сфери научно-истраживачке делатности и захтеви према личности лекара-истраживача порасли су више пута. Скрећемо вам пажњу на неке основне моменте који следе приликом избора лекара за спровођење клиничког испитивања, а у складу са прихваћеним клиничким стандардима и етичким нормама.

Да би кренули са реализацијом једног клиничког испитивања, неопходно је да се одреди главни истраживач у клиничком центру који учествује у томе. Он је одговоран за организацију и спровођење клиничког испитивања, о бризи учесника у њему (пацијената или здравих добровољаца), као и о административним делатностима у време док се врши или завршава испитивање. Главни истраживач гарантује спровођење свих захтева који произилазе из принципа ДКП. Његове обавезе су представљање клиничког испитивања пред Етичким комитетом, саопштавање нежељених догађаја и реакција лекова током испитивања и архивирање документације после завршетка испитивања.

Главни истраживач треба да испуњава следеће захтеве:

- Да има одговарајуће образовање и квалификацију (из медицине или стоматологије) и дозволу да ради у земљи где

- се спроводи клиничко испитивање;
- Да има искуство у клиничкој области везано са испитивањем (најмање две године стажа после добијања клиничке специјалности);
- Да је упознат са теоријским основама и захтевима о споровођењу клиничког испитивања;
- Да поседује квалитете, као и високу етику и професионалност;
- Да поседује претходно искуство у споровођењу клиничког испитивања;
- Да познаје процедуру откривања, објављивања и лечења нежељених дејстава и реакција лека;
- Да је упознат са принципима ДКП.

Административни аспекти клиничког испитивања су обавеза главног истраживача као додатак његовом учешћу у научном и клиничком делу испитивања. Они произилазе из постојећих односа између институција и из примењених законских обавеза и обавезују главног истраживача да:

- Се придржава постојећих законских одредби;
- Решава све могуће конфликте интереса;
- Посматра рад и обуку сарадника који учествују у клиничком испитивању;
- Не дозвољава откривање поверљивих информација које су власништво спонзора;
- Израђује и на време представља све неопходне извештаје везане за напредовање испитивања.

Како би документовао своју квалификацију, главни истраживач може да достави и додатна документа – диплому о спроведеној обуци по питању ДКП; документа о успешно спороведеним и завршеним пређашњим испитивањима; сертификате о спроведеним инспекцијама од стране спонзора или инспекције састављене од представника домаћих или иностраних здравствених власти и др.

Као помоћ главном истраживачу обично се одређује још један сарадник, који се назива косарадник или коистраживач. Број коистраживача зависи од могућности истраживачког центра и од захтева самог клиничког испитивања. Њихово учешће и обавезе које су им наметнуте, морају да буду документоване. Коистраживач треба да представи актуелну аутобиографију, која треба да буде уско везана за његову професионалну квалификацију и његово искуство. Укратко, коистраживач је одговоран за сакупљање пацијената, за свакодневну бригу о њима, за тачну процену њиховог стања и за вођење документације. У зависности од кадровског потенцијала истраживачког центра, може да се јави потреба за постављањем и кординатора клиничког испитивања. Кординатор не учествује директно у избору пацијената или здравих добровољаца као и у бризи о њима. Његове обавезе су да створи досије о клиничком испитивању и гарантује коректно вођење документације. Он увек треба да буде информисан о броју укључених пацијената, о току клиничког испитивања и о предстојећим административним задацима.

Улога посматрача (монитора) у клиничком испитивању

Као супротност већ споменутог лекара-истраживача и спонзора (најчешће то је водећа, светски позната фармацеутска компанија), улога монитора (посматрача) остаје у сенци већине пацијента – учесника у датом испитивању. То је оправдано са гледишне тачке карактеристика делатности монитора и од чињенице да је његова основна обавеза да контактира са истраживачким центром, да контролише његов рад и да служи као директна веза између лекара и спонзора.

Дужни смо да вас укратко упознамо са делатностима ове треће, скривене стране, током испитивања, због велике важности које она има током правилне реализације истраживања, као и о безбедности учесника у том пројекту. У правилнику ДКП постоји једно поглавље где су тачно и јасно набројане обавезе и права монитора. Али то није циљ ове брошуре. Важно за учеснике у клиничком испитивању је да знају да се о њиховом здрављу и безбедности брину и одговарају и други специјалисти, најчешће они који

имају медицинско образовање, који пажљиво прате све поступке лекара-истраживача и служе за спречавање могућих грешака током проучавања. Јасно се види да су пацијенти у научним програмима изложени високој здравственој контроли и здравственим параметрима много више него током обичне посете свом лекару.

Глава 4

Укључивање пацијената у клиничко испитивање – основни принципи, Улога критеријума за укључивање и искључивање

Током 1979. године Национална комисија за заштиту учесника истраживања у биомедицини у САД јавно је објавила реферат под називом “*Belmont*”. Тај реферат утврђује начелне етичке принципе за спровођење клиничких испитивања на људима: поштовање личности, добротворност и праведност. Осим тога реферат је поставио и моралне захтеве у процедури за избор учесника у клиничким испитивањима.

Принцип праведности захтева да корист и евентуалне неугодности од клиничког испитивања буду непристрасно расподељени међу учесницима. То се остварује на два нивоа – социјална и индивидуална праведност.

Социјална праведност захтева да се одвоје популације које треба или не треба да учествују у клиничким испитивањима. Постоји схватање, да у одређеној етапи развоја испитиваног лека, одређене групе треба да преузму нелагодности, везане за учешће у клиничким испитивањима, пре него он буде приложен другим групама – на пример, здрави добровољци треба да буду изабрани пре пацијената, одрасли људи – пре деце. Социјална праведност може да буде постигнута путем одговарајућег структурирања елемената за укључивање или искључивање у испитивање.

Индивидуална праведност захтева од истраживача да не буду пристрасни према учесницима у клиничким испитивањима. Они не могу да предлажу за испитивање са потенцијалним користима само изабране пацијенте и оставе испитивања која укључују ризик за остале пацијенте. Анализе случајева кршења овог правила захтевају пребацивање акцента од непристрасног распоређивања нелагодности приликом учешћа према непристрасном распоређивању користи. Искључивање јавних група или посебних индивидуа током њиховог учешћа у клиничким испитивањима треба да буде

само после опрезне процене свих чињеница.

Избор учесника (пацијената или здравих добровољаца) је један од најважнијих и најтежих момената током спровођења клиничких испитивања. Да би гарантовали безбедност учесника и тачност података, апсолутно је обавезно да се придржавамо следећих основних принципа.

Одређивање критеријума за укључивање и искључивање

Да би се постигли циљеви испитивања и да би се смањили могући непријатни утицаји на учеснике у њему, треба да се направи списак критеријума за укључивање, који треба да одреде групу одговарајућих индивидуа, над којима ће се извршити испитивање. Одређивање критеријума за укључивање захтева велико предзнање о обољењу и медикаменту над којим се врши испитивање, као и претходно искуство у планирању и спровођењу клиничких испитивања. Ти критеријуми одражавају бригу о безбедности учесника и они су покушај да се ограничи број збуњујућих и двосмислених резултата испитивања. Они, исто тако, одражавају и етичке аспекте у смислу тога које групе би имале корист од учешћа у испитивању и које би групе прихватиле неоправдани терет током његовог спровођења.

Циљ критеријума за искључивање је да се постигне што већа сличност изабране групе за учешће у испитивању. Ово је веома важно за испитивање у фази 2, због малог броја учесника, и мање могућности коришћених статистичких метода за доказивање ефикасности лека који се истражује. Они су важни и за такозвана репрезентативна (пилотска) проучавања из фазе 3 (проучавања ефикасности) зато што је потребан сигуран и поуздан резултат, који једино може да буде подршка мерама ефикасности. Ако критеријуми искључивања нису правилно одабрани, биће добијени многи збуњујући резултати које је тешко интерпретирати.

Када се израђују критеријуми за укључивање/искључивање у клиничком проучавању, у обзир улазе захтеви у односу на узраст, пол, етничку припадност, дијагнозу и тежину обољења учесника.

- **Узраст** – зависи од фазе развоја истраживачког лека и циљева испитивања. На пример, за ранија испитивања у фази 1 се обично бирају здрави добровољци између 18 и 45 година. По правилу, приликом испитивања у фази 2, деца и старији пацијенти обично се искључују из учешћа. И супротно, ако је лек који се истражује намењен за лечење обољења карактеристичног за људе старијег доба (пример Алцхајмерова болест), они ће бити циљна популација за конкретно испитивање фазе 2. Савремено схватање према захтеву за узраст учесника, је да не треба да буду стриктно ограничавани за учешће у клиничком испитивању, а само ако постоји научна или медицинска основа за то.
- **Пол** – важно је да у клиничком испитивању равноправно буду укључени представници оба пола, да би се испунили захтеви за равномерну поделу користи и неудобности, тј. за избегавање диспропорције у тој области. Разуме се да је то могуће ако није у супротности са научним и медицинским карактеристикама испитивања. Као пример, такве диспропорције су биле 80-тих година када су жене у репродуктивном периоду по правилу биле искључене из учешћа у клиничким испитивањима због страха од оштећења плода у случају трудноће. Као резултат тог рестриктивног односа неколико година касније фармацеутске компаније једнодушно су изразиле своју забринутост због недостатка информација о испитиваним лековима код жена у репродуктивном периоду. Данас, правила о спровођењу клиничких испитивања дозвољавају укључивање жена зрелих за улогу мајке у свим фазама клиничких испитивања, уз коришћења одговарајућих метода контрацепције. Ипак, на снази је и даље апсолутна забрана у односу на труднице и дојиље.
- **Етничка припадност** – ниједна етничка група не сме бити објекат клиничких проучавања са постојећим ризиком за учеснике. И супротно, ниједна етничка група не сме бити рутински искључена из испитивања у коме се очекује корист за њу. У свету све су видљивији напори за укључивање представника националних мањина у клиничка испитивања.

- **Дијагноза** – није неопходна за већину испитивања из фазе 1, она која се врше на здравим добровољцима. Са етичке тачке гледишта испитивања из фазе 1 обично немају терапијски ефекат (са изузетком неких испитивања код обољења која угрожавају људски живот). Пошто се болесни људи сматрају вулнерабилном групом друштва, потребно је да они буду заштићени од потенцијалног ризика. Други захтев према дијагнози је тај да она буде тачна – није морално да се у клиничко испитивање укључи пацијент са нетачном дијагнозом. У том случају, он неће добити очекивану корист, док ће у исто време бити изложен неоправданом ризику.
- **Тежина обољења** – зависи од врсте и циљева испитивања. Уопштено, за учешће у клиничком испитивању не бирају се тешко болесни пацијенти, посебно у ранијим етапама развоја лека због моралних разлога и с тачке гледишта њихове безбедности. Треба нагласити да је неприхватљиво да се већ терминално болесни људи излажу ризицима, везаним за учешће у клиничком испитивању. С друге стране, избор пацијента са лакшим степеном обољења оставља мале могућности за побољшање резултата примењеног лечења и тако изабрана популација за испитивање може да не буде репрезентативна за његове циљеве. На тај начин могу да се добију погрешни резултати испитивања који не представљају слику реалне употребе медикамента када би се он појавио на тржишту.

Процена услова - да би се гарантовао коректан избор пацијената за клиничко испитивање, мора да се уради опрезна процена услова за његово спровођење. Ту важну улогу игра контакт између лекара-истраживача и потенцијалног учесника у испитивању. Кључни моменти су следећи:

- а) Начин информисања потенцијалних учесника. Морални аспект односа лекара-пацијент захтева да се информације о обољењу пацијента не дају оним лицима која под нормалним услова не би могла да дођу до њих. То у пракси значи да пацијенти са одређеним обољењем добију информације

за могуће учешће у клиничким испитивањима од лекара који их лече.

- б) Информације о клиничким испитивањима која су у току у нашој земљи могу да се добију од стране водећих специјалиста у датој медицинској области, стационараних у великим универзитетским или градским болницама.
- в) Друга могућност за добијање информација јесу рекламе о клиничким проучавањима која се спроводе и које су уобичајене у многим земљама Западне Европе и Северне Америке (тамо постоје национални центри за специјалистичко лечење онколошких и других обољења који периодично постављају на интернет страницама списак тренутно спроводећих клиничких испитивања за с в е оне који желе да учествују у њима).

План (Протокол) клиничког испитивања

План (Протокол) клиничког испитивања је уникатни документ, који детаљно описује како треба да се спроведе клиничко испитивање. Њега израђује екипа спонзора пројекта, која се састоји од разних специјалиста: лекара, научних радника, статистичара, специјалиста информатике, одговорних лица за квалитет података и др. Обично протокол мора да прође кроз неколико коректура пре него што се прихвати његова коначна варијанта.

Приликом израде протокола неопходно је да се придржавамо принципа ДКП, који говоре о структури овог документа. Уопштено, он треба да садржи информације по следећим одељцима:

- специфични научни задаци (циљеви испитивања);
- подаци о персоналу и местима где ће бити извршено испитивање;
- методи испитивања и све примењене процедуре током испитивања;
- коришћени статистички и аналитички методи, укључујући прорачун очекиваног броја учесника;
- ако је укључена комисија за посматрање података, описује

се њен рад (пример: чланство, критеријуми за прекид испитивања и фреквентност стручних састанака);

- мере за сигурност које треба да заштите податке из испитивања.

Када је реч о учесницима у клиничком испитивању (пацијентима или здравим добровољцима), протокол треба да садржи информације о:

- критеријумима за укључивање;
- критеријумима за искључивање;
- ако је неопходно укључивање осетљиве популације (посебно за представнике група са инвалидитетом, ограниченом слободом) – основа за њихово учешће у клиничком испитивању;
- намера о укључивању представника оба пола у испитивањима (као што је раније напоменуто жене у репродуктивном узрасту не смеју бити рутински искључене из учешћа у клиничким испитивањима);
- узраст испитаника;
- етничко и расно распоређивање у одговарајућој популацији;
- потенцијални ризици повезани са учешћем у испитивању;
- могућа корист од учешћа;
- могуће терапијске алтернативе (посебно код терапијских испитивања) у случају када кандидат за укључивање у испитивање откаже своје учешће;
- методе одабира пацијената;
- ко ће добити информисани пристанак и како ће бити структуриран процес његовог добијања;
- опис додатних мера за заштиту људи, који нису способни да дају информисани пристанак по стандардној процедури;
- информације о евентуално допунским расходима, који би настали током учешћа у испитивању и њихово плаћање.

Стриктно придржавање протоколу је основна обавеза сваког члана истраживачке екипе која спороводи клиничко испитивање. Писмену изјаву о томе подноси главни истраживач.

Важно је да се зна да једном усвојени протокол може бити промењен (допуњен) само путем процедуре израђене од стране лица коме је поверен пројекат клиничког испитивања - спонзора. Обично иницијатива о промени у протоколу долази од тог истог лица, али пре него што крене њена примена, она обавезно треба да буде усвојена и одобрена од стране независног Етичког комитета. Ако се промена тиче састава истраживаног лека, његовог дозирања, начина примене, облика лека и терапијске групе пацијента, захтева се нова дозвола регулаторних власти о продужењу клиничког испитивања. Једини изузетак од тог правила је онај који захтева од истраживача да делује брзо да би спречио непосредну опасност по здравље, живот и права лица на којима се врше истраживања. У том случају детаљно се документује одступање од протокола и извештава се спонзор клиничког испитивања, независни Етички комитет и регулаторни органи касније добијају исцрпан извештај.

Глава 5

Процена ризика и користи

Најважније за учешће индивидуе у клиничком испитивању, јесте гаранција његове безбедности и обезбеђивање најбољег могућег лечења. Одмах треба да нагласимо да је тај принцип најважнији постулат савремених клиничких проучавања. Независно од типа дизајна испитивања, не постоји алтернатива за придржавање том постулату, чије су основе постављене Хелсиншком декларацијом од 1964. године. Тај услов стриктно се поштује и код контролисаних, рандомизираних испитивања са употребом плацеба према испитиваном лекаменту. У последњем случају, оправдана је употреба плацеба у случајевима непостојања ефикасног лечења стања код којег се примењује одређени лекамент (пример: код онколошких обољења, шизофреније и др.) и када дизајн испитивања не предвиђа прекид до тог момента стандардног лечења учесника већ се “надограђује” на њему.

Према томе, основни принцип током доношења одлуке за или против учешћа у једном испитивању јесте процена могућих користи у односу на ризике. Ти појмови су повезани и са друге две категорије – прва, тј. она која у себе садржи врлину (или “чињење доброг”) и друга – минимализација ризика која лежи на древној максими лекарске праксе “Primum non nocere” или неповредивост пацијента.

Потенцијални ризици и користи за људе процењују се још пре почетка самог клиничког истраживања. У пракси они постају основа за оцену независних специјалистичких комисија: да ли је једно испитивање, које ће се спровести на одређеним особама, морално и медицински оправдано. Ти основни принципи етичке процене су изнети у посебан реферат из 1979. године и послужили су за основу америчкој агенцији ФДА (Управа за контролу хране и лекова) у изградњи система контроле клиничких проучавања. У том кључном реферату, познат као “*Referat Belmont*”, по имену председника сенаторске комисије која се је бавила тим проблемима, изведена су три основна етичка принципа:

- Независност индивидуе или уважавање одлука сваке особе;
- Вршење поступака који имају за циљ да се чини добро индивидуи;
- Правичност или једнаки приступ свим учесницима у једном клиничком испитивању.

Четврти принцип, онај о неоштећености, тј. да се не наноси штета, налази се у тексту и поред тога што није изнет у посебној рубрици.

Разматрање и процена тих принципа помаже у доношењу одлука не само независном Етичком комитету, већ и пацијентима. Стварање таквих Етичких комитета кључни је моменат у спровођењу клиничких испитивања. То је независни орган створен код здравствених институција који у свом саставу укључује експерте разних медицинских специјалности, као и особе које раде ван медицинске установе и лица која се не баве медицином. У нашој земљи такве комисије су створене 1985. године. У складу са законским прописима, немогуће је да се почне са клиничким испитивањима и да буду укључени пацијенти у њих, пре него што се пажљиво и детаљно размотри одговарајућа документација, праћена званично издатим документом о позитивној оцени коју даје Етички комитет у медицинској установи где је планирано извођење истраживања. Функције и одговорност Етичког комитета најкраће и тачно су одређене од стране Међународне конференције за хармонизацију (ICH) као “независни органи..., чији је задатак да обезбеди заштиту права, безбедности и благостања особа, учесника у клиничким испитивањима”.

Процена потенцијалних ризика

Постоје различите врсте ризика којима је изложен учесник у клиничком испитивању чак и у случају да се принцип “неоштећености” свесно примењује. Оштећење није увек резултат зле намере, оно може да се деси нехотице или чак да је последица поступака са добрим намерама. Покушаћемо да представимо неколико група ризика које у својој суштини нису уникатни за сферу клиничких испитивања, али било би добро да се препознају и да

се, ако је то могуће, избегавају.

Од могућих ризика пажњу заслужују следеће основне врсте: физикални, психолошки (емоционални), социјални (најчешће овде срећемо ризик код евентуалног кршења поверљивости информације о учеснику, који може да буде стигматизиран, тј. однос других према њему да се промени), економски и правни ризици – ту су укључени сви могући аспекти око једног клиничког испитивања .

Потенцијалне користи

Реч “корист” може да се одреди као “повољан фактор или околност, предност, добит”. Директна примена те дефиниције на очекивања индивидуа које учествују у клиничком испитивању, обично је тешко изводљива. Представа о пацијенту који прихвата учешће у испитивању са циљем користи или личне добити је сасвим изопачена. Одговор може да се нађе у самој дефиницији научноистраживачке делатности, која се обично представља као “делатност усмерена за развој или допринос општем знању”, што значи да главни циљ било ког испитивања је да се истражују или стварају општа знања која могу да користе друштву у будућности. Никада не треба да се заборави чињеница да већи број лекова, потврђени и коришћени увелико у медицинској пракси данас, раније нису били тако добри и детаљно проучени као они који се уводе ових година. Један пацијент никада нема 100 % гаранције приликом учешћа у испитивању, али пратеће користи сумиране са евентуалним, директним користима на крају доприносе за позитиван ефекат од једног добровољног учешћа.

Реалне користи од учешћа у клиничком испитивању за пацијента могу да буду:

- добијање најбољег лечења, у датом тренутку;
- могућност за преглед код водећих специјалиста (“имена”) у одређеној медицинској области;
- рана и целокупна дијагностика често праћена открићем не-

познате патологије пацијената до тог тренутка;

- могућност за успешан исход лечења обољења;
- редовно и исцрпно праћење од стране медицинских специјалиста.

У закључку, пракса показује да прихватањем алтернативног лечења или лечења које је најбоље до тог момента, на фонсу повишеног и стриктног посматрања здравственог статуса пацијента, води до побољшања целокупног здравственог стања испитаника. С друге стране, лекари-истраживачи имају могућност да буду део развоја светске медицинске науке и да имају приступ последњим тенденцијама у лечењу, да добију могућност за личну афирмацију и самопотврђивање као специјалисти. Клиничка испитивања реално доприносе развоју друштва у целини кроз инвестиције уложене у сфери очувања здравља и откривању нових радних места за високо квалификовани персонал.

Постоје и друге друштвене користи из процеса клиничких испитивања, а најочигледнији од њих је откривање и развој нових лекова и стварање нових врста лечења која се базирају на резултатима научноистраживачке делатности. У земљама Западне Европе и Северне Америке пацијенти практично имају неограничени приступ разним изворима информација и савременим технологијама, што им омогућава да добију најбоље лечење. За нашу земљу учешће пацијената у клиничким испитивањима је шанса да се дође до последњих новина у медицинској науци и очувања здравља.

Постоји и још једна индиректна корист од спровођења клиничких испитивања, која се односи на групу пацијената са хроничним или специфичним обољењима. У савременом друштву је прихваћено да се стварају друштва таквих пацијената са циљем једноставне и адекватне размене информација. Управо укључивање српских пацијената у клиничка испитивања допринеће стварању и побољшању њиховог функционисања.

Објашњење о карактеру научноистраживачког процеса и очекиване користи су описане у формуларима информативних пристанака с којима се упознаје сваки учесник пре почетка клиничких испитивања, али и поред тога већина учесника у клинич-

ким испитивањима не разуме добро суштину научноистраживачког процеса. То истиче значај лекара-истраживача који треба веома добро да објасни пацијенту све етапе и детаље клиничког испитивања, као и да одвоји довољно времена да упозна потенцијалне учеснике са детаљима научноистраживачког процеса како би његова одлука била балансирана и адекватна.

Глава 6

Документа која се дају учесницима у клиничким испитивањима

Формулар о информативном пристанку (информисаној сагласности) (или шта се очекује од вас ако желите да учествујете у клиничком испитивању као и шта можете да очекујете учешћем у њему).

То је документ с највећим значајем за вас као учесника у било ком клиничком испитивању. Представља уговор о учешћу у клиничком испитивању између истраживача и учесника. У њему је детаљно описана процедура учешћа, права и обавеза свих страна у том пројекту, очекивана корист и постојећи ризици, осигурање против евентуалног погоршања здравља или повреде током учешћа, као и додатне информације о учесницима (компензација путних трошкова, коме да се јави учесник ако је хитно или ако сумња да је дошло до кршења његових права и др.) Информативни пристанак (информисана сагласност) има своју правну вредност само када га је својеручно потписала свака од страна учесника (истраживач и учесник у клиничком испитивању). Оригинал потписаних докумената обично остаје на чувању у досијеу истраживача, а учесник добија копију (могуће је да се потпишу и два оригинала – по један за сваку страну).

“Информисани пристанак” представља скуп два обједињена документа у један:

1. Информациони лист (брошура) за пацијента;
2. Страница за потпис.

У првом делу детаљно су описани не само план клиничког испитивања (све оно што ће вам се десити током студије), већ и сви аспекти испитивања, укључујући и могућу корист и ризике по здравље учесника у њему. Осим имена и потписа лекара-истраживача, увек се достављају и подаци о гаранцији за безбедност учесника (обично председника Етичког комитета одговарајућег истра-

живачког центра), као и име спонзора испитивања и број полисе за осигурање која гарантује ваше обештећење у случају доказаних повреда везаних са учешћем. Неопходно је да имате могућност да се детаљно упознате са детаљима информисаног пристанка. Као што смо споменули, “Информисани пристанак” је документ који може да има и до десет страница (понекад и више) које, наравно, могу веома тешко да се прочитају и осмисле одједном. Ви имате право да тражите да вам буде обезбеђено време за упознавање са детаљима документа, као и да се одговори, по могућности, најисцрпније и на задовољавајући начин на сва ваша питања која су изникла као резултат прочитане информације. Потписујући овај документ, ви гарантујете да ћете се придржавати плана-протокола, и да ћете се придржавати упутстава вашег лекара-истраживача, а он, са своје стране, гарантује исто тако да ће се придржавати протоколу и тако ће до минимума бити смањени потенцијални ризици по ваше здравље.

Овде је место да се истакне да тај документ (“Информисани пристанак”) није текст произвољно састављен који ће вам бити дат на потпис од стране вашег лекара. Тај основни документ у сваком испитивању ствара се на основу строгих правила ДКП. Споменућемо само да се током израде информације за пацијента пролази дуга и сложена процедура укључивања 18 од 21 обавезних елемената (саставних делова). Без њиховог присуства незамисливо је да се добије позитивно мишљење како од стране независног Етичког комитета, тако и од регулаторних власти, тј. клиничко проучавање не сме да стартује и нити један пацијент не сме да буде укључен ако су информације, које му се предлажу, непотпуне и једностране.

Глава 7

Основни саставни делови и захтеви формулара за Информисани пристанак. Чување достојанства индивидуе и давање могућности за слободан избор током доношења одлуке

Као што смо већ објаснили, лист са информацијама за пацијенте и странице за потписивање које се дају учеснику испитивања, нису само документа за потписивање, већ, пре свега, представљају процес размене информација које укључују дискусије, објашњења, писане материјале, питања и одговоре и на крају - акт споразума који је документован потписима учесника. Основни принципи тог процеса су **информисаност, разумљивост и добровољност**.

Информисаност

Гледајући шематски, процес информисаног пристанка може бити представљен као трансфер информација из докумената који описују ток клиничког испитивања (план-протокол клиничког испитивања) у документ који пацијент може да разуме. Овај сложени процес укључује серију корака, неопходних да се “преведе” писани материјал у разумљив склоп речи. Да би изградио своју представу о испитивањима, пацијент обједињује моменте предложеног текста у комбинацији са својим убеђењима и знањима. Оформљена представа варира од минималне до детаљне, при чему условно могу да се разликују три следећа нивоа приликом њеног изграђивања. На најнижем нивоу, учесник просто “дешифрује” представљену информацију и чува у сазнању само њен део, везан најчешће за његова очекивања. На следећем нивоу представа се приближава текстуалној структури документа, иако је још увек општа као смисао и нису запамћене посебне речи. На највишем нивоу, учесник усавршава своју представу, тако што је до извесног степена укршава и допуњује према својим могућностима.

Већина кодекса научне етике и прописа у тој области, увели су захтеве према информацијама које се дају учесницима у клиничком испитивању. То се ради да би се осигурало да ће они добити довољно информација. Минимум тога укључује следеће елементе: процедуру истраживања, њихов циљ, ризике и очекивану корист, могуће терапијске алтернативе (посебно ако је реч о терапијским клиничким испитивањима) и постојање могућности да се поставе питања и да се у свако доба прекине учешће у испитивању.

Ширина и природа представљене информације треба да буду довољне да се донесе одлука за учешће или да се откаже учешће у клиничком испитивању. Чак и када се учешће у испитивању повезује са непосредном коришћу, учесник јасно треба да разуме добровољну суштину свог учешћа. Информације о постојећим ризицима не могу да буду прикривене и на директна питања о суштини испитивања и могућих ризика треба да се дају директни одговори.

Разумљивост

Начин на који се представља информација важан је за њено разумевање. Брзо представљање неподређене информације, ограничено време за њено разумевање или скраћено време за постављање питања може веома озбиљно да поремети способности учесника у клиничком испитивању да ураде информисани избор. Треба узети у обзир да су могућности за разумевање сваког човека функција његовог интелекта, зрелост личности и језика на који се изражава и због тога је неопходно да се преношење информација адаптира конкретним могућностима учесника.

Истраживач треба да се увери да је учесник у клиничком испитивању разумео информације које су му предате. То може да се реализује и путем постављања питања или ако се замоли да учесник у клиничком испитивању опише својим речима прочитано. Важно је да се објасни учеснику да има право да постави питања пре, у време испитивања и после тога.

Треба да се посвети специјална пажња случајевима када је способност разумевања озбиљно ограничена – пример: код стања

незрелости или код умног поремећаја. Чак и код тих људи принцип уважавања личности захтева да им се пружи могућност за избор у том степену и ширини колико су способни да се одлуче да ли да учествују или не у клиничком испитивању. Независно од њихове “одлуке”, уважавање личности захтева у тим случајевима да се примењују принципи ДКП да би били заштићена њихова права као учесника у клиничком испитивању.

Постоје и чисто техничке препоруке код формирања “Информисаног пристанка” као документа:

- речи треба да буду познате читаоцима;
- сви научни, медицински и правни термини треба да се објасне;
- информације треба да се изнесу учеснику у облику кратких и јасних реченица усмерене директно на самог учесника (максимум до 15-17 речи у реченици);
- коришћењем великих и малих слова, равнање леве и десне маргине текста и др.

Документ, представљен на тај начин, разумљив је за учесника и даје могућност за његово активно учешће у процесу информисаног пристанка.

Добровољност

Једино ако је добровољна, сагласност за учешће у клиничком испитивању има своју вредност. Тај услов захтева да је сагласност добијена без принуде или недозвољеног утицаја на учесника. Принуда се среће у случајевима када је примењена намерна претња од стране једне личности на другу да би се обезбедила сарадња. Или обрнуто: недозвољени утицај се среће у предлозима (јасно формулисани или не), или у стварању очекивања за повољан исход (корист) и давању неистинитих уверења другима да би се постигла сагласност. Истраживач мора да буде сигуран да чињенице, на основу којих је добијен информисани пристанак, нису садржале принуду или недозвољени утицај на њих. С друге стране, учесницима треба да буде јасно да имају право да се од-

рекну учешћа или да се повуку из процеса испитивања у свако доба, после почетка испитивања.

И поред тога што још увек постоји дискусија у односу на врсту и обим информација које треба да буду дате учесницима, да би се испунили захтеви за информисани пристанак, постоји сагласност у односу на тзв. *обавезне елементе* тог документа. И поред тога што је свако клиничко испитивање уникатно у својој замисли, у информацијама за учесника у клиничком испитивању треба да буду присутни следећи, тзв. информативни елементи:

- уводно обраћање учеснику (с објашњењем да је то клиничко испитивање);
- циљ испитивања;
- опис процедура испитивања (с објашњењем које процедуре су експерименталне);
- време трајања учешћа у испитивању;
- потенцијални ризици и нелагодности везане за учешће;
- потенцијална корист од учешћа;
- могућности алтернативног лечења;
- изјава о поверљивости података;
- изјава о компензацији у случају повреде, везане са учешћем у клиничком испитивању;
- информације о људима са којима учесник треба да се повеже ако се појави неки проблем;
- изјава о добровољном учешћу;

Важно је укључити и неке друге елементе у информацију ако се они односе на конкретно испитивање и учесници треба да знају о њима:

- информације о могућим неочекиваним ризицима;
- разлози за прекид учешћа без тражења сагласности учесника;
- додатни расходи за учешће у испитивању;
- последице одустајања од испитивања (ако се појаве последице по здравље или стање учесника);
- изјава да ће учеснику бити пружена свака нова информација

која се појави током испитивања;

- очекивани број учесника у испитивању (ако може да утиче на жељу за учешћем);
- предвиђено плаћање (ако такво постоји).

И поред тога, што су јасни основни принципи информисаног пристанка као процеса и принципна сагласност у вези обима информације, као и начина на који ће она бити представљена учеснику, још увек постоји неразумевање у вези значаја информисаног пристанка.

Заблуда 1: Информисани пристанак у својој основи је намењен да заштити правне интересе истраживачке екипе.

Реалност: Циљ процеса информисаног пристанка је да заштити учеснике у клиничком испитивању тако што им даје могућност приступа информацијама које ће им помоћи да учине добровољни избор. Тај процес, осим много других момената, открива и права учесника у клиничком испитивању.

Заблуда 2: Истраживач очекује од учесника у клиничком испитивању да одмах потпише “информисани пристанак”

Реалност: У суштини, најважнији део процеса информисаног пристанка је дискусија са истраживачком екипом – пре, у току и након завршетка испитивања. Документ “Информисани пристанак” има за циљ да покрене ту дискусију. Тешко је да се предвиди колико времена ће узети та дискусија, али детаљно разматрање и разумевање је од велике користи за обе стране.

Заблуда 3: Лекари знају боље од пацијената од чега тачно болују и они треба да одлуче уместо њих да ли је погодно да учествују или не учествују у клиничком испитивању.

Реалност: Реално гледано, лекари су поуздан извор за савете и информације, али једино учесник може да се одлучи за учешће у испитивању. Нико, па ни најквалификованији лекар, не може да предвиди да ли ће клиничко испитивање имати повољан резултат за учесника у њему. Процес информисаног пристанка је намењен да помогне учесницима да процене ко-

рист и ризик од свог учешћа и да ураде самостални избор.

Заблуда 4: Када једном учесник потпише документ за своје учешће у испитивању, он је дужан да учествује у њему све до његовог завршетка.

Реалност: То није тачно. Чак и да је потписао документ за сагласност, учесник има право да промени своје мишљење у свако доба и да донесе одлуку да не учествује у њему. И више од тога: учесник има право да напусти клиничко испитивање у свако доба без објашњавања конкретних разлога за то. И на крају: после одустајања од учешћа у пројекту, учесник има право да настави лечење свог обољења у складу са утврђеном медицинском праксом.

Заблуда 5: Лекари су веома заузети људи и због тога не може да се рачуна на то да одвоје време да би одговорили на питања учесника и да их информишу о току испитивања.

Реалност: Истраживачка екипа је дужна да информише учеснике у испитивању, да буду убеђени да су разумели те информације и да одговоре на сва њихова питања везана за испитивање. Сваком учеснику у клиничком испитивању даје се телефонски број и име (најчешће) лекара коме могу да се јаве и да њему објасне своје потешкоће. Не треба да се заборави да је спровођење клиничког испитивања могуће захваљујући ангажовању и сарадњи свих учесника у њему.

Глава 8

Друге гаранције о безбедности учесника у клиничким испитивањима – етички комитет

Улога етичког комитета током клиничких испитивања – преглед документације за испитивање од стране етичког комитета

Увек пре почетка спровођења једног клиничког испитивања у одређеном клиничком центру, независни експертски орган - такозван Етички комитет разгледа целокупну информацију и даје или не даје одобрење за њено спровођење. Пре почетка клиничког испитивања тражи се одобрење од стране независног Етичког комитета. Сви клиничко-болнички центри, који спороводе научна истраживања, имају такође локалне комисије за етичка питања. У тим екипама су укључени:

- лекари;
- медицинске сестре;
- научни радници;
- представници професионалних организација;
- представници клиничко-болничке администрације;
- правници, новинари, јавне личности, духовна лица.

Локални етички комитет (ЛЕК) се састоји најмање од 7 чланова тако што барем један од њих нема медицинско образовање и барем један је административно и финансијски независан од институције за лечење.

Основни задатак ЛЕК је да размотри и оцени научне, медицинске и етичке аспекте предлога за клиничко испитивање и да донесе одлуку о спровођењу или заустављању датог испитивања. По правилу, када одобри клиничко испитивање, ЛЕК треба да утврди да ли су испуњени следећи захтеви:

- 1) Ризици учесника морају да буду минимализирани преко:
 - коришћења процедура које су у складу са замислима

- испитивања и да не излажу учеснике ризику више него што је потребно и
- коришћење процедура које су већ биле примењиване на људима за дијагностичке циљеве и циљеве лечења (када је то могуће).
- 2) Ризици морају да буду прихватљиви у односу на очекивану корист за учесника, ако такви постоје и у односу на очекиване резултате. Током процена ризика и користи ЛЕК обраћа пажњу само на оне који су директно везани за клиничко испитивање (тако што их одваја од ризика и користи које учесници могу да имају чак и ако не учествују у клиничким испитивањима).
 - 3) Избор учесника треба да је објективан. Дајући оцену о томе ЛЕК обраћа пажњу на циљеве испитивања и ситуацију у којој се то испитивање врши.
 - 4) Од сваког учесника у клиничком испитивању (или од његових законских представника) мора да буде добијена информативна сагласност пре него се примени било каква процедура везана са његовим учешћем у студији. Сагласност за учешће треба да буде одговарајуће документована потписивањем формулара о информисаном пристанку.
 - 5) План клиничког испитивања треба да предвиди могућност праћења (мониторинга) сакупљених података, да би гарантовао безбедност учесницима.
 - 6) Да се предвиде могућности за заштиту личних података учесника и очување поверљивих информација.
 - 7) Ако протокол испитивања предвиђа учешће такозваних осетљивих учесника, треба да се предузму додатне мере за заштиту њихових права и достојанства и да се искључи свака могућност злоупотребе. Под осетљивим учесницима подразумевају се следеће групе: људи лишени сло-

боде, деца, труднице, људи са физичким или психичким оштећењима, представници етничких група који су у неравноправном економском и социјалном положају.

Етички комитет треба да буде сигуран и у следеће:

- главни истраживач (и предложена истраживачка екипа) треба да имају довољну квалификацију и одговарајуће искуство у спровођењу клиничких испитивања;
- информација за учеснике мора бити целовита и написана разумљивим језиком;
- спонзор у процесу испитивања треба да обезбеди новчану компензацију у случају ако код неког учесника дође до поремећаја здравља, везано за учешће у клиничком испитивању.

После добијања основне дозволе за спровођење клиничких испитивања, ЛЕК наставља да врши надзор да би била сигурна да је (се):

- 1) однос ризик-корист код учесника остао прихватљив;
- 2) процес добијања информисаног пристанка спороводи у складу са захтевима;
- 3) укључивање учесника у испитивање било праведно и беспристрасно.

Као део овог непрекидног надзора, ЛЕК наставља да добија информације о броју укључених пацијената и о њиховим демографским карактеристикама, о насталим нежељеним догађајима у испитивању и другим неочекиваним проблемима, о броју пацијената који су се повукли из испитивања и о разлозима за то, о претходним резултатима и публикацијама. Периодично, лекар истраживач предаје те информације комисији, а после завршетка клиничког програма, истраживач обавезно подноси реферат са коначним подацима за одређени клинички центар.

Глава 9

Друга документа, која се могу дати пацијентима

Веома често истраживач захтева од учесника у клиничком испитивању да попуњавају **дневник**. Тај дневник је написан на разумљивом језику и представља свакодневно записивање промене стања обољења тако што пацијент одређује тежину симптома бројчаном скалом (пр. главобоља: лак бол - 1; умерен бол - 2; јак бол - 3). Тако се добија информација о симптомима и о току обољења у време испитивања без потребе за свакодневним контактом са учесником. Осим ових података, дневник пружа истраживачу информације о евентуалним нежељеним појавама, везане за примењено лечење. То је важан моменат за будућу регистрацију лека.

Пацијент дневник враћа истраживачу приликом сваке визите и након завршетка испитивања он постаје део документације о клиничком испитивању.

Напретком информативних технологија, често се захтева од учесника у клиничком испитивању да “попуњавају” дневник свог учешћа свакодневним телефонским позивом. Питања су предходно снимљена и учесник одговара на њих притиском на дугме телефонског апарата. Предности оваквог “електронског” дневника су неспорне, али његова масовна примена још увек је ограничена због постојећих проблема са обезбеђивањем бесплатних телефонских бројева.

Клиничка испитивања (првенствено у фази 3) укључују истраживање квалитета живота, као делове великог упоредног испитивања у оквиру датог испитивања. Истраживање се врши попуњавањем упитника који садржи следеће групе питања:

- везана за извршење свакодневних обавеза;
- везана за испуњење домаћих обавеза;
- везана за целокупно физичко стање (умор, малаксалост);
- везана за психичко стање (забринутост, потиштеност и др.).

Нека питања могу да изгледају чудна, али ова информација је неопходна да би помогла процесу стварања новог лека. При-

мер - мало је могуће да пацијенти прихвате лек, ако током лечења морају да често посећују болницу, јер је то неудобно за њих.

Полиса осигурања

Члан 60. Закона о Лековима и Медицинским Средствима Републике Србије:

“Предлагач клиничког испитивања лека мора да пре почетка клиничког испитивања лека, осигура лица која су подвргнута клиничком испитивању за случај настанка штете по здравље тих лица, а која је изазвана клиничким испитивањем лека, у складу са законом, као и да уговором одреди износ неопходних трошкова који припадају лицима која учествују у клиничком испитивању...”

Многа осигурања покушавају да издају полисе за осигурање од последица несрећног случаја и полисе за осигурање живота. Овај начин не штити учеснике јер је покриће ограничено и односи се на тешка стања која су се појавила током клиничког испитивања а не покрива могуће касније нежељене ефекте од средстава за лечење.

Једини могући начин за осигурање клиничког проучавања је путем самосталне полисе или као прилог већ постојеће полисе “Заједничка одговорност” која покрива делатност компаније (public and product liability).

Закон о осигурању у Србији је категоричан у својим захтевима и члан 7. гласи:

“Имовина и лица у Републици Србији могу се осигурати само код друштва за осигурање основаног по овом закону”.

Полиса међународног осигурања, без представништва у Србији не сме да се прихвати као заштита интереса пацијената из следећих разлога:

- међународне полисе су склопљене на бази другог законодавства и судске праксе. У тим полисама, макар да је и територија Србије уписана као покривена, није изричито

наглашено да ће осигуравајуће друштво признати судско решење издато у нашем суду. Најчешће се примењује законодавство земље која је издала одређену полису. За српске држављане то би, најчешће, значило вођење парница под туђом јурисдикцијом са необично великим расходима за заштиту и процедуралног представљања против добро обезбеђене финансијске корпорације.

- Држава мора да обезбеди праведан однос осигураника у Србији према важећим прописима, да заштити српске држављане од великих трошкова и да им осигура права да добију обештећење од осигуравајућег друштва.

Основна функција полисе за осигурање током споровођења клиничког испитивања је да осигура заштиту пацијената и/или њихових наследника, који учествују у том испитивању. Прихватање међународног сертификата у пракси није везано са провером да ли је за њега плаћена премија осигурања.

Коришћење домаће осигуравајуће компаније је гаранција да институције и клиничко-болничке установе, где се спроводе клиничка испитивања, морају да буду обавештаване о свим променама услова, рокова или прекида осигуравајућег покрића у неопходном року.

Глава 10

Контрола спровођења клиничких испитивања

Контрола од стране независних контролних агенција (институција)

Поштовање правила Добре Клиничке Праксе (ДКП) је подељена одговорност у оквиру фармацеутске индустрије између спонзора клиничких испитивања, независних Етичких комитета, клиничких испитивача и представника контролних агенција. У ствари, идеја о ДКП се рађа и развија у САД-у. И то није случајно - у САД регулација (контрола) употребе лековитих средстава датира још од 1913. године.

Почетком 60-тих година трагедија са препаратом талидомид довела је до повећаних захтева за контролу употребе и продаје лековитих средстава и спровођење клиничких испитивања како у Европи, тако и у САД. 1977. год. Управа контроле хране и лекова (Food and Drug Administration - FDA) САД по први пут уводи прописе за испитиваче и спонзоре клиничких испитивања и за независне Етичке комитете. Сагласно тим захтевима, само лекови, биопродукти и медицински производи који су доказано безбедни и делотворни могу добити регистрацију. Сличну функцију врши Европска медицинска агенција (ЕМЕА), која је основана 1995. год. као децентрализовано тело у оквирима Европске Уније.

У Србији Агенција за лекове и медицинска средства контролише спровођење клиничких и других испитивања лекова. Агенција за лекове је основана ступањем на снагу новог **Закона о Лековима и Медицинским Средствима (Сл. лист РС, број 84/2004, јул 2004. године)**, као специјализовани државни орган за надзор квалитета, ефективности и безбедности лековитих средстава. Оснивач Агенције је Влада Републике Србије. Агенција има својство правног лица са правима, обавезама и одговорностима утврђеним Законом, прописима донетим за спровођење закона и статутом. Она је наследник права **Републичког завода за испитивање и контролу лекова републике Србије** основаног

1950. год. и промењен у **Републички завод за Фармацију Србије** 1961. год. Прописи у вези лекова у Србији датирају још из 1930. год. Тада је основан **Одбор за биолошке производе при Министарству Социјалне политике и Народног Здравља**. Србија се тада прикључује водећим државама у Европи и свету које су институционализовале регулацију и контролу лекова.

Агенције у пракси дају захтеве како контролисати процес развоја нових лекова, биолошких продуката и медицинских производа. Контрола се огледа у провери потребних докумената од стране испитивача, спонзора и независних Етичких комитета, као и програмом за инспекције по клиникама где се изводе клиничка испитивања. Циљ инспекције је да се провери да ли су заштићена права учесника у клиничком испитивању, као и квалитет и потпуност података и информација. Непосредну контролу врше задужена лица – државни ДКП инспектори, именовани од стране директора Агенције. У границама своје компетентности, они имају права да код утврђених неправилности привремено зауставе клиничко испитивање до њихових отклањања или да га зауставе у потпуности. Контрола спровођена од стране државних ДКП инспектора је стална и спроводи се у складу са писаним стандарним оперативним процедурама, утврђеним од стране Агенције. Контролишу се спонзор, главни истраживач и други истраживачи, као и цела документација клиничког испитивања.

Контрола испитивања од стране спонзора

Осим контроле клиничких испитивања од стране државних регулаторних агенција, још јаче изражен и непрекидан процес надгледања је контрола спровођена од стране спонзора. Она може бити непрекидна (мониторинг) и периодична (одит). ДКП захтева од спонзора клиничког испитивања да има и спроводи систем контроле квалитета, сагласно израђеним писаним стандарним оперативним процедурама, које показују да је спроведено клиничко испитивање и да су подаци добијени, документовани и реферисани у сагласности са захтевима протокола, ДКП и одговарајућим законским прописима. Систем контроле квалитета треба да се

користи све време испитивања, да би се пратила тачност података и омогућило коректно обрађивање.

Када спонзор клиничког испитивања планира контролу (одит), треба водити рачуна о следећим моментима: одит од стране спонзора је независан и врши се одвојено од обичног мониторинга или рутинске контроле квалитета података за време испитивања. Циљ тог одита је да се одреди да ли је испитивање вршено сагласно са захтевима протокола, ДКП и постојећих законских прописа. Бирају се одитори који су независни од клиничког испитивања и који су квалификовани за спровођење одита. Квалификација и обука одитора треба да буду документовани, а одит треба да буде спроведен и да обезбеди документовање свог надгледања и констатације.

Глава 11

Основни momenti код доношења одлуке за/против учешћа у клиничким испитивањима

У историји медицине познати су случајеви погрешних ставова о ефектима одређених видова лечења. Такве шеме лечења су резултат дугогодишње примене у тзв. “медицини посматрања” и сматране су ефикасним до тренутка када су контролисана клиничка испитивања доказала супротно. Она су без сумње извор најтачнијих информација о ефикасности лечења, нарочито код упоређивања метода лечења са умерено израженим ефектом. Без тих испитивања постоји опасност да неефикасне или чак штетне терапијске шеме и интервенције нађу место у савременој медицинској пракси. Нажалост, још увек велики део медицинске праксе се не заснива на тзв. “медицини доказа”, због чињенице да се докази или прескачу или се сматрају као непримењиви на реално постојећим болесницима, или уопште не постоје.

Треба признати да нису сва клиничка испитивања са дизајном који дозвољава примену резултата (у случају да су позитивни) у реалној медицинској пракси. Зато, осим директних резултата, који су обично повезани са ефикасношћу лечења датог обољења, за сваког пацијента имају значај и други пратећи критеријуми. Они се обично изражавају другим двама основним категоријама – побољшање квалитета живота и смањење непријатних, а понекад животно угрожавајућих нежељених појава.

После наведеног постаје јасно да не постоји један једини одговор, не постоји универзалан кључ за разрешење тешког питања које се поставља пред сваким пацијентом ком се предлаже учешће у клиничком испитивању – **ДА БУДЕМ или ДА НЕ БУДЕМ УЧЕСНИК?**

Одговор је увек искључиво индивидуалан, али ипак ћемо себи дозволити да уопштимо укратко најважније моменте, које треба пацијент да узме у обзир у таквим случајевима.

На првом месту, сваки пацијент треба да располаже са довољно података и времена за доношење одлуке. Потребна информација се налази у основном документу који добија сваки учесник - информација за пацијента. Тамо могу да се виде дизајн испитивања и његови циљеви, као и да ли су ти циљеви примењиви за циљеве реалне медицине код реалних пацијената и да ли је план испитивања узео у обзир терапије које су прихваћене као стандард у медицинској пракси.

На другом месту, питање је да ли тражени пацијенти постоје као реална група у свакодневной медицинској пракси, или су вештачки одабирани за постизање циљева испитивања.

И на трећем, али не и последњем месту, каква је прелиминарна процена односа “корист-ризик” за учеснике у новој терапијској шеми или интервенцији? У пракси је уобичајено да се дају подаци о претходним испитивањима, на основу чега се стигло до разлога за почетак садашњег испитивања. У њима је већ сакупљено искуство како у вези ефикасности предложеног лечења, тако и у односу на ризик од појаве нежељених дејстава. Веома ретко, обично код пилотских испитивања у фазама 1 и 2, немамо такве добијене податке, али у таквим случајевима Ваше учешће би било после примене тог лека на здравим добровољцима.

Документ о информисаној сагласности, који садржи информације о клиничком испитивању и страницу за потписивање, објашњава на разумљив за Вас језик суштину испитивања, експериментални карактер лечења у њему, као и претпоставку шта се може десити, и шта може да се не деси. Литературом која се бави односом пацијената ка учешћу у клиничком испитивању на бази информације из информисаног пристанка, стичу се два основна момента. Они су својеврсне поруке потенцијалним учесницима у испитивању, помажући значајно пацијентима да донесу одлуку. Још једном желимо да истакнемо, да једноставан одговор не постоји. Правилан одговор је онај који се подудара са вашим очекивањима и жељом за учешћем у клиничко испитивање. Овом информацијом само покушавамо да помогнемо будућим учесницима у њиховом избору. За тај циљ је неопходно да усмерите пажњу на следећа два момента:

МОМЕНАТ 1 – Када разматрате питање учешћа у једном испитивању, треба разумети какве су његове основне алтернативе - какав је стандард терапије у пракси лекара-испитивача, који вам предлаже учешће.

МОМЕНАТ 2 – Уверите се да сте разумели правилно, чиме ће се ваше учешће у испитивању разликовати од онога што вам се предлаже код стандардне терапије. Уверите се, да ли сте разумели у чему су ризици различити, у чему су користи различите и какве различите терапијско/дијагностичке процедуре су предложене.

То је од кључног значаја, јер по правилу, лечење у клиничким испитивањима има пуно сличности са стандардном терапијом. Зато ће вам фокусирање на ове моменте помоћи да направите избор од предложених могућности.

Прилог 1

Терминологија клиничких испитивања

Нежељени догађаји, озбиљни нежељени догађаји и озбиљне нежељене реакције

Нежељени догађај је свака неповољна промена здравственог стања пацијента или добровољца током употребе преписаног лека и које не мора да има обавезну везу са тим лечењем. Тако, нежељени догађај може бити свака неповољна или неочекивана промена (укључујући и абнормалне лабораторијске показатеље), симптом или болест, који су се десили током употребе испитиваног лека.

Озбиљно нежељени догађај је сваки неповољан медицински догађај који је код било какве дозе лека изазвао:

- смрт;
- непосредну опасност по живот;
- хоспитализацију (или продужени рок претходне хоспитализације);
- значајну или трајну повреду или инвалидитет;
- урођену аномалију/дефект током рађања.

Последњих година, горе набројеним стањима се додаје и “значајан медицински догађај”, који представља стање које би сагласно правилној медицинској оцени захтевало медицинску или хируршку интервенцију, да би се спречила наведена стања.

Озбиљна нежељена реакција је она нежељена реакција која после било какве дозе лека може да изазове неке од претходно набројених последица.

Разлика између озбиљно нежељеног догађаја и озбиљне нежељене реакције лека је та да озбиљно нежељени догађај није обавезно повезан са истраживачким леком (на пример: то може бити у групи над којом се примењује стандардно лечење или плацебо), док озбиљна нежељена реакција на лек је реакција на макар

и минималну дозу испитиваног лека.

ДКП дефинише стандард којим се врши процена и извештава о нежељеним догађајима.

Плацебо

Многи људи се осећају боље после узимања лека, чак и када тај “лек” садржи неактивну, безопасну материју (скроб или заслађивач). У том случају, ефекат лека дугује тзв. плацебо-ефекту.

Плацебо се дефинише као “лажни” лек. Он има две особине – не помаже пацијенту, али и није уопште штетан. Гледајући споља, “лажни” лек изгледа као и онај на којим се врши испитивање – има исти облик и боју таблете, исти размер ампуле. На тај начин учесници не могу да буду предубеђени у ефикасност терапије. Плацебо-терапија, заједно са рандомизацијом учесника у испитивању, је моћан инструмент за одстрањивање предубеђења који је лек бољи и за добијање тачних података о ефикасности и безбедности истраживачког лека.

Истраживања са тзв. “чистом” плацебо-групом (самостална група учесника који примају само плацебо) нису много распрострањена. Разлог је што често није етички користити плацебо, иако он има несумњиве предности и значај посебно када постоји доказано ефикасно лечење одговарајућег обољења. Сад влада схватање да свако испитивање са коришћењем плацеба треба да буде објекат пажљиве етичке процене и законске контроле.

“Слепост” испитивања

“Једнострано – слепо” је оно клиничко испитивање код којег само учесници не знају тачно шта узимају – лек на коме се врши испитивање, стандардно лечење или плацебо. Сваки учесник је добио апсолутно једнаке инјекције или таблете, тако да не може да уочи разлику између њих. За разлику од њих, истраживач током испитивања веома добро зна шта је добио свако од учесника.

“Дупло-слепо” или “дупло-маскирано” је оно клиничко

испитивање током којег истраживач не зна шта даје, а учесници не знају шта добијају. Паковања медикамената су претходно означена кодираним бројевима и достављају се директно истраживачу. Не постоји начин да се открије које паковање шта садржи. Исто важи и за учеснике у клиничком испитивању.

Да би се гарантовала безбедност учесницима увек постоји процедура којом може да се открије шта тачно добија одређени учесник у испитивању. Ова процедура се назива “откривање” или “демаскирање” шифре и у целини је у сфери одговорности истраживачке екипе. Обично, нагло погоршање здравља учесника у клиничком испитивању је апсолутна индикација за откривање шифре, посебно ако постоји антидот против ефекта примљене супстанце. У пракси то се врши отварањем коверте у којој се налази потребна информација.

Рандомизација

Ова реч произилази од енглеске речи “*random*” (случајан, произвољан) и значи распоређивање учесника у клиничком испитивању по групама на бази случајног избора. Једна од група добија лек над којим се врши испитивање, а друга – стандардно лечење, плацебо или не добија лечење (види горе). Могуће је да пацијенти који су распоређени у групу са леком над којим се врши испитивање буду додатно рандомизирани у односу на примењену дозу. Често се ова група зове “експериментална” група. Пацијенти над којима се примењује стандардно лечење (какво би имали за своје обољење и у случају да не учествују у испитивању), плацебо или се не лече, улазе у такозвану “контролну” групу. У тим случајевима испитивање се зове “рандомизовано контролисано испитивање”.

Случајност код рандомизирања постиже се коришћењем компјутера у којима су претходно убачени бројеви кутија лека, намењени за коришћење током испитивања. Током рандомизације (која се најчешће врши телефонским путем) истраживач “извлачи” број кутије из меморије компјутера и учеснику у испитивању даје лек са истим бројем. “Извлачење” броја врши се у директоријуму бројева, специфичних за истраживачки центар. Тај исти систем

периодично допуњује доступност новим кутијама лекова када се потроше залихе.

Рандомизација је потребна због тога што спонзори клиничког испитивања желе да буду сигурни да су добијени резултати тачни и без предрасуда, тј. да су истраживачи избегли субјективни моменат код укључивања пацијената у испитивање.

Мало је вероватно да је истраживач свесно предубеђен који је лек бољи. Ипак, могуће је да постоји подсвесно предубеђење. Такво предубеђење је оно да нови лек неће показати жељени лековити ефекат у поређењу са постојећим стандардним лечењем.

Баш ће због тог разлога лекари, који у испитивање укључују пацијенте са одговарајућим обољењем, избећи да укључе у експерименталну групу пацијенте са тешким степеном обољења. Они ће изабрати могућност да их лече на стандардан начин. Због тога ће у експерименталну групу ући пацијенти са лакшим степеном обољења, који ће имати бољи резултат лечења. Анализом тог испитивања, уверићемо се да је нови лек помогао болесним људима боље него стандардно лечење. Ипак, у овом случају то није тако.

Често се у оквиру процедуре рандомизације врши тзв. стратификација (раслојавање) учесника. Стратификација је сложенији облик рандомизације која се користи када се очекују различити ефекти коришћењем препарата на лица која се разликују по својим карактеристикама (нпр.: узраст, пол итд). Стратификацијом се гарантује укључивање истог броја индивидуа (нпр. мушкарци и жене) и искључује неравномерно распоређивање популације у посебне групе.

Прилог 2

СВЕТСКА МЕДИЦИНСКА АСОЦИЈАЦИЈА (СМА) ХЕЛСИНШКА КОНВЕНЦИЈА

Етички принципи медицинских истраживања са учешћем људи

- Усвојени на 18. Генералној скупштини СМА, у Хелсинкију у Финској, јуна 1964. године и допуњена на 29. Генералној скупштини СМА у Токију, у Јапану, у октобру 1975. године;
35. Генералној скупштини СМА у Венецији, Италија, у октобру 1983. године;
41. Генералној скупштини СМА у Хонг Конгу, у септембру 1989. године;
48. Генералној скупштини СМА у Самерсет Весту, у Јужној Африци, у октобру 1996. године и на 52. Генералној скупштини Светске медицинске асоцијације у Единбургу, Шкотска, у октобру 2000. године;
- Објашњење 29. параграфа, додатог на Генералној скупштини СМА, у Вашингтону 2002.године;
- Објашњење 30. параграфа, додатог на Генералној скупштини СМА, у Токију 2004.године.

А. УВОД

1. Светска медицинска асоцијација је развила Хелсиншку конвенцију као саопштење етичких принципа, која дају упутства лекарима и другим учесницима у медицинским истраживањима са учешћем људи. Медицинска истраживања са учешћем људи укључују истраживања на разним људским материјалима или на различитим подацима.
2. Мисија лекара је да одржава и чува здравље људи. Знања и

- савест лекара су посвећени испуњењу тог њиховог дуга.
3. Женевска конвенција Светске медицинске асоцијације обавезује лекара речима: “Здравље пацијента је моја основна брига”, а Међународни кодекс медицинске етике изјављује: “Док примењује лечење, које физички и психички може да погорша здравље пацијента, лекар треба да се води само интересима пацијента”.
 4. Успон медицинске науке се базира на истраживачком раду, који у једном свом делу обавезно треба да се ослања на истраживања људи.
 5. У медицинским истраживањима учешћем људи значај добробита људи је већи од научних и друштвених интереса.
 6. Основни циљ медицинских истраживања са учешћем људи треба да буде побољшање профилактских, дијагностичких и терапијских процедура, као и разумевање етимологије и патогенезе болести. Чак и најбоље доказани профилактски, дијагностички и терапијски методи стално треба да се проверавају кроз истраживања њихове ефикасности, доступности и квалитета.
 7. Већина дијагностичких, терапијских и профилактских процедура у данашњој медицинској пракси и код медицинских испитивања, укључују како ризике, тако и потешкоће.
 8. Медицинска истраживања подлежу етичким стандардима, тако што подстичу поштовање свих људских бића и штите њихово здравље и њихова права. Неке популације, изложене испитивањима, веома су осетљиве и њима је потребна специјална заштита. Треба да се признају специфичне потребе људи који су у неравноправном економском и медицинском положају. Специјалну пажњу захтевају и они људи који не могу самостално да дају и откажу сагласност, они, који могу да буду изложени притиску да дају сагласност, они који неће добити личну корист од истраживања, они на којима се врши истраживање у комбинацији са пружањем медицинске неге.
 9. Научни радници, који учествују у истраживањима, треба да се упознају са етичким, правним и регулационим захтевима у вези са истраживањима са учешћем људи, који су актуелни

у њиховим државама као и са примењеним међународним захтевима. Не сме да се допусти да одређени национални, етички, правни и регулаторски захтеви смање или елиминшу заштиту људи, одређену у овој Конвенцији.

Б. ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ СВИХ МЕДИЦИНСКИХ ИСТРАЖИВАЊА

Приликом медицинских истраживања лекар је дужан да штити живот, здравље, право на лични живот и достојанство људи.

11. Медицинска истраживања са учешћем људи треба да се придржавају општеприхваћеним научним принципима, да су засновани на одличном познавању научне литературе и другим релевантним изворима информације као и на адекватним лабораторијским експериментима и експериментима вршеним на животињама, ако је то прикладно.
12. Истраживања која могу неповољно да се одразе на животну средину, треба да се врше одговарајућом пажњом тако да се поштује и добробит животиња, које се користе током истраживања.
13. Пројекат и начин вршења сваке експерименталне процедуре са учешћем људи треба да се формулишу јасно у експерименталном протоколу. Тај протокол треба да се размотри, коментарише и усмери, а када је то умесно, и да се прихвати од стране специјално изабраних комитета за етички надзор, који треба да буду независни од самих истраживача, спонзора или од других врста недозвољених утицаја. Ти независни комитети треба да ускладе са одговарајућим законима и другим нормативним актима у држави где се врши истраживачки експеримент. Комитети имају право да надгледају експерименте који протичу у моменту. Истраживач је дужан да преда комитетима информацију о посматрању, нарочито ону у вези са озбиљним контраиндикацијама. Истраживач исто тако треба да предаје комитетима информације у вези финансирања, спонзорства, институционалне припадности, као и друге врсте информација о потенцијалном сукобу интереса људи, који учествују у експерименту.

14. Протоколи истраживања увек треба да садрже декларацију о етичким разлозима, који се односе на њих и да исти показују да су у складу са одговарајућим принципима, објављеним у Конвенцији.
15. Медицинска истраживања са учешћем људи треба да спроводе само квалификована научна лица, као и да исти буду под надзором клиничко-компетентних медицинских лица. Одговорност о људима, који учествују у експерименту, увек треба да сnose квалификована медицинска лица, а никада лице – предмет истраживања, чак и да је то исто лице дало сагласност за то.
16. Сви пројекти медицинских истраживања са учешћем људи треба да прођу кроз пажљиву процену могућих ризика и тешкоћа, упоређени са прогнозом користи лица, која су подвргнута експерименту или других приватних лица. То не ограничава учешће у медицинским истраживањима здравим добровољцима. Пројекти свих проучавања треба да буду јавни.
17. Лекари треба да се уздрже од ангажовања у пројектима за истраживање са учешћем људи, осим ако нису убеђени да су ризици везани за њих адекватно процењени и с њима може да се управља на задовољавајући начин. Лекари треба да прекину са свакиm проучавањем ако се утврди да ризици код проучавања надмашују потенцијалну корист или ако постоји довољан број доказа о позитивним и корисним резултатима до којих се је стигло.
18. Медицинска истраживања са учешћем људи треба да се спороводи само ако значај њихових циљева надмашује ризике и тешкоћу за учесника. То је посебно важно када су учесници здрави добровољци.
19. Медицинска истраживања су оправдана једино у случају, када постоји разумна вероватноћа да популације, међу којима се врши истраживање, добију корист од резултата истраживања.
20. Учесници у истраживању треба да су добровољци и информисани учесници у пројекту истраживања.
21. У свим случајевима треба да се поштују права учесника у

истраживању, права везана за очување њихове личне неприкосновености. Треба да се предузму све мере опреза да се поштује право учесника на лични живот, поверљивост информација о пацијенту, као и да се увелико смањи утицај проучавања на физичко и духовно стање учесника, као и на његову личност.

22. Код сваког истраживања са учешћем људи, сваки потенцијални учесник треба да буде адекватно обавештен о циљевима, методама, изворима финансирања, о свим могућим сукобима интереса, о институционалној припадности истраживача, о могућој користи и потенцијалним ризицима проучавања, као и о неугодностима које оно може да изазове. Учесници треба да буду информисани о свом праву да се уздрже учешћа у проучавању или да не прихвате сагласност за учешће у њему без санкција. Када се увере да су учесници разумели информацију, лекари треба да добију слободну информативну сагласност учесника за учешће у писменом облику. Ако не може да се добије сагласност писменим путем, друга врста сагласности треба да се документује у неком другом облику, уз присуство сведока.
23. Када добије информативну сагласност о пројекту истраживања, посебну пажњу лекар треба да посвети томе да ли је учесник у слободним односима са њим или може да да сагласност под притиском. У том случају информативна сагласност треба да се добије од стране боље информисаног лекара, који не учествује у истраживању и који је, у том односу, тотално независан.
24. Истраживач треба да добије информативну сагласност од таквог учесника у истраживању који није радно способан, који није у физичком или психичком стању да да сагласност или је малолетан, од законског представника и сходно примењеном закону. Такве групе људи се не укључују у истраживање, осим ако је истраживање неопходно да обезбеди здравствену профилактику представљене популације и ако такво истраживање не може бити примењивано на радно способна лица.

25. Када је одређено лице-учесник, које се сматра радно неспособним, као на пример – малолетник, у стању да да сагласност у вези са својом одлуком за учешће у датом истраживању, истраживач треба да добије сагласност за то уз допуну са сагласношћу његовог законског представника.
26. Истраживања на индивидуама, од којих је немогуће да се добије сагласност, чак и преко законског представника или претходно датом сагласношћу, треба да се изврши само ако је физичко/духовно стање препрека информативној сагласности и иста је обавезна карактеристика истраживаног становништва. Конкретни разлози за укључивање учесника у истраживање, који нису у стању да дају информативну сагласност, треба да се објаве у протоколу ескперимента после разматрања и одобрења од стране надзорног комитета. У протоколу треба да стоји да сагласност о настављању учешћа у истраживању треба да се добије што је могуће најбрже од самог лица или његовог законског представника.
27. Етичке обавезе имају не само аутори, већ и издавачи. Током објављивања резултата истраживања, истраживачи су обавезни да се придржавају тачних резултата тог истраживања. Треба да се објаве или да буду доступни јавности не само негативни већ и позитивни резултати. У публикацијама треба да се објаве извори финансирања, институционална припадност, као и сви могући конфликти интереса. Реферати експеримента, који нису у складу са објашњеним принципима Конвенције, не треба да се прихватају као публикације.

В. ДОПУНСКИ ПРИНЦИПИ О МЕДИЦИНСКИМ ИСТРАЖИВАЊИМА КОМБИНОВАНИ СА МЕДИЦИНСКОМ НЕГОМ

28. Лекар може да усклади медицинска истраживања са медицинском негом једино у степену у којем истраживање оправдава могућу профилактичку, дијагностичку или терапијску вредност. Када су медицинска истраживања

комбинована са медицинском негом, онда се примењују додатни стандарди за заштиту пацијената, који су објекат истраживања.

29. Корист, ризици, сложеност и ефикасност нових метода треба да буду анализирани, тако што се упоређују са најбољим профилактичким, дијагностичким и терапијским методама који постоје у то време. То не искључује коришћење лека који не наноси штету, нема лековити ефекат, или лечења код ових испитивања, код којих недостају испробани профилактички, дијагностички или терапијски методи.
30. У завршној етапи истраживања сваком пацијенту, који је пријављен за истраживање, треба да се гарантује приступ најбоље испробаним профилактичким и утврђеним дијагностичким и терапијским методама истраживања.
31. Лекар у целини треба да обавести пацијента који аспекти медицинске неге су везани са самим истраживањем. Отказивање пацијента да учествује у истраживању никада не треба да се рефлектује на односе између лекара и пацијента.
32. Код лечења одређеног пацијента, када не постоје испробани профилактички, дијагностички и терапијски методи или кад су они неефикасни, лекар, после дате информативне сагласности пацијента треба да се осећа слободан код коришћења неисprobаних или нових врста профилактичких, дијагностичких и терапијских мерења, ако, по процени лекара, они дају наду да сачувају живот и да опораве здравље или да олакшају патње. Када је то могуће, те мере треба да постану објекат проучавања с циљем да се процени њихова безбедност и ефикасност. У свим случајевима нове информације треба да се сачувају и, ако је потребно, да се објаве. Треба да се прате и остали релевантни правци из ове Конвенције.

Објашњење 29. параграфа, додатог од СМА (Светска Медицинска Асоцијација) у Вашингтону 2002. године

СМА у овом прилогу потврђује свој став, да се мора посветити посебна пажња приликом спровођења плацебо – контро-

лисаних студија. Уопштено гледано, ову методологију засебно треба користити само онда када већ не постоји доказна терапија предвиђена у датој студији. Ипак, плацебо – контролисана студија би могла да буде морално прихватљива у случајевима када је и доказна терапија предвиђена у датој студији, под следећим околностима:

- Када је због незаобилазних, научно основаних разлога, употреба истих неопходна да се утврди ефикасност или сигурност профилакточког, дијагностичког или терапијског метода или
 - Када се испитује профилакточки, дијагностички или терапијаски приступ код лакших обољења, тако да пацијенти који примају плацебо неће бити изложени додатном ризику, односно неће им се нанети озбиљнија или трајна повреда.
- Све остале одредбе Хелсиншке конвенције морају да буду додате, нарочито због потребе за благовременим етичким и научним разгледањем.

Објашњење 30. параграфа, додатог од стране СМА (Светска Медицинска Асоцијација) у Токију 2004. године

СМА овим прилогом потврђује свој став - да је током процеса планирања студије неопходно да се тачно унапред дефинише начин на који ће пацијенти приступати: профилакточким, дијагностичким и терапијским процедурама по окончању студије, а које су предвиђене као бенифиција због учешћа у студији, или да ће пацијенти добити одговарајућу негу по окончању студије. Споразум о свим бенефицијама пацијената по завршетку студије мора да буде унапред дефинисан протоколом студије, тако да Етички комитет приликом одлучивања има тај споразум у виду.

Прилог 3 Законске одредбе за спровођење клиничких испитивања у Србији

- Указом Председника Републике Србије 24. јула 2004. године (Службени гласник Републике Србије бр.84/2004 од 24.07.2004. године) ступио је на снагу **Закон о лековима и медицинским средствима**.
- Клиничко испитивање лекова на људима дефинисано је од члана 49 до члана 62 Закона о лековима и медицинским средствима Републике Србије.
- На основу члана 32 става 5 и члана 51 става 3 Закона о лековима и медицинским средствима Министар здравља прописује **Правилник о Клиничком испитивању лекова**.

ИЗВОД ИЗ РЕЦЕНЗИЈЕ

„Нема напретка медицине без нових лекова. Нови лекови се, бар у једном периоду свога развоја, морају испитивати на здравим или болесним људима и то зовемо клиничка испитивања. Овај текст намењен је особама којима је понуђено да буду испитаници тј. да учествују у клиничком испитивању. На јасан начин описан је процес који претходи клиничком испитивању, како се оно планира, ко га одобрава и како се спроводи. Описана је улога свих актера клиничког испитивања, а посебно оних који су задужени да воде бригу око добробити и сигурности испитаника, као што су етички комитети, здравствене власти и главни истраживачи.

Клиничко испитивање је веома добро регулисани део медицинске праксе, његов ток стално надзиру етички комитети, монитори, инспекције и друга тела па је могућност да се нанесе штета испитаницима мала. Многи мисле да учешћем у клиничком испитивању пацијенти добијају најбоље могуће лечење за своје обољење. Клиничка испитивања се раде за болеснике, а не на болесницима. Испитаници треба да знају да су њихова права, добробит и безбедност увек изнад интереса и науке и друштва.“

Др Сениша Радуловић
Институт за онкологију и радиологију Србије
Београд

