

KLINIČKA ISPITIVANJA VAŽAN SU I NEIZOSTAVAN DIO NAPRETKA SUVRMENE MEDICINE

KLINIČKA ISPITIVANJA PROVODE SE PREMA UNAPRIJED ODREĐENOM PLANU ISPITIVANJA [PROTOKOLU], U SKLADU S NIZOM MEĐUNARODNIH PROPISA, KONVENCIJA I SMJERNICA TE PROPISA ZEMLJE U KOJIMA SE PROVODE. Glavna načela prilikom provođenja svakog kliničkog ispitanja jesu zaštita prava, sigurnosti i povjerljivosti podataka ispitanika te točnost i pouzdanost rezultata. Ta se načela skupno nazivaju dobrom kliničkom praksom

MAJA GAČIĆ, DR. MED., VODITELJICA RADNE GRUPE ZA KLINIČKA ISPITIVANJA [iFI]

Klinička ispitanja su znanstveno-medicinska ispitanja koja se provode na zdravim ili bolesnim dobrovoljcima koji su dali pristanak za sudjelovanje. Kliničkim ispitanja-

njima prikupljaju se podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova, medicinskih proizvoda, dijagnostičkih metoda, metoda sprečavanja (prevencije) bolesti, medicinskih po-

stupaka (npr. kirurškog postupka) ili načina liječenja. Ispituju se novi lijekovi, ali i već odobreni, koji se mogu ispitivati u dodatnim indikacijama (kod drugih bolesti), u novim oblicima, na posebnim podskupinama bolesnika i slično. Klinička ispitanja provode se prema unaprijed određenom planu ispitanja (protokolu), u skladu s nizom međunarodnih propisa, konvencija i smjernica te zakona i propisa zemlje u kojoj se provode. Glavna načela provođenja svakog kliničkog ispitanja su zaštita prava, sigurnosti i povjerljivosti podataka ispitanika te točnost i pouzdanost rezultata, što se osigurava iscrpnim mehanizmima osiguranja kontrole, motrenjem, nadzorima i inspekcijama.

SLIK 1. TIJEK RAZVOJA LIJEKA



SLIK 2. 4 FAZE KLINIČKIH ISPITIVANJA

I. FAZA ISPITIVANJA

Počinje prvom primjenom lijeka u ljudi. Provodi se na malom broju ispitanika [20-100] koji su najčešće zdravi dobrovoljci. Samo se lijekovi za koje se očekuje veći stupanj toksičnosti, poput kemoterapije, ispituju na bolesnicima. U ovoj se fazi ispituje ponašanje lijeka u organizmu, njegova raspoloživost te mogući neželjeni događaji primjene lijeka. Budući da je najčešće riječ o zdravim ispitanicima, cilj nije liječenje bolesti, već utvrditi raspon doze koju je potrebno primijeniti da bi lijek u djelotvornoj dozi stigao do ciljnog mesta u organizmu.

II. FAZA ISPITIVANJA

Često se naziva i terapijskom istraživačkom fazom. Počinje se ispitivati djelotvornost lijeka kod većeg broja ispitanika [obično do nekoliko stotina] koji boluju od određene bolesti. Pobliže se određuju optimalne djelotvorne doze lijeka, a djelotvornost lijeka uspoređuje se sa standardno dostupnim liječenjem ili placebom. Također se prikupljuju važni podaci o sigurnosti primjene lijeka i načinu ponašanja lijeka u tijelu ljudi koji boluju od neke bolesti, što se može razlikovati u odnosu na zdrave osobe.

III. FAZA ISPITIVANJA

Često se naziva i terapijskom potvrđnom fazom. Počinje nakon što se u II. fazi pokaže jednakost ili prednost liječenja ispitivanim lijekom u odnosu na postojeće standardno liječenje. Ta faza služi za potvrdu podataka dobivenih u II. fazi i obično uključuje veći broj [od nekoliko stotina do nekoliko tisuća] ispitanika u brojnim centrima i zemljama širom svijeta. U toj fazi ispitivanja, za razliku od II. faze, lijek se obično primjenjuje u duljem razdoblju, kod bolesnika koji imaju razvijen različit stupanj težine bolesti, u kombinaciji s drugim lijekovima itd.

IV. FAZA ISPITIVANJA

Provodi se na većem broju ljudi [nekoliko tisuća] nakon što je lijek odobren za primjenu i služi prikupljanju što detaljnijih podataka o sigurnosti primjene lijeka, osobito ozbiljnih nuspojava koje se javljaju u rijetkim slučajevima. Ta vrsta ispitivanja često se zove i postmarketinško ispitivanje ili ispitivanje promatranjem.

Prije nego što se neki lijek počne primjenjivati na širokoj populaciji bolesnika, potrebno je u strogo kontroliranim uvjetima i na manjem broju ljudi utvrditi dovoljno podataka o lijeku [njegovoj djelotvornosti i štetnim učincima] da se na temelju tih podataka nakon registracije lijek može sigurno koristiti u liječenju bolesnika u svijetu. Navedeni pristup naziva se medicina temeljena na dokazima [eng. *evidence based medicine*]. Rezultati kliničkih ispitivanja koriste se za registraciju lijeka u različitim zemljama svijeta, u znanstvene svrhe te za unapređenje smjernica liječenja bolesti.

Klinička ispitivanja provode stručnjaci u zdravstvenim ustanovama, sveučilištima ili

ustanovama specijaliziranim za ispitivanja. Klinička ispitivanja provode se u četiri faze, a prve tri moraju se provesti prije dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet [registracije lijeka]. Ukupni klinički razvoj lijeka može trajati deset i više godina.

U Republici Hrvatskoj sva klinička ispitivanja odobrava Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske uz prethodno pozitivno mišljenje Središnjeg etičkog povjerenstva za klinička ispitivanja lijekova i medicinskih proizvoda [SEP]. SEP je samostalno tijelo čiji su članovi

KAKO HRVATSKU UČINITI KONKURENTNIJOM?

Ako želimo Hrvatsku učiniti konkurentnijom u privlačenju kliničkih ispitivanja, potrebno je poduzeti nekoliko koraka.

- Potrebno je izraditi jasnu strategiju na nacionalnoj, ali i na razini ključnih zdravstvenih ustanova, za pozicioniranje Republike Hrvatske kao zemlje za provođenje kliničkih ispitivanja, uključujući definiranje strateških ciljeva i parametara za praćenje njihove provedbe i učinkovitosti.
- Nužno je smanjiti vremensko razdoblje potrebno za ishođenje Rješenja za provođenje kliničkog ispitivanja, što se može riješiti jedinstvenim podnošenjem inicijalne dokumentacije, kao i nadopuna elektroničkim putem, istovremeno Središnjem etičkom povjerenstvu i Ministarstvu zdravstva.
- Poboljšati dostupnost najnovijih informacija o odobrenim kliničkim ispitivanjima u Republici Hrvatskoj putem izrade nacionalnog registra kliničkih ispitivanja.
- Uvođenjem jedinstvenih pravila za sve ustanove definirali bi se procesi i rokovi za potpisivanje ugovora o provođenju kliničkih ispitivanja što bi znatno skratilo sam proces ugovaranja kliničkih ispitivanja u većini javnih zdravstvenih ustanova u Hrvatskoj.
- Revidirati tumačenja poreznih propisa vezano uz finansijske naknade istraživača koji sudjeluju u ovakvim projektima kako bi se osiguralo prepoznavanje istraživačkog i autorskog karaktera kliničkih ispitivanja u poreznom smislu.

Provodenje kliničkih ispitivanja donosi znatnu neposrednu i posrednu korist za sve – pacijente, stručnu medicinsku javnost, zdravstveni sustav i državu u cijelini. Klinička ispitivanja predstavljaju izravna ulaganja u Hrvatsku i njen zdravstveni sustav.



zdravstveni radnici različitih medicinskih specijalnosti te osobe nemedicinske struke [npr. pravnici, teolozi, predstavnici bolesnika]. Prilikom davanja pozitivnog mišljenja o provođenju kliničkog ispitivanja, zadaća je SEP-a razmotriti sigurnost za ispitanike, opravdanost predviđljivih rizika te zaštićenost prava i dobrobiti ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje. Osim davanja pozitivnog mišljenja o provođenju kliničkog ispitivanja, SEP i tijekom ispitivanja nadzire njegovo provođenje.

Unatoč propisima i dobro uspostavljenom administrativnom okviru, u usporedbi s ostatim članicama EU i zemljama regije, procedura odobravanja i ugovaranja kliničkih ispitiva-

nja u Hrvatskoj je nekonkurentna u odnosu na ostale europske zemlje. Prema podacima kojima raspolažu članice Udruge, postupak pokretanja kliničkog ispitivanja u RH traje u prosjeku 230 dana dok u europskim državama

U USPOREDBI S OSTALIM ČLANICAMA EU I ZEMLJAMA REGIJE, PROCEDURA ODOBRAVANJA I UGOVARANJA KLINIČKIH ISPIТИВАЊА У HRVATSKОЈ JE NEKONKURENTNA

koje privlače veći broj ispitivanja, kao što je Belgija, traje 115 dana.

Prema izvješću EFPIA-e iz 2014., u Hrvatskoj

je iznos stranih investicija u klinička ispitivanja 40 milijuna eura godišnje ili 9,2 € po stanovniku dok je, u svrhu paralelne uspo-

SLIKA 3. ISHOĐENJE ODOBRENJA ZA PROVOĐENJE KLINIČKOG ISPIТИВАЊА U REPUBLICI HRVATSKOJ





redbe, godišnje ulaganje u Belgiji 2,4 milijarde eura ili 215 € po stanovniku.

Prema podacima s [clinicaltrials.gov](#), prosječan broj kliničkih ispitivanja u Europi na 100.000 stanovnika je 36, dok je Hrvatska značajno ispod prosjeka s njih 20. Ako uzmemu u obzir deset zemalja s najviše kliničkih ispitivanja [vidljivo iz grafičkog prikaza, sl. 4] – Dansku, Belgiju, Švicarsku, Norveš-

ku, Švedsku, Austriju, Finsku, Nizozemsku, Mađarsku i Francusku, koje u prosjeku imaju 58 kliničkih ispitivanja na 100.000 stanovnika i većinom spadaju u najbogatije europske države, razlika je još značajnija. Iz grafičkog prikaza vidljivo je da bogatije zemlje u Europi imaju gotovo tri puta više kliničkih ispitivanja po stanovniku od Hrvatske.

Klinička ispitivanja predstavljaju izrav-

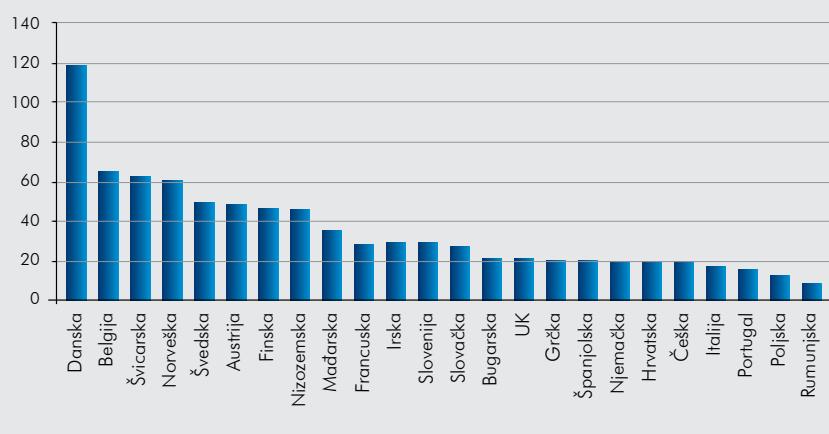
na strana ulaganja u Hrvatsku, a provođenje kliničkih ispitivanja donosi znatnu neposrednu i posrednu korist za sve – pacijente, zdravstvene sustave, ekonomiju i društvo. Klinička ispitivanja pacijentima omogućuju brz i izravan pristup najnovijim lijekovima, a uključenim liječnicima praktičan pristup najnovijim znanstvenim spoznajama i terapijskim mogućnostima. Pozitivne učinke kliničkih ispitivanja značajno osjeće i bolnice, ali i sam zdravstveni sustav kroz uštede na terapijskim i dijagnostičkim postupcima. Više informacija o kliničkim ispitivanjima možete pronaći na [www.klinickaispitivanja.hr](#) ■

KAKO SE PACIJENTI U HRVATSKOJ MOGU UKLJUČITI U KLINIČKA ISPITIVANJA?

Javno su dostupne vrlo ograničene informacije o kliničkim ispitivanjima u kojima mogu sudjelovati pacijenti u Republici Hrvatskoj. Ministarstvo zdravstva jednom godišnje na svojim stanicama objavljuje popis ispitivanja odobrenih u prethodnoj godini, s nazivom i brojem ispitivanja, nazivom ispitivanog lijeka i popisom ustanova u kojima je ono odobreno no bez detalja o aktivnom uključivanju pacijenata. Pacijentima i njihovim liječnicima dostupni su i registar američke Uprave za hranu i lijekove [na [clinicaltrials.gov](#)] te onaj Europske medicinske agencije [na [www.clinicaltrialsregister.eu](#)], no na njima dostupne informacije su nepotpune i često nepouzdane. Stoga ostaje na ispitivačima koji ispitivanja provode da pacijente traže aktivno iz svojih baza, ovise o upućivanju pacijenata od strane zdravstvenih djelatnika koje su ciljano obavijestili o provođenju ispitivanja ili, u rijetkim slučajevima, kroz promidžbu putem npr. postera ili u medijima. Rezultat toga je slaba informiranost javnosti i nemogućnost pacijenata i njihovih obiteljskih liječnika, kao i bolničkih specijalista, da proaktivno potraže alternative konvencionalno dostupnim metodama liječenja.

Smatramo da bi uspostavom državnog registra i javne, pravodobno ažurirane baze podataka koja bi se mogla pretraživati po indikacijama, u prvom redu, napravili velik korak ka transparentnosti i dostupnosti informacija vezanih uz klinička ispitivanja pacijentima i njihovim liječnicima, a također i ka suodlučivanju pacijenata o vlastitom liječenju i odgovornosti prema vlastitom zdravlju.

SLIKA 4. BROJ KLINIČKIH ISPITIVANJA NA 100.000 STANOVNika



IZVOR: CLINICALTRIALS.GOV