



# KLINIČKA ISPITIVANJA LJEKOVA



Uloga i važnost zdravstvenih  
radnika i pacijenata





CALIMS

Agenčija za lijekove  
i medicinska sredstva Crne Gore

---

## UVOD

---

Klinička ispitivanja ljekova ključna su za dobijanje relevantnih informacija o potencijalnoj koristi i potencijalnoj štetnosti novog lijeka i o procjeni njegove podobnosti za stavljanje u promet.

Upravo zbog te delikatnosti, ona su vrlo strogo regulisana. Metodologija i standardi koji se primjenjuju u kliničkim ispitivanjima razvijani su decenijama i suštinski su isti praktično u svim zemljama svijeta.

U ovoj brošuri biće prikazan kratak pregled savremenog pristupa razvoju ljekova, baziran na naučnim principima koji se nalaze u osnovi stvaranja novog lijeka, a takođe i osnovni zakonski propisi koji tokom tih procesa moraju biti zadovoljeni.

Predstavićemo vam osnovne korake puta jednog lijeka, od laboratorije do njegovog izlaska na tržište. Pokušaćemo da ukažemo na značaj koji imaju klinička ispitivanja i šta bi trebalo da znate u slučaju da odlučite da učestvujete u njemu, bilo kao istraživač ili kao pacijent.

## Šta je kliničko ispitivanje?

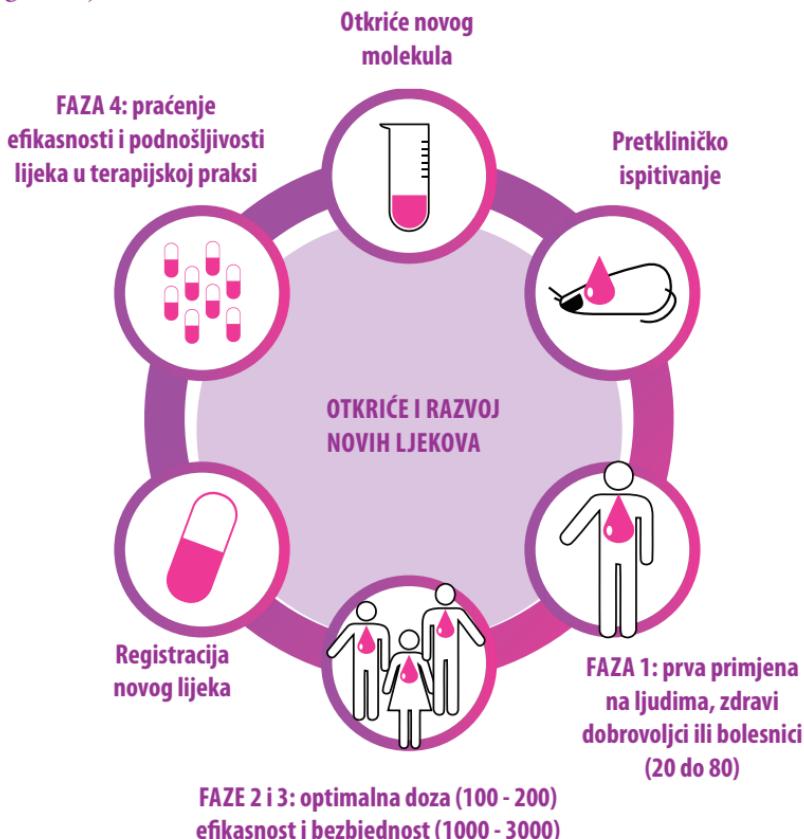
Kliničko ispitivanje lijeka je svako ispitivanje koje se vrši na ljudima da bi se utvrdila ili potvrdila klinička, farmakološka, odnosno farmakodinamska dejstva lijeka, utvrdila svaka neželjena reakcija na ispitivani lijek i da bi se ispitala njegova resorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje, sa ciljem da se utvrdi njegova bezbjednost i efikasnost.

## ZNAČAJ KLINIČKIH ISPITIVANJA

- 1 Za pacijenta kliničko ispitivanje predstavlja jedinstvenu priliku da besplatno dobije inovativan lijek, odnosno najsavremeniju terapiju
- 2 Učesnici u kliničkim ispitivanjima imaju priliku da pomognu ne samo sebi, već i budućim generacijama u liječenju određenih bolesti
- 3 Značaj za istraživača ogleda se u bržem pristupu novom lijeku i novoj opciji liječenja
- 4 Klinička ispitivanja utiču na reputaciju istraživača, bolnice, univerziteta i društva u cjelini
- 5 Značajan je i finansijski aspekt, ne samo u smislu materijalne koristi za istraživača i centar u kom se vrši ispitivanje, već prvenstveno zbog uštede sredstava potrebnih za nabavku novih ljekova koji se nalaze u fazi ispitivanja ili koji su tek dospjeli na tržiste.

# RAZVOJ LIJEKA - DUG, SKUP I RIZIČAN PODUHVAT

Da bi novi lijek danas mogao da se primjeni u liječenju, tj. da pouzdano, u precizno definisanim dozama, obliku i načinu primjene djeluje upravo na način koji želimo, on mora proći dug put razvoja - od laboratorijskih eksperimentalnih istraživanja na životinjama, preko kliničkih ispitivanja, do odobrenja za stavljanje u promet, odnosno registracije.



# FAZE KLINIČKIH ISPITIVANJA

**FAZA I** se obično sprovodi kod malog broja ispitanika koji su najčešće zdravi dobrovoljci. U ovoj fazi ispituje se doza lijeka, način primjene lijeka, njegova raspoloživost u organizmu, podnošljivost i neželjeni događaji. Cilj ove faze je da se procijeni bezbjednost primjene lijeka.

**FAZA II** je etapa u razvoju lijeka u kojoj se ispituje optimalna doza, kod većeg broja ispitanika (do nekoliko stotina) koji boluju od bolesti za koju je lijek namijenjen. Prikupljuju se i važni podaci o podnošljivosti i bezbjednosti primjene lijeka kod bolesnika.

**FAZA III** obično uključuje veći broj (nekoliko stotina do više hiljada) ispitanika u brojnim centrima i zemljama. Ispituje se efikasnost i bezbjednost primjene lijeka u poređenju sa standardnim ljekovima za tu bolest ili placebom. Ako dobijeni podaci pokažu pozitivan rezultat ispitivanja, odnosno zadovoljavajuću efikasnost pri liječenju i sigurnost pri primjeni, podnosi se zahtjev za registraciju lijeka kod regulatornih tijela različitih zemalja (u Crnoj Gori je to Agencija za Ljekove i medicinska sredstva Crne Gore), poslije čega on postaje dostupan za liječenje bolesnika širom svijeta.

**FAZA IV** se sprovodi nakon što je lijek odobren za primjenu, sa ciljem prikupljanja što većeg broja podataka o bezbjednosti i efikasnosti lijeka. U ovoj postregistrocionaloj fazi se prije svega sprovodi praćenje neželjenih dejstava u svakodnevnoj terapijskoj praksi.

## Šta je placebo?

Placebo je supstanca, odnosno postupak, koji nema terapijski efekat. Na primjer, u slučaju lijeka u obliku tablete, placebo je po spoljašnjem izgledu identičan lijeku, ali ne sadrži aktivnu supstancu zbog koje primjenjujemo lijek. Placebo se u kliničkom ispitivanju koristi s ciljem dobijanja što objektivnijih podataka o terapijskoj efikasnosti ispitivanog lijeka.

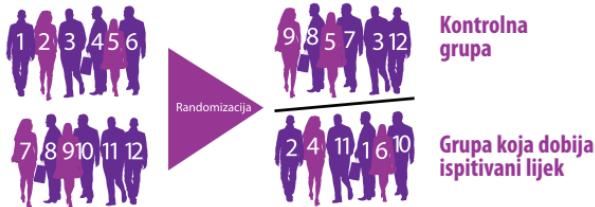


## DA LI ZNATE DA:

- 1** Od 10.000 novosintetisanih supstanci koje uđu u istraživanje prvo na eksperimentanim životinjama (pretklinička ispitivanja), samo 10 stigne do ispitivanja na ljudima (klinička ispitivanja)
- 2** Od 10 lijekova koji uđu u fazu I, najčešće 8 uđe u fazu II, a 4 u fazu III
- 3** Od tih 4, samo 1 lijek bude registrovan
- 4** Nakon registracije se ne završava ispitivanje lijeka, već se u fazi IV, kada se on nalazi u masovnoj upotrebi, formira prava slika o njegovoj efikasnosti i bezbjednosti
- 5** Od sinteze do registracije potrebno je prosječno 12 godina
- 6** Prosječni troškovi razvoja novog lijeka mjere se stotinama miliona eura
- 7** U praksi, samo 1 od 8 lijekova dospjelih na tržište donosi dovoljno prihoda za pokrivanje troškova razvoja
- 8** Zarada od najprodavanijeg lijeka u svijetu 2007.god. (Liptor, atorvastatin) iznosila je više od 12 milijardi američkih dolara
- 9** U svijetu se smanjuje broj novih lijekova koji se stavljuju u promet, nasuprot porastu troškova i uznapredovaloj tehnologiji
- 10** Najveći broj kliničkih ispitivanja danas se sprovodi u najrazvijenijim zemljama svijeta (SAD, Francuska, Njemačka, Velika Britanija, itd.)?

# KAKO SE SPROVODE KLINIČKA ISPITIVANJA?

Kao i druge naučno-istraživačke oblasti, klinička ispitivanja lijekova imaju svoja pravila i zakone. Osnovna pravila za ispitivanje lijekova su Smjernice dobre kliničke prakse (GCP), koje se odnose na organizovanje, sprovodenje, praćenje, kontrolu i završetak kliničkih ispitivanja, kao i izvještavanje o dobijenim rezultatima. Tok ispitivanja zavisi od vrste ispitivanja koje se sprovodi. U kliničkim ispitivanjima se lijekovi najčešće ispituju postupkom poređenja s drugim, već odobrenim lijekovima (standardno liječenje) ili s placebom. Kako bi se osigurala nepristrasnost ispitivača i ispitanika, sprovodi se postupak randomizacije, a u ocjeni efikasnosti liječenja koristi se "maskiranje" ili "sljepoća". U "slijepom" ispitivanju ni ispitivač ni ispitanik ne znaju koji je lijek primijenjen (tzv. dvostruko-slijepo ispitivanje). Naravno, u slučaju hitne potrebe, ispitivač taj podatak može brzo saznati. Važno je napomenuti da se ispitanik iz kliničkog ispitivanja može povući u svakom trenutku, a da to ne utiče na njegova prava ili uobičajenu zdravstvenu zaštitu.



## Šta je randomizacija?

Randomizacija je postupak kojim se, nasumičnim odabirom, obezbjeđuje da ispitanici koji ulaze u ispitivanje imaju jednaku šansu da dobiju novi lijek i lijek koji služi kao kontrola, tako da faktori koji bi mogli uticati na ishod liječenja (ispitivanja) budu jednako raspoređeni između kontrolnih i eksperimentalnih grupa.



---

## DESET PITANJA KOJA TREBA POSTAVITI PRILIKOM RAZMATRANJA KLINIČKOG ISPITIVANJA:

---

- 1** Koji lijek se ispituje?
- 2** Šta je ono što je već poznato iz ranijih studija?
- 3** Da li su uočene toksičnosti ili neželjena dejstva?
- 4** Kakav će tretman učesnici u studiji dobiti?
- 5** Koliko su česte studijske posjete (vizite) i šta one podrazumijevaju?
- 6** Koja će se vrsta nadzora sprovoditi i koliko često?
- 7** Koje su ostale opcije liječenja dostupne?
- 8** Da li ispitanici mogu da nastave da primaju lijek nakon što se studija završi?
- 9** Da li će se sprovesti dugotrajno praćenje i kako?
- 10** Koga ispitanici mogu kontaktirati u slučaju pojave problema?

# OGRANIČENJA ZA SPROVOĐENJE KLINIČKIH ISPITIVANJA

Kliničko ispitivanje ljekova ne smije se sprovoditi na:

- 1 Zdravim licima koja nijesu navršila 18 godina, (osim ako je to u njihovom interesu i uz pismenu saglasnost roditelja, odnosno staratelja)**
- 2 Zdravim trudnicama i dojiljama**
- 3 Licima koja su smještena u ustanove socijalne zaštite**
- 4 Licima koja su smještena u zdravstvene ustanove ili u ustanove za izvršenje krivičnih sankcija, po odluci sudskih organa**
- 5 Licima kod kojih se prinudom može uticati na davanje sa-glasnosti za učestvovanje u kliničkom ispitivanju.**

Ako je neophodno, **pod posebnim mjerama predstrožnosti i posebnim zakonskim uslovima**, kliničko ispitivanje lijeka može se vršiti i na licima koja nijesu navršila 18 godina, licima koja nijesu u stanju da daju pismeni pristanak, trudnicama i dojiljama, ako su oboljeli od bolesti ili su u stanjima za koja je lijek koji se klinički ispituje namijenjen. U kliničkom ispitivanju kao ispitanici mogu učestvovati svi koji su dobровoljno pristali i potpisali informisani pristanak, pod uslovom da zadovoljavaju tačno određene kriterijume, koje je sponzor naveo u protokolu kliničkog ispitivanja. Kriterijumi se odnose na uzrast, dijagnozu određene bolesti, zdravstveno stanje, itd. Ljekar procjenjuje ispunjenost kriterijuma za uključivanje ispitanika u određeno kliničko ispitivanje, na osnovu razgovora sa potencijalnim učesnikom, pregledom njegove medicinske dokumentacije kao i sprovodenjem ostalih neophodnih dijagnostičkih postupaka.

Zabranjeno je sprovođenje kliničkih ispitivanja koja se odnose na gensku terapiju i koja izazivaju izmjene genetske strukture germinalnih linija ispitanika.

## ZAŠTITA ISPITANIKA U KLINIČNIM ISPITIVANJIMA

Informisani pristanak je ključan za zaštitu prava ispitanika, a podrazumijeva postupak kojim obučeno medicinsko osoblje potencijalnim ispitanicima objašnjava sve aspekte kliničkog ispitivanja, njegovu svrhu i cilj, daje sve relevantne informacije o ljekovima koji se ispituju, informiše ih o drugim mogućnostima liječenja, koristima i rizicima za zdravlje i o njihovim pravima.

Ako se ispitanik odluči da učestvuje u ispitivanju, on to svojim potpisom i potvrđuje i zadržava jedan primjerak potписанog informisanog pristanka. Važno je da prije potpisivanja informisanog pristanka ispitanici dobiju odgovore na sva pitanja i budu u potpunosti upoznati o svemu u vezi sa ispitivanjem. Takođe, moraju imati i dovoljno vremena za razmisle o informacijama koje su dobili od ljekara, odnosno da imaju vremena da se posavjetuju s porodicom, prijateljima ili izabranim ljekarom.

Tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja lijeka, ispitanik, bilo da je u pitanju punoljetno lice ili maloljetnik koji je sposoban da formira mišljenje i procijeni informacije koje je dobio o učešću u kliničkom ispitivanju lijeka, odnosno punoljetno lice koje nije u stanju da da pismeni pristanak, **može da u bilo kom trenutku povuče pristanak**, odnosno da odustane od kliničkog ispitivanja lijeka, o čemu obavještava glavnog istraživaca ili člana istraživačkog tima.

Sponzor je obavezan da prije početka kliničkog ispitivanja osigura ispitanika, za slučaj nastanka štete po zdravlje koja je izazvana kliničkim ispitivanjem.

Takođe, sponzor obezbjeđuje ispitaniku potpunu zdravstvenu zaštitu za liječenje određene bolesti ili stanja koje je posljedica kliničkog ispitivanja lijeka.

# ZLATNA PRAVILA ZA ISTRAŽIVAČE

- 1** Dobijanje saglasnosti Etičkog komiteta prije započinjanja studije
- 2** Izbor i obučavanje članova istraživačkog tima
- 3** Poznavanje i dosljedno pridržavanje Protokola
- 4** Obezbjedivanje odgovarajuće medicinske njegе ispitanicima u slučaju bilo kog neželjenog događaja u vezi s kliničkim ispitivanjem
- 5** Prijavljivanje sumnji na ozbiljna neželjena dejstava/događaje
- 6** Tačno upisivanje podataka
- 7** Pažljivo dokumentovanje potrošnje ispitivanog lijeka
- 8** Nepristrasno sakupljanje i čuvanje odgovarajućih podataka i svih izvornih dokumenata
- 9** Potpuno i pravovremeno informisanje svih učesnika u ispitivanju
- 10** Omogućavanje monitoringa i odita od strane sponzora, kao i inspekcije od strane nadležnih organa.

---

# **ULOGA AGENCIJE ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA CRNE GORE**

---

Uloga Agencije, čiji je osnivač Vlada Crne Gore, određena je Zakonom o ljekovima ("Službeni list CG", br. 56/11) i Pravilnikom o bližim uslovima za sprovođenje kliničkih ispitivanja ljekova za upotrebu u humanoj medicini, a odnosi se na:

- 1 Izdavanje odobrenja za sprovođenje kliničkog ispitivanja**
- 2 Vršenje kontrole sprovođenja kliničkog ispitivanja**
- 3 Prijavljivanje neželjenih dejstava/događaja**
- 4 Izdavanje sertifikata o primjeni Dobre kliničke prakse.**

## **Izdavanje odobrenja za sprovođenje kliničkog ispitivanja**

Prije početka sprovođenja kliničkog ispitivanja lijeka, sponzor podnosi Agenciji zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja sa dokumentacijom koja, između ostalog, sadrži: sažetak o prirodi, osobinama lijeka i sprovedenim istraživanjima radi definisanja njegovih farmakoloških i toksikoloških svojstava, kliničko iskustvo, protokol predloženog ispitivanja, spisak svih istraživača i ustanova uključenih u ispitivanje, kao i pozitivnu odluku etičkog komiteta i ostala dokumenta koja se odnose na zaštitu zdravlja ispitanika. Ako su ispunjeni uslovi propisani zakonom, a nakon procjene dokumentacije od strane Komisije za klinička ispitivanja Agencije, izdaje se odobrenje za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

## **Kontrola sprovođenja kliničkog ispitivanja**

Kontrolu sprovođenja kliničkog ispitivanja lijeka vrši Agencija u skladu sa Protokolom, Smjernicama Dobre kliničke prakse i važećim propisima.

U postupku kontrole sprovođenja kliničkog ispitivanja lijeka, Agencija može pismeno da naloži da se određene nepravilnosti u sprovođenju kliničkog ispitivanja lijeka otklone.

Agencija može da predloži nadležnom ministarstvu da obustavi ili zabrani sprovođenje kliničkog ispitivanja, ako se u pomenutom roku ne otklone nepravilnosti, odnosno, ako utvrdi da se sprovođenje kliničkog ispitivanja lijeka ne vrši u skladu sa Protokolom, Smjernicama Dobre kliničke prakse i važećim propisima.

## Prijavljivanje ozbiljnih neželjenih dejstava i ozbiljnih neželjenih događaja u sprovođenju kliničkog ispitivanja

**Neželjeno dejstvo lijeka** podrazumijeva štetni i nemjerno izazvani efekat lijeka.

**Neželjeni događaj** je neželjeno iskustvo nastalo u periodu primjene lijeka za koje uzročno-posljedična veza sa primjenom lijeka ne mora da bude dokazana i predstavlja bilo koji nenamjeravani i neželjeni znak, simptom ili bolest, vremenski povezan sa primjenom lijeka.

**Ozbiljno neželjeno dejstvo lijeka** je svako neželjeno dejstvo lijeka koje ima za posljedicu smrt, neposrednu životnu ugroženost, bolničko liječenje, odnosno produžetak bolničkog liječenja ako za tim nije bilo potrebe prije upotrebe lijeka, trajno ili značajno oštećenje ili nesposobnost, kongenitalne anomalije ili poremećaje tokom dojenja kao i drugo medicinski značajno stanje.

Ako dođe do ozbiljnog neželjenog dejstva ili ozbiljnog neželjenog događaja u toku sprovođenja kliničkog ispitivanja lijeka, sponzor je dužan da odmah obavijesti Agenciju i Etički komitet koji je odobrio kliničko ispitivanje.

U ovakvim slučajevima Agencija može da predloži Ministarstvu zdravlja da obustavi ili zabrani sprovođenje kliničkog ispitivanja lijeka, posebno ukoliko je utvrđeno da je postojalo nepoštovanje Protokola, Smjernica Dobre kliničke prakse i važećih propisa.

## IZVJEŠTAVANJE O TOKU KLINIČKOG ISPITIVANJA LIJEKA

Sponzor je dužan da periodično izvještava Agenciju o toku sprovođenja kliničkog ispitivanja lijeka, odnosno prekida i završetka kliničkog ispitivanja.

Sponzor priprema završni izvještaj o rezultatima kliničkog ispitivanja lijeka koji dostavlja Agenciji u roku od godinu dana po završetku kliničkog ispitivanja lijeka. Ovaj izvještaj mora da sadrži i pozitivne i negativne rezultate kliničkog ispitivanja, detaljno i na odgovarajući način prikazane, tako da je moguće objektivno procijeniti odnos bezbjednosti i efikasnosti lijeka.

Godina	Broj odobrenih kliničkih ispitivanja
2008.	2
2009.	6
2010.	5
2011.	1
2012.	4

**Podaci CALIMS, septembar 2012.god.**

# OSNOVNI PRINCIPI DOBRE KLINIČKE PRAKSE

- 1** Klinička ispitivanja sprovoditi u skladu sa etičkim principima koji proizilaze iz Helsinške deklaracije iz 1964. god., Smjernicama dobre kliničke prakse i važećim zakonima
- 2** Prije početka kliničkog ispitivanja, predviđeni rizici se upoređuju sa očekivanim koristi za učesnika u ispitivanju i društvo. Ispitivanja mogu biti započeta samo ako očekivana korist opravdava moguće rizike
- 3** Prava, bezbjednost i dobrobit učesnika u ispitivanju su važniji od interesa nauke i društva
- 4** Ljekovi se klinički ispituju nakon završenih farmaceutskih i farmakološko-toksikoloških ispitivanja
- 5** Kliničko ispitivanje zasniva se na naučnoj osnovi i mora biti jasno i detaljno opisano u planu (protokolu) ispitivanja
- 6** Ispitivanja se sprovode u skladu s Protokolom koji je prethodno odobren od strane etičkog komiteta
- 7** Tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja medicinske odluke o ispitniku donosi i o njemu brine ljekar, odnosno stomatolog, zavisno od vrste kliničkog ispitivanja
- 8** Istraživači u kliničkom ispitivanju moraju da imaju određene kvalifikacije u smislu edukacije, prakse i iskustva
- 9** Prije učešća u kliničkom ispitivanju, od svakog učesnika neophodno je dobiti dobrovoljno potpisani informisani pristanak, nakon detaljnih informacija o kliničkom ispitivanju i načinu na koji će se sprovoditi

- 
- 10** Informacije o kliničkom ispitivanju moraju se bilježiti i čuvati na način koji omogućava tumačenje i provjeravanje
  - 11** Podatke o identitetu treba zaštititi, poštujući pravila privatnosti i povjerljivosti, u skladu sa važećim propisima
  - 12** Lijek koji se ispituje mora biti proizведен, distribuiran i čuvan u skladu sa Smjernicama dobre proizvođačke prakse i dobre distributerske prakse i mora biti korišćen u skladu sa odobrenim protokolom
  - 13** Treba utvrditi procedure koje osiguravaju kvalitet svih aspekata kliničkog ispitivanja.

---

## ZAKLJUČAK

---

Dostupnost i korišcenje novog lijeka predstavlja krunu vrlo složenih, višegodišnjih i izuzetno skupih istraživanja.

Ukoliko se klinička ispitivanja ne bi sprovodila, ne bilo ni razvoja novih lijekova, novih saznanja o već postojećim lijekovima, liječenja teških i neizlječivih bolesti i unaprijedenja zdravlja ljudi. Zato se sa sigurnošću može reći da bez kliničkih ispitivanja ne bi bila moguća ni savremena medicina.

Crna Gora je u svojim zakonskim i podzakonskim propisima implementirala najviše etičke i naučne standarde koji se odnose na proces odobravanja, sprovođenja i praćenja kliničkih ispitivanja. Zaštita svih onih koji učestvuju u ispitivanju je po redoslijedu važnosti uvijek ispred samog ispitivanja, odnosno, bezbjednost učesnika je na prvom mjestu, a ispitanik mora biti u potpunosti informisan o odnosu koristi i rizika.

Nadamo se da je ovaj priručnik odgovorio na najvažnija pitanja u vezi sa kliničkim ispitivanjima. Na kraju, svi imamo isti cilj - da budemo zdravi, zadovoljni i da nam je dostupna mogućnost za liječenje u skladu sa najnovijim naučnim saznanjima.

---

## LITERATURA

---

1. Zakon o ljekovima (“Službeni list CG”, br. 56/11).
2. Direktiva 2001/20/EC – Implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, EMA, 2001.
3. Guideline for Good Clinical Practice; ICH Harmonized Tripartite Guideline. EMA, 2002.
4. Šta su klinička ispitivanja? Priručnik za učesnike i potencijalne učesnike u kliničkim ispitivanjima. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2011.

## Kontakt

Odjeljenje za klinička ispitivanja  
Agencija za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore

**Adresa:** Bulevar Ivana Crnojevića 64A, Podgorica  
**tel:** +382 20 310 280  
**fax:** +382 20 310 280  
**web:** <http://calims.me/>

