

# Klinička ispitivanja



Namenjeno pacijentima, članovima njihovih porodica i svima onima koji žele da znaju više



# Sadržaj

- 1 Šta su klinička ispitivanja** ..... 1
  
- 2 Dizajn kliničkih ispitivanja** ..... 4
  
- 3 Sprovođenje kliničkih ispitivanja** ..... 12
  
- 4 Učešće u kliničkom ispitivanju** ..... 14
  
- 5 Korisni saveti** ..... 17

# *Klinička ispitivanja*



## Šta su klinička ispitivanja

### Šta su klinička ispitivanja

Kliničko ispitivanje lekova je ispitivanje koje se vrši na ljudima u cilju utvrđivanja kliničkih dejstava, identifikacije neželjenih reakcija ispitivanog leka, odnosno utvrđivanje njegove bezbednosti i efikasnosti.

Pre stavljanja na tržište bilo kog novog leka, neophodno je da se dokaže da je lek efikasan i da je podnošljivo toksičan, odnosno da se utvrdi profil njegovih neželjenih dejstava.

Jedan od najvažnijih segmenata u procesu kliničkih ispitivanja su kliničke studije. Lekovi se, pre primene kod ljudi, prvo testiraju na životinjama. Nakon ispitivanja na životinjama vrši se ispitivanja na dobrovoljcima. Dobrovoljci se traže među zdravom populacijom ili pacijentima. Kada govorimo o lekovima za kancer, u kliničkom istraživanju mogu učestovavati samo pacijenti.

Klinička ispitivanja su važna jer se tako:

- upoređuju novi sa već prihvaćenim (standardnim) protokolima
- testiraju nove kombinacije već postojećih lekova u cilju povećanja njihove efikasnosti i smanjenja neželjenih efekata.
- utvrđuje da li novi protokol ima manje ili više ozbiljnijih neželjenih efekata
- zaključuje koji protokoli imaju najmanje uticaja na svakodnevni život pacijenata
- utvrđuje koji je protokol najsplatljiviji

### Vrste kliničkih ispitivanja

Nisu klinička ispitivanja lekova jedina ispitivanja koja se rade. Postoje različite vrste kliničkih ispitivanja, neka od njih se sprovode u cilju:

- Procene mogućnosti prevencije, gde se utvrđuje da li neki ljudi imaju povećan rizik od oboljevanja zbog porodične istorije bolesti i kako taj rizik može biti smanjen.
- Procene i optimizacije dijagnostike, kada se sprovode neki novi načini dijagnostike kancera kroz snimanja i testove
- Procene kvaliteta života pacijenata, koje su vrlo često sastavni deo studija. Sprovode se tako što pacijenti popunjavaju upitnike u različitim fazama studije kako bi doktori imali uvid u probleme sa kojima se svakodnevno suočavaju.



## **Faze kliničkih ispitivanja**

U procesu razvoja leka ili protokola, kliničkim ispitivanjima prethodi pretklinička faza, gde se vrši *in vitro* istraživanje i istraživanje na životinjama, gde se utvrđuje da li može ili ne može da otpočne istraživanje na ljudima.

Ponekada je pre planiranog istraživanja moguće obaviti studiju izvodljivosti i pilot studiju.

Studija izvodljivosti je dizajnirana u cilju utvrđivanja da li je i kako moguće sprovesti kliničko istraživanje. Na primer, utvrđuje se koliko je pacijenata potrebno, da li ih je lako regrutovati i koliko bi studija trajala.

Pilot studija je manja “test” verzija glavnog kliničkog ispitivanja koja se sprovodi radi utvrđivanja da li je dizajn studije prihvativ u praksi.

Kliničko ispitivanje je prvo ispitivanje leka na ljudima koje se odvija u četiri faze.

### **Faza I**

Studije faze I, kada se novi lek prvi put primejuje kod ljudi izvode se na maloj grupi zdravih dobrovoljaca. Međutim, u određenim slučajevima, kada se lek ispituje za primenu u terminalnoj fazi bolesti (kancer) on se može primenjivati na dobrovoljcima koji imaju upravo tu bolest.

Osnovni ciljevi kliničkih studija faze I su:

- Utvrditi da terapija novim lekom ne predstavlja značajan rizik za pacijente
- Dobijanje preliminarnih dokaza da ispitivani lek obezbeđuje značajan doprinos u terapiji određene bolesti, ili stanja.

## Kako funkcioniše faza I

Prvi pacijenti primaju male doze leka, za koje se očekuje da će biti bezbedne. Ukoliko niko od pacijenata nema bilo kakve neželjene efekte, sledećoj grupi pacijenata će biti data veća doza. Doza leka se povećava kod svake sledeće grupe. Ovaj proces se naziva **eskalacija doze**.

Istraživači pažljivo prate efekte leka dok ne pronađu dozu kod koje su neželjeni efekti prihvatljivi. Ta doza se naziva **maksimalno tolerisana doza**.

U fazi I, vrlo je verovatno, da većina pacijenata neće osetiti naročite prednosti novog tretmana, ali je ova faza neophodna kako bi se pronašla optimalna doza i utvrdili neželjeni efekti leka.

U fazu I je uključen vrlo mali broj pacijenata i to uglavnom pacijenti kod kojih se kancer proširio ili vratio. Teško je znati da li će i koje štetne efekte lek imati na pacijente i zato pacijenti koji uzmu učešće u ovoj fazi moraju biti adekvatno informisani o mogućim rizicima. Ova faza traje nekoliko meseci do godinu dana. Ukoliko se pokaže da je lek podnošljivo toksičan i da deluje na kancer prelazi se na fazu II.



### Faza II

Ukoliko se faza I studije uspešno završi, traži se odobrenje za nastavak ispitivanja u većoj populaciji ispitanika. Cilj sprovođenja faze II je:

- Ispitivanje efikasnosti u ciljnoj populaciji pacijenata
- Određivanje optimalnog režima doziranja

Faza II uključuje obično veći broj pacijenata, između 20 do 40 pacijenata i može trajati i nekoliko godina. Pacijenti se prate vrlo pažljivo kako bi se utvrdilo da li kancer reaguje na terapiju, odnosno da li se smanjuje ili povlači.

Zbog veće populacije na kojoj se vrši studija, moguće je otkriti i nove neželjene efekte koji nisu viđeni u prvoj fazi.



Faza II

## **Faza III**

Ukoliko su rezultati faze II ohrabrujući, traži se odobrenje za početak faze III ispitivanja. Ova faza je značajno veća i često uključuje na stotine, a moguće je čak i na hiljade ispitanih zemalja.

Osnovni ciljevi faze III kliničkih studija su:

- Dokazati efikasnost i bezbednost novog leka
- Potvrditi optimalan režim doziranja leka
- Identifikovati neželjena dejstva, kao i stanja u kojima lek ne sme da se primenjuje (ova stanja su poznata kao „kontraindikacije”)
- Jasno sagledati kliničku vrednost i efikasnost leka u odnosu na rizike
- Uporediti rezultate u odnosu na druge dostupne terapijske opcije

Da bi danas nov lek bio uspešan, obično je potrebno dokazati da pruža značajnu prednost, odnosno terapijsku vrednost u odnosu na bilo koju već dostupnu terapijsku opciju.

Faza III kliničkog ispitivanja leka može trajati nekoliko godina. Ukoliko su rezultati ove faze ispitivanja leka pozitivni, moguće je podneti zahtev za registraciju leka, što omogućava dostupnost novog leka u velikom broju zemalja ili regionala.



Faza III

## Faza IV

U fazi IV se ispituje **farmakovigilanca** (skup aktivnosti koje se odnose na prikupljanje, otkrivanje, procenu, razumevanje i prevenciju neželjenih reakcija na lek, kao i drugih problema u vezi sa lekom). Nakon što lek ili lečenje odobri odgovarajuća državna ili regulatorna agencija i lek se nađe na tržištu, njegova se sigurnost i delotvornost mogu ispitivati tokom dužeg vremena i na velikom broju ljudi. U fazi IV se ispituje da li lek koji je već na tržištu može biti primenjen i za nove indikacije.

Većina kliničkih ispitivanja koja su odobrena u Srbiji su u fazama II i III.

Proces od početka faze I kliničkog ispitivanja do registracije leka traje jako dugo, u proseku oko osam godina.

## **Placebo, dvostruko slepa studija i randomizacija**

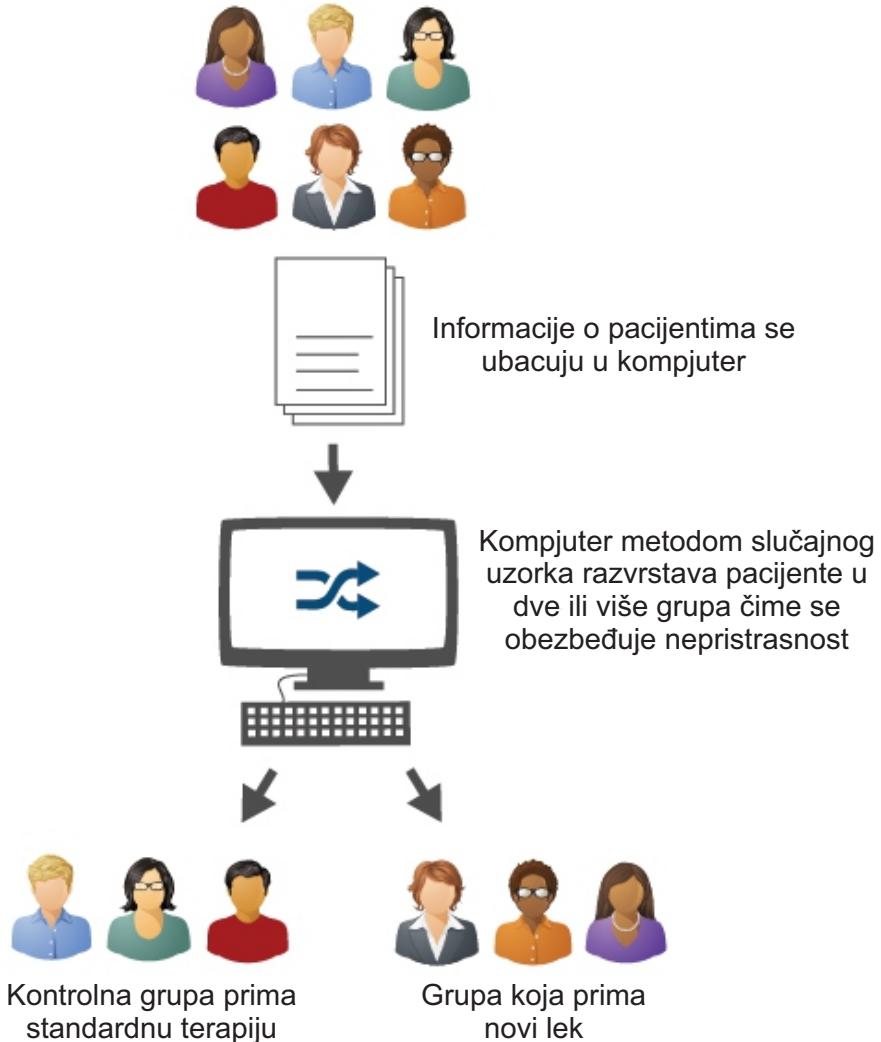
Ukoliko je pacijentu ponuđeno da učestvuje u fazi II ili III kliničke studije, vrlo je verovatno da se susreo sa terminima placebo, dvostruko slepa studija i randomizacija. U nastavku ćemo dati kraće objašnjenje ovih pojmova.

**Placebo** je supstanca koja nema terapijski efekat. Placebo izgleda isto kao i ispitivani lek ali ne sadrži aktivnu supstancu. Koristi se sa ciljem dobijanja što tačnijih podataka o efikasnosti ispitivanog leka, upoređujući kontrolnu grupu ispitanih koji primaju placebo sa grupom koja prima lek.

Ukoliko je studija dizajnjirana tako da ni lekar ni pacijent ne znaju šta pacijent prima, ona se naziva **dvostruko slepa studija**. Cilj ovih studija je da se izbegne pristrasnost (bias).

**Randomizacija** je razvrstavanje pacijenata u grupe metodom slučajnog izbora, engleski *random*.

## Proces randomizacije



## **Sprovodenje kliničkih ispitivanja**

Klinička ispitivanja su najorganizovaniji deo kliničke prakse i regulisani su Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima.

Najpre, kada lekari dobiju ponudu da sprovedu kliničko ispitivanje oni razmatraju da li je to ispitivanje u interesu prvo pacijenata a onda i ostalih činilaca zdravstvenog sistema.

Ukoliko je ispitivanje prihvaćeno od strane lekara, sva dokumentacija se šalje **etičkom odboru**. Etički odbor je telo koje se sastoji od stručnjaka i laika, koji pregledom dokumentacije odlučuju hoće li studija biti prihvaćena ili ne.

Ukoliko Etički odbor prihvati ispitivanje, dokumentacija ide **Agenciji za lekove i medicinska sredstva**, koja daje konačnu dozvolu.

Uslovi koji moraju biti ispunjeni su jako strogi, te klinička ispitivanja mogu sprovoditi jedino lekari koji su posebno edukovani za to, što se naziva **dobra klinička praksa**.

Od početka do kraja kliničkog ispitivanja vrši se stalni nadzor od strane raznih komisija i inspektora.

## ***Učešće u kliničkom ispitivanju***

Ukoliko pacijent želi da učestvuje u kliničkom ispitivanju edukovano medicinsko osoblje mora da objasni sve aspekte kliničkog ispitivanja, svrhu i cilj ispitivanja i da da relevantne informacije o leku koji se ispituje. Pacijent mora biti informisan i o drugim mogućnostima lečenja, rizicima i prednostima za zdravlje kao pravima koja ima u toku i nakon studije.

Učestvovanje je dobrovoljno i pacijent nikako ne sme da bude nateran da uzme učešće u studiji. Ako se pacijent odluči da učestvuje u istraživanju on potpisuje dokument koji se zove ***informisani pristanak***.

Važno je da pacijenti pre potpisivanja dokumenta dobiju odgovore na sva pitanja i budu u potpunosti upoznati o svemu u vezi sa ispitivanjem. Važno je i da pre donošenja odluke, imaju dovoljno vremena da se posavetuju sa porodicom, prijateljima kao i da čuju i drugo stručno mišljenje.



### **Pitanja pacijenata**

**Kako se sprovodi kliničko ispitivanje?**

**Šta je osnovni cilj ispitivanja?**

**Zašto sam baš ja pozvan da uzmem učešće u istraživanju?**

**Šta mogu da očekujem, koji su rizici a koje prednosti?**

**Koliko dugo će istraživanje trajati?**

**Mogu li se povući iz studije u bilo kom trenutku?** Odgovor uvek mora biti DA.

**Šta će se desiti ukoliko napustim istraživanje ranije?**

**Da li ću sam/sama snositi troškove prevoza do centra i nazad?**

**Da li ću morati da vodim dnevnik i popunjavam upitnike?**

**Hoću li dobiti rezultate studije?**

**Ukoliko se studija prekine pre završetka, hoću li nastaviti da primam terapiju?**

**Postoji li mogućnost da učestvujem u ispitivanju koje se izvodi u drugoj državi i na koji način?**

## **Korisni saveti**

### **Korisni saveti**

U Srbiji se sprovodi preko 100 kliničkih studija svake godine. Koja se istraživanja sprovode u Srbiji, u kojim bolnicama i za koje bolesti možete saznati na sledećim linkovima:

<http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-odobrenih-klinickih-ispitivanja/>

<https://clinicaltrials.gov/>

Broj kliničkih istraživanja koja se sprovode u Srbiji bi trebao biti znatno veći, jer ne retko, to je jedina šansa za pacijente da dobiju najnoviju i vrlo skupu terapiju koja u Srbiji nije registrovana. Ukoliko pacijent sazna da se studija sa lekom koji mu odgovara sprovodi u nekoj od evropskih zemalja, može biti uključen u tu studiju.

*“Da bi pacijent mogao da se uključi u kliničku studiju van Srbije, potrebno je da država u kojoj postoji studija dozvoljava lečenje stranih pacijenata (na primer u Francuskoj se pacijenti koji su van evropske unije ne mogu nikako lečiti, kako su nam oni rekli čak ni ako plate, Holandija i Danska primaju samo njihove osiguranike). Potrebno je da sama bolnica/klinika prihvata strance, ali ako je prvi uslov ispunjen uglavnom je ispunjen i drugi. Pacijenti iz Srbije najčešće mogu uzeti učešće u studijama koje se izvode u Nemačkoj i Belgiji.*

*Farmaceutske kompanije, kao glavni spozori kliničkih studija, ne mogu da se mešaju u samu studiju, tako da od njih može dobiti jedino informacije gde sve postoje njihove studije za određenu bolest.*

*Treba doći do glavnih istraživača, odnosno lekara koji vode istraživanje, jer oni primaju pacijente i odlučuju da li će ih uključiti u kliničku studiju. Nekada to ne bude jedna osoba a može biti i konzilijum lekara. Izkustvo pokazuje da lekari uglavnom primaju pacijente koji ispunjavaju tražene uslove dokle god ima mesta u studiji. Dakle, treba pronaći doktora koji vodi kliničku studiju, kontaktirati ga mejlom, a on će objasniti pacijentu dalje korake koje treba preduzeti. Sve kliničke studije se mogu naći na gore navedenim sajtovima, gde se vrlo često može naći i mejl doktora koji vodi studiju.*

*Treba imati na umu i to, da svi toškovi, koji se odnose na transport, smeštaj i neophodne analize i testove, čije rezultate treba dostaviti lekaru, padaju na teret samog pacijente. Zbog formalne komunikacije potrebno je znanje nekog od stranih jezika koji su danas najčešće u upotrebi.”*

**Stefan Kostić  
član UPOOM-a**

## **Beleške**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Ova brošura predstavlja rezultat dugogodišnjeg rada i napora Udruženja pacijenata, hematologa i sestara kliničkih centara u Beogradu, Nišu, Novom Sadu i Kragujevcu. Želimo da vam predstavimo novu formu brošure koja će pomoći pacijentima i njihovim porodicama da lakše prebrode period koji ih očekuje.

Želimo da se zahvalimo svima koji su uzeli učešće u stvaranju ove brošure zbog iskazane vizije, kreativnosti, hrabrosti i neiscrpne energije da svet učine boljim i zdravijim mestom za život.

Naročitu zahvalnost dugujemo članovima Udruženja pacijenata obolelih od melanoma - UPOOM.

**Niste sami, pridružite nam se!**

Za više informacija posetite stranicu [www.lipa.org.rs](http://www.lipa.org.rs)

---

Za više informacija pozovite:



Bulevar Nemanjića 9, 18000 Niš, Srbija  
Tel: +381 60 0 22 23 17, E-mail: [majaklipa@gmail.com](mailto:majaklipa@gmail.com)  
[www.lipa.org.rs](http://www.lipa.org.rs)

Štampanje ove brošure je podržano od strane kompanije

