



# ***ISTORIJSKI PREGLED I JAVNOST KLINIČKIH ISPITIVANJA***

***Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju  
Medicinski fakultet Banja Luka***

Prof. dr Lana Nežić  
[lane.nezic@med.unibl.org](mailto:lane.nezic@med.unibl.org)

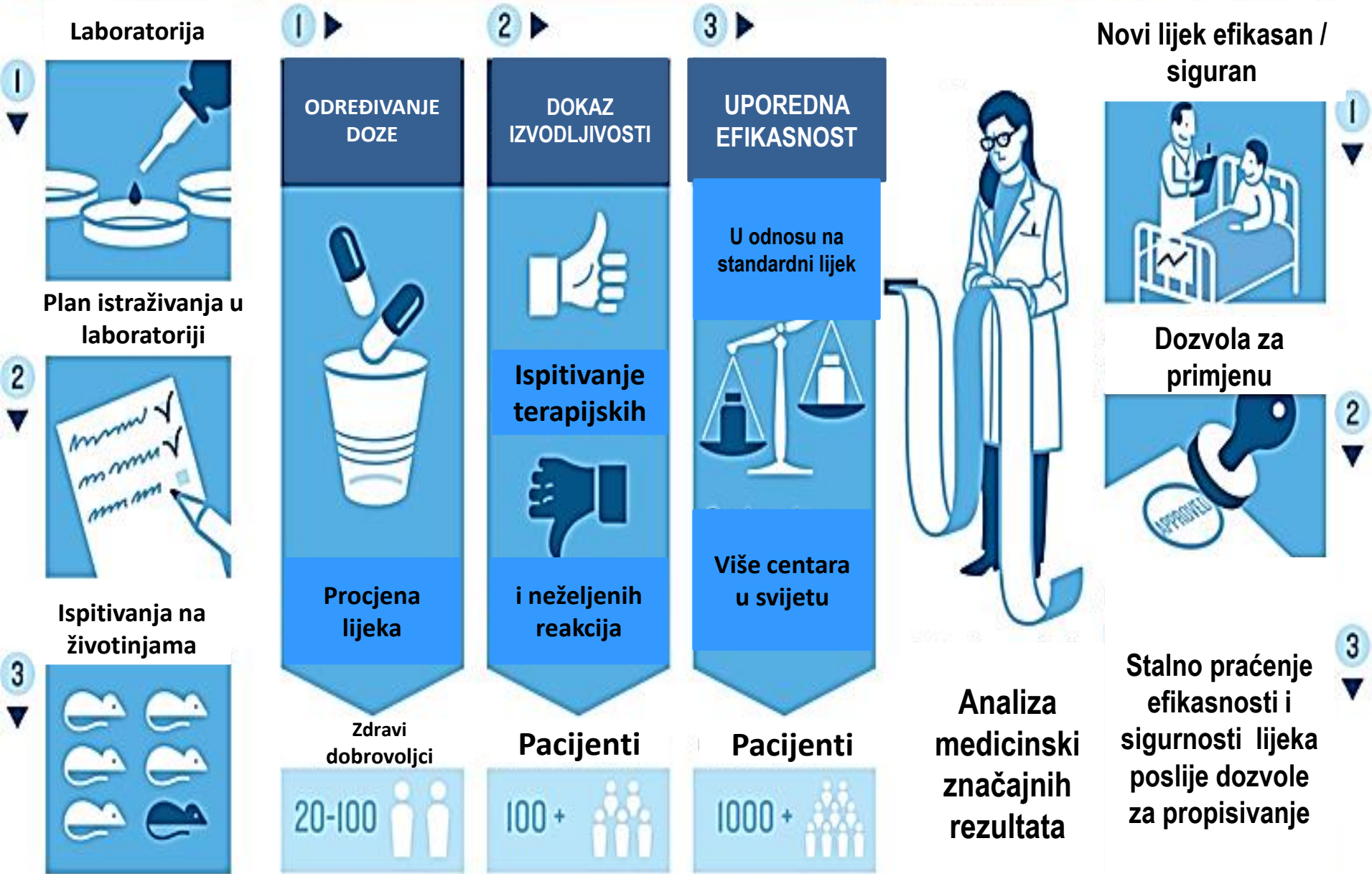
# Kliničko ispitivanje



*Bilo koje ispitivanje na ljudima (ispitanicima) čiji je cilj da otkrije ili potvrdi kliničke, farmakološke i/ili druge farmakodinamske efekte i/ili da se utvrde neželjene reakcije na ispitivani lijek, i/ili da se ispita resorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje ispitivanog lijeka, da bi se utvrdila njihova efikasnost i podnošljivost.*

**Konačni cilj ispitivanja novog lijeka  
DOBROBIT, SIGURNOST i DOSTOJANSTVO pacijenata**







# Zašto su neophodna klinička ispitivanja?

Osnovni razlozi mogu se sažeti u tri grupe:

- Različito djelovanje lijeka na životinjama i kod čovjeka  
FARMAKODINAMSKE RAZLIKE
- Različita „sudbina lijeka“ u organizmu životinja i čovjeka  
FARMAKOKINETIČKE RAZLIKE
- Bolesti čovjeka se često ne mogu izazvati kao model na životinjama.

# Zašto su neophodna klinička ispitivanja?

- Da li je novi lijek bolji /sigurniji od postojećg lijeka?
- Da li je kombinacija lijekova bolja nego jedan lijek?
- Da li je farmakoterapija efikasnija od dijete?
- Da li je farmakoterapija efikasnija od hirurške ili fizikalne metode?
- **Unazad 40 g. klinička ispitivanja – naučni eksperiment!**

# Izazovi u razvoju novog lijeka

- **SPRIJEČITI RAZVOJ LIJEKA**
  - sa neprihvatljivom sigurnosti lijeka
  - malom terapijska efikasnost
  - koji je bez prednosti (superiornosti) u odnosu na standardu terapiju
- **PROCIJENITI**
  - Efikasnost i sigurnost što prije
  - Smanjiti rizik razvijanja do kasne faze
  - Finansijski aspekt razvoja lijeka



⇒ MOTO: *pick the winners, identify the losers early!!*

# Nove tehnologije u razvoju lijekova

- Farmakogenetika – GEN ↔ LIJEK
- Biotehnologija – BIOLOŠKI (CILJANI) LIJEKOVI
- Modeliranje i smimulacija kliničkih studija



# Razlozi neuspjeha kliničkih studija

- Pogrešna ciljno mjesto / molekula za novi lijek
- *in vitro/in vivo* farmakološki model nije bio prediktivan za efikasnost kod ljudi!
- Loša FK i FK/FD odnos
- Neočekivani ozbiljne neželjene reakcije
- Neprihvatljiv oblik za primjenu kod ljudi
- Neadekvatno doziranje
- Loše odabrani ishodi ispitivanja

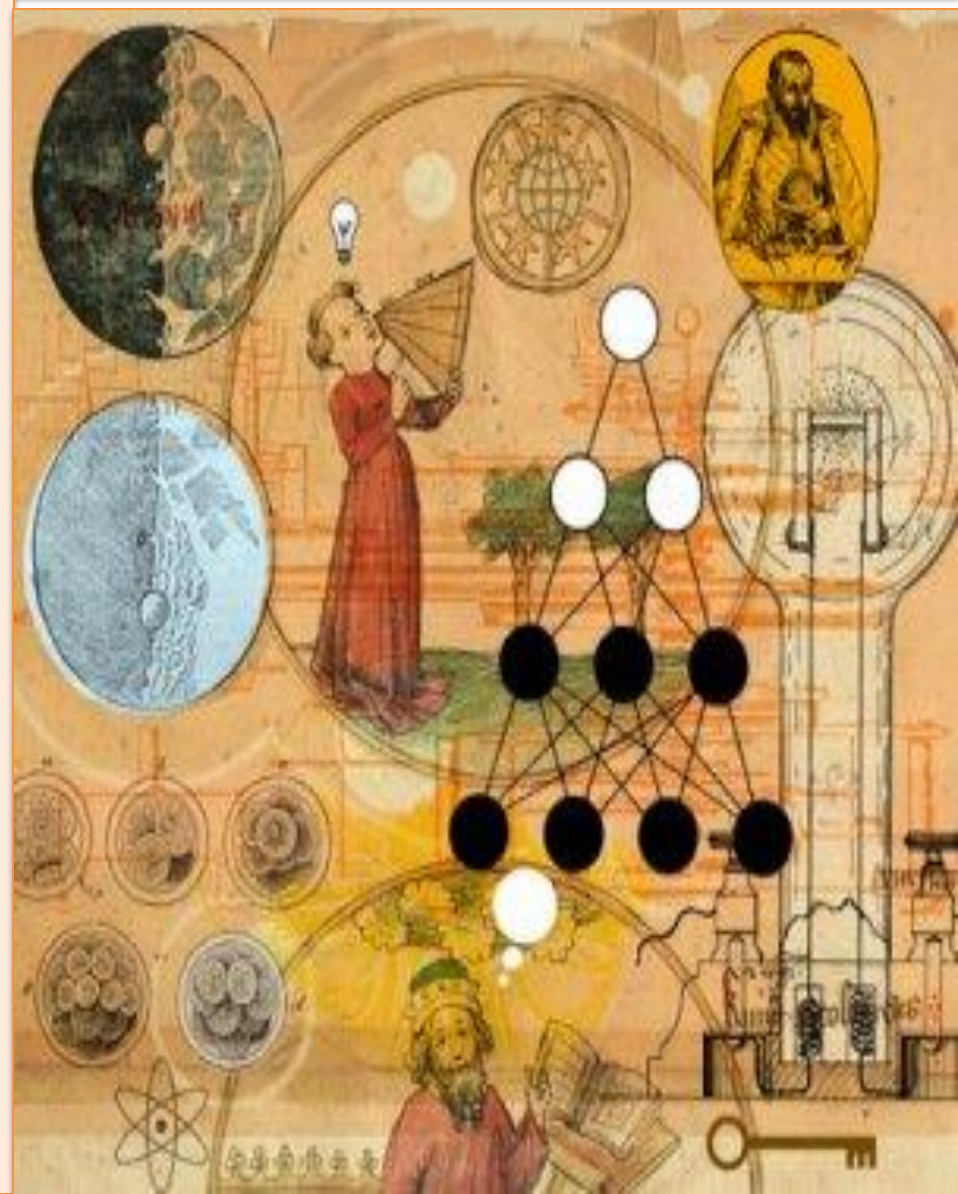
LOST

# *Istorijski razvoj kliničkih ispitivanja*

**“Katastrofe u ispitivanju lijekova”  
19. vijek -danas**



**Propisi za zaštitu ljudi u  
ispitivanjima**



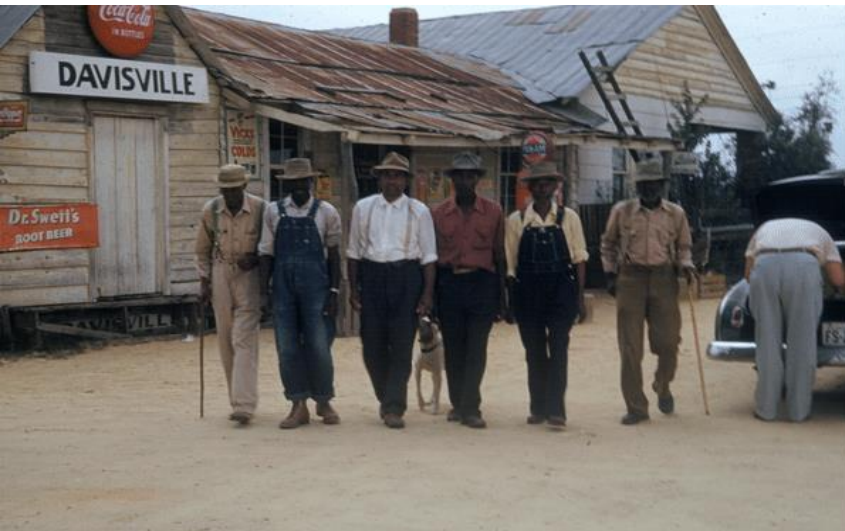
**„prvo kliničko ispitivanje“ - 1747. Citrusno voće u skorbutu**





Godina	Naziv	Posljedice
1901	<i>Lessons from a Horse named Jim</i>	Smrt 13 djece od tetanusa nakon kontamirane vakcine protiv difterije. Konj (Jim), koji je služio za proizvodnju antitoksina, imao tetanus.
1906	Boje i konzervansi u hrani	Toksičnost boja i konzervansa u hrani. Kompanije netačno označavale sastojke lijeka
1932-72	<i>The Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male</i>	Siromašni crnci oboljeli od sifilisa su više od 30 godina bili uskraceni za penicilin.
1937	<i>Sulfamilamide Elixire Disaster</i>	Sulfanilamid pilule su rastvarane dietilen-glikolom (antifrizom). 107 osoba je umrlo usljed trovanja.
1940-45	Ekseprimenti na ljudima u nacističkim logorima II Svjetskom ratu	Eksperimenti na zatvorenicima (bez pristanka i koristi za osobu): sterilizacija, eutanazija, bakterije, lijekovi.
1946-56	Radioaktivno Fe i Ca u mlijeku	Mentalno oboljelim dječacima je davano mlijeko sa radioaktivnim Fe i Ca, u svrhu ispitivanja absorpcije (istraživači Harvarda)
1960.	Ispitivanje biološkog oružja	Stanovnicima regije Amazona (Venecuela) inokulisani virusi, radi ispitivanja bioterorizma.
1963-66	Gama Ig u hepatitisu A	Djeci oboljelim od hepatitisa A, bez pristanka davan Gama Ig.

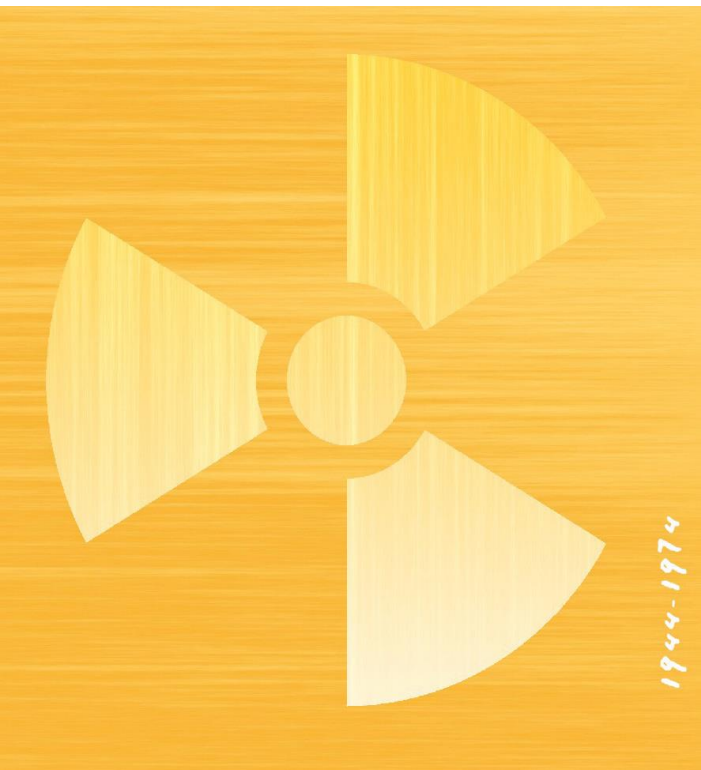
# Ispitivanje razvoja sifilisa na siromašnim crnaca u Alabami bez primjene antibiotika



1937-1972



# Ispitivanja radioaktivnog zračenja u osjetljivim populacijama 1944-1974.

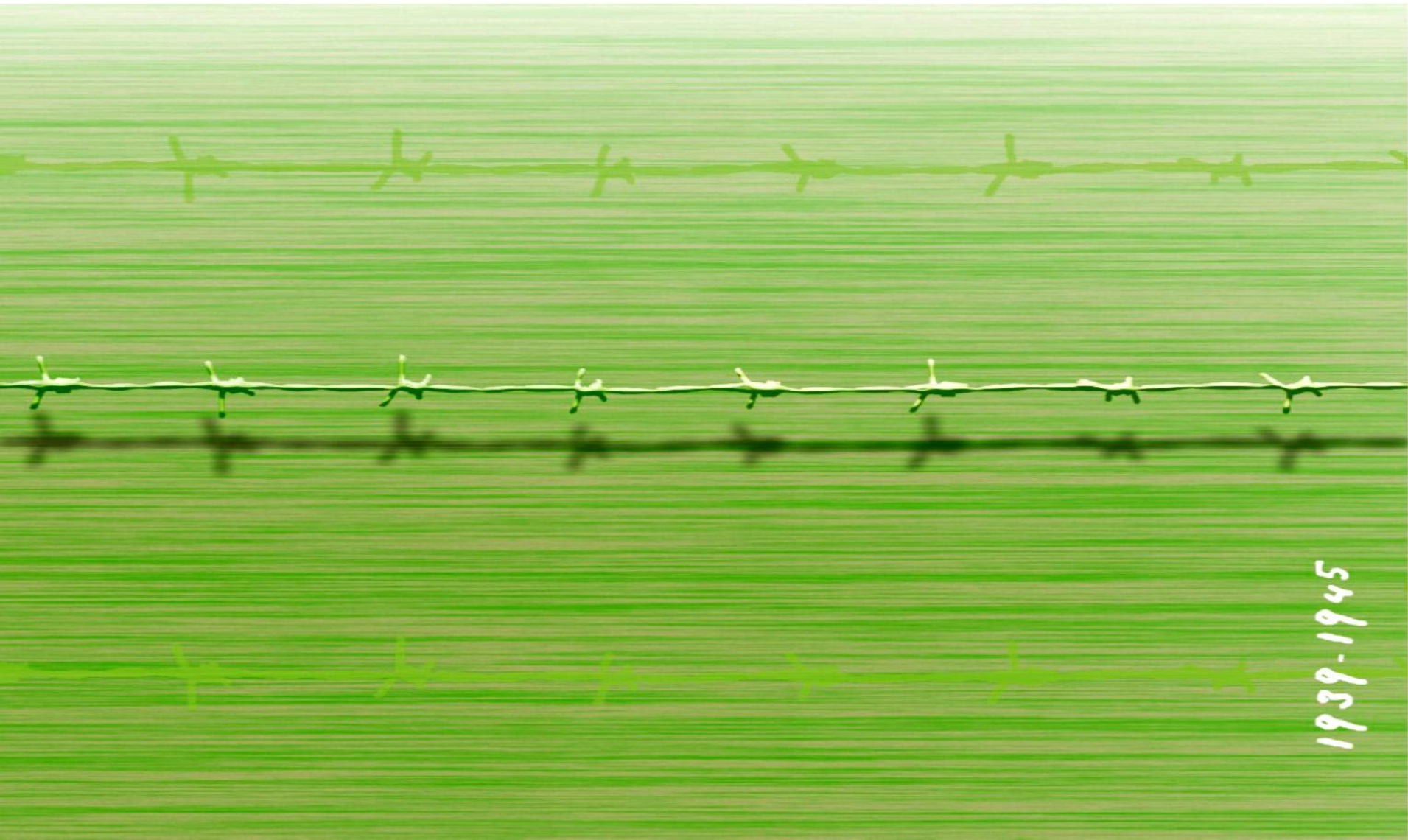


- SAD Vlada finansirala istraživanja u toku Hladnog rata
- 4000 eksperimenata – zatvorenici, trudnice, invalidi, siromašni
- Djeca sa cerebralnom paralizom
- Uticaj radioaktivnog zračenja na ljudsko tijelo



**1939.-1945.**

**Eksperimenti na ljudima u nacističkim logorima**



# Nirnberški proces (suđenje) nacistima

- 1946-47. na suđenje 23 „doktora“
- Optuženi za provođenje eksperimenata na ljudima bez njihovog pristanka.
- **Glavni apsurd**-tokom procesa je utvrđeno nepostojanje bilo kakvog zakona koji se ticao etike medicinskog istraživanja na ljudima u SAD i Evropi.



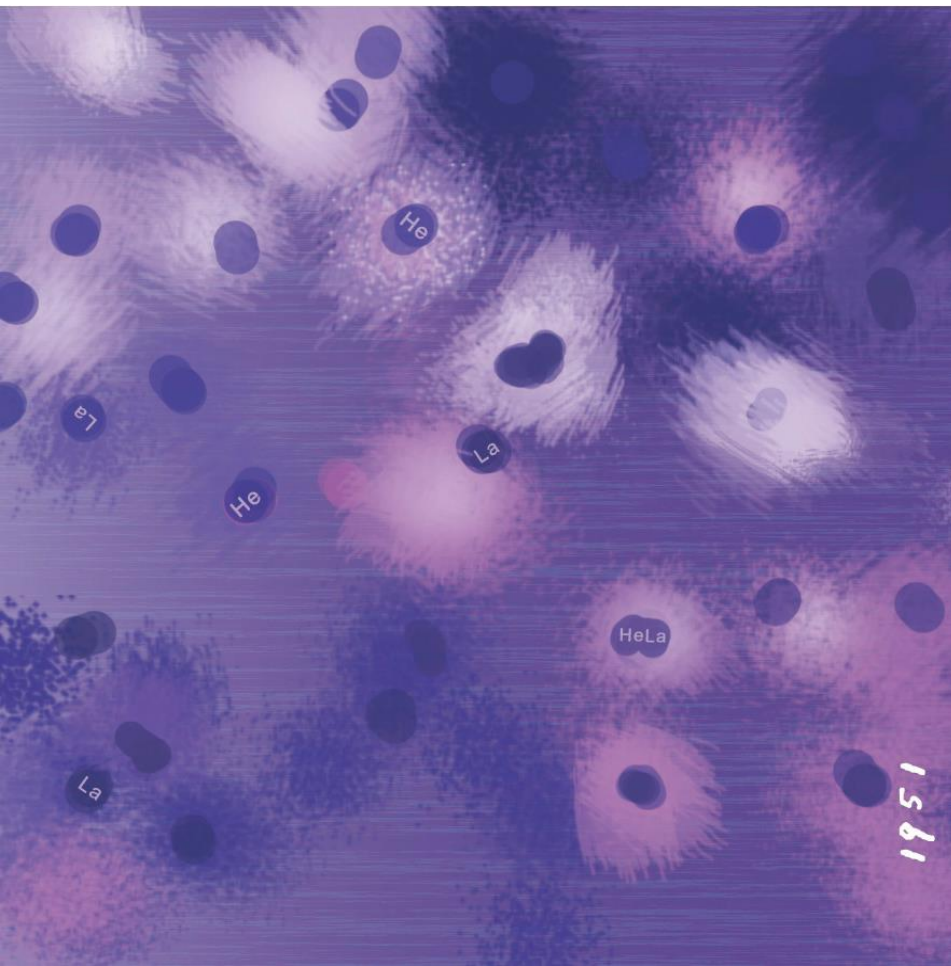
Godina	Naziv	Posljedice
<b>1957-62</b>	<b><i>Thalidomide catastrophe</i></b>	10 000 beba sa kongenitalnom anomalijom-fokomelija. Izazvano talidomidom (sedativ i antiemetik za trudnice).
<b>1963</b>	<b><i>The Jewish Chronic Disease Hospital Study</i></b>	Senilim pacijetnima ubrizgavane kulture ćelija karcinoma jetre. Bez znanja pacijenta, ljekara i rukovodstva bolnice.
<b>1996</b>	<b>Studija sa Trovafloxacinom kod djece sa meningitisom u Nigeriji</b>	200 djece, oboljele od meningitisa, podvrgnuto testiranju sa trovafloksacinom, bez pristanka i znanja roditelja. 5 umrlih i brojni sa invaliditetom
<b>1999</b>	<b><i>Jessie Gelsinger, Gene Therapy Death</i></b>	Volonter, klinički zdrav sa nemanifestnim genetskim poremećajem. Smrt od akutne insuficijencije jetre.
<b>1999</b>	<b>Duke University IRB Scandal</b>	Centar suspendovan od strane FDA radi neadekvatng monitoringa zdravih ispitanika
<b>2001</b>	<b>Prekid studija u Johns Hopkins University Hopsital</b>	Propusti u zaštiti ispitanika i komunikaciji sa regulatronim tijelima.
<b>2005</b>	<b><i>Fake Stem cells research</i></b>	Hwang Woo Suk-lažirao istraživanje matičnh ćelija iz kliniranih ljudskih embriona.



# Zloupotreba ispitivanja u naučnim ustanovama

Henrijeta Lacks –

HeLa ćelije u istraživanjima

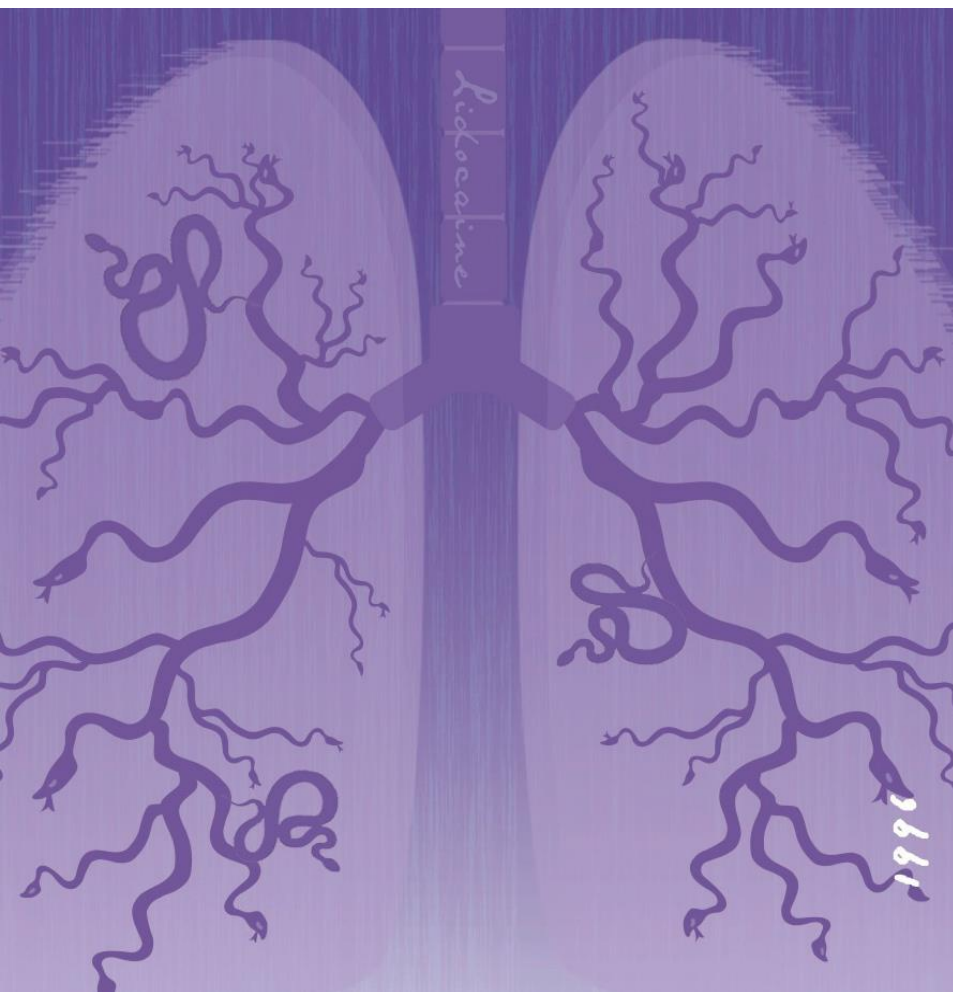


Halucinogeni na zatvorenima



# Nepoštovanje pravila u kliničkim ispitivanjima

Smrt usljed predoziranja lijekom u toku bronhoskopije, 1996.



Slučaj Jesse Gelsinger, 1999  
Genska terapija sa letalnim ishodom.



# ***Lijekovi koji su povučeni nakon 2000. godine***

Godina	Lijek	Razlog
2000.	Astemizol	Long -QT interval
2000.	Troglitazon	Hepatotoksičnost
2000.	Cisaprid	Long-QT interval
2001.	Cerivastatin	Rabdomioliza
2001	Trovaflokasacin	Akutna insf. jetre
2001	Rapakurinijum	Bronhospazam
2004	Rofekoksib	Infarkt miokarda

Godina	Lijek	Razlog
2005.	Hidromorfon	Rizik predoziranja
2005.	Tioridazin	Kardiotoksičnost
2006.	Ximelagatran	Hepatotoksičnost
2007.	Pergolid	Oštećenje srčanih zalisaka
2007	Aprotinin	Srčana smrt
2007	Insulin inhal.	Bezbjednost nesigurna. Skup!
2009	Efalizumab	Multifokalna leukoencefalopatija
2010	Sibutranin	Kardiotoksičnost
2010	Rosiglitazon	Infarkt miokarda



# Potencijalni uzroci ozbiljnih neželjenih reakcija odobrenih lijekova



- Studije provođene neadekvatno!
- Neetičko publikovanje netačnih rezultata!
- NE-publikovanje negativnih rezultata!
- Odobravanje prometa lijeka bez potpunih informacija o sigurnosti!
- Pritisak farmaceutske industrije na ljekare i agresivan marketing
- Manipulacije sa agencijama za registraciju lijekova
- Lični interesi!

# Javnost kliničkih ispitivanja

- Kliničke studije se odvijale u tajnosti-ne tako davno!  
Ozbiljne neželjene reakcije nisu publikovana!
- Velike afere sa *blockbuster* lijekovima u SAD:  
*rofekoksib, telitromicin i rosiglitazon!*
- Veliki broj zdravih ispitanika i pacijenata doživio ozbiljne neželjene reakcije!

# Javnost kliničkih ispitivanja

- Brojni protesti u SAD nakon otkirvanja neetičnosti u kliničkim ispitivanjima!
- Zakon (od 2000.) obavezuju sva regulatorna tijela (agencije za lijekove, npr. ***Food and Drug Administration u SAD***), da
  - *Sva klinička ispitivanja se moraju prijaviti na početku*
  - *Biti dostupne u javnosti do kraja ispitivanja*
  - *Provoditi postmarketinške studije o sigurnosti lijeka*
  - *Mijenjati uputva za upotrebu lijeka prema novim saznanjima*
  - *Kontrolisati kvalitet TV reklama za lijekove*
  - *Objavljivati i negativna mišljenja i rezultate studija*

# Kako je krenulo sa uspostavljanjem reda?

- 1931. *U.S Food and Drug Administration (FDA)*
- 1938. *FDA Act – sigurnost lijeka prije primjene*
- *Zaštita zdravlja stanovništva obezbjeđivanjem sigurnih i efikasnih lijekova, bioloških lijekova, medicinskih uređaja, hrane i kozmetičkih sredstava , kao i proizvodnju, reklamiranje i distribuciju duvanskih proizvoda.*
- *Nirnbeški proces i nastanak Nirnberškog kodeksa.*



[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

# Nirnbërški kodeks



- Dobrovoljni pristanak je apsolutno bitan.
- Rezultati moraju biti od koristi za čovječanstvo i da se mogu dobiti samo ispitivanjem na ljudima.
- Ispitivanja moraju biti zasnovana na animalnim eksperimentima i poznavanju prirodnog toka bolesti.
- Ispitivanja ne smiju izazvati nepotrebno fizičku i psihičku patnju.
- Ispitivanje se ne smije provoditi ako se predviđa povreda ili smrt.
- Rizik ispitivanja mora biti manji od značaja problema.
- Ispitanik mora biti zaštićen od povrede ili narušavanja zdravlja.
- Ispitivanja moraju provoditi samo kvalifikovane osobe.
- Ispitanik ima pravo da prekine učešće u bilo koje vrijeme.
- Istraživač je dužan da prestane sa ispitivanjem u slučaju povrede

*Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 2, pp. 181-182.. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949.*

# Istorija uvođenja propisa

- Krajem 70-tih. FDA uvodi kontrolu kliničkog ispitivanja
- 1962. Kefauver Harris Amendment
- 1964. Helsinška deklaracija
- 1979. Belmont report
- 1981. 21. Code of Federal Regulation (CFR)  
Američki federalni registar propisa za kliničkih studija
- 1983. Orphan drugs Act
- 1996. Good Clinical Practice



# Belmont izvještaj

- 1979. Nacionalna komisija za zaštitu učesnika istraživanja u SAD
- 3 osnovna etička principa u kliničkim ispitivanjima :

## ***Poštovanje svake osobe!***

Poštovanje odluke svake osobe i zaštita osoba za ograničenim fizičkim/psihičim sposobnostima!

## ***Dobrobit – Bez nanošenja štete!***

Maksimalna korist i dobrobit ispitanika, minimalan rizik!

## ***Pravednost!***

Kriterijumi za uključivanje/isključivanje ispitanika!

Socijalna, individualna pravednost! Zastupljanost polova, naroda.

# Helsinška deklaracija



## SVJETSKA MEDICINSKA ASOCIJACIJA (*World Medical Association*)

1964. 18. Generalna skupštini u Helsinkiju

„Etički principi medicinskih istraživanja  
sa učešćem ljudi“

- Poštovanje principa Ženevske deklaracije (1948.) i Međunarodnog kodeksa medicinske etike (London 1949.) i Nirberškog kodeksa.

# Helsinška deklaracija



- Za klinička ispitivanja ljekar mora dobiti saglasnost pacijenta.
  - Rizik i koristi moraju biti procenjeni prije početka studije
- Važnost : Protokola ispitivanja i nezavisnog etičkog odbora.*
- Svaki postupak koji bi mogao da oslabi fizičku ili psihičku otpornost osobe, smije se primijeniti ako je u njegovom interesu;
  - 
  - Kliničko ispitivanje se zasniva na naučno utvrđenim činjenicama;
  - Kliničko istraživanje smiju da izvode samo medicinski i naučno kvalifikovana lica.
  - Prikazivanje pozitivnih i negativnih rezultata studije, razotkrivanje finansiranja i sukoba interesa.

# Helsinška deklaracija



- **6 revizija**

- **Revizije 1975. Tokio**

Istaknut značaj formiranja nezavisnih etičkih komisija za procjenu studije i naročito informisanog pristanka!

- **1983. Venecija**

Informisani pristanak za maloljetna lica.

- **1989. Hong Kong**

Funkcija i struktura nezavisnih etičkih komisija za klinička ispitivanja

# Helsinška deklaracija



- **1996. Južna Afrika**

Korištenje placeba u studijama za stanja gdje ne postoji efikasan dijagnostički ili terapijski tretman.

- **2000. Edinburg, UK**

Upotreba placeba, ispitivanja na osobama sa smanjenom mentalnom sposobnošću, ispitivanja u nerazvijenim zemljama!

- **2008. Helsinki, Kairo, Sao Paolo**

Vulnerabilni ispitanici, briga o isptanicima nakon završetka studije, placebo, obavezno publikovanje rezultat.

# Druge smjernice i regulatorni zahtjevi

## 1. Dobra Klinička Praksa , 1996 (Good Clinical Practice)

Osnovni DOKUMENT danas, KOJI SADRŽI

- Smjernice za opravdanost ispitivanja na ljudima
- Zaštita zdravlja, osiguranje i privatnost ispitanika
- Obaveze istraživača i sponzora istraživača
- Kontrola ispitivanja



## 2. Zakoni i regulativa države



# Javnost kliničkih ispitivanja danas – javni registri

## Primjer: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (SAD)

CRT\_Timeline\_download.pdf x CT Search of: trastuzumab - List x +

https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=trastuzumab&Search=Search

Претражу

**ClinicalTrials.gov**

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:  Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Try our beta test site](#)

**IMPORTANT:** Listing of a study on this site does not reflect endorsement by the National Institutes of Health. Talk with a trusted healthcare professional before volunteering for a study. [Read more...](#)

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

Home > Find Studies > Search Results Text Size ▾

**823 studies found for:** trastuzumab

[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

[List](#) [By Topic](#) [On Map](#) [Search Details](#)

+ [Show Display Options](#) [Download](#) [Subscribe to RSS](#)


☐ Only show open studies


Rank	Status	Study
1	Active, not recruiting	<a href="#">Intrathecal Trastuzumab for Leptomeningeal Metastases in HER2+ Breast Cancer</a> Condition: Breast Cancer Intervention: Radiation: Trastuzumab
2	Completed	<a href="#">89Zr-trastuzumab PET for Imaging the Effect of HSP90 Inhibition</a> Condition: Breast Cancer Intervention: Other: Imaging with 89Zr-trastuzumab PET

# Obaveza je prijave kliničkih ispitivanja u javne registre, prije početka studije. Primjer: evropski registar je [www.eudract.ema.europa.eu](http://www.eudract.ema.europa.eu)

CRT\_Timeline\_download.pdf x EudraCT Public Protocol Document x +

← ⓘ https://eudract.ema.europa.eu/protocol.html ↻ 🔍 Претражи ☆ 📁 📄 ⬇ 🏠 ☰

 **EudraCT**

Help Hosted on behalf of the European Commission 

Home  
What's new  
FAQs  
▶ General  
▶ Protocol  
▶ Results  
Login to EudraCT  
EudraPharm EU CTR  
Protocol documentation  
Results documentation  
Technical documentation  
Training  
Multi-media tutorials - NEW  
Statistics  
NCA contacts  
Links  
Contact Us

## Protocol related documentation

### User guides (English)

- Trial protocols Modalities and timing of posting
- EudraCT v8.1 guidance - Provides users with information regarding form logic changes implemented in v8.1.
- [Replacement tool tips for IE6 users \(v8.0\)](#) - Due to IE6 incompatibility with the tool tip help in v8, the tool tips are available in downloadable form.

### EudraCT general information

[Click to view the tooltips for v8 in a single printable PDF file](#)

- EudraCT Clinical Trial Application Pick lists and Coded Values
- EudraCT protocol related data dictionary
- New fields in EudraCT v8.0 - Intended to assist users with detail of both new fields and amendments to the designation of existing fields.

### EudraCT validation rules

- EudraCT Validation Rules for EEA (v8.2) - Tabular format (Last updated 31st May 2012)
- EudraCT Validation Rules for EEA in Schematron (v8.2) - xml format (Last updated 31st May 2012)
- EudraCT Validation Rules for Third Countries (v8.2) - Tabular format (Last updated 31st May 2012)
- EudraCT Validation Rules for Third Countries in Schematron (v8.2) - xml format (Last updated 31st May 2012)

### EudraCT schemas

- EudraCT Clinical Trial Application Form - EEA
- EudraCT Third country file
- EudraCT v8.1 XML Schemas

### Gateway Schemas

- Gateway Technical Specification
- EudraCT Gateway Acknowledge Message

[https://eudract.ema.europa.eu/docs/userGuides/EudraCT\\_V8\\_Tool\\_Tips\\_ie6.pdf#zoom=100,0,0](https://eudract.ema.europa.eu/docs/userGuides/EudraCT_V8_Tool_Tips_ie6.pdf#zoom=100,0,0)

0:34

# Obaveza je i objavljivanje rezultata kliničkih ispitivanja

## Primjer: registar Svjetske Zdravstvene Organizacije

CRT\_Timeline\_download.pdf x EudraCT Public website - Home p x WHO | About the WHO ICTRP x +

www.who.int/ictrp/about/en/

Sign up for WHO updates

عربي 中文 English Français Русский Español

World Health Organization

Health topics Data Media centre Publications Countries Programmes Governance About WHO

### International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

[International Clinical Trials Registry Platform](#)[About](#)[Registry Network](#)[Search portal](#)[Unambiguous trial identification](#)[Reporting of findings](#)[News and events](#)[Publications](#)[Clinical trials in children](#)

#### About the WHO ICTRP

Following the Ministerial Summit on Health Research that took place in Mexico City, Mexico, in November 2004, participants called for the WHO to facilitate the establishment of: *"a network of international clinical trials registers to ensure a single point of access and the unambiguous identification of trials"*.

This was further expanded on during the 58th World Health Assembly in Resolution WHA58.34 that called on the global scientific community, international partners, the private sector, civil society, and other relevant stakeholders to: *"establish a voluntary platform to link clinical trials registers in order to ensure a single point of access and the unambiguous identification of trials with a view to enhancing access to information by patients, families, patient groups and others"*.

#### Aims of the WHO ICTRP

The main aim of the WHO ICTRP is to facilitate the prospective registration of the WHO Trial Registration Data Set on all clinical trials, and the public accessibility of that information.

ICTRP Advisory Structure  
WHO ICTRP Team

#### Registry Network

Search for Trials

#### Useful Resources

# Klinička ispitivanja danas



- Internacionalne
- Veliki udio razvoja lijekova - Kina i Indija
- Japan i Taiwan – “bridging studies” i učešće u svim studijama
- Zemlje u razvoju imaju “*treatment naive*” ispitanike
- Različitost populacije ispitanika i rezultata - farmakogenetika
- Etička i kulturološka osjetljivost npr. Arapske zelje i odnos prema ženama, djeca u siromašnim regionima.
- Kliničke studije u nerazvijenim zemljama – kršenje etičnosti npr sa HIV, malaria, TBC, Polio infekcije (afričke zemlje)
- Pogledati film - ***The Constant Gardener (Ralph Fiennes)***

# Multicentrična ispitivanja: u više centara u svijetu i po istom planu

