

# Анализа развоја регулаторно-етичког оквира за клиничка испитивања

Андријана Милошевић Георгиев<sup>1</sup>, Душанка Крајновић<sup>1</sup>, Срђан Миловановић<sup>2,3</sup>,  
Светлана Игњатовић<sup>1,4</sup>, Душан Ђурић<sup>5,6</sup>, Валентина Маринковић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Клиника за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>4</sup>Центар за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>5</sup>Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

<sup>6</sup>Институт за рехабилитацију, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Свако клиничко испитивање, поред научних, мора да задовољи и етичке критеријуме. Основни етички принципи у клиничким испитивањима су: нешкодљивост, добротинство, поштовање аутономије и принцип праведности.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се анализирају клинички случајеви чији су исходи довели до промена у регулаторно-етичком оквиру у вези с клиничким испитивањима и исходи клиничких испитивања која су утицала на увођење етичких принципа.

**Методе рада** Истраживање је било дескриптивно, а примењене су метода документационе анализе и деск-анализа секундарних података.

**Резултати** Анализом случајева из секундарних извора, те клиничких и етичких исхода, може се приметити да су кодексима, декларацијама и правилима претходили догађаји који су узроковали њихово доношење. Морална брига и свест јавности о етичким проблемима покренуле су развој бројних смерница, кодекса и декларација и њихово уврштавање у законска акта.

**Закључак** Уколико се регулатива свих фаза клиничких испитивања заснива на етичким поставкама, контрола и исход су базирани на хуманим основама и права су мера добробити друштва и појединца.

**Кључне речи:** клиничка испитивања; регулатива; етички принципи; етички нормативи

## УВОД

Експеримент на човеку стар је колико и историја медицине. Има писаних докумената који говоре о томе да су у старом веку такви огледи вршени на осуђеницима и робовима. У каснијој историји људског друштва, са изласком људског рода из мрака и варварства, све је мање таквих примера бестијалног односа према човеку, све до распламсавања Хитлерове инвазије у Другом светском рату [1]. Клод Бернар (*Claude Bernard*) је 1865. године формулисао пет принципа за истраживачки рад у хуманој медицини који и данас важе: 1) експеримент на људским бићима допуштен је једино ако се на други начин не могу прибавити одговарајући подаци; 2) експеримент се мора вршити према стриктним методолошким упутствима; 3) експеримент се мора изводити уз сагласност испитаника; 4) ако експеримент наноси штету испитанику, мора да се прекине; 5) експеримент мора да се прекине на захтев испитаника [2].

Вајмарска република је прва земља (1931) која је увела националне прописе о клиничким испитивањима (КИ) ради заштите својих грађана [3]. Вођене овим примером, и друге земље уводе националну регулативу за КИ, пре свега засновану на међународним етичким смерницама каква је Хелсиншка декларација, коју је 1964. године усвојила

Светска медицинска асоцијација (*WMA*). Пратећи промене и новине, посебно у терапијским КИ, међународне организације су усвојиле етичке кодексе (Табела 1) [4]. Земље потписнице ових докумената обавезне су да се придржавају постављених принципа, али и слободне да ове смернице прилагоде својим националним законским прописима. Свако КИ, поред научног, мора да задовољи и етичке критеријуме: нешкодљивост, добротинство, аутономију и праведност. Ови принципи су први пут експлицитно исказани у Националном закону Америке 1974, а појашњени у Белмонтском извештају из 1979. године [5].

Етички аспекти експериментисања на људима су комплексна тема која је често предмет расправа. Термин „експериментисање на људима“ користи се за означавање различитих процедура које подразумевају различите врсте огледа и испитаника, различите експерименталне услове итд. Важно је истаћи да заправо и нема посебне етике која би се односила само на експерименте на људима, а не и на остала подручја људске активности. Разлика постоји у улози коју клинички лекар преузима као истраживач, усмеравајући своју пажњу са добробити за пацијента као појединца на добротит друштва као целине у виду нових научних сазнања која ће у будућности можда моћи да

## Correspondence to:

Андријана MILOŠEVIĆ GEORGIEV  
Farmaceutski fakultet  
Vojvode Stepe 450  
11000 Beograd  
Srbija  
andrijanam@pharmacy.bg.ac.rs

**Табела 1.** Хронолошки приказ кључних међународних докумената у области клиничких испитивања  
**Table 1.** A chronological review of the key international documents in clinical trials

Документ Document	Организација која је усвојила документ Organization that has adopted the document	Година усвајања Year of adoption	Године ревизија и допуна Year of revisions and amendments
Хелсиншка декларација Declaration of Helsinki	Светска медицинска асоцијација World Medical Association (WMA)	1964	Ревизије/revisions – 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 Појашњења/clarifications of articles – 2002, 2004
Конвенција о заштити људских права и о биомедицини (Конвенција из Овиједа) Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo Convention)	Савет Европе Council of Europe	1997	
Протокол Конвенције о забрани клонирања људског бића Protocol to the Convention on the Prohibition of Cloning Human Beings		1998	
Протокол Конвенције посвећен новим истраживањима у биомедицини Protocol to the Convention Dedicated to New Research in Biomedicine		2005	
Смернице за добру клиничку праксу Guidelines of Good Clinical Practice	Међународна конференција о хармонизацији техничких услова за регистрацију лекова за хуману употребу International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	1996	
Међународне етичке смернице за биомедицинска испитивања која укључују људе International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Humans	Савет за међународне организације медицинских наука The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)	1982	Ревизија/revision – 1993 Допуна/amendment – 2002
Међународна декларација о генетским подацима човека International Declaration on Human Genetic Data	Организација за културу УН за образовање, науку и културу United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO)	2003	
Универзална декларација о биоетици и правима човека Universal Declaration on Bioethics and Human Rights		2005	
Конвенција о заштити и унапређењу културне различитости Convention on the Protection and Promotion of Cultural Diversity		2005	

користе појединци тог друштва. Треба поменути и често заблуду која се среће у вези с овим питањем. Реч је о томе да се етично одређеног експерименталног поступка не процењује само на основу постојања и испуњења одређене законске регулативе. Тако долази до конфузије етичког принципа, као моралног концепта, са законским принципом, који је, по својој природи, вештачки производ многобројних актуелних друштвених фактора.

Радна група Светске здравствене организације (СЗО) и Савета међународних организација за медицинску науку (CIOMS) дала је 1980. године следећу дефиницију истраживања (експериментисања) на људима: „Под истраживањем на људима подразумева се свако истраживање које се одвија на људима, укључујући и здраве појединце који учествују у истраживању из меркантилних разлога, које се не може схватити као део опште прихваћене праксе клиничке или социјалне медицине, а које укључује физичке или физиолошке интервенције или опсервације, или прикупљање, чување и размену личних информација. Ова истраживања укључују не

само планиране интервенције на човеку, већ и истраживања у којима се манипулише факторима човекове околине на начин који може да доведе до непотребних ризика по људе у случају непредвиђеног излагања“. [6]

Разматрања протокола КИ ради осигурања одговарајућег поштовања и заштите достојанства, права, сигурности и добробити свих испитаника врше мултидисциплинарна, независна стручна тела – независни комитети (најчешће познати као етички комитети). У већини земаља етички одбори имају саветодавну функцију у поступку одобравања протокола, односно дају сагласност и позитивно мишљење за извођење КИ, док у појединим земљама сагласност етичких одбора има правну снагу, односно они су обавезни да дају дозволу за извођење КИ. Директива 2001/20/ЕС поставља као један од услова за почетак КИ афирмативно мишљење истраживачког етичког одбора [4, 5].

Аутори попут Емануела (*Emanuel*) и сарадника истичу следеће принципе:

1. Испитивање треба да има методолошку тачност, како би добијени резултати били научно валидни;

2. Одабир испитаника треба да буде такав да ризици и користи буду расподељени равномерно на све учеснике у групи;
3. Потенцијална добит по друштво треба да превазилази ризике, а ризици по појединца треба да су најмањи могући;
4. Испитивања треба да контролишу и одобре независна тела;
5. Добровољну писану сагласност испитаник може повући у било којем тренутку;
6. Приватност испитаника треба да је заштићена, а њихово здравствено стање да се прати;
7. Резултати испитивања би требало да допринесу здравственим и научним сазнањима [7].

Испитивање почиње добијањем писане сагласности испитаника, при чему он мора да има правни капацитет (тзв. уговорна способност) да да свој пристанак и да буде таквог психофизичког стања да може да изрази слободну вољу. Сагласност коју особа треба да да након што је потпуно схватила сва објашњења у вези с истраживањем прибавља се искључиво у писаном облику, уз присуство сведока. Усвајањем етичко-регулаторног оквира у КИ се данас укључују и посебно осетљиве популације, тзв. вулнерабилне групе (особе које немају правну способност да дају пристанак), као и тзв. експлоатисане групе (особе које немају способност доношења одлука), али само када је то неопходно, односно када се очекује добробит од укључивања ових испитаника у КИ [8, 9].

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се анализирају клинички случајеви чији су исходи довели до промена у регулаторно-етичком оквиру у вези са КИ и исходи КИ који су утицали на увођење етичких принципа, као и начин прихватања етичких принципа у законским прописима у вези са КИ.

## МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је било дескриптивно, а примењене су метода документационе анализе законских и етичких норматива у вези са КИ и деск-анализа секундарних података за разматрање социјалних проблема у КИ.

## РЕЗУЛТАТИ

У раду су анализирана 22 случаја (Табела 2) која су била кључна за увођење и успостављање правних инструмената за област КИ кроз пет обавезујућих и шест необавезујућих правних инструмената.

### Анализа клиничких случајева

Најстарији доступни подаци о примеру КИ потичу још из 600. године пре нове ере и приписују се вави-

лонском краљу Набукодоносору II (поређење исхране махунаркама и водом у односу на само месо и вино). Експеримент је прекинут после десет дана због лошег здравственог стања деце која су храњена месом и вином [10, 11, 12]. Често се у литератури среће податак да је заправо прво КИ превенције и лечења скорбута шкотског лекара Џемса Линда (*James Lind*) на морнарима [13, 14].

Посебно се треба осврнути на етику КИ у педијатрији. Неки фактори ову врсту истраживања чине нарочито осетљивом: а) деца нису у стању да дају пристанак на истраживање; б) хомеостатски механизми дечјег организма су много осетљивији на спољне интервенције; и в) последице могу бити неповратне због деловања на организам у развоју. С друге стране, до важних медицинских сазнања можемо доћи само кроз истраживања на деци (испитивање заштитног деловања неких вакцина, користи извесних дијететских режима или одређивање успеха лечења јувенилног реуматоидног артритиса) [1].

Проналазак методе вариолизације код великих богиња везује се за експерименте у дому за чување и образовање напуштене деце Вилијама Вотсона (*William Watson*) 1767. године, који су показали да се процесом инокулације постиже мањи број богиња у односу на онај који би се могао наћи на руци болесника који је инфициран природним путем [15]. Едвард Џенер (*Edward Jenner*) је испитивао веровање о стицању имунитета од великих богиња након прележаних крављих богиња помоћу КИ на млекаркама које су, због природе свога посла, често оболевале од крављих богиња. У мају 1796. године Џенер је користећи свеже лезије код млекурке оболеле од крављих богиња инокулисао осмогодишњег дечака, код којег се болест ипак није развила. После два месеца поново га је инокулисао, а болест се није ни тада развила. Џенер је овим испитивањем пружио прве доказе о заштитном механизму имунизације, те је ову методу назвао „вакцинација“ од латинске речи за краву – *vacca* [16]. Вакцину против беснила пронашао је скоро сто година касније Луј Пастер (*Louis Pasteur*) након што је 1885. године потврђено да је могуће вакцинацијом заштитити животиње од беснила. После два неуспешна покушаја вакцинисања болесника у поодмаклој фази беснила, Пастер је у трећем случају, спасавајући дечака који се јавио два дана након уједа бесног пса, успешно обавио вакцинацију, и тај догађај се сматра прекретницом у коришћењу вакцине против беснила [17].

Поступак „истините лажи“ – касније назван „плацебо ефекат“ – експеримент је енглеског лекара Џона Хејгарта (*John Haygarth*) који је први пут примењен 1799. године с медицинским средством [18, 19], а прво директно поређење активног лечења са плацебом урадио је Августин Флинт (*Austin Flint*) 1863. године употребивши „лажни лек“ код 13 затвореника с реуматском грозницом [10].

Осетљиве популације су често биле главни испитаници у КИ, о чему говоре и примери истраживања на проституткама, војницима, ментално заосталој деци или затвореницима. Испитивање профилактоичког

**Табела 2.** Хронолошки приказ случајева клиничких испитивања  
**Table 2.** A chronological review of cases of the clinical trials

Бр. случаја Case No.	Година Year	Догађај Event
1	600. пне/ 600 В.С.	Први запис клиничког испитивања (Набукодоносор II) The first inscription of the clinical trials (Nebuchadnezzar II)
2	1747	Испитивање скорбута међу британским морнарима (Линд) Trials of scurvy among British sailors (Lind)
3	1767	Испитивање великих богиња (Вотсон) Trials of smallpox (Watson)
4	1796	Откривена вакцина против великих богиња (Џенер) Vaccine found against smallpox (Jenner)
5	1799	Прва употреба плацебо процедуре (Хејгарт) The first use of placebo procedure (Haygarth)
6	1863	Упоређена активна терапија са плацебом (Флинт) Active therapy compared to placebo (Flint)
7	1883	Прва употреба рандомизације у експерименту (Перс и Јастроу) The first use of experiment randomization (Peirce and Jastrow)
8	1890	Експеримент сифилиса на проституткама (Најсер) Syphilis experiment on prostitutes (Neisser)
9	1900	Експеримент жуте грознице (Рид) Yellow fever experiment (Reed)
10	1906	Испитивање колере код затвореника (Стронг) Testing of cholera in prisoners (Strong)
11	1930	Примена BCG вакцине код деце оболеле од туберкулозе у Либеку Unsuccessful application of BCG vaccine in children with tuberculosis in Lubeku
12	1931	Испитивање санокризина код плућне туберкулозе (Амберсон) Trials of sanokrisine in pulmonary tuberculosis (Amberson)
13	1932–1972	Таскеги студија у Алабами Tuskegee study in Alabama
14	1938	Испитивање раствором соли као плацебо (Дил) Trial using the saline solution as a placebo (Diehl)
15	1941–1942	Експерименти у концентрационим логорима у Немачкој The experiments in concentration camps in Germany
16	1941	Експерименти вакцине против шигеле на деци у Охају Experiments of Shigella vaccines with children in Ohio
17	1943–1974	Амерички експеримент зрачења код вулнерабилних група The American experiment of radiation in vulnerable groups
18	1946–1952	Експерименти о зубном каријесу у Шведској (Випехолмс) Experiments on dental caries in Sweden (Vipeholms)
19	1957–1961	Талидомидска катастрофа Thalidomide disaster
20	1994	Испитивање зидовудина у Африци Examination of zidovudine in Africa
21	1996	Експеримент у вези с применом антибиотика код менингитиса (Pfizer) Antibiotics experiment against meningitis (Pfizer)
22	2001	Проучавање оловних боја Института „Кенеди-Кригер“ The Kennedy-Krieger Institute study of lead paint

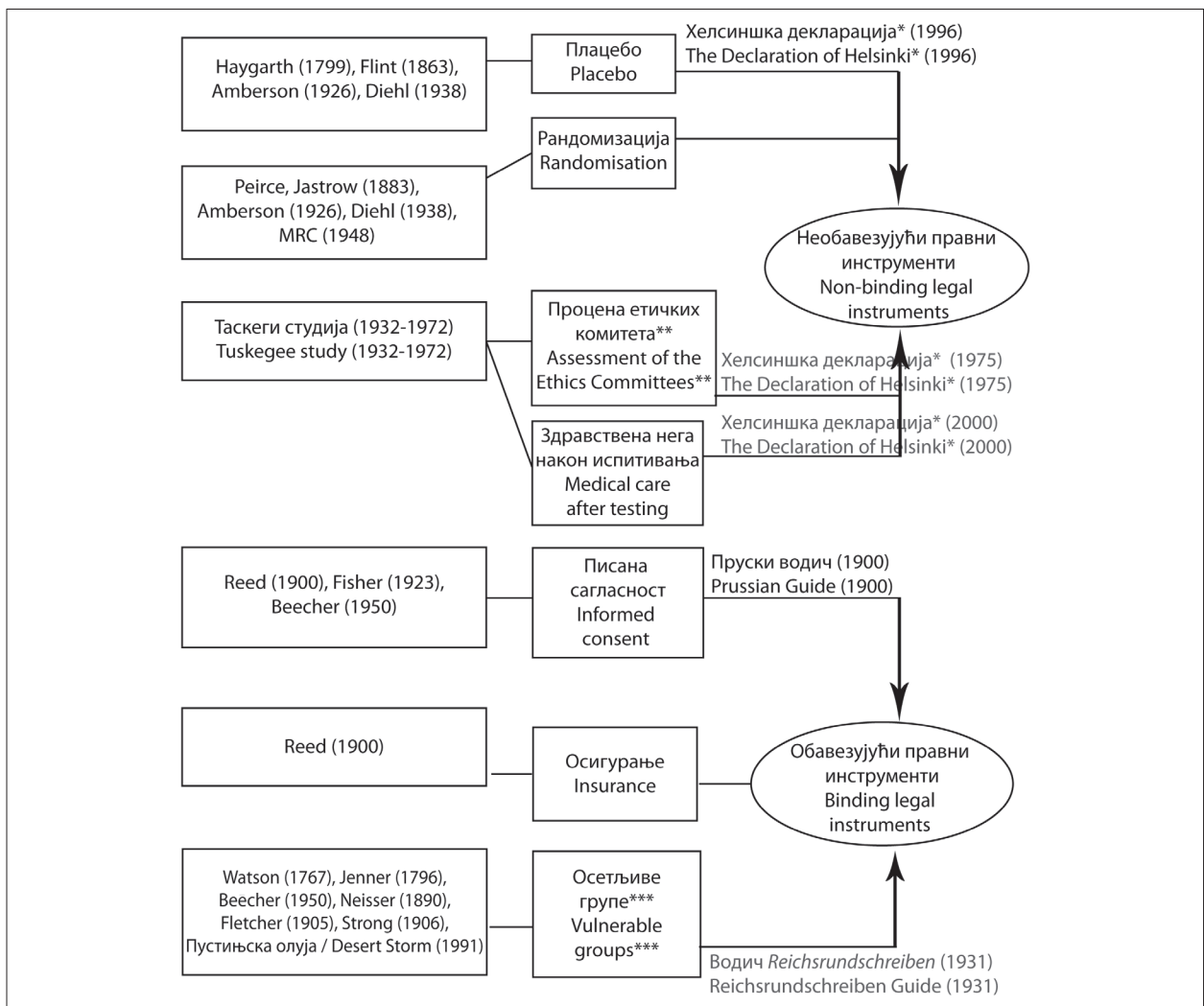
дејства вакцине против сифилиса Алберта Најсера (*Albert Neisser*) 1890. године код четири проститутке, без контролне групе, показало је да вакцина нема профилактичко дејство јер су се код свих особа убрзо испојили знаци секундарног сифилиса [20]. Истраживања доктора мајора Волтера Рида (*Walter Reed*) 1900. године су прва у којима су испитаници оболели од жуте грознице током Шпанско-америчког рата давали писану сагласност за укључивање у студију. Осим писаног пристанка учесници у студији су добијали додатну новчану надокнаду уколико се код њих развило обољење, што би се могло сматрати неком врстом осигурања [21]. Још један пример укључивања вулнерабилне популације је испитивање обољења берибери код ментално оболелих особа у Малезији 1905. године Вилијама Флечера (*William Fletcher*) [10, 13].

Први пример рандомизације потиче из 1883. године, када су Чарлс Сандерс Перс (*Charles Sanders Peirce*) и Џозеф Џастроу (*Joseph Jastrow*) покушали да утврде да ли људи с повезом на очима могу утврдити разлику између тегова од 1.000 грама наспрам оних тежине од 1.001 грам или 1.002 грама. Рандомизација је изведена тако што је испитивач из посебног шпила насумично извлачио картице [10]. Прво истраживање којем се приписује коришћење праве рандомизације јесте студија Британског савета за медицинска испитивања из 1948. године, која је урађена ради процене дејства стрептомицина у лечењу особа оболелих од туберкулозе. Болесници су сврстани у две групе применом методе случајног узорка извлачењем бројева и запечаћених коверата (прва група: примена стрептомицина и одмор у кревету; друга група: само одмор у кревету). Ово је

био пример двоструко слепог испитивања [7]. Примена процеса рандомизације и први случај увођења слепог испитивања јесте испитивање антибиотика санокризинна код особа оболелих од туберкулозе. У студији која је урађена у Детроиту 1926. године учествовала су 24 болесника која су сврстана у две групе на основу клиничких, рендгенских и лабораторијских налаза. Џејмс Бурнс Амберсон (*James Burns Amberson*), лекар који је вршио истраживање, бацањем новчића одлучио је која ће група добити активну терапију, а која ће бити контролна [10, 22]. Студија Харолда С. Дила (*Harold S. Diehl*) из 1938. године била је рандомизирана, двоструко слепа и плацебо-контролисана, а испитивала је делотворност вакцине против обичне прехладе [23].

### Клинички исходи и случајеви који су утицали или убрзали успостављање регулаторно-етичког оквира за клиничка испитивања

Настанак регулаторно-етичког оквира за КИ у вези је с клиничким исходима одређених случајева који су имали одјека у јавности. Анализа настанка и ревидирање законских прописа повезаних с одређеним клиничким случајевима приказана је на схеми 1. Етички принципи су се постепено из етичких норматива приближавали облику законских прописа. Неопходно је било да право испитаника на аутономију постане законски регулисано у многим земљама, јер се морално понашање појединих руководилаца КИ није могло контролисати. Такође,



**Схема 1.** Пут развоја кључних захтева у вези с клиничким испитивањима и године када се они први пут уводе у необавезујуће и обавезујуће правне инструменте

**Scheme 1.** Development of fundamental requirements for clinical trails and years when they were first incorporated in binding and non-binding legal instruments

\* Верзије Хелсиншке декларације у којима се први пут помиње одређени захтев.

\*\* Етички комитети нису били законски обавезујући када су се први пут појавили, а данас су готово свуда део обавезних законских инструмената у клиничким испитивањима.

\*\*\* Убрајају се деца, проститутке, ментално ретардиране особе, затвореници, ратни заробљеници, војници, труднице, студенти факултета медицинских групација, запослени у фармацеутској индустрији.

\* Version of Declaration of Helsinki where certain requirements are first mentioned.

\*\* Ethics Committees were not legally binding when they were first mentioned, whereas today they are legally binding.

\*\*\* Include children, prostitutes, mentally retarded persons, prisoners, prisoners of war, soldiers, pregnant women, students of different medical fields, pharmaceutical industry workers.

значајно место у регулативи, поред заштите испитаника, заузима и заштита података о испитаницима. Регулатива вођена принципима аутономије и информисаности поставила је писану сагласност као основни документ који мора да потпише сваки учесник испитивања, а посебно осетљиве категорије испитаника.

Печат у историји КИ оставио је случај Таскеги (*Tuskegee*) студије (1932–1972). Фондација Џулијуса Розенвалда (*Julius Rosenwald*) из Филаделфије покренула је пројекат искорењивања венеричних болести (посебно сифилиса) међу Афроамериканцима у Алабами, у који су биле укључене 3.694 оболеле особе. Када се фондација повукла из студије, Служба јавног здравља Сједињених Америчких Држава није наставила лечење испитаника, већ је од 4.400 прегледаних особа издвојила 399 са сифилисом, јер је испитиван клинички ток инфекције. Нико им ни тада, а ни раније, није саопштио да су заражени сифилисом. Пеницилин је у том периоду био успешна и широко распрострањена терапија, али испитаници га нису примили током истраживања [24].

Исход случаја еликсира на бази сулфаниламида (*Elixir Sulfanilamide*) из 1937. године (107 смртних исхода, углавном код деце у 15 америчких држава) покренуо је ревизију америчког закона о храни, лековима и козметици ради увођења испитивања токсичности сваког новог лека или новог састава (рецепта) лека који се уводи у терапију, јер је у овом случају показано да и помоћне супстанце могу бити узрок токсичности лека [10]. Најупечатљивији примери кршења људских права и неетичког понашања током извођења КИ десила су се у концентрационим логорима за време Другог светског рада (давање вакцина против тифуса и хормона за „лечење“ хомосексуалности; пуцање из ватреног оружја и проучавање рана од куршума; уклањање костију и удова за проучавање регенерације). Године 1941. истраживачи су експериментисали на деци без родитеља у сиротишту у Охају, на особама с посебним потребама у Њу Џерсију и на болесницима у менталној установи у Диксону. Један од циљева ових истраживања било је развијање вакцине против шигеле, где су испитаницима давале инјекције са инактивисаним облицима бактерије шигеле, а као последица ових експеримената било је много тешко оболелих. Такође, од 1943. до средине седамдесетих година двадесетог века више од 16.000 Американаца из вулнерабилних група подвргнуто је експериментима са зрачењем због проучавања сигурних нивоа излагања зрачењу код радне снаге (Пројекат „Менхетн“ – у којем је створена прва атомска бомба) [24].

Студија о вирусном хепатитису доктора Сола Кругмана (*Saul Krugman*) из 1955. године укључила је више од 700 деце из државне школе за ментално оболеле [25]. Писани пристанак родитеља је прибављен иако нису сви добили потребна обавештења. У неколико подстудија током више од 15 година клинички је праћено како се развија хепатитис у природним условима код деце која су добила заштитна антитела, као и

код једне групе која је након имунизације намерно заражена вирусом хепатитиса [25]. Колико је важно да лек прође претклиничка испитивања најбоље илуструје талидомидска трагедија из шездесетих година двадесетог века. Како наводе Мандић и Крајновићева [26], доследност у поштовању регулаторних захтева у САД довело је до знатно мањег броја деце рођене с фокомелијом (17 случајева) у поређењу са Западном Немачком, где је без довољно изведених студија и с лажним подацима о сигурности лека рођено 4.000 деце с аномалијама. Полемика око етички прихватљиве примене плацеба у неким КИ актуелна је и данас. Једна студија, финансирана из федералних фондова 1994. године, урађена у Африци на сиромашним и углавном неписменим женама (припаднице црне расе), доказала је да примена лека зидовудина током трудноће за две трећине смањује ризик од преношења ХИВ с мајке на дете. Међутим, 1997. године у *New England Journal of Medicine* откривено је да је у овој студији једним делом трудницама зараженим овим вирусом даван плацебо [24]. Случај у Нигерији током епидемије менингитиса 1996. године, у којем је фармацеутска кућа *Pfizer* испитивала нерегистрован антибиотик тровафлосацин, имао је поред неких смртних исхода и развој трајних менталних и физичких деформација код деце. У испитивању је учествовало око стотину деце оболеле од менингитиса [27, 28].

## ДИСКУСИЈА

Анализом клиничких и етичких исхода случајева приказаних у табели 2 и на схеми 1 може се приметити да су они претходили доношењу кодекса, декларација и правила. Како нису сва КИ била пропраћена у јавности, тако ни сви етички спорни догађаји нису имали одговарајуће реакције. За покретање реакције потребно је много више од саме бриге о етичком проблему.

Прве националне прописе за КИ увеле су САД (Закон о вакцинама 1813. године) и знатно касније Јапан кроз регулативу о лековима (1874). У Србији је регулатива о КИ лекова релативно новијег датума и у вези је са Законом о лековима и медицинским средствима из 2004, оснивањем Агенције за лекове и медицинска средства (2004), Законом о здравственој заштити (2005) и оснивањем националног етичког одбора и институционалних етичких одбора. Подзаконским актима, кроз правилнике о садржају захтева, документације за одобрење клиничког испитивања лека и медицинског средства (2007, 2011) и смернице добре клиничке праксе (2010), створени су предуслови за обезбеђење квалитета у спровођењу, надзору и поузданости резултата КИ.

При дизајнирању КИ лекова у онкологији морају се код процене етичности узети у обзир два аспекта. Први је специфичност циљне популације: особе с малигним обољењима су тешки болесници, углавном неизлечиви; то су обољења која се тешко сузбијају и

koja ugrožavaju život ovih bolesnika, koji je kraћи. Drugi problem su osobine samih lekova, koji su citotoksični, najčešće veoma uskog terapijskog delovanja. Pri malim dozama ovi lekovi imaju slabu ili nikakvu antitumorsku aktivnost, ali mogu da proузрокују значајне неповратне токсичне ефекте, који су тежи него при примени било које друге фармаколошке групе лекова (имуносупресија, хепатична, ренална или кардиотоксичност). Антитуморска делотворност се постиже само при примени већих доза лекова, које, пак, могу да проузрокују тешке нежељене ефекте. У разрешењу овога проблема могу се: 1) смањити излагање испитаника овим терапијским интервенцијама; и 2) на основу претклиничких модела, одабрати нови агенс који има прихватљив профил токсичности, уз жељену антитуморску активност лека [29, 30, 31].

Стандардна фаза I испитивања се врши да би се процениле сигурност и подношљивост лека, те одредила доза највеће подношљивости (енгл. *maximum tolerated dose* – *MTD*), док фаза II обухвата сигурносно праћење и фармакинетичка истраживања. Почетна доза лека (фаза I) заснована је на дози изражене токсичности (енгл. *severely toxic dose* – *STD*) или на *MTD* код најосетљивијих животињских врста утврђених током опсежног претклиничког токсиколошког испитивања. „Успех“ лека који налаже подношење пријаве за нови лек (енгл. *new drug application* – *NDA*) америчкој Агенцији за храну и лекове (*US Food and Drug Administration* – *FDA*) могуће је ако се докаже ефикасност у фази III клиничке студије. Овај заокрет захтева учешће већег броја испитаника и знатну потрошњу средстава. Пошто је тренутна стопа одобрења за нове онколошке лекове процењена на највише 5%, механизам који препознаје ефикасност раније у процесу би елиминисао „неуспехе“ и усмерио се на нове агенсе који највише обећавају.

Године 2006. *FDA* је повезала нека од ових питања из раног развоја лека са издавањем експлоративног водича за нови лек који се испитује (енгл. *investigational new drug* – *IND*). Претклиничка фармаколошка и токсиколошка испитивања захтевају експлоративни *IND*, који је мање обиман него традиционални *IND*, јер *FDA* сматра да доза и распоред дозирања који треба да се примене носе нижи могући ризик токсичности. Разлике у претклиничким и клиничким истраживањима за традиционалну и експлоративну примену *IND*

огледају се у смањеном броју захтева за претклиничка истраживања којим нови агенс постаје доступнији за *КИ* [32, 33]. Експлоративни *IND* је намењен да убрза процес развоја лека, пружајући могућности за побољшање кључне оптимизације процеса *in vivo*; међутим, обећавајући лекови и даље морају бити процењени за токсичност и делотворност под традиционалним *IND*.

Почетком 2006. године, амерички Национални институт за испитивање рака (*National Cancer Institute* – *NCI*) почео је с увођењем фазе *F0* у *КИ* у онкологији (енгл. *IND guidance*), претпостављајући да ће овим приступом истраживању процес увођења новог лека бити убрзан, као и у случају делотворности његовог пласирања на тржиште [34, 35, 36].

## ЗАКЉУЧАК

Свако *КИ* мора бити у складу с важећим законима земље у којој се истраживање врши, а национални закони морају бити усклађени са захтевима свих међународних закона, односно споразума чије су земље потписнице. На основу анализе важних парадигматичних случајева и њихових клиничких и друштвених исхода може се закључити да су утицали на усвајање и обавезујућих и необавезујућих правних инструмената, а степен друштвене свести о последицама и бригаа за будућност покретале су доношење законских и етичких норматива, углавном прво на међународном нивоу, а затим и на националним нивоима. Морална забринутост и свест јавности о етичким проблемима покренуле су развој бројних смерница, кодекса и декларација, па и њихово уврштавање у законска акта. Међутим, чак ни регулаторни инструменти не решавају увек ефикасно све проблеме који се јављају у *КИ*. Постоји јаз између биоетике на папиру и гледишта обичних грађана и стручњака; зато је, да бисмо се изборили с етичким проблемима, неопходно ослањати се поред прописа и на здрав разум.

## НАПОМЕНА

Израду овог рада финансијски је помогло Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (пројекти бр. 175036 и 41004).

## ЛИТЕРАТУРА

- Milovanović D. Etika i eksperimenti na ljudima. In: Milovanović D, editor. Etika u medicini kroz vekove. Beograd: CIBIF; 2000. p.246-51.
- Milovanović D, Milovanović S. Evaluacija psihofarmakološke terapije. In: Milovanović D, Milovanović S, editors. Klinička psihofarmakoterapija. Beograd: BAREX; 2005. p.365-73.
- Hoeyer K. Ethics regulation in the field of medicine: a historical sketch. Harvard Health Policy Review. 2007; 1:5-15.
- Smjernice za članove Istraživačkih etičkih povjerenstava. Strasbourg: Upravni odbor za bioetiku; 2011. Available from: [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02\\_Biomedical\\_research\\_en/Guide/Guide\\_HR.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02_Biomedical_research_en/Guide/Guide_HR.pdf) [accessed 12 April 2012].
- Hoeyer K, Lynøe N. An organizational perspective on ethics as a form of regulation. Med Health Care and Philos. 2009; 12:385-92.
- Alghabban A. Dictionary of Pharmacovigilance. London: Pharmaceutical Press; 2004.
- McDonald P, Kulkarni A, Farrokhyar F, Bhandari M. Ethical issues in surgical research. Can J Surg. 2010; 53:133-6.
- Beecher H. K. Ethics and clinical research. N Engl J Med. 1966; 274:1354-60.
- Janković S. Informacija za pacijenta i pisana saglasnost pacijenta za učešće u studiji. In: Janković S, editor. Dobra praksa u radu etičkih odbora. Kragujevac: InterPrint, Medicinski fakultet u Kragujevcu; 2009. p.125-9.

10. The Evolution of the Clinical Trials Process – A Brief History Lesson. Available from: [http://www.psoriasisCouncil.org/docs/chapter\\_01.pdf](http://www.psoriasisCouncil.org/docs/chapter_01.pdf) [accessed 17 October 2012].
11. Lewis EJ. Ancient Clinical Trials (editorial). *N Engl J Med.* 2003; 348:83-4.
12. Neuhauser D, Diaz M. Daniel: using the Bible to teach quality improvement methods. *Qual Saf Health Care.* 2004; 13:153-5.
13. Stupar D, Parojčić D, Stupar M, Tubić M. Vitamini od otkrića do savremene farmakoterapije. In: Zbornik radova: Ishrana i zdravlje – probiotici, prebiotici, vitamini, drugi dodaci hrani i njihov zdravstveni značaj. Užice: Naučnoistraživački centar Užice; 2003. p.5-11.
14. Lepreau JF. Clinical investigation in the 18th century (editorial). *N Engl J Med.* 2002; 347:692.
15. Boylston AW. Clinical Investigation of Smallpox in 1767. *N Engl J Med.* 2002; 346:1326-8.
16. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2005; 18:21-5.
17. The Life and Times of Louis Pasteur. Louisville: Louis Pasteur. Available from: <http://wwwFOUNDERSofscience.net/interest1.htm> [accessed 12 April 2012].
18. Schwartz SA. Franklin's forgotten triumph: scientific testing. *American Heritage.* 2004; 55:65-73.
19. Haygarth J. Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body: exemplified by fictitious tractors, and epidemical convulsions. Bath: R. Crutwell. 1800. Available from: [http://www.jameslindlibrary.org/trial\\_records/19th\\_Century/haygarth/haygarth\\_kp.html](http://www.jameslindlibrary.org/trial_records/19th_Century/haygarth/haygarth_kp.html) [accessed 12 April 2012].
20. Benedek TG. Albert L. Neisser (1855-1916), Microbiologist and Venereologist. Reprinted from [www.antimicrobe.org](http://www.antimicrobe.org).
21. Kennedy Institute of Ethics. Case 5 Roots of Informed Consent. Washington: Laura Bishop; Available from: [http://highschoolbioethics.georgetown.edu/units/cases/unit3\\_5.html](http://highschoolbioethics.georgetown.edu/units/cases/unit3_5.html) [accessed 12 April 2012].
22. Parojčić D. Razvoj etike u farmaciji od teorije do savremene prakse. Beograd: Konstisi; 2006.
23. Waller LA. A note on Harold S. Diehl, randomization, and clinical trials. *Control Clin Trials.* 1997; 18(2):180-3.
24. Pens EG. Klasični slučajevi iz medicinske etike. Beograd: Službeni glasnik; 2007.
25. Willowbrook Hepatitis Experiments. 2009 Education Development Center, Inc. Exploring Bioethics. Permission granted for classroom use.
26. Mandić I, Krajnović D. Talidomidska tragedija – lekcija iz prošlosti. *Timočki medicinski glasnik.* 2009; 34:126-34.
27. Raufu A. Nigerians in drug trial take their case to US court. *BMJ* 2003; 326(7395):899.
28. Lenzer J. Secret report surfaces showing that Pfizer was at fault in Nigerian drug tests. *BMJ.* 2006; 332(7552):1233.
29. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood.* 2002; 100:4325-36.
30. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: longterm outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood.* 2002; 100:4298-302.
31. Day S. Dictionary for clinical trials. In: Redmond C, Colton T, editors. *Biostatistics in Clinical Trials.* Chichester: John Wiley & Sons; 2000. 217-36.
32. Kummur S, Kinders R, Rubinstein L, Parchment RE, Murgo AJ, Collins J, et al. Compressing drug development timelines in oncology using phase '0' trials. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(2):131-9.
33. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, Exploratory IND Studies. US Food and Drug Administration [online], 2006. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/7086fnl.pdf>.
34. Marchetti S, Schellens J.H.M. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to phase 0 trials. *Brit J Cancer.* 2007; 97:577-81.
35. Kinders RJ, Hollingshead M, Parchment RE, Khin S, Kaur G, Phillips L, et al. Preclinical modeling of a phase 0 clinical trial protocol. *J Clin Oncol.* 2007; 25(1):616.
36. Radulović S. Klinička ispitivanja lekova u Onkologiji. In: Prostran M, Stanulović M, Marisavljević D, Đurić D. *Farmaceutska medicina.* Vršac: Hemofarm AD; 2009. p.26-53.

## Analysis of Regulatory-Ethical Framework of Clinical Trials

Andrijana Milošević Georgiev<sup>1</sup>, Dušanka Krajnović<sup>1</sup>, Srdjan Milovanović<sup>2,3</sup>, Svetlana Ignjatović<sup>1,4</sup>, Dušan Djurić<sup>5,6</sup>, Valentina Marinković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Clinic for Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>4</sup>Center of Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>5</sup>School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

<sup>6</sup>Institute for Rehabilitation, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Every clinical trial has to meet all ethical criteria in addition to the scientific ones. The basic ethical principles in the clinical trials are the following: nonmaleficence, beneficence, respect for autonomy and the principle of justice.

**Objective** The aim of the study was to analyse clinical cases with the outcomes leading to the changes in regulatory-ethical framework related to the clinical trials, as well as the outcomes of key clinical trials that influenced the introduction of the ethical principles into clinical trials.

**Methods** This was a descriptive research (methods of analysis and documentation; desk analysis of the secondary data).

**Results** By analysing the cases from the secondary sources as well as clinical and ethical outcomes, it may be noticed that the codes, declarations and regulations have been often preceded by certain events that caused their adoption. Moral concern and public awareness of the ethical issues have initiated not only the development of numerous guidelines, codes, and declarations, but also their incorporation into the legislative acts.

**Conclusion** It is desirable that ethical instruments become legally binding documents, because only in this way will be possible to control all phases of the clinical trials and prevent abuse of the respondents.

**Keywords:** clinical trials; regulation; ethical principles; ethical norms