

UDK: (031.1)(4-672EEZ):338.266 2001/20EZ:128.34:348.131:616-093/898:543.615.2/3

Mr Slobodan N. Ilić¹

PROPISI EU

DIREKTIVA 2001/20/EZ O SPROVOĐENJU DOBRE KLINIČKE PRAKSE PRILIKOM ISPITIVANJA LEKOVA ZA HUMANU MEDICINU²

Direktiva 2001/20/EZ Evropskog parlamenta i Saveta od 4. aprila 2001. godine o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na izvršavanje dobre kliničke prakse prilikom sprovođenja kliničkih ispitivanja lekova za humanu medicinu (dalje u tekstu Direktiva) objavljena je u službenom glasilu Evropske unije br. 121 od 1. maja 2001. godine. Direktiva je stupila na snagu danom objavljivanja u službenom glasilu EU. Države članice EU bile su obavezane da zakone ili druge propise donesu do 1. maja 2003, a da s primenom odredaba tih zakona ili propisa počnu najkasnije 1. maja 2004. godine. Iako nije država članica EU, Srbija je već sredinom 2004. godine donela prvi zakon o lekovima i medicinskim sredstvima – ZLMS 2004, *Službeni glasnik RS*, br. 84/2004, polazeći od odredaba Direktive. Istini za volju, neke od odredaba Direktive kasnije su pretrpele minimalne izmene na osnovu Uredbe br. 1901/2006. od 27. 12. 2006. i Uredbe br. 596/2009. od 18. 7. 2009. godine. U skladu s Direktivom, donet je i važeći zakon o lekovima i medicinskim sredstvima – ZLMS 2010, *Službeni glasnik RS*, 30/2010, 107/2012, 105/2017-dr. zakon, 113/2017-dr. zakon.

1. Predmet Direktive čine odredbe o dobroj kliničkoj praksi za sprovođenje kliničkog ispitivanja lekova za humanu upotrebu. Prema Direktivi, dobra klinička praksa obuhvata međunarodno priznate etičke i naučne standarde za valjano planiranje, sprovođenje, praćenje i izveštavanje o kliničkom ispitivanju na ljudima. Razume se, u Direktivi nije posebno objašnjena sintagma *međunarodno priznati*

¹ Magistar pravnih nauka, član Predsedništva Udruženja pravnika Srbije

² Directive 2001/20/EZ of The European Parliament and of The Council of April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use

etički i naučni standardi. Ti standardi poznati su sa međunarodnih medicinskih i farmaceutskih konferencija i skupova, kao i iz medicinskopravne literature o međunarodnim etičkim i naučnim standardima.³ Ti standardi nisu zahtevali ratifikaciju u nacionalnim zakonodavstvima. Izvestan broj standarda, do kojih se došlo u okviru procesa revidiranja Helsinške deklaracije, posle izvorne deklaracije iz 1996. godine naišao je na različit prijem, neki su podržavani, a neki osporavani. Na to se ukazuje stoga što je Direktiva očigledno nastojala da bude neutralna u odnosu na različite stavove prema standardima nastale posle Helsinške deklaracije iz 1996. godine. Otuda je u Direktivi podvučeno da pridržavanje tih standarda obezbeđuje zaštitu prava, sigurnost i dobrobit ispitanika, kao i verodostojnost podataka dobijenih u kliničkom ispitivanju. Najzad, kliničko ispitivanje (KI) definisano je u Direktivi kao svako ispitivanje na ljudima namenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamičkih efekata jednog ili više ispitivanih lekova, i/ili utvrđivanje nuspojave jednog ili više lekova u ispitivanju, i/ili ispitivanje apsorpcije, raspodele, metabolizma i izlučivanja jednog ili više ispitivanih lekova s ciljem utvrđivanja njegove/njihove neškodljivosti i/ili dejstva.

2. Nijedno KI u humanoj medicini ne može da počne ni da se završi bez ispitivača i ispitanika. Kao obavezan učesnik KI, ispitivač može da bude ili glavni ispitivač ili ispitivač, odnosno jedan od članova tima s posebnim zadatkom u timu (ispitivač-farmaceut, ispitivač-lekar, statističar i dr.). Prema Direktivi, ispitivač je lekar ili lice koje pripada drugoj profesiji predviđenoj u propisima države članice EU, kome je po tim propisima odobreno da učestvuje u sprovođenju KI (na primer, mag. farmacije, lekar-stomatolog, biohemičar, med. sestra i dr.). Glavni ispitivač odgovoran je za jedno ispitivačko mesto, a ako ima veći broj ispitanika ili ako ima više ispitivačkih mesta, on bira odgovarajući broj ispitivača i ispitanika koji učestvuju u ispitivanju. Glavni ispitivač neposredno bira mesta ispitivanja i saradnike, uključujući pomoćno osoblje, koje učestvuje u KI. U svakom slučaju, Direktiva ga tretira kao odgovorno lice za jedno ili više ispitivačkih mesta u konkretnom KI, s obzirom na to da se KI često obavlja u više država i u dužem vremenskom rasponu.

³ U međunarodno priznate etičke i naučne standarde spadaju pre svega Nirnberški kodeks i Helsinška deklaracija. Nirnberški kodeks nastao je 1946. godine. Posle Drugog svetskog rata pobednička saveznička strana organizovala je suđenje nacističkim komandantima, među kojima je bilo i lekara. Taj proces je u istoriji poznat kao Nirnberški proces. Na tom procesu jedan od tužilaca (Robert Jacson) u delu optužnice protiv nacističkih lekara formulisao je deset principa po kojima je trebalo da se vrše medicinski ogledi na ljudima, a stvarno nisu izvršeni, pa je lekarima suđeno za tu nameru. Ubrzo, ti principi su prihvaćeni u uporednom medicinskom i farmaceutskom pravu pod nazivom Nirnberški kodeks. Proširujući taj kodeks, Svetska zdravstvena organizacija na međunarodnoj konferenciji u Helsinkiju 1996. godine usvojila je etičke i naučne standarde o kliničkim ispitivanjima. Od tada su, pod nazivom Helsinška deklaracija, u različitim gradovima i u različito vreme održavani međunarodni skupovi. Prvobitni tekst Helsinške deklaracije revidiran je više puta na međunarodnim skupovima (1975, 1983, 1989, 2000, 2004, 2008, 2013. i 2015. godine). Detaljnije prof. dr Dragica Živojinović: „Istorijski razvoj i međunarodna regulativa kliničkih ispitivanja koja se izvode na ljudima“, *Zbornik Pravnog fakulteta u Kragujevcu* (2012), 677–697.

3. Drugi obavezan učesnik KI jeste ispitanik, s tim što među ispitanicima ima nekoliko kategorija. Ispitanik je u Direktivi definisan ka pojedinac, fizičko lice koje sudeluje u KI na taj način što prima lek koji je u ispitivanju ili tako što je član kontrolne grupe. Sudeći po dikciji Direktive, to su dve osnovne kategorije ispitanika, a o ostalim kategorijama ispitanika biće reči u tač. 4 i 5. Razume se, Direktiva se služi narativnim opisivanjem postupka KI, a ne načinom iznošenja normi. To znači da Direktiva ne objašnjava čitaocu (zakonodavcu države članice) razliku između ispitanika koji prima lek u ispitivanju i ispitanika koji je samo član kontrolne grupe za lek u ispitivanju, ali stvarno ne prima lek u ispitivanju. U prvom slučaju za ispitivanje je odabrano bolesno fizičko lice, koje je prethodno dalo informisani pristanak da se podvrgne ispitivanju. O prethodnom informisanom pristanku više reči biće u narednim tačkama. U drugom slučaju radi se o placebo, za koji je ispitanik takođe dao prethodni informisani pristanak. O pojmu placebo postoji obimna medicinskopravna literatura. U literaturi se razmatra pre svega pitanje etičnosti pojave placebo u KI. Glavni ispitivač zna ko je izabrani placebo ispitivač u KI i taj podatak čuva kao tajnu, kao što dužnost čuvanja te i drugih tajni imaju i svi ostali članovi ispitivačkog tima ako slučajno dokuče ovu ili druge tajne ispitivanja. Posmatrano iz čisto medicinskog ugla, placebo ispitanik ne zna da će dobiti placebo, te ispoljava efekat tokom KI na osnovu sugestibilnosti, jer misli da prima lek kao terapiju, a njegov „lek“ je stvarno prazan.⁴ Direktiva izričito pominje i placebo, regulišući komponente pojma – ispitivanog leka – putem različitih farmaceutskih oblika leka. Dakle, placebo nije isključivo pojam iz ugla medicinskog ili farmaceutskog učenja (teorije) u vezi sa KI, već je to medicinskopravni i farmaceutskopravni termin u KI predviđen i utvrđen Direktivom u vezi s farmaceutskim oblikom leka u ispitivanju.

4. Pored dve prethodno opisane kategorije ispitanika, za njih, kao i za naredne dve kategorije ispitanika, Direktiva je predvidela prethodni informisani pristanak kao vid dobrovoljnog i potpisanog pristanka na učestvovanje u KI. Po Direktivi, prethodni informisani pristanak jeste pisani materijal, datiran i potpisan, u kome se izlažu priroda, značaj, posledice i rizici koje ispitanik svojim potpisom prihvata. Ako ispitanik ne ume, odnosno ne može da potpiše pristanak, njemu se taj sadržaj saopštava u prisustvu svedoka. Kako se postiže prethodni informisani pristanak, detaljnije je izlagano u odredbama Direktive, posebno za maloletnike i posebno za odrasla lica koja nisu sposobna da daju prethodni informisani pristanak. Najpre, za račun maloletnika Direktiva je predvidela da informisani pristanak daju roditelji ili zakonski zastupnik. Direktivom je predviđeno da u pružanju informisanog pristanka učestvuju lica sa iskustvom u radu s maloletnicima, kao i da glavni ispitivač u saradnji s timom ispitivača razmotri da li postoji izričita želja (bolesnog) maloletnika da

⁴ Prof. dr Zorana Vasiljević, Institut za kardiovaskularne bolesti KCS Beograd: „Placebo u kliničkim ispitivanjima lekova“, *Zbornik Srpskog lekarskog društva* (2010)

odustane odmah ili posle izvesnog učešća u KI. U sklopu informisanog pristanka, Direktiva je predvidela da se maloletniku dodeljuje naknada, ali da on ubuduće neće primiti neku stimulaciju ili finansijski podsticaj za učešće u KI. Dalje, Direktiva je ispitivačkom timu stavila u zadatak da u sklopu informisanog pristanka predoči maloletniku da učešćem u KI može da dobije direktne koristi i da je njegovo učešće u ispitivanju povezano s kliničkom bolešću od koje boluje. Direktiva je propisala da KI, u kome učestvuje maloletnik, treba da bude planiran na taj način da se umanj njegov bol, strah i nelagodnosti u vezi s razvojnim fazama bolesti, kao i niz rizika od nuspojava. Od tima ispitivača za KI, u kome učestvuje maloletnik, Direktiva zahteva stalan nadzor, kao i postupanje u skladu s tekućim uputstvima tela nadležnog za lekove. Najzad, kad je u pitanju maloletni ispitanik u KI, Direktiva je predvidela da stručno mišljenje (pozitivno ili negativno) za ispitivanje treba da dâ Etički odbor sastavljen od pedijatar. Dakle, Direktiva je proklamovala da interes maloletnika učesnika u konkretnom KI uvek bude ispred interesa nauke i društva.

5. Što se pak tiče odraslih lica koja nisu sposobna da daju prethodni informisani pristanak, Direktiva je više-manje ponovila pravila koja su napred citirana i važe za maloletnog učesnika KI, ali uz izvesna prilagođavanja odraslim licima. Za odraslo lice koje nije sposobno da dâ informisani pristanak taj pristanak daje njegov zakonski zastupnik, ako to odraslo lice pre nastupanja nesposobnosti nije već odbilo informisani pristanak. Dalje, ta lica biće obavještena o opasnostima i koristima u meri i na način koji on ili ona to može da razume. I to odraslo lice, po osnovu Direktive, prima naknadu, ali kao i maloletnik, nema pravo na dodatne stimulacije ili finansijske podsticaje. Direktivom je predviđeno da stručno mišljenje (pozitivno ili negativno) treba da dâ Etički odbor sastavljen od poznavalaca dotične bolesti i populacije pacijenata, uz konsultaciju kliničkih, etičkih i psihosocioloških problema te populacije pacijenata. Za razliku od učešća ispitanika maloletnika u KI, Direktiva je za odrasla lica predvidela pravilo da se može očekivati da će korist od primljenog leka u ispitivanju za to lice biti veća od mogućeg rizika ili da mogućeg rizika uopšte neće biti.

6. KI se ne može sprovesti bez obezbeđenog finansijskog izvora. U tom pogledu Direktiva ukazuje na sledeće organizaciono-pravne forme u kojima se može pojaviti finansijski izvor za kliničko ispitivanje. To su najpre pojedinac (fizičko lice), zatim kompanija, pa institucija i najzad organizacija. Iz sasvim praktičnih razloga navedene organizaciono-pravne forme podvedene su u Direktivi (verzija na engleskom jeziku) pod zajednički naziv – sponzor KI. Isto rešenje za različite organizaciono-pravne forme usvojio je u Srbiji važeći ZLMS 2010. godine. U vezi sa pojmom *sponzor KI* u srpskom medicinskom pravu smatra se da su KI u Srbiji isključivo sponzorisan iz inostranstva.⁵ Prema pisanju srpske štampe, u EU se godišnje realizuje oko 1.000 KI, a u Srbiji do 100 kliničkih ispitivanja.⁶

⁵ Prof. dr Dragica Živojinović: „Etičke dileme globalizacije kliničkih ispitivanja“, *Pravni život* br. 9/2012, 538.

⁶ Danijela Davidov Kesar: „Savremena terapija za pacijente uz pomoć kliničkih studija“, *Politika*, 5. april 2018, 13.

7. U vezi sa sprovođenjem KI u državi članici EU, Direktiva je predvidela nadležni državni organ i Etički odbor. Sponzor KI je dužan da podnese zahtev za sprovođenje KI organu države u kojoj će se istraživanje sprovoditi. Nadležni organ nacionalne države, pre nego što se meritorno izjasni o zahtevu sponzora KI, pribavlja mišljenje Etičkog odbora. Isti postupak se primenjuje i u slučaju izmene ili dopune u toku sprovođenja KI, kao i na kraju, kad je sponzor istraživanja dužan da podnese izveštaj o završenom KI. Posmatrano iz uporednog medicinsko-pravnog ugla, Etički odbor u vezi sa ispitivanjem može da se organizuje na nivou zdravstvene ustanove, regiona ili te države.⁷ Bez obzira na nivo na kome je organizovan, Direktiva je koncipirala Etički odbor kao stručno telo sa zadatkom da dà pozitivno ili negativno mišljenje o zahtevu sponzora u vezi sa KI te da mišljenje dostavi nadležnom državnom organu. Direktiva je obavezala Etički odbor da u zahtevu za odobrenje KI najpre razmatra očekivane koristi i rizike, a naročito opravdanost KI. Sledeća nadležnost Etičkog odbora, predviđena u Direktivi, podrazumeva njegovu obavezu da pazi na to da li je u zahtevu za KI predviđeno pravo ispitanika da se bez ikakvih štetnih posledica može povući iz ispitivanja, to jest opozvati svoj informisani pristanak. Direktiva je ovlastila Etički odbor da sagleda kako je planirano sprovođenje KI, odnosno da li je protokol za KI adekvatan inicijalnom zahtevu. U vezi sa zahtevom za KI Direktiva je Etičkom odboru posebno skrenula pažnju na pitanje da li je sponzor obezbedio osiguranje ili naknadu štete za pokriće svoje odgovornosti prema ispitanicima, kao i prema ispitivačima. Štaviše, u toku sprovođenja KI Direktiva je obavezala Etički odbor da se izjašnjava o sledećem nizu pitanja: da li su isplaćivane naknade ispitanicima; da li je po osnovu osiguranja isplaćivana naknada štete u slučaju povrede ili smrti ispitanika, koje se mogu pripisati KI; da li su isplaćeni honorari ispitivačima i ispitanicima i najzad, da li su namirene zdravstvene ustanove saglasno ugovorima, koje je prethodno zaključio sponzor u vezi sa sprovođenjem KI? Praktično, navedene odredbe Direktive shvaćene su u većini država članicama EU kao preporuka ili čak kao pravni osnov da se propisom za KI kao pokriće uvede obavezno osiguranje ili bankarska garancija. Za slučaj da Etički odbor ima kakvih primedaba u odnosu na zahtev za odobrenje KI ili kasnije sugestije u vezi sa predloženim izmenama ili dopunama oko sprovođenja pojedinog KI, Direktiva propisuje jedinstven prekluzivni rok od 60 dana u kome Etički odbor treba da dostavi primedbe podnosiocu zahteva, sponzoru ispitivanja, kao i da nadležnom organu dà pozitivno ili negativno mišljenje o zahtevu sponzora u vezi sa KI.

8. U preambuli, Direktiva se poziva samo na tekst Helsinške deklaracije iz 1996. godine. S obzirom na to da je Direktiva doneta 2001. godine, posle njenog donošenja stavovi Helsinške deklaracije revidirani su više puta. Iz uporednog medicinskog i farmaceutskog prava poznato je da su neki od novih standarda podržavani, a neki osporavani, razume se, sa etičkog i naučnog stanovišta.⁸ Stoga ne treba isključiti

⁷ Dr Hajrija Mujović Zornić: „Pravni aspekti rada Etičkih komiteta u medicini“, *Pravni život* br. 9/2007, 259

⁸ D. Živojinović (2012), 686-692, 695.

mogućnost donošenja novih propisa na nivou EU, koji bi obuhvatili neke nove etičke i naučne standarde nastale u okviru procesa Helsinške deklaracije. U svakom slučaju, može se zaključiti da je u zakonodavstvu države Srbije ova direktiva u postojećem tekstu sprovedena u delo.

Izvori

- Directive 2001/20/EZ of The European Parliament and of The Council of April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use.
- Živojinović, D., „Istorijski razvoj i međunarodna regulativa kliničkih ispitivanja koja se izvode na ljudima“, *Zbornik Pravnog fakulteta u Kragujevcu* (2012).
- Vasiljević, Z., „Placebo u kliničkim ispitivanjima lekova“, *Zbornik Srpskog lekarskog društva* (2010).
- Živojinović, D., „Etičke dileme globalizacije kliničkih ispitivanja“, *Pravni život* 9/2012.
- Davidov Kesar, D., „Savremena terapija za pacijente uz pomoć kliničkih studija“, *Politika*, 5. april 2018.
- Mujović Zornić, H., „Pravni aspekti rada Etičkih komiteta u medicini“, *Pravni život* br. 9/2007.