

Branislava Medić, Zoran Todorović, Katarina Savić Vujović,  
Radan Stojanović, Milica Prostran

## Oboljeli od rijetkih bolesti kao vulnerabilni ispitanici u kliničkim studijama

### SAŽETAK

---

Farmakoterapija rijetkih bolesti suočena je s brojnim etičkim dilemama. Najveći broj oboljelih su djeca, oboljenja su progresivnog tijeka, a liječenje vrlo skupo. Cilj rada bio je ispitati u kojoj mjeri se poštuju principi suvremene bioetike, kada je u pitanju farmakoterapija rijetkih bolesti. Za primjer je uzeta Gaucherova bolest.

Pretraživali smo dostupne baze podataka (Cochrane database, MEDLINE i Google) za period od 1996. do 2011. Ključne riječi bile su: Gaucherova bolest, etika/etička pitanja i klinička ispitivanja, a posebno su analizirani učinkovitost, sigurnost i cijena lijekova za ovu bolest. Provedena je i pilot anketa o stavovima liječnika i kliničkih farmaceuta o farmakoterapiji rijetkih bolesti u Srbiji na odabranom uzorku ispitanika (N = 11, Klinika za internu medicinu i Centralna apoteka, KBC „Bežanijska Kosa“ u Beogradu). Na postavljena pitanja odgovoreno je u 97,2 % slučajeva.

Uočeni su brojni problemi vezani uz liječenje Gaucherove bolesti: npr. visoka cijena lijekova, nedostatak adekvatne procjene odnosa cijene i učinkovitosti terapije, nedovoljan broj ispitanika u kliničkim studijama i dr. Pilot anketa o rijetkim bolestima ukazuje na nedovoljnu informiranost stručne javnosti (21 %) i komplicirane procedure oko nabave lijekova (21 %). Većina ispitanika (64 %) ocijenila je da je nedovoljno upoznata s postojećom zakonskom regulativom o rijetkim bolestima.

Oboljeli od rijetkih bolesti mogu se smatrati vulnerabilnim ispitanicima. Potrebno je formirati registar oboljelih, poboljšati informiranost stručne i šire javnosti i prilagoditi zakonsku regulativu kada su u pitanju rijetke bolesti.

**Ključne riječi:** rijetke bolesti, lijekovi „siročići“, učinkovitost, sigurnost, anketa.

---

\* Adresa za korespondenciju: Milica Prostran, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Dr. Subotića 1, 11129 Beograd, Poštanski pretinac 38, e-mail: mprostran@doctor.com

## Uvod

Prema podacima iz zemalja EU-a, rijetkom bolešću smatramo onu koja se javlja učestalošću od 1/2.000 ljudi u nekoj populaciji ili rjeđe (postoje i tako rijetke bolesti koje se javljaju učestalošću od 1 na nekoliko stotina tisuća ili miliuna ljudi) (1).

Najveći broj ovih bolesti genskog su podrijetla (u oko 80 % slučajeva), prvi simptomi se javljaju već u času rođenja ili u ranom djetinjstvu (50 %), oboljenja su kroničnog i progresivnog tijeka i njihova je najčešća posljedica - trajni invaliditet. Do sada je opisano preko 7.000 rijetkih bolesti, a njihov broj se neprestano povećava. Europska organizacija za rijetke bolesti (EURORDIS) procjenjuje da u EU gotovo 30 milijuna ljudi pati od neke rijetke bolesti, dok se u Srbiji, prema neslužbenim podacima, taj broj kreće oko 500.000 oboljelih.

U našoj sredini osobe oboljele od rijetkih bolesti suočavaju se s brojnim problemima od kojih najčešće navode: nedovoljnu informiranost opće i stručne javnosti o ovim bolestima, nepostojanje odgovarajuće dijagnostike (zbog čega ovakvi bolesnici ponekad i godinama ostaju neprepoznati ili se vode pod pogrešnim dijagnozama), nepostojanje registra oboljelih u Srbiji, ali i brojne socijalne posljedice (stigmatizacija, izolacija, diskriminacija, smanjenje profesionalnih mogućnosti itd.) (2 - 4).

Iako nacionalno i zakonodavstvo na nivou EU-a osigurava dostupnost lijekova za ove bolesti, njihova farmakoterapija u praksi je suočena s brojnim poteškoćama: nepostojanje dovoljnog broja registriranih lijekova, komplicirane procedure oko njihove nabave, nedefinirani odnosi između različitih profila zdravstvenih radnika u odnosu na neregistrirane lijekove, kao i činjenica da se ovi lijekovi često mogu naći u slobodnoj prodaji u privatnim ljekarnama po veoma visokim cijenama i bez odgovarajuće kontrole (5, 6).

S gledišta biomedicinske etike poštovanje najvažnija četiri principa (ne nauditi, dobročinstvo, autonomija i pravda; njima se nekada dodaju još dva – dostojanstvo i informirani pristanak – „principalizam”) može biti dovedeno u pitanje kada govorimo o razvoju i dostupnosti lijekova za rijetke bolesti. Najzad, provođenje najčešće promoviranog utilitarističkog koncepta maksimalne dobiti za što veći broj članova zajednice ovdje je nemoguće (primjeri: odnos koristi i rizika u medicini – *risk/benefit ratio* i odnos utroška materijalnih resursa i dobiti – *cost/benefit ratio*, koji je imperativ u radu farmaceutskih kompanija, a koje upravo zato najčešće nisu zainteresirane za razvoj ovih lijekova „siročića” – (*eng. orphan drugs*) (7, 8). Ipak treba reći da je, iako su ove bolesti pojedinačno gledano rijetke, ukupan broj oboljelih velik (9).

Važno je istaći da vulnerabilnost pripada osnovnim europskim principima bioetike (10, 11), kao i činjenica da se bolesnici oboljeli od rijetkih bolesti po svojim karakteristikama mogu svrstati u vulnerabilne skupine (12, 13).

## **I. studija - Analiza bioetičkog aspekta kliničkih studija ispitanika oboljelih od Gaucherove bolesti**

Cilj našeg rada bio je ispitati u kojoj mjeri se poštuju principi suvremene bioetike kada je u pitanju provođenje kliničkih studija kod oboljelih od rijetkih bolesti. Za primjer je uzeta Gaucherova bolest. Pretraživali smo dostupne baze podataka (Cohrane database, MEDLINE i Google) za period od 1993. do 2013. godine. Ključne riječi su bile: Gaucherova bolest, etika/etička pitanja i klinička ispitivanja, a posebno su analizirani učinkovitost, sigurnost i cijena lijekova za ovu bolest. Tom prilikom uočili smo brojne etičke probleme u vezi s provođenjem spomenutih kliničkih studija (14 - 18).

Suština tih problema leži u činjenici da se u ovakvim studijama mogu narušiti gotovi svi principi biomedicinske etike o kojima smo ranije diskutirali. U ovakvim istraživanjima ispituju se farmakološki aktivne supstancije čiju sigurnost i učinkovitost ne možemo uvijek predvidjeti, s obzirom na to da kod ovakvih oboljenja često nemamo adekvatne animalne modele (time je moguće narušiti prva dva osnovna principa biomedicinske etike - ne nauditi i dobročinstvo).

Udio u kliničkim studijama za velik broj oboljelih jedini je način da dobiju terapiju (već smo naglasili da je kod ovakvih rijetkih bolesti liječenje izuzetno skupo, pa na godinu ono iznosi i do nekoliko stotina eura za pojedinog bolesnika), pa se time dovodi u pitanje i treći princip biomedicinske etike (autonomija). Pored toga, kriteriji za uključivanje i isključivanje u spomenutim studijama, koje određuje sponzor (farmaceutska kuća koja financira studiju) strogo su definirani, zbog čega, nerijetko, bolesnici s najtežim formama bolesti ne budu ni uključeni u istraživanje (čime je ugrožen i četvrti princip biomedicinske etike, tj. pravda).

Kako se u slučaju Gaucherove bolesti radi o rijetkoj metaboličkoj bolesti, koja se u najvećem broju slučajeva očituje u ranom djetinjstvu, provođenje randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih studija, koje predstavljaju *zlatni standard* u kliničkoj praksi, ovdje nije moguće. Razlozi za to su brojni: najveći broj ispitanika čine djeca koja predstavljaju posebno vulnerabilnu populaciju, broj ispitanika je mali (procjenjuje se da se ova bolest javlja kod 1/100.000 ljudi u općoj populaciji, mada postoje neke populacije s većom prevalencijom), formiranje placebo kontrolne skupine je u ovakvim situacijama s etičke strane gledanja neprihvatljivo i dr. (19,

20). Postojanje nesklada između etičkih s jedne i znanstvenih standarda s druge strane dovodi u pitanje učinkovitost provođenja kliničkih ispitivanja u ovakvim situacijama uopće (21). Pojedini autori nude rješenje za svladavanje ovog konflikta na relaciji etika - znanost u kliničkim studijama s oboljelim od rijetkih bolesti, ali i dalje ostaju brojni problemi za ovakve bolesnike: visoka cijena lijekova, nedostatak adekvatne procjene odnosa cijene i učinkovitosti terapije, dostupnost ovakvih lijekova itd. (22, 23).

Željeli bismo također naglasiti da je bioetički aspekt kliničkih studija koje se bave ispitivanjem lijekova za rijetke bolesti problematika koja je do sada malo izučavana, pa su i podaci kojima smo raspolagali u ovoj studiji bili limitirani.

## **II. studija – Informiranost liječnika i kliničkih farmaceuta o farmakoterapiji rijetkih bolesti u Srbiji**

U našoj zemlji ne postoji registar oboljelih od rijetkih bolesti, ali Nacionalna organizacija za retke bolesti Srbije (NORBS) procjenjuje da se taj broj kreće i do pola milijuna. O problemima s kojima se susreću oboljeli u svakodnevnom životu, ali i onima vezanim uz liječenje, već je bilo riječi.

U Republici Srbiji klinička istraživanja na polju rijetkih bolesti izuzetno su rijetka i uglavnom se odnose na rijetke onkološke bolesti.

Smatrali smo da bi, s obzirom na sve navedeno, bilo značajno ispitati stavove i informiranost liječnika i kliničkih farmaceuta o farmakoterapiji rijetkih bolesti u Srbiji. Anonimnu pilot anketu pod nazivom “Stavovi liječnika i farmaceuta u vezi s farmakoterapijom rijetkih bolesti u Srbiji” osmislili su i proveli zaposleni na Institutu za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju na odabranom uzorku ispitanika (N = 11, Klinika za internu medicinu i Centralna apoteka, KBC “Bežanijska Kosa” u Beogradu), a samu anketu donosimo u prilogu na kraju rada. Na postavljena pitanja odgovoreno je u 97,2 % slučajeva.

Kao najveći problem s kojim se susreću oboljeli od rijetkih bolesti u našoj sredini naši ispitanici navode: nedovoljnu informiranost stručne javnosti (21 %), komplicirane procedure oko nabave lijekova (21 %), nepostojanje dovoljnog broja registriranih lijekova za ove bolesti (14 %), neodgovarajuću zdravstvenu njegu oboljelih (12 %), nepostojanje odgovarajuće dijagnostike (9 %), nepoštovanje zakonskih propisa oko nabave ovih lijekova (9 %). Iako smatraju da je bavljenje ovim pitanjem u našoj zemlji vrlo značajno (na ljestvici od 0 do 5, naši ispitanici su mu u prosjeku dodijelili ocjenu 4), više od polovine anketiranih (64 %) ocjenjuje da su nedovoljno upoznati s postojećom zakonskom regulativom. Naši ispitanici

smatraju da je dostupnost lijekova za rijetke bolesti u našoj zemlji loša (na ljestvici od 0 do 5 naši ispitanici su u prosjeku dodijelili ocjenu 2). Većina anketiranih liječnika i farmaceuta (64 %) navela je da je upoznata sa sadržajem i značenjem liste Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje (gdje se nalaze neregistrirani lijekovi koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet u Republici Srbiji, a neophodni su u dijagnostici i terapiji). Na pitanje je li moguće neregistrirane lijekove kupiti u ljekarnama mimo zakonom propisane procedure, 46 % ispitanika se izjasnilo da ne zna, dok je postotak pozitivnih i negativnih odgovora bio ravnomjerno raspoređen (27 %). Liječenje oboljelih od rijetkih bolesti u našoj sredini može se, prema mišljenju naših ispitanika, unaprijediti: formiranjem Nacionalnog programa za liječenje (23 %), podizanjem opće i stručne informiranosti (20 %), kao i formiranjem registra oboljelih od rijetkih bolesti (20 %).

## Zaključak

Naše istraživanje pokazuje da bolesnici oboljeli od rijetkih bolesti predstavljaju vulnerabilne ispitanike u kliničkim studijama. Njihovim motivima za sudjelovanje u ovakvim istraživanjima moguće je manipulirati, pa s gledišta biomedicinske etike poštovanje najvažnijih četiriju principa može biti dovedeno u pitanje kada govorimo o razvoju i dostupnosti lijekova za rijetke bolesti. Drugi dio naših istraživanja ukazuje na nedovoljnu informiranost zdravstvenih radnika o rijetkim bolestima i njihovoj terapiji u našoj sredini. Za unaprjeđenje položaja i kvaliteta života bolesnika oboljelih od rijetkih bolesti potrebno je najprije podizanje svijesti o stvarnim problemima i potrebama ovih ljudi. Prvi koraci k tome su unaprjeđenje, prije svega, stručne informiranosti, formiranje Nacionalnog programa i registra oboljelih, kao i prilagođavanje zakonske regulative.

## LITERATURA

1. Rare Diseases Europe (EURORDIS) 2013. About rare diseases. Available from URL <http://www.eurordis.rs/about-rare-diseases>. [Accessed 2013 february].
2. Krajnović D. Ethical and social aspects on rare diseases. *Filozofija i društvo* 2012; 23(4): 32-48. DOI: 10.2298/FID1204032K. Available from URL [http://www.institfdt.bg.ac.rs/tekstovi/PDF\\_2012-4/04\\_Krajnovic\\_2012-4.pdf](http://www.institfdt.bg.ac.rs/tekstovi/PDF_2012-4/04_Krajnovic_2012-4.pdf)
3. Nacionalna organizacija za retke bolesti Srbije (NORBS): O retkim bolestima. Available from URL <http://www.norbs.rs/norbs-o-retkim-bolestima.php> [Accessed 2013 february].

4. Fasser C, von Gizycki R. EC consultation paper: „Rare diseases: Europe’s challenges“. Available from URL [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_threats/non\\_com/docs/r161\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/r161_en.pdf) [Accessed 2013 february].
5. Pravilnik o listi lekova koji se propisuju izdaju na teret sredstva obaveznog zdravstvenog osiguranja. Službeni glasnik Republike Srbije, br. 1/ 2012.
6. Ten years of orphan medicines legislation in Europe – European Medicines Agency reviews success and looks ahead. [<http://www.ema.europa.eu /pdfs/general/direct/pr/29156010en.pdf>]
7. Macklin R. Applying the four principles. *J Med Ethics* 2003; 29(5): 275-80.
8. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*, 6th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
9. Taylor CM, Karet Frankl FE. Developing a strategy for the management of rare diseases. *BMJ* 2012 Apr 12;344:e2417. doi: 10.1136/bmj.e2417
10. Rendtorff JD. Basic ethical principles in European bioethics and biolaw: autonomy, dignity, integrity and vulnerability--towards a foundation of bioethics and biolaw. *Med Health Care Philos* 2002; 5(3): 235-44.
11. Kemp P, Rendtorff JD. The Barcelona Declaration: Towards an Integrated Approach to Basic Ethical Principles. *Synthesis Philosophica* 2008; 46 (2): 239-251.
12. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, CIOMS. Available from: [www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf)
13. Prostran M, Todorović Z, Stojanović R, Potpara T, Nešić Z, Lazić J, Medić B. Bioethics in clinical trials: Vulnerable subjects. In: *Bioethics and Pharmacology: Ethics in Preclinical and Clinical Drug Development*. Todorović Z, Prostran M, Turza K, eds. Transworld Research Network, India; 2012. P87-100.
14. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012; 13: 307-35.
15. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab* 2006; 88(3): 208-15.
16. Gross ML. Ethics, policy, and rare genetic disorders: the case of Gaucher disease in Israel. *Theor Med Bioeth* 2002; 23(2): 151-70.
17. Beutler E. The cost of treating Gaucher disease. *Nat Med* 1996; 2(5): 523-4
18. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009; 3: 407-17.
19. Orphanet. Rare diseases: Gaucher disease. Available from URL [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=EN&Expert=355](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=355) [Accessed 2013 june]
20. Melo-Martin I, Sondhi D, Crystal RG. When Ethics Constrains Clinical Research: Trials Design of Control Arms in “Greater Than Minimal Risk” Pediatric Trials. *Human Gene Therapy* 2011; 22: 1121-1127.
21. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-2711.
22. Cole AJ, Taylor JS, Hangartner TN, Weinreb NJ, Mistry PK, Khan A. Reducing selection bias in case-control studies from rare disease registries. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6:61.
23. Cornu C, Kassai B, Fisch R, Chiron C, Alberti C, Guerrini R et al. Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8:48



KAKO BISTE U CJELINI OCIJENILI POLOŽAJ OBOLJELIH OD RIJETKIH BOLESTI U SRBIJI? (zaokružiti)

1	2	3	4	5
(vrlo loš)				(odličan)

ŠTO VIDITE KAO NAJVEĆI PROBLEM S KOJIM SE SUSREĆU OBOLJELI OD RIJETKIH BOLESTI U NAŠOJ SREDINI?

(možete zaokružiti više odgovora)

1. nedovoljna informiranost opće javnosti o ovim bolestima
2. nedovoljna informiranost stručne javnosti o ovim bolestima
3. nepostojanje odgovarajuće dijagnostike
4. neodgovarajuća zdravstvena njega oboljelih
5. nepostojanje dovoljnog broja registriranih lijekova za ove bolesti
6. komplikirane procedure oko nabave ovih lijekova
7. nepoštovanje zakonskih propisa oko nabave ovih lijekova
8. nepostojanje ovih lijekova u slobodnoj prodaji
9. drugo (navesti) \_\_\_\_\_

KAKO BISTE OCIJENILI DOSTUPNOST LIJEKOVA ZA RIJETKE BOLESTI KOD NAS? (zaokružiti)

1	2	3	4	5
(vrlo loše)				(odlično)

OCIJENITE ZNAČAJ SURADNJE LIJEČNIKA I FARMACEUTA U VEZI S POBOLJŠANJEM DOSTUPNOSTI LIJEKOVA ZA RIJETKE BOLESTI

(zaokružiti)

1	2	3	4	5
(nema značaja)				(od presudnog značaja)

OCIJENITE PROVOĐENJE ZAKONOM PROPISANIH NORMI U VEZI S NABAVOM OVIH LIJEKOVA U PRAKSI KOD NAS (zaokružiti)

1	2	3	4	5
(uopće ne)				(u potpunosti)





Branislava Medić, Zoran Todorović, Katarina Savić Vujović,  
Radan Stojanović, Milica Prostran

## Patients with rare diseases as vulnerable subjects in clinical studies

### ABSTRACT

Pharmacotherapy of rare diseases is faced with many ethical dilemmas. Majority of patients are children, the course of the diseases is progressive and the treatment is very expensive. The aim of the study was to assess the implementation of basic bioethical principles in pharmacotherapy of rare diseases, focusing on Gaucher disease as an example.

Cochrane database, MEDLINE, and Google were searched from 1996 to 2011. The following keywords were used: Gaucher disease, ethics/ethical issues and clinical trials, with a special focus on drug efficacy, safety and cost. In addition, we conducted a pilot survey on the attitudes of physicians and clinical pharmacists toward pharmacotherapy of rare diseases in Serbia. A total of 11 participants from Hospital Internal Medicine Clinic and Central Pharmacy, KBC "Bežanijska Kosa", Belgrade, completed the questionnaire with 97,2 % of questions answered.

Numerous issues related to treatment of Gaucher disease were identified: eg. high drug cost, lack of adequate cost-benefit analysis, insufficient number of participants in clinical trials, etc.). Pilot survey indicates that majority of health workers are not sufficiently informed on rare diseases (23 %), and pharmaceutical procurement procedures are complicated (21 %). Also, most respondents (64 %) believe that they are insufficiently informed about current legislation on rare diseases.

People with rare diseases could be assumed as vulnerable subjects. It is necessary to establish a register of patients, improve awareness of professional and general public and change legislation regarding rare diseases.

**Keywords:** rare diseases, orphan-drugs, efficacy, safety, survey.