

doc. dr. sc. Slavko Čandrlić*
Filip Has, mag. iur.**

PRAVNI OKVIR MILOSRDNOG DAVANJA LIJEKA U REPUBLICI HRVATSKOJ U OKVIRU EUROPSKOG PRAVNOG KONTEKSTA

UDK / UDC: 340.6 : 614.2 (497.5)

616-03 (497.5)

616-08 (497.5)

DOI: 10.31141/zrpfs.2025.62.155.79

Pregledni znanstveni rad / Review article

Primljeno / Received: 23.9.2024.

Na zakonodavnom je uređenju svakog civiliziranog društvenog uređenja dužnost da svojim korisnicima zdravstvene skrbi pruži što kvalitetniju zdravstvenu zaštitu. Određene bolesti za koje ne postoji lijek, odnosno odgovarajuća metoda liječenja, dio su medicinske stvarnosti oduvijek diljem svijeta, dok razvitak farmaceutske industrije i kliničkih ispitivanja u tom pogledu nastoje takvu medicinsku stvarnost ublažiti i svesti na najmanju moguću mjeru. Kada uvažimo te činjenice - milosrdno davanje lijeka dobiva svoj smisao u stvarnom životu. Na razini Europske unije postoje pravni izvori koji služe sveopćem definiranju pojma milosrdne uporabe lijeka, kao i smjernice u uspostavi postupaka milosrdne uporabe lijeka, a državama članicama ostavljena je mogućnost samostalnog reguliranja ovog osjetljivog pitanja vlastitim pravnim okvirom. Republika Hrvatska kao država članica prati regulatorni okvir Europske unije i sukladno tome uspostavlja svoj pravni okvir koji omogućuje milosrdno davanje lijeka. Autori ovoga rada, proučavanjem i analizom mjerodavnih zakonskih i podzakonskih propisa, prikazat će trenutni pravni okvir milosrdnog davanja lijeka u Republici Hrvatskoj, ukazati na manjkavosti pravnoga okvira i problematiku ove metode liječenja te poredbom sa zakonskim uređenjima pojedinih država članica uputiti na moguća rješenja *de lege ferenda*.

Ključne riječi: *milosrdno davanje lijeka, pravni okvir, postupak, Republika Hrvatska, Europska unija*

1. UVOD

Svjedoci smo kako u praksi postoje slučajevi u kojima osobe obolijevaju od najtežih oblika raznih bolesti za koje ne postoji lijek, odnosno odgovarajući lijek koji bi imao odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj. U globalnim okvirima, možemo tvrditi kako postoji oko 7000 različitih vrsta rijetkih bolesti;

* Doc. dr. sc. Slavko Čandrlić, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, scandrlic@fdmz.hr, ORCID: 0000-0002-9464-2009.

** Filip Has, mag. iur., doktorand Fakulteta za odgojne i obrazovne znanosti, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, fhas@foozos.hr, ORCID: 0009-0005-1600-0237.

procjenjuje se da diljem svijeta oko 350 milijuna ljudi boluje od rijetkih bolesti od kojih je oko 8,6 % iz Europe, a poseban fokus na ovu tematiku nastupio je nakon izbijanja pandemije COVID-a 2020. godine.¹ U tom slučaju, ako postoji farmaceutski oblik, koji se, doduše, još nalazi u fazi kliničkog ispitivanja i koji je namijenjen potencijalnom liječenju upravo tih najtežih dijagnoza, korisnici zdravstvene skrbi mogu se uputiti na liječenje milosrdnim davanjem lijeka. Kako je ovdje riječ o lijekovima koji se još nalaze u fazama ispitivanja i koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet, pozitivan ishod liječenja ovom metodom nije zagarantiran. Pravo o lijekovima i medicinskim proizvodima čini značajan dio medicinskog prava i područje njegova važenja odgovara postojanju tzv. „farmaceutske zaštite u okviru zdravstvenog sustava“.² Upravo zbog toga je za svako civilizirano društveno uređenje od iznimne važnosti uspostaviti što kvalitetniji pravni okvir koji će na odgovarajući način regulirati postupke milosrdnog davanja lijekova. Europska je unija to prepoznala i, sukladno tome, predvidjela i definirala milosrdno davanje lijeka kao opciju u postupku liječenja, dok je nacionalnim zakonodavstvima država članica prepuštena mogućnost formiranja vlastitog normativnog okvira u pogledu uspostavljanja programa milosrdnog davanja lijekova i uvjeta za pristup istima. Proučavajući pozitivnopravne propise u Republici Hrvatskoj i mjerodavnu europsku regulativu, možemo procijeniti kako u suštini postoje dvije vrste postupaka u kontekstu ostvarivanja prava na milosrdno davanje lijeka: na individualnoj razini pacijenta gdje liječnik ima posebno važnu ulogu i odgovornost u postupku procjene opravdanosti upućivanja pacijenta na navedenu metodu liječenja,³ te na kohortnoj razini pacijenata koja programski ima za cilj identifikaciju i obuhvaćanje većeg broja pacijenata u svrhu omogućavanja dostupnosti primjene ispitivanog lijeka istima.⁴ Iako su pružatelji zdravstvenih usluga obvezni usredotočiti se na dobrobit svojih pacijenata, oni bi također trebali imati vlastiti interes u razvoju novih lijekova od kojih će imati koristi ne samo sadašnji pacijenti, već i budući, a odluka o tome hoće li se pacijentu omogućiti liječenje uz uporabu neautoriziranih lijekova mora biti iznimno oprezna kako se ne bi usporilo odobravanje novih lijekova.⁵ Također, smatramo bitnim u početku istaknuti i distinkciju između rijetkih bolesti i bolesti

¹ Balasubramanian, G. et al., *An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states*, *Intractable & Rare Diseases Research Journal*, god. 5, 4/2016, str. 245. Usp. Wu, J. et al., *Efficacy and safety of compassionate use for rare diseases: a scoping review from 1991 to 2022*, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, god. 18, 368/2023, str. 2. Usp. Grein, J. et al., *Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19*, *The New England Journal of Medicine*, god. 382, 24/2020, str. 2328.

² Bošković, Z., *Pravni nadzor u području farmacije*, *Jahr*, 3, 6/2012, str. 468.

³ Vermeulen, S. F., *Factors of feasibility: an interview study of physicians' experiences of expanded access to investigational drugs in three countries*, *Humanities and Social Sciences Communications*, god. 8, 275/2021, str. 2. Usp. Gerasimov E. et al., *Before It's Too Late: Multistakeholder Perspectives on Compassionate Access to Investigational Drugs for Pediatric Patients With Cancer*, *ASCO Educational Book - Pediatric Oncology*, 40/2020, str. 221.

⁴ Sou, H., *EU Compassionate Use Programmes (CUPs) - Regulatory Framework and Points to Consider before CUP Implementation*, *Pharmaceutical Medicine*, god. 24, 4/2012, str. 223.

⁵ Caplan, A. L.; Bateman-House, A., *Should patients in need be given access to experimental drugs?*, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16, 9/2015, str. 1277. Usp. Bunnik, E. M.; Aarts, N., *The Role of Physicians in Expanded Access to Investigational Drugs: A Mixed-Methods Study of Physicians' Views and Experiences in The Netherlands*, *Journal of Bioethical Inquiry*, god. 18, 3/2021, str. 319.

koje su neizlječive. Iako oba pojma mogu sadržavati sličnosti, posebice po pitanju (ne)dostupnosti, za rijetke bolesti možemo tvrditi kako ipak može postojati lijek u limitiranim količinama i pod posebnim uvjetima (tzv. „lijekovi siročad“, eng. „orphan drugs“),⁶ dok za neizlječive bolesti možemo tvrditi kako svakako (još) ne postoji lijek, odnosno lijek koji bi imao odobrenje za stavljanje u promet bilo u Republici Hrvatskoj ili u inozemstvu. U nastavku rada detaljnije ćemo se osvrnuti na pravni okvir milosrdnog davanja lijeka u Republici Hrvatskoj u europskom pravnom kontekstu.

2. KLINIČKO ISPITIVANJE

U svrhu razumijevanja postupka kliničkog ispitivanja lijeka u odnosu na lijek koji nema odobrenje za stavljanje u promet, potrebno je prvo jasno opisati definiciju samog kliničkog ispitivanja. Kliničko ispitivanje (pokus ili studija) smatra se jedinim znanstvenim dokazom djelotvornosti nekog lijeka, terapijskog ili kirurškog zahvata.⁷ Na europskoj regulatornoj razini možemo kao mjerodavni pravni izvor izdvojiti Uredbu EU 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (Tekst značajan za EGP)⁸ (dalje u tekstu: Uredba EU 536/2014) koja kliničku studiju definira kao svako istraživanje s ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamičkih učinaka jednog ili više ispitivanih lijekova i/ili utvrđivanju nuspojava jednog ili više lijekova u ispitivanju i/ili ispitivanju apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja jednog ili više ispitivanih lijekova s ciljem utvrđivanja sigurnosti i učinkovitosti tih lijekova.⁹ U skladu s navedenim, kliničko ispitivanje podrazumijeva kliničku studiju koja ispunjava bilo koji od sljedećih uvjeta: a) o raspoređivanju ispitanika u određeni terapijski protokol odlučuje se unaprijed i nije obuhvaćeno uobičajenom kliničkom praksom dotične države članice, b) odluka o propisivanju ispitivanih lijekova donosi se zajedno s odlukom o uključivanju ispitanika u kliničku studiju, ili c) dijagnostički postupci ili postupci praćenja uz uobičajenu kliničku praksu primjenjuju se na ispitanike.¹⁰ Navedena definicija kliničkih studija istovjetna je u Zakonu o lijekovima¹¹ (dalje u tekstu: ZOL) pod pojmom kliničkih ispitivanja,¹² a osiguranje provedbe Uredbe EU 536/2014 u Republici Hrvatskoj osigurano je Zakonom o provedbi Uredbe (EU) 536/2014 Europskog parlamenta i vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o

⁶ Drummond, M.; Towse, A., *Orphan drugs policies: a suitable case for treatment*, The European Journal of Health Economics, god. 15, 4/2014, str. 335-339.

⁷ Štimac, D.; Lacković, A.; Poropat, G., *Važnost provođenja randomiziranih kliničkih istraživanja*, Medicina Fluminensis, god. 53, 4/2017, str. 448.

⁸ Službeni list Europske unije (L 158/1, 27. svibnja 2014.).

⁹ Članak 2. stavak 2. točka 1. Uredbe EU 536/2014.

¹⁰ Članak 2. stavak 2. točka 2. Uredbe EU 536/2014.

¹¹ Narodne novine, br. 76/13, 90/14, 100/18.

¹² Članak 3. točka 25. ZOL-a.

stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ.¹³ Ovakva formulacija upućuje nas na zaključak kako je kliničko ispitivanje, odnosno studija, složen i znanstveno orijentiran postupak u kojem se istražuje je li ispitivani lijek učinkovit i siguran za primjenu u ljudi, i ono igra ključnu ulogu u procesu razvoja novih terapija za korisnike zdravstvene zaštite. Tim postupkom kod manjih skupina ljudi ispituju se učinci ispitivanih lijekova prije nego što se odobre za široku uporabu i liječenje bolesnika. Tek kada se utvrdi djelotvornost i sigurnost ispitivanog lijeka, po potrebi, prelazi se u daljnje faze ispitivanja. Kada su prikupljeni podaci tijekom kliničkog ispitivanja, dostatni za donošenje zaključka o učinkovitosti i sigurnoj primjeni, može se pristupiti postupku registracije lijeka u svrhu stavljanja lijeka u promet. Upravo navedeno stavljanje lijeka u promet ispunjava krajnju svrhu svakog lijeka, a to je dostupnost korisnicima zdravstvene skrbi u svrhu liječenja. Uzimajući u obzir sve navedene definicije, možemo konstatirati kako čin milosrdnog davanja lijeka ima sličnosti sa kliničkom studijom, odnosno kliničkim ispitivanjem jer uključuje upotrebu ispitivanog lijeka čija učinkovitost i sigurnost još nisu dokazane.¹⁴

3. PRAVNI OKVIR MILOSRDNOG DAVANJA LIJEKA NA RAZINI EUROPSKE UNIJE

Sukladno europskoj Direktivi 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu¹⁵ (dalje u tekstu: Direktiva 2001/83/EZ), država članica može u skladu s nacionalnim zakonodavstvom, da bi udovoljila posebnim potrebama, isključiti iz primjene odredbe ove direktive za lijekove izdane na temelju narudžbe, pripremljene u dobroj vjeri, prema specificiranim podacima ovlaštenog zdravstvenog radnika za primjenu za određenog pacijenta, na njegovu odgovornost.¹⁶ Generalno gledajući, inicijativu za ovakvu vrstu liječenja pokreće pacijentov liječnik obraćanjem nadležnom nacionalnom regulatornom tijelu na temelju dostupnih informacija o lijeku. Farmaceutska tvrtka koja razvija proizvod mora u tom slučaju odlučiti hoće li isporučiti proizvod i odgovorna je za otpremu proizvoda na lokaciju primjene. Liječnik je tada odgovoran za prijavu svih ozbiljnih nuspojava nadležnom tijelu tijekom trajanja ovakve vrste liječenja. Kako bi se moglo ispravno upravljati ovim inicijativama, osobito ako dolaze iz različitih zemalja, te kako bi se osigurala odgovarajuća i sigurna uporaba lijeka, preporučljivo je da proizvođač interno definira specifične i jedinstvene kriterije prihvatljivosti ispitivanog lijeka za pacijente. Navedenim bi se otklonile etičke dileme kod liječnika u vidu procjene bi li ovakva vrsta liječenja donosila više štete ili koristi za pacijenta.¹⁷

¹³ Narodne novine, br. 14/19.

¹⁴ Borysowski, J.; Ehni, H.-J.; Górski, A., *Ethics review in compassionate use*, BMC Medicine, god. 15, 1/2017, str. 2.

¹⁵ Službeni list Europske unije, L 311/67, 28. studeni 2001.

¹⁶ Članak 5. Direktive 2001/83/EZ.

¹⁷ Sou, H., *op. cit.* u bilj. 4, str. 225.

Sam termin milosrdnog davanja lijeka, odnosno milosrdne uporabe lijeka konkretnije je definiran Uredbom (EZ) 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje primjene i nadzor nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj medicini te uspostavi Europske agencije za lijekove¹⁸ (Službeni list Europske unije, 18, L 136/1) (dalje u tekstu: Uredba (EZ) 726/2004).¹⁹ „Milosrdna uporaba“ (eng. „compassionate use“) sukladno navedenoj uredbi definira se kao određivanje lijeka kao dostupnog, iz milosrdnih razloga, grupi pacijenata s kroničnom ili ozbiljno iscrpljujućom bolesti ili čija bolest se smatra opasnom po život, a ne mogu se liječiti, na zadovoljavajući način, odobrenim lijekom.²⁰ Kada država članica iskoristi mogućnost milosrdne uporabe lijeka, ona o tome obavješćuje Europsku agenciju za lijekove (dalje u tekstu: EMA).²¹ U praksi to bi značilo da farmaceutske tvrtke imaju dužnost pripremiti i dostaviti svojevrsni elaborat o ispitivanom lijeku EMA-i u svrhu autorizacije programa milosrdne uporabe lijeka. Kada se predviđa milosrdna uporaba lijeka, Odbor za lijekove za humanu uporabu, nakon savjetovanja s farmaceutskom tvrtkom, odnosno proizvođačem ili podnositeljem zahtjeva, može donijeti mišljenje o uvjetima uporabe, uvjetima distribucije i ciljanoj grupi pacijenata, a navedena mišljenja redovito se ažuriraju i objavljuju na internetskoj stranici EMA-e.²² Navedena mišljenja ne utječu na građansku ili kaznenu odgovornost farmaceutske tvrtke, odnosno proizvođača ili podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.²³ Kada je uspostavljen program za milosrdnu uporabu, farmaceutka tvrtka, odnosno proizvođač ili podnositelj zahtjeva dužan je osigurati da pacijenti koji sudjeluju također imaju pristup novom lijeku za vrijeme između izdavanja odobrenja i stavljanja lijeka u promet.²⁴ Ovakav regulatorni okvir za države članice, doduše, ne stvara obvezujuće norme po pitanju uvođenja i provođenja vlastitih programa milosrdnog davanja lijeka. Također, postoje i preporuke koje daje EMA putem Odbora za lijekove za humanu uporabu,²⁵ ali one također ne stvaraju pravni okvir, dok same programe milosrdne uporabe lijeka koordiniraju i provode države članice koje postavljaju vlastita pravila i postupke uz podršku nacionalnih regulatornih institucija. U takvim okolnostima, s mnoštvom različitih pristupa metodama milosrdnog davanja lijeka i nedostatkom usklađenosti na razini Europske unije, farmaceutske tvrtke moraju biti spremne na složen put prema uspješnoj uspostavi i provedbi programa milosrdnog

¹⁸ Službeni list Europske unije, L 136/1, 30. travnja 2004.

¹⁹ Naziv uredbe promijenjen sukladno članku 1. točka 1. Uredbe EU 2019/5 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o izmjeni Uredbe EZ 726/2004 o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove, Uredbe EZ 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i Direktive 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (Tekst značajan za EGP) (L 4/24).

²⁰ Članak 83. stavak 2. Uredbe (EZ) 726/2004.

²¹ Članak 83. stavak 3. Uredbe (EZ) 726/2004.

²² Članak 83. stavak 4. i 6. Uredbe (EZ) 726/2004.

²³ Članak 83. stavak 7. Uredbe (EZ) 726/2004.

²⁴ Članak 83. stavak 8. Uredbe (EZ) 726/2004.

²⁵ Vidi: EMA, Compassionate use; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compassionate-use>, 17. rujna 2024.

davanja lijeka. Upravo zbog toga, potrebno je da subjekti kao što su zdravstveni radnici, pacijenti, organizacije pacijenata, farmaceutske tvrtke i kreatori politika budu upoznati sa zakonskim mogućnostima i postupcima u svrhu što dostupnijeg i što kvalitetnijeg pristupa milosrdnim metodama liječenja.²⁶ Kao organizaciju pacijenata koja u obliku neprofitne organizacije na europskoj razini osigurava prethodno navedene potrebe, možemo izdvojiti Europsku organizaciju za rijetke bolesti (dalje u tekstu: EURORDIS; Rare Diseases Europe).²⁷ Europsku mrežu linija za pomoć rijetkim bolestima (dalje u tekstu: ENRDHL) pokrenuli su EURORDIS i partneri kako bi pružili podršku i razmijenili iskustvo i informacije između nacionalnih linija za pomoć širom Europe.²⁸ Preporuke EMA-e brinu o tome na koji način bi se ispitivani lijek trebao koristiti u programima milosrdne uporabe lijeka u svim državama članicama Europske unije i služe kao pomoć u pronalaženju pacijenata koji bi mogli imati koristi od ovakvog načina liječenja. Cilj je preporuka EMA-e: 1. olakšati i poboljšati pristup programima milosrdne uporabe lijeka pacijentima, 2. dati prednost zajedničkom pristupu u pogledu uvjeta uporabe, uvjeta distribucije i uvjeta određivanja pacijenata koji bi bili predviđeni za programe milosrdne uporabe lijeka, 3. povećati transparentnost između država članica u pogledu dostupnosti programa milosrdne uporabe lijeka. Zbog neobvezujuće prirode Uredbe (EZ) 726/2004 i preporuka EMA-e, za svaku državu članicu preporučljivo je usvojiti vlastite odgovarajuće normativne postupke za uvođenje i provedbu programa milosrdne uporabe lijeka. Do uspostavljanja europskog regulatornog okvira u obliku Uredbe (EZ) 726/2004 samo su dvije države članice (Francuska i Italija) imale programe milosrdnog davanja lijeka osigurane vlastitim zakonima, a u 2010. godini Odbor za lijekove za humanu uporabu objavio je svoja prva mišljenja o dvama programima milosrdne uporabe lijeka u Europskoj uniji (intravenozni oseltamivir u Finskoj i intravenozni zanamivir u Švedskoj).²⁹ Nacionalne regulative u vidu pristupa postupcima milosrdnog davanja lijeka razlikuju se u državama članicama Europske unije (ali i diljem svijeta), međutim ono što je zajedničko većini zakonodavstava jest uvjet da lijekove koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet, treba davati samo pacijentima koji boluju od najtežih oblika bolesti ili umirućim pacijentima i kada

²⁶ Balasubramanian, G. et al., *op. cit.* u bilj. 1, str. 245. Usp. Einstein, D. J., *Compassion and Compassionate use*, Journal of Clinical Oncology, god. 36, 29/2018, str. 2970-2971. Usp. Goyal, P. K.; Mathur, R.; Medhi, B., *Understanding the challenges and ethical aspects of compassionate use of drugs in emergency situations*, Indian Journal of Pharmacology, god. 52, 3/2020, str. 168. Usp. Aliu, P. et al., *International Country-Level Trends, Factors, and Disparities in Compassionate Use Access to Unlicensed Products for Patients With Serious Medical Conditions*, JAMA Health Forum, god. 3, 4/2022, str. 7.

²⁷ Članak 1. i 3. Statuta EURORDIS-a (2016).

²⁸ Vidi: EURORDIS, National Help Lines for Rare Diseases, Policy Fact Sheet - European Network of Rare Disease Help Lines; https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/2012/12/Factsheet_natl_helplines.pdf, 18. rujna 2024.

²⁹ Rahbari, M.; Rahbari, N. N., *Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives*, Bulletin of the World Health Organization, god. 89, 3/2011, str. 163. Usp. Sou, H., *op. cit.* u bilj. 4, str. 227.

postoje neki dokazi o mogućoj djelotvornosti.³⁰ U prilog tome i usporedbe radi, osvrnut ćemo se u najbitnijim crtama na zakonska uređenja država članica Europske unije Francuske i Italije koje imaju najdulju tradiciju u zakonodavnom reguliranju milosrdnog davanja lijeka.

U Italiji je mogućnost milosrdnog davanja lijeka osigurana zakonodavnim okvirom,³¹ na temelju kojeg je uspostavljen investicijski fond (tzv. „Fond 5 %“) kojim upravlja državna regulatorna institucija u području lijekova Agenzia Italiana del Farmaco. Financiraju ga dionici farmaceutske industrije koji posluju u Italiji doprinosima koji odgovaraju iznosu od 5 % godišnjih troškova za njihove promotivne aktivnosti. Navedeni investicijski fond pokriva troškove lijekova „siročadi“ i lijekova koji su namijenjeni za liječenje rijetkih i teških oblika bolesti, a još su u postupku razvitka i nemaju odobrenje za stavljanje u promet. Paralelno, postoji tzv. „Lista 648“, odnosno popis koji obuhvaća sve farmaceutske oblike koji se mogu koristiti u širokom rasponu kohortnih programa milosrdnog davanja lijeka i u tzv. „off-label“ metodama liječenja. Pristup programima milosrdnog davanja lijeka pod kontrolom je nadležne državne institucije za područje zdravstva Servizio Sanitario Nazionale.

U Francuskoj je mogućnost milosrdnog davanja lijeka putem kohortnih programa ili na individualnoj razini pacijenta osigurana zakonodavnim okvirom kojim se uređuju pitanja javnog zdravstva.³² Francuski programi milosrdnog davanja lijeka kompleksni su i visoko razvijeni, financiraju se putem sustava zdravstvenog osiguranja i omogućuju prikupljanje i obradu podataka tijekom provođenja kohortnog programa što je omogućeno recentnom zakonskom reformom od 14. prosinca 2020. godine. Navedeno prikupljanje i obrada podataka putem postupovnika pod nazivom „Protocole d'Utilisation Thérapeutique“ može biti od koristi u integraciji s

³⁰ Raus, K., *An analysis of common ethical justifications for compassionate use programs for experimental drugs*, BMC Medical Ethics, 17, 60/2016, str. 2. Vidi: Članak 6. stavak 1, točka 2. belgijskog Zakona o lijekovima (niz. „Wet op de geneesmiddelen“, Belgisch Staatsblad). Usp. Članak 21. stavak 2. točka 3. njemačkog Zakona o prometu lijekovima (njem. „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln“, Bundesgesetzblatt) i članak 2. stavak 2. njemačke Uredbe o stavljanju u promet lijekova bez odobrenja ili bez odobrenja u teškim slučajevima (njem. „Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen“, Bundesgesetzblatt). Usp. Članak 2. stavak 1. talijanske Ministarske uredbe od 7. rujna 2017. (tal. „Decreto Ministeriale 7 settembre 2017“, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana). Usp. Članak 24. stavak 3. i 4. španjolskog Kraljevskog dekreta od 24. srpnja 2015. kojim se daje suglasnost na pročišćeni tekst Zakona o jamstvima i racionalnoj uporabi lijekova i zdravstvenih proizvoda (šp. „Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios“, Boletín Oficial del Estado). Usp. Članak L.5121-12 i L.5121-12-1 francuskog Zakonika o javnom zdravlju (fran. „Code de la santé publique“, Journal Officiel de la République Française).

³¹ Zakon 648/1996, Zakon 326/2003 i Zakon 79/2014 (Gazzeta Ufficiale della Repubblica Italiana); talijanska Ministarska uredba od 7. rujna 2017.; talijanska Ministarska uredba od 2. kolovoza 2019. (tal. „Decreto Ministeriale 2 agosto 2019“, Gazzeta Ufficiale della Repubblica Italiana). Vidi: Tarantola, A. et al., *Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case*, Journal of Pharmaceutical Policy and Practice, 16, 67/2023, str. 7.

³² Francuski Zakonik o javnom zdravlju (fran. „Code de la santé publique“, Journal Officiel de la République Française); francuski Zakon o financiranju socijalnog osiguranja za 2021. (fran. „LOI 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021“, Journal Officiel de la République Française). Vidi: Tarantola, A. et al., *op. cit.* u bilj. 26, str. 7.

podacima koji su dobiveni u sklopu kliničkih ispitivanja, ali i u medicinskoj praksi i daljnjim istraživanjima. Na razini kohortnih programa nadležna državna regulatorna institucija jest francuska visoka uprava za zdravstvo Haute Autorité de santé, dok istu ulogu na individualnoj razini pacijenta ima agencija za sigurnost lijekova i medinskih proizvoda Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Postojeće smjernice na razini Europske unije u pogledu milosrdne uporabe lijeka svakako sadrže sljedeće prednosti: 1. programi milosrdne uporabe lijeka koriste pacijentima koji ne mogu sudjelovati u kliničkim ispitivanjima zbog toga što ne ispunjavaju kriterije podobnosti za uključivanje u ta ispitivanja,³³ 2. farmaceutske i biotehnološke tvrtke na ovaj način mogu pružiti brz i učinkovit odgovor na zahtjeve pacijenata prije dobivanja dozvole za stavljanje u promet,³⁴ 3. programi milosrdne uporabe lijeka mogu pružiti vrijedne informacije koje se odnose na dokaze stečene u istim programima za medicinsku praksu i daljnja istraživanja,³⁵ 4. regulatorni okviri za milosrdnu uporabu lijekova u državama članicama mogu se učinkovito iskoristiti za planiranje novih programa.³⁶

4. PRAVNI OKVIR MILOSRDNOG DAVANJA LIJEKA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Sukladno pozitivnopravnoj formulaciji, u Republici Hrvatskoj svako milosrdno davanje lijeka³⁷ podrazumijeva postupak kojim se omogućuje dostupnost lijeka koji nema odobrenje za stavljanje u promet pacijentima koji boluju od kroničnih, ozbiljnih ili životno ugrožavajućih bolesti koje se ne mogu na odgovarajući način liječiti odobrenim lijekom i ne mogu sudjelovati u kliničkom ispitivanju.³⁸ U pogledu ZOL-a možemo konstatirati kako je to ujedno jedina poveznica na sam termin milosrdnog davanja lijeka u tom smislu riječi. Milosrdno davanje lijeka svakako treba promatrati i sa šireg terminološkog aspekta u smislu milosrdnog liječenja i

³³ Gerasimov E. et al., *op. cit.* u bilj. 3, str. 219. Usp. Jommi, C. et al., *The economic impact of compassionate use of medicines*, BMC Health Services Research, god. 21, 1303/2021, str. 10.

³⁴ Jommi, C. et al., *op. cit.* u bilj. 28, str. 2.

³⁵ Sarp, S.; Reichenbach, R.; Aliu, P., *An approach to data collection in compassionate use/managed access*, Frontiers in Pharmacology, 13/2020, str. 2. Usp. Gerasimov, E. et al., *op. cit.* u bilj. 3, str. 218.

³⁶ Balasubramanian, G. et al., *op. cit.* u bilj. 1, str. 248.-251.

³⁷ Postupak milosrdnog davanja lijeka pojavljuje se u različitim izričajnim varijacijama, ovisno o mjestu primjene i sadržaju normative regulative, poput „managed acces“, „expanded access“, „named patient supply“, „special access“. Vidi: Sarp, S.; Reichenbach, R.; Aliu, P., *op. cit.* u bilj. 30, str. 1. Usp. Balasubramanian, G. et al., *op. cit.* u bilj. 1, str. 246. Usp. Hyry, H. I. et al., *Compassionate use of orphan drugs*, Orphanet Journal of Rare Diseases, god. 10, 100/2015, str. 2., Usp. Whitfield, K. et al., *Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries*, Trials, god. 11, 104/2010, str. 2.: autori naglašavaju kako je važno razlikovati: 1) milosrdnu uporabu lijeka kada ispitivani lijek još nije dobio dozvolu za stavljanje u promet, 2) „off-label“ uporabu kada lijek ima dozvolu za stavljanje u promet, ali je propisan za drugu indikaciju, 3) klinička ispitivanja odnosno postupak ispitivanja lijeka koji nužno prethodi činu dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet.

³⁸ Članak 3. točka 72. ZOL-a.

kao prava oboljele osobe (pacijenta). Milosrdno liječenje podrazumijevamo kao zadnju mogućnost u borbi protiv najtežih oblika raznih bolesti kada su već svi mogući oblici poznatog liječenja iscrpljeni. U kontekstu lijekova i pozitivnopravnih zakonskih odredbi to bi obuhvaćalo primjenu lijekova u procesu liječenja koji nema odobrenje za stavljanje u promet i primjenu tih istih lijekova prema korisnicima zdravstvene skrbi koji ne mogu sudjelovati u kliničkom ispitivanju istog lijeka. ZOL ne razrađuje postupak i uvjete provođenja milosrdnog davanja lijeka, a dodatni podzakonski propisi koji bi trebali regulirati ovo područje u Republici Hrvatskoj još nisu doneseni. Navedena činjenica upućuje na to kako je zakonsko uređenje u Republici Hrvatskoj po ovom pitanju još uvijek ipak manjkavo i u praksi se svodi na individualnu razinu svakog pojedinog pacijenta gdje je indikacija za milosrdno davanje lijeka isključivo na inicijativu liječnika. Nova, dodatna zakonska ili podzakonska rješenja uspostavila bi veću pravnu sigurnost i doprinijela kvalitetnijoj regulaciji ovog osjetljivog pitanja, posebice u vidu definiranja uvjeta i kontrole³⁹ primjene lijekova izvan njegovih uvjeta odobrenja za stavljanje u promet (tzv. „off-label“) u kontekstu milosrdnog liječenja.

U Republici Hrvatskoj kao nadležnu regulatornu instituciju u području lijekova i savjetodavno tijelo u izradi propisa koji se odnose na lijekove možemo izdvojiti Agenciju za lijekove i medicinske proizvode (dalje u tekstu: HALMED).⁴⁰ HALMED može izvanredno dati suglasnost na unošenje i uvoz lijeka za koji nije dano odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj u slučajevima: 1. kada se radi o medicinski opravdanoj potrebi, radi zaštite zdravlja ljudi, 2. za istraživačke svrhe, 3. za farmaceutska ispitivanja, 4. za klinička ispitivanja, 5. za neklinička ispitivanja, 6. za slučaj elementarnih nepogoda ili drugih izvanrednih stanja, 7. za nužne slučajeve pojedinačnog liječenja koje je na vlastitu odgovornost propisao doktor medicine ili doktor dentalne medicine koji provodi liječenje.⁴¹ U kontekstu proučavanja tematike ovoga rada upravo prethodno navedena odredba pod točkom 7. predstavlja poseban (i jedini) značaj za milosrdno davanje lijekova. Postupak za donošenje suglasnosti za unošenje i uvoz lijekova u Republiku Hrvatsku detaljno opisuje HALMED.⁴² Zahtjev za davanje suglasnosti za unošenje lijeka iz druge države članice Europske unije ili Europskog gospodarskog prostora HALMED-u mogu podnijeti veleprodaje lijekova koje djelatnost prometa na lijekovima na veliko obavljaju sukladno zakonskim odredbama.⁴³ Zahtjev za davanje suglasnosti za uvoz lijeka iz trećih država HALMED-u podnosi uvoznik odnosno nositelj proizvodne

³⁹ Gorjanski, D.; Ćurković, M., *Utječe li pravni okvir na propisivanje atipičnih antipsihotika i antikonvulziva izvan odobrenih indikacija u Osječko-baranjskoj županiji?*, Medicina Familiaris Croatica, god. 26, br. 1-2/2018, str. 28: „... sam pravni okvir propisivanja lijekova nije dovoljan za sprječavanje pravno nedozvoljenog off-label liječenja...“

⁴⁰ Članak 212. stavak 1. ZOL-a. Vidi: Tomić, S.; Filipović Sučić, A.; Ilić Martinac, A., *Reguliranje lijekova u Hrvatskoj - doprinos javnom zdravstvu*, Kemija u industriji: Časopis kemičara i kemijskih inženjera Hrvatske, god. 59, 7-8/2010, str. 344-345.

⁴¹ Članak 129. stavak 1. ZOL-a, članak 10. Statuta HALMED-a (2010.).

⁴² Vidi: HALMED, Suglasnost za unošenje i uvoz lijekova; <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Suglasnosti>, 19. rujna 2024.

⁴³ Vidi: Članak 115. ZOL-a.

dozvole koja obuhvaća uvoz lijekova iz trećih zemalja. Za davanje suglasnosti za unošenje ili uvoz lijeka, izuzev za klinička ispitivanja, moraju biti ispunjeni sljedeći preduvjeti: 1) da lijek ima odobrenje za stavljanje u promet u jednoj od država članica Europske unije ili u trećoj državi, ako na tržištu Europske unije taj lijek nije dostupan, 2) da je lijek označen i opremljen uputom o lijeku na jednom od jezika država članica Europske unije na latiničnom pismu, 3) da bolesnika nije moguće liječiti lijekom koji ima odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj, 4) da se radi o hitnoj, medicinski opravdanoj potrebi, 5) da u slučaju unošenja lijeka tom lijeku u Republici Hrvatskoj nije ukinuto odobrenje ili uskraćeno davanje odobrenja za stavljanje u promet iz razloga kakvoće, sigurnosti primjene ili djelotvornosti lijeka ili da lijek nije povučen iz prometa u Republici Hrvatskoj, odnosno u slučaju uvoza takvog lijeka da lijeku nije ukinuto ili uskraćeno davanje odobrenja iz razloga kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka ili da lijek nije povučen iz prometa u državama Europske unije.⁴⁴ S obzirom na to da je ovdje riječ o proceduri HALMED-a koja nije uređena propisima, možemo zaključiti kako je ovdje riječ o pravnoj praznini. U postupku podnošenja zahtjeva za davanje suglasnosti za unošenje ili uvoz lijeka za nužne slučajeve pojedinačnog liječenja lijekom koji je na vlastitu odgovornost propisao liječnik koji provodi liječenje, uz pisani zahtjev za davanje suglasnosti od strane HALMED-a dostavlja se: 1) obrazložena izjava zdravstvene ustanove, osim ljekarničke, o potrebi za lijekom koji nema odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj i koji će se koristiti za liječenje bolesnika u toj ustanovi, navodeći pri tome i potrebnu količinu lijeka, odnosno 2) recept sukladno odredbama Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept,⁴⁵ koji je propisao doktor medicine ili doktor dentalne medicine koji provodi liječenje, u izvorniku i preslici. Dakle, svaki zahtjev odobrava se individualno za određenog pacijenta. Kada se HALMED usuglasi sa zahtjevom zdravstvene ustanove, može uslijediti primjena lijeka u sklopu milosrdnog liječenja. Sukladno navedenome i s obzirom na neiskorištenost kohortnih programa liječenja na teritoriju Republike Hrvatske, smatramo kako je postupak milosrdnog davanja lijeka u tuzemstvu trenutno više sličan postupku donacije lijekova i to u najboljem slučaju, jer unošenje ili uvoz ispitivanog lijeka ne mora nužno biti *pro bono*. U tom smislu, svakako bi valjalo razmotriti mogućnost kako novim zakonskim ili podzakonskim rješenjima osigurati uvjete u smislu što većeg pokrivanja troškova ovakve metode liječenja putem sustava zdravstvenog osiguranja (kao primjerice u Italiji).

Hrvatski savez za rijetke bolesti socijalno-humanitarna je neprofitna udruga u koju se dobrovoljno udružuju udruge s članovima oboljelima od rijetkih bolesti, pojedinci oboljeli od rijetkih bolesti te osobe s invaliditetom nastalim kao posljedica rijetke bolesti, u jedinstvenu zajednicu na području Republike Hrvatske, a u svrhu ostvarivanja, usklađivanja i zaštite svojih pojedinačnih i zajedničkih prava i

⁴⁴ Vidi: HALMED, Suglasnost za unošenje i uvoz lijekova; <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Suglasnosti>, 19. rujna 2024.

⁴⁵ Članak 8. stavak 1., 2., 3. i 4. Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (Narodne novine, br. 86/13, 90/13, 102/14, 107/15, 72/16).

interesa.⁴⁶ U Republici Hrvatskoj, također kao nevladina, neprofitna, nepolitička i neovisna udruga u području inovativnih metoda liječenja, djeluje Inovativna farmaceutska inicijativa. Navedena udruga promiče istraživanja i razvoj lijekova te sudjeluje u kreiranju povoljnog ekonomskog, administrativnog i političkog okruženja koje omogućava inovativnoj farmaceutskoj industriji zadovoljavanje rastućih potreba zdravstvene skrbi i očekivanja bolesnika u svrhu uspostavljanja modernog i financijski održivog zdravstvenog sustava u kojem bi građani imali podjednaku dostupnost zdravstvenoj zaštiti i rani pristup najboljim i najsigurnijim lijekovima, cjepivima i medicinskim proizvodima.⁴⁷

Također, kao pravo pacijenta, milosrdno davanje lijeka u Republici je Hrvatskoj posredno osigurano Zakonom o obveznom zdravstvenom osiguranju⁴⁸ (dalje u tekstu: ZOZO) kao pravom na upućivanje na liječenje u inozemstvo. Kada je riječ o pravu pacijenta na upućivanje na liječenje u inozemstvo, ono je moguće ako se potrebno liječenje ne može provesti u ugovornim zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj, a može se provesti u inozemstvu.⁴⁹ Pacijent, odnosno osigurana osoba ima pravo na teret sredstava obveznog zdravstvenog osiguranja koristiti zdravstvenu zaštitu u drugim državama članicama, ugovornim i trećim državama.⁵⁰ Samim time korisnicima zdravstvene skrbi u Republici Hrvatskoj potencijalno se omogućuje pristup mogućnostima milosrdnog davanja lijeka u inozemstvu. Pri podonošenju zahtjeva, prije odlaska na liječenje u inozemstvo, obvezno je Direkciji Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje dostaviti sljedeću dokumentaciju: 1. prijedlog za upućivanje na liječenje u inozemstvo doktora specijalista, odnosno liječničkog konzilija zdravstvene ustanove u kojoj se osigurana osoba liječi u Republici Hrvatskoj na propisanoj tiskanici, 2. odgovarajuću medicinsku dokumentaciju.⁵¹ Direkcija Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje rješenjem odlučuje o pravu na liječenje u inozemstvu na temelju prethodno navedene dokumentacije te nalaza, mišljenja i ocjene liječničkog povjerenstva Direkcije Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.⁵² Ovakav je zakonski okvir hvalevrijedan u pogledu metoda liječenja koje su dokazano sigurne, efikasne i odobrene u inozemstvu. Međutim, mogućnost ostvarivanja prava na upućivanje na liječenje u inozemstvo, kada je riječ o lijekovima koji niti u inozemstvu još nemaju odobrenje za stavljanje u promet, time je i dalje upitna. U tom pogledu smatramo bitnim ukazati na korisnost i važnost u mogućnosti prikupljanja i obrade podataka koji mogu proizaći iz programa milosrdnih davanja lijeka (kao primjerice u Francuskoj), jer upravo na temelju tih podataka mogle bi se ublažiti etičke i stručne dileme u postupcima razmatranja zahtjeva o odobravanju prava na liječenje ispitivanim lijekovima u inozemstvu. Zakonodavnim okvirom

⁴⁶ Članak 2., 3., 12., 13., 14. i 15. Statuta Hrvatskog saveza za rijetke bolesti (2019.).

⁴⁷ Članak 4., 5. i 6. Statuta Inovativne farmaceutske inicijative (2021.).

⁴⁸ Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju, Narodne novine, br. 80/13, 137/13, 98/19, 33/23.

⁴⁹ Članak 26. stavak 3. ZOZO-a.

⁵⁰ Članak 26. stavak 1. ZOZO-a.

⁵¹ Članak 26. stavak 2. Pravilnika o pravima, uvjetima i načinu korištenja prekogranične zdravstvene zaštite (Narodne novine, br. 160/13, 11/15, 16/15, 113/16, 34/18) (dalje u tekstu: PPUNKPZZ).

⁵² Članak 26. stavak 1. PPUNKPZZ-a.

koji bi obuhvaćao mogućnost prikupljanja i obrade tih podataka, te sustavom zdravstvenog osiguranja koji bi snažnije podržavao pokrivanje troškova ovakve metode liječenja uopće (kao primjerice u Italiji i Francuskoj) uspostavili bi se stabilniji temelji za regulaciju milosrdnog davanja lijeka.

5. ZAKLJUČAK

Sustav zdravstvene zaštite u svakom civiliziranom društvenom uređenju ima zadaću svojim korisnicima zdravstvene skrbi osigurati sve potrebne preduvjete za unapređenje, čuvanje i vraćanje zdravlja. Shodno tome, nastoji se za svaku bolest osigurati dostupnost adekvatne terapije. Za određene bolesti u danom trenutku, nažalost, ne postoje uvijek odgovarajuće metode liječenja odnosno lijekovi za izlječenje. U tim slučajevima, kada je riječ o teškim oboljenjima koje mogu biti životno ugrožavajuće za pacijenta, pojavljuje se alternativno rješenje u vidu milosrdnog davanja lijeka. Kako je ovdje riječ o lijekovima koji se još nalaze u fazama ispitivanja i koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet, pozitivan ishod liječenja ovom metodom nije zagarantiran.

Čin otvaranja puta pacijentu za milosrdno davanje lijeka po svojoj prirodi, dakako, otvara i brojna pitanja s karakterom „etički problematičnoga“ jer kod svakog takvog postupka liječenja postoji rizik za pogoršanje zdravlja pacijenta, rizik od prijevare, stavljanje „lažne nade“, rizik od financijske eksploatacije pacijenta, rizik od nedovoljno kvalitetnog monitoringa, nedostatak odgovornosti.⁵³ Procjena sigurnosti lijeka pripada među najvažnija etička pitanja kojima se bavi farmakologija i medicina uopće.⁵⁴ Primjena ispravnog, dobrog liječničkog djelovanja i uporaba raspoloživih medicinskih pomagala i postupaka jedan je od najbitnijih etičkih problema u medicini, a etičke dileme najčešće potiču, među ostalim, i medicinski postupci poput eksperimentiranja na ljudima.⁵⁵ A kako je podvrgavanje liječenju davanjem lijeka za koji se ne može nedvojbeno tvrditi kako je učinkovit i siguran za primjenu, možemo ovaj postupak promatrati i svojevrsnim eksperimentom, testiranjem. Ishod po zdravlje pacijenta u takvim je okolnostima, najmanje rečeno, neizvjestan, a očekivanja su velika. Stoga, normativne odredbe o milosrdnom davanju lijeka trebale bi biti pažljivo osmišljene i institucijski nadzirane u provedbi i nikako se ne bi trebale izjednačavati ili smatrati zamjenom za klinička

⁵³ Ross, E., *Unapproved drug use: compassionate or cause for concern?*, The Lancet - Neurology, god. 8, 2/2009, str. 136. Usp. Zettler, J. P., *Compassionate use of experimental therapies: who should decide?*, EMBO Molecular Medicine, god. 7, 10/2015, str. 1248. Usp. Raus, K., *op. cit.* u bilj. 25, str. 4-5. Usp. Hyry, H. I. et al., *op. cit.* u bilj. 32, str. 3. Usp. Aguiar Gouveia, I.; Reis-Pina, P., *The compassionate use of drugs in palliative care for symptom control and ethical justifications for its use: A scoping review*, Ethics, Medicine and Public Health, 31/2023, str. 8. Usp. Goyal, P. K.; Mathur, R.; Medhi, B., *op. cit.* u bilj. 21, str. 167.

⁵⁴ Todorović, Z. M.; Živanović, A.; Protić, D. D., *Bioetička pitanja u vezi sa sigurnošću lijekova kod vulnerabilnih skupina*, Jahr, god. 4, 8/2013, str. 780.

⁵⁵ Čehok, I., *Filozofija i medicinska etika*, Društvena istraživanja: časopis za opća društvena pitanja, Sveučilište u Zagrebu Filozofski fakultet, god. 5, 3-4/1996, str. 597.

ili biomedicinska ispitivanja.⁵⁶ Optimalan bi zaključak bio kako je za svaki postupak milosrdnog davanja lijeka ključan izražaj volje pacijenta potkrijepljen što većom dostupnošću podataka o ispitivanim lijekovima po uzoru na zakonsko rješenje koje već postoji u Zakonu o zaštiti prava pacijenata⁵⁷ u sinergiji s odgovarajućim zakonodavnim okvirom i regulatornim institucijama koji će ove metode liječenja adekvatno podržavati i kontrolirati.

Analizom i uvidom u pozitivnopravne propise u Republici Hrvatskoj i u mjerodavne pravne izvore na razini Europske unije i pojedinih država članica možemo zaključiti kako Republika Hrvatska kao država članica skromno prati europski regulatorni okvir. Mogućnosti za liječenje najtežih oblika bolesti dostupne su i postoji odgovarajuće institucijsko djelovanje u obliku podrške alternativnim rješenjima u vidu liječenja bolesti za koje ne postoji lijek s odobrenjem za stavljanje u promet, ali u manjkavoj mjeri. Regulatorne institucije koje nadziru i osiguravaju mogućnosti ovakvim metodama liječenja postoje, kao i pojedine neprofitne udruge koje svojim djelovanjem pružaju podršku istome. Zbog nedostatka kohortnih programa za milosrdno davanje lijeka, odnosno nepostojanja farmaceutskih subjekata koji bi provodili i omogućavali pristup takvim programima na tlu Republike Hrvatske, pacijentima ostaje mogućnost ovakvog liječenja samo na individualnoj razini uz inicijativu i podršku nadležnog liječnika. Posljedično tome, odlazak izvan granica Republike Hrvatske za pacijente je samo ponekad izgledna opcija, dok unošenje ili uvoz ispitivanih lijekova u Republiku Hrvatsku može biti financijski preopterećujuće jer farmaceutske tvrtke nemaju dužnost omogućiti davanje ispitivanog lijeka besplatno. Posljedično tome, na državnim je institucijama zadaća pružiti maksimalnu podršku u omogućavanju ovakve vrste liječenja u vidu detaljne analize svih mogućih etičkih i stručnih dilema u vezi s primjenom lijekova koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet i kontinuirano razvijati što kvalitetniji zakonodavni okvir koji će podupirati zdravstvenu zaštitu ranjivih skupina, kao što je to, uostalom, predviđeno mjerama u sklopu poglavlja 5.5. Nacionalne razvojne strategije Republike Hrvatske do 2030. godine⁵⁸ i koji će u vidu zakonskih rješenja o zdravstvenim osiguranjima ili drugih podzakonskih rješenja omogućiti što bolju podršku pacijentima, liječnicima, ali i subjektima farmaceutske industrije u ovoj metodi liječenja. Države članice kao što su Italija i Francuska svojom tradicijom i posvećenošću ovoj materiji to dokazuju. Također, uzimajući u obzir raznolikost pristupa ovoj metodi liječenja i nedostatkom njezine usklađenosti među državama članicama, normativna harmonizacija pristupa programima milosrdnog davanja na razini Europske unije sama po sebi nameće se *pro futuro*.

⁵⁶ Goyal, P. K.; Mathur, R.; Medhi, B., *op. cit.* u bilj. 21, str. 169. Usp. Whitfield, K. et al., *op. cit.* u bilj. 32, str. 7-8. Usp. Borysowski, J.; Ehni, H.-J.; Górski, A., *op. cit.* u bilj. 11, str. 3-4.

⁵⁷ Članak 19. Zakona o zaštiti prava pacijenata (Narodne novine, br. 169/04, 37/08). Vidi: Borysowski, J.; Ehni, H.-J.; Górski, A., *op. cit.* u bilj. 11, str. 4.

⁵⁸ Čandrić, S.; Zima, P.; Has, F., *Regulatorni okvir zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj s naglaskom na Nacionalnu strategiju*, Zbornik radova Pravnog fakulteta u Tuzli, god. 10, 1/2024, str. 231.

LITERATURA

Knjige i članci

1. Aguiar Gouveia, I.; Reis-Pina, P., *The compassionate use of drugs in palliative care for symptom control and ethical justifications for its use: A scoping review*, Ethics, Medicine and Public Health, 31/2023, str. 1-10.
2. Aliu, P. et al., *International Country-Level Trends, Factors, and Disparities in Compassionate Use Access to Unlicensed Products for Patients With Serious Medical Conditions*, JAMA Health Forum, 3, 4/2022, str. 1-11.
3. Balasubramanian, G. et al., *An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states*, Intractable & Rare Diseases Research Journal, 5, 4/2016, str. 244-254.
4. Borysowski, J.; Ehni, H.-J.; Górski, A., *Ethics review in compassionate use*, BMC Medicine, 15, 1/2017, str. 1-7.
5. Bošković, Z., *Pravni nadzor u području farmacije*, Jahr, 3, 6/2012, str. 467-486.
6. Bunnik, E. M.; Aarts, N., *The Role of Physicians in Expanded Access to Investigational Drugs: A Mixed-Methods Study of Physicians' Views and Experiences in The Netherlands*, Journal of Bioethical Inquiry, 18, 3/2021, str. 319-334.
7. Čandrić, S.; Zima, P.; Has, F., *Regulatorni okvir zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj s naglaskom na Nacionalnu strategiju*, Zbornik radova Pravnog fakulteta u Tuzli, 10, 1/2024, str. 224-244.
8. Caplan, A. L.; Bateman-House, A., *Should patients in need be given access to experimental drugs?*, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 16, 9/2015, str. 1275-1279.
9. Čehok, I., *Filozofija i medicinska etika*, Društvena istraživanja: časopis za opća društvena pitanja, Sveučilište u Zagrebu Filozofski fakultet, 5, 3-4/1996, str. 597-608.
10. Drummond, M.; Towse, A., *Orphan drugs policies: a suitable case for treatment*, The European Journal of Health Economics, 15, 4/2014, str. 335-340.
11. Einstein, D. J., *Compassion and Compassionate use*, Journal of Clinical Oncology, 36, 29/2018, str. 2969-2971.
12. Gerasimov E. et al., *Before It's Too Late: Multistakeholder Perspectives on Compassionate Access to Investigational Drugs for Pediatric Patients With Cancer*, ASCO Educational Book - Pediatric Oncology, 40/2020, str. 218-227.
13. Gorjanski, D.; Ćurković, M., *Utječe li pravni okvir na propisivanje atipičnih antipsihotika i antikonvulziva izvan odobrenih indikacija u Osječko-baranjskoj županiji?*, Medicina Familiaris Croatica, 26, br. 1-2/2018, str. 21-30.
14. Goyal, P. K.; Mathur, R.; Medhi, B., *Understanding the challenges and ethical aspects of compassionate use of drugs in emergency situations*, Indian Journal of Pharmacology, 52, 3/2020, str. 163-171.
15. Grein, J. et al., *Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19*, The New England Journal of Medicine, 382, 24/2020, str. 2327-2336.
16. Hyry, H. I. et al., *Compassionate use of orphan drugs*, Orphanet Journal of Rare Diseases, 10, 100/2015, str. 1-9.

17. Jommi, C. et al., *The economic impact of compassionate use of medicines*, BMC Health Services Research, 21, 1303/2021, str. 1-13.
18. Rahbari, M.; Rahbari, N. N., *Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives*, Bulletin of the World Health Organization, 89, 3/2011, str. 163.
19. Raus, K., *An analysis of common ethical justifications for compassionate use programs for experimental drugs*, BMC Medical Ethics, 17, 60/2016, str. 1-9.
20. Ross, E., *Unapproved drug use: compassionate or cause for concern?*, The Lancet - Neurology, 8, 2/2009, str. 136-137.
21. Sarp, S.; Reichenbach, R.; Aliu, P., *An approach to data collection in compassionate use/managed access*, Frontiers in Pharmacology, 13/2020, str. 1-6.
22. Sou, H., *EU Compassionate Use Programmes (CUPs) - Regulatory Framework and Points to Consider before CUP Implementation*, Pharmaceutical Medicine, 24, 4/2012, str. 223-229.
23. Štimac, D.; Lacković, A.; Poropat, G., *Važnost provođenja randomiziranih kliničkih istraživanja*, Medicina Fluminensis, 53, 4/2017, str. 448-453.
24. Tarantola, A. et al., *Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case*, Journal of Pharmaceutical Policy and Practice, 16, 67/2023, str. 1-13.
25. Todorović, Z. M.; Živanović, A.; Protić, D. D., *Bioetička pitanja u vezi sa sigurnošću lijekova kod vulnerabilnih skupina*, Jahr, 4, 8/2013, str. 779-790.
26. Tomić, S.; Filipović Sučić, A.; Ilić Martinac, A., *Reguliranje lijekova u Hrvatskoj - doprinos javnom zdravstvu*, Kemija u industriji: Časopis kemičara i kemijskih inženjera Hrvatske, 59, 7-8/2010, str. 343-349.
27. Vermeulen, S. F., *Factors of feasibility: an interview study of physicians' experiences of expanded access to investigational drugs in three countries*, Humanities and Social Sciences Communications, 8, 275/2021, str. 1-10.
28. Whitfield, K. et al., *Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries*, Trials, 11, 104/2010, str. 1-8.
29. Wu, J. et al., *Efficacy and safety of compassionate use for rare diseases: a scoping review from 1991 to 2022*, Orphanet Journal of Rare Diseases, 18, 368/2023, str. 1-14.
30. Zettler, J. P., *Compassionate use of experimental therapies: who should decide?*, EMBO Molecular Medicine, 7, 10/2015, str. 1248-1250.

Pravni propisi

1. Belgijski Zakon o lijekovima (niz. „Wet op de geneesmiddelen”): https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=1964032530&table_name=wet
2. Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (Službeni list Europske unije, 27, L 311/67)

3. Francuski Zakonik o javnom zdravlju (fran. „Code de la santé publique”): https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665/
4. Francuski Zakon o financiranju socijalnog osiguranja za 2021. (fran. „LOI 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021”): <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042665307>
5. Njemačka Uredba o stavljanju u promet lijekova bez odobrenja ili bez odobrenja u teškim slučajevima (njem. „Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen”): <https://www.gesetze-im-internet.de/amhv/BJNR093500010.html>
6. Njemački Zakon o prometu lijekovima (njem. „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln”): https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html
7. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (Narodne novine, br. 86/13, 90/13, 102/14, 107/15, 72/16)
8. Pravilnik o pravima, uvjetima i načinu korištenja prekogranične zdravstvene zaštite (Narodne novine, br. 160/13, 11/15, 16/15, 113/16, 34/18)
9. Statut Agencije za lijekove i medicinske proizvode (2010): https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Procisceni-tekst-Statuta-Agencije-za-lijekove-i-medicinske-proizvode.pdf
10. Statut Europske organizacije za rijetke bolesti (2016): https://download2.eurordis.org/Governance/EURORDIS%20Statutes_adopted%20AGA%202016%20updated.pdf
11. Statut Hrvatskog saveza za rijetke bolesti (2019): https://rijetke-bolesti.com/wp-content/uploads/2023/09/Izvorni_dokument_2019-06-10-2.pdf
12. Statut Inovativne farmaceutske inicijative (2021): <https://ifi.hr/statut>
13. Španjolski Kraljevski dekret od 24. srpnja 2015. kojim se daje suglasnost na pročišćeni tekst Zakona o jamstvima i racionalnoj uporabi lijekova i zdravstvenih proizvoda (šp. „Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios”): <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
14. Talijanska Ministarska uredba od 2. kolovoza 2019. (tal. „Decreto Ministeriale 2 agosto 2017”): <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/08/10/17A05598/sg>
15. Talijanska Ministarska uredba od 7. rujna 2017. (tal. „Decreto Ministeriale 7 settembre 2017”): <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/sg>
16. Uredba (EZ) 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje primjene i nadzor nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj medicini te uspostavi Europske agencije za lijekove (Službeni list Europske unije, 18, L 136/1)
17. Uredba EU 2019/5 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o izmjeni Uredbe EZ 726/2004 o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove, Uredbe EZ 1901/2006 o lijekovima za

pedijatrijsku upotrebu i Direktive 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (Tekst značajan za EGP) (L 4/24)

18. Uredba EU 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (Tekst značajan za EGP) (Službeni list Europske unije, SL L158/1)
19. Zakon 326/2003 (tal. „Legge 326/2003 - Fondo 5%“): <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2003/11/25/003G0358/sg>
20. Zakon 648/1996 (tal. „Legge 648/1996“): https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1996-12-23&atto.codiceRedazionale=096G0680
21. Zakon 79/2014 (tal. „Legge 79/2014“): <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/05/20/14G00090/sg>
22. Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13, 90/14, 100/18)
23. Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju (Narodne novine, br. 80/13, 137/13, 98/19, 33/23)
24. Zakon o provedbi Uredbe (EU) 536/2014 Europskog parlamenta i vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (Narodne novine, br. 14/19)
25. Zakon o zaštiti prava pacijenata (Narodne novine, br. 169/04, 37/08)

Mrežni izvori

1. Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Suglasnost za unošenje i uvoz lijekova; <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Suglasnosti>
2. Europska agencija za lijekove, Compassionate use; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compassionate-use>
3. Europska organizacija za rijetke bolesti, National Help Lines for Rare Diseases, Policy Fact Sheet - European Network of Rare Disease Help Lines; https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/2012/12/Factsheet_natl_helplines.pdf

THE LEGAL FRAMEWORK REGARDING THE COMPASSIONATE USE OF DRUGS IN THE REPUBLIC OF CROATIA WITHIN THE EUROPEAN LEGAL CONTEXT

The obligation of the legislative system of every civilized social society is to provide its health care users with the highest possible quality of health care service. Certain diseases for which there is no cure, that is, a suitable method of treatment, have always been a part of the medical reality all over the world, while the development of the pharmaceutical industry and clinical trials in this regard seek to mitigate and minimize such medical reality. When we appreciate these facts - the compassionate use of drugs fulfils its meaning in real life. At the level of the European Union, there are legal sources that serve to universally define the concept of compassionate use of drugs

as well as guidelines regarding the establishment of procedures for the compassionate use of drugs, while member states are left with the possibility of independently regulating this sensitive issue with their own legal framework. As a member state, the Republic of Croatia follows the regulatory framework of the European Union and accordingly establishes its own legal framework that enables compassionate use of drugs. The authors of this paper will present the current legal framework regarding compassionate use of drugs in the Republic of Croatia by studying and analyzing the relevant legal regulations and by-laws, pointing out the weaknesses of the current legal framework and the problem areas of this method of medical treatment, and by comparing with the legal regulations within individual member states, pointing out to possible solutions *de lege ferenda*.

Key words: *compassionate use of drugs, legal framework, procedure, Republic of Croatia, European Union*