



**ISTRAŽIVANJE
O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA U SRBIJI**

*Dejana Ranković, Mr ph.
Marina Mijatović, advokatkinja*

Beograd, jun 2016. godine

Izrada ove anallize omogućena je uz podršku američkog naroda putem Američke agencije za međunarodni razvoj (USAID). Za sadržaj ove analize odgovorni su autori i ona ne mora nužno odražavati stavove USAID-a ili Vlade Sjedinjenih Američkih Država.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. Glavni nalazi..... | 4 |
| 2. Uvod | 6 |
| 2.1. O kliničkim ispitivanjima..... | 6 |
| 2.2. Faze kliničkih ispitivanja | 8 |
| 2.3. Klinička ispitivanja i inovativni lekovi u Srbiji..... | 8 |
| 3. Metodologija | 9 |
| 4. Pravni okvir i primena propisa | 11 |
| 4.1 Pravni okvir | 11 |
| 4.1.1 Etički odbor | 12 |
| 4.1.2 Agencija za lekove i medicinska sredstva..... | 15 |
| 4.1.3 Angažovanje istraživača..... | 16 |
| 4.1.4 Osnovni propisi za postupak..... | 17 |
| 4.2 Primena | 18 |
| 4.2.1 Institucije, organizacije i tela uključena u komercijalna klinička ispitivanja..... | 18 |
| 4.2.2. Sukob interesa i sukob obaveza u primeni regulative u vezi sa kliničkim ispitivanjima..... | 21 |
| 5. Upitnik | 22 |
| 5.1.. Dopisi..... | 28 |
| 6. Preporuke | 28 |

1. GLAVNI NALAZI

1. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima predstavlja opšti pravni akt koji u jednom svom delu uređuje postupak odobravanja, registracije, sprovođenja, kontrole i nadzora kliničkih ispitivanja. Mada je zakon usvojen 2010. godine on bi se mogao svrstati u grupu mlađih propisa. Ipak, razmatrajući oblast kliničkih ispitivanja i veoma dinamičan razvoj medicine i nauke, ovaj zakon nije u skladu sa evropskim standardima, te se smatra zastarelim. S obzirom da svi sponzori primenjuju međunarodne ili propise svoje zemlje (što je za Srbiju predstavlja strano pravo), ako se Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima ne uskladi sa njima može doći do stalnog kršenja domaćih propisa. Jedan od rezultata istraživanja je da svi učesnici u kliničkim ispitivanjima više poštuju propise koje primenjuje sponzor.
2. Potpuna primena propisa koji regulišu oblast kliničkih ispitivanja je onemogućena jer Vlada nije imenovala članove Etičkog odbora Srbije (jun 2016. godine) koji je nadležan: da koordinira rad etičkih odbora u zdravstvenim ustanovama, da prati sprovođenje naučnih istraživanja i kliničkih ispitivanja i da odlučuje i daje mišljenja o spornim pitanjima koja su od značaja za sprovođenje naučnih istraživanja, medicinskih oglada, kao i kliničkih ispitivanja.
3. Pitanje sukoba interesa u kliničkim ispitivanjima je regulisano samo formalno, a ne suštinski. Izjava o sukobu interesa u Agenciji za lekove i medicinska sredstva se odnosi samo na "vlasnički udeo" ili "poslove upravljanja i zastupanja" u pravnom licu koje se na bilo koji način bavi poslovima proizvodnje lekova, dok ni na koji način ne reguliše sukob interesa eksperata koji su zaposleni u javnim ustanovama, a koji učestvuju u odobravanjima kliničkih ispitivanja. Izjava članova etičkog odbora u zdravstvenim ustanovama ne odgovara pojmu sukoba interesa.
4. Kontrolu, u smislu inspekcijskog nadzora, sprovođenja kliničkih ispitivanja Agencija za lekove i medicinska sredstva nije u mogućnosti da sprovede jer prema Zakonu o inspekcijskom nadzoru nije nadležna. Ipak, određenu terensku kontrolu Agencija za lekove i medicinska sredstva može da sprovede, ali ne u obimu koji bi bio u skladu sa potrebama zbog ograničenih ljudskih resursa.
5. U postupku odlučivanja o odobravanju kliničkog ispitivanja primenjuju se norme opšteg upravnog postupka. Zakon o opštem upravnom postupku definiše da se o zahtevu mora odlučiti odmah, a najkasnije u roku od mesec dana. Međutim, ako pojedini organi odlažu rešavanje po zahtevu, neosnovano tražeći odluku drugog organa ovaj rok može biti mnogo duži od mesec dana. Zbog toga je veoma važno biti precizan u propisima kada su rokovi u pitanju, ali i potrebne dokumentacije.

6. Propisi koji su značajni za regulisanje radnog odnosa lekara koji rade na fakultetima, u zdravstvenim ustanovama, a mogu biti angažovani u sprovođenju kliničkih ispitivanja nisu usaglašeni. Zbog sukoba pojedinih članova ovih zakona, nije moguće primeniti propise, a da se spreči povreda Zakona o radu.
7. U praksi postoji veliki problem kada je reč o radnom vremenu glavnog istraživača i članova tima koji su istovremeno zaposleni u zdravstvenoj ustanovi i angažovani na sprovođenju kliničkog ispitivanja. Dodatni problem predstavlja i ukoliko je glavni istraživač zaposlen i kao profesor na fakultetu. Naime, ni u zdravstvenim ustanovama, a ni na medicinskim fakultetima ne postoje evidencije o vrstama angažovanja zdravstvenih radnika i trajanju radnog vremena na konkretnom poslu.
8. Transparentnost odobrenih kliničkih ispitivanja je uglavnom formalna, objavjivanjem tehnički ograničene baze podataka na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva. Podaci koji se nalaze na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva ne mogu se smatrati verodostojnim jer su tokom istraživanja uočena neslaganja informacija koje su dobijene iz različitih izvora.
9. Od strane ispitanika:
 - a. kao marginalno osetljivi na korupciju ocenjeni su:
 - i. stručnost, kvalifikacije i iskustvo onih koji odobravaju klinička ispitivanja i članova Etičkih odbora u zdravstvenim ustanovama
 - ii. usklađivanje sprovođenja kliničkih ispitivanja u Srbiji sa Smernicama dobre kliničke prakse
 - iii. inpekcijski nadzor nad kliničkim ispitivanjima
 - b. umereno osetljiva na korupciju je ocenjena transparentnost podataka o odobrenim odbijenim ili izmenjenim kliničkim ispitivanjima
 - c. veoma osetljiva na korupciju ocenjena je oblast sukoba interesa

U ovom istraživanju ispitanici nisu ocenili nijednu oblast kao ekstremno osetljivu na korupciju.

2. UVOD

Ovo istraživanje je imalo nekoliko glavnih ciljeva. Prvi se odnosio na utvrđivanje transparentnosti pravnog okvira i njegove primene u oblasti kliničkih ispitivanja u Srbiji. Drugi, podrazumeva transparentnost procesa kliničkih ispitivanja. I konačno, treći, koje su to tačke osetljive na korupciju u oblasti kliničkih ispitivanja.

2.1. O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

Sva istraživanja u medicini se mogu klasifikovati na sledeći način:

1. Prema pristupu na:
 - a. Teorijska;
 - b. Eksperimentalna;
 - c. Mešovita.

2. Prema nivou i nameni na:
 - a. Osnovna - gde se proučavaju molekuli, delovi ćelija, ćelije, izolovani organi, i eventualno životinje. Rezultati ne moraju imati neposrednu primenu;
 - b. Primenjena - istražuju čoveka (ili životinju) u celosti i usmerena su ka definisanom cilju: poboljšanje dijagnostike, sprečavanje ili lečenje bolesti i to su najčešće tzv. klinička ispitivanja.

3. Prema načinu dobijanja podataka na:
 - a. Interventna - istraživanje je aktivno prema ispitanicima: posmatraju se učinci lečenja (terapija lekovima, operacija, rehabilitacija) ili drugog postupka (dijeta);
 - b. Neinterventna (opservacijska) – samo dijagnostika, ispitanici se ne podvrgavaju postupcima.

4. Prema vremenskoj orijentaciji na:
 - a. Prospektivna - podaci se skupljaju od početka istraživanja i akumuliraju u budućnosti;
 - b. Retrospektivna – usmerena prema prošlosti (istorija bolesti);
 - c. Mešana.

5. Postoje podele koje određuju dizajn i druge karakteristike kliničkih ispitivanja

Klinička ispitivanja su istraživačke studije u kojima učestvuju pacijenti ili zdravi dobrovoljci sa idejom da se utiče na tok bolesti u cilju unapređenja terapije i iznalaženja načina za poboljšanje zdravstvene zaštite. Svaka studija pokušava da nađe bolje načine za sprečavanje, dijagnozu ili lečenje zdravstvenih problema.

Klinička ispitivanja su važna jer se tako upoređuju novi sa već prihvaćenim tretmanima. Ona omogućavaju istraživačima da saznaju da li je novi tretman bolji i efikasniji od postojećih, odnosno važno je utvrditi i da li novi tretman ima manje, ili manje, ozbiljne sporedne efekte. Novi tretman možda neće biti efikasan ili može izazvati više neželjenih efekata od standardnih tretmana, što je takođe veoma važno utvrditi.

Svrha kliničkog ispitivanja je da se utvrdi da li su lek, tretman ili dijagnostičko sredstvo bezbedni i efikasni za lečenje određene bolesti ili stanja. Klinička ispitivanja upoređuju efikasnost novog leka, dijagnostičkog sredstva ili tretmana sa standardnim, prihvaćenim lečenjem ili sa placebo, ako ne postoji standardni tretman. Studijskim programom predviđen je način praćenja pacijenta u toku, ali i posle same studije što osigurava dodatnu negu i zdravstveni nadzor.

U toku studije pacijenti su podvrgnuti fizikalnim, dijagnostičkim i drugim pomoćnim metodama praćenja zdravstvenog stanja kao što su: laboratorijske analize, EKG, holter i druge. Osnovni postulat prilikom izvođenja svih studijskih procedura je bezbednost pacijenta i ona je uvek na prvom mestu, kako medicinskom osoblju, tako i celom timu koji stoji sa strane Sponzora kliničkog ispitivanja. Sve gore navedene metode se sprovedu prevashodno u cilju praćenja neželjenih reakcija, a tek onda u svrhu praćenja efikasnosti samog leka, dijagnostičkog sredstva ili procedure.

Učestvovanje u kliničkom ispitivanju je dobrovoljno. Niko ne može da natera pacijenta da u njemu učestvuje. Ako pacijent ne želi da bude deo kliničkog istraživanja, biće mu ponuđen standardni tretman za zdravstveni problem. Odbijanje ni na koji način ne može da utiče na dalji tok lečenja u smislu pružanja standardnog paketa nege.

Svako kliničko ispitivanje u Srbiji mora da odobri i prati Agencija za lekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: ALIMS).

Klinička ispitivanja pomažu kompanijama da pronađu sigurnije i efikasnije lekove sa što manje neželjenih efekata, kako bi pacijenti dobili što kvalitetniji lek. Takođe, ona su uspostavljena sa ciljem dobijanja podataka koji će odrediti dalji tok razvoja leka, medicinskog sredstva i mogućnosti plasiranja na tržište kako bi dostupnost bila moguća u okviru standardne terapije i lečenja.

ALIMS za određeni lek ili medicinsko sredstvo svojim aktima potražuje rezultate i odgovore na pitanja bezbednosti, kvaliteta i efikasnosti kako bi kompanijama dodelila dozvolu za registrovanje leka na domaćem tržištu i uvrstila ga u protokole dobre kliničke prakse za određene indikacije. Ako se lek ne pokaže bezbednim i delotvornim, kao standardni tretman, onda postoji mogućnost da neće biti odobren.

Klinička ispitivanja su takođe važna u pronalaženju tretmana ukoliko ne postoji standardni tretman.

2.2. FAZE KLINIČKIH ISPITIVANJA

U procesu razvoja leka, dijagnostičkog sredstva ili tretmana, kliničkim ispitivanjima prethodi preklinička faza, gde se vrši *in vitro* istraživanje i istraživanje na životinjama, i u kojima se utvrđuje da li može ili ne može da otpočne istraživanje na ljudima. Drugim rečima kliničko ispitivanje je prvo ispitivanje leka na ljudima. U daljem razvoju samog leka kliničko istraživanje se odvija u četiri faze:

Faza 1 se najčešće sprovodi na zdravim dobrovoljcima u cilju procene bezbednosti. U ovoj fazi se koriste subterapeutske doze, mali broj subjekata, a najčešće se prate farmakokinetičke i farmakodinamske informacije i pitanja bezbednosti.

Faze 2 i 3 kliničkog ispitivanja se sprovode radi procene bezbednosti i efikasnosti leka ili procedure, prvo na manjoj (faza 2), a nakon toga na većoj populaciji pacijenata (faza 3). Faza 3 prethodi uvođenju leka u kliničku praksu, u pitanju su velike studije, a na osnovu rezultata ovih faza kliničkih ispitivanja, koja obuhvataju opsežne i detaljne analize prikupljenih podataka, državno telo (u Srbiji ALIMS), odobrava upotrebu leka u zemlji na širokoj populaciji pacijenata.

Faza 4 – U fazi 4 se ispituje farmakovigilanca (skup aktivnosti koje se odnose na prikupljanje, otkrivanje, procenu, razumevanje i prevenciju neželjenih reakcija na lek, kao i drugih problema u vezi sa lekom.) Drugim rečima, nakon što lek ili lečenje odobri odgovarajuća državna ili regulatorna agencija i lek se nađe na tržištu, njegova se sigurnost i delotvornost mogu ispitivati tokom dužeg vremena i na velikom broju ljudi. U fazi 4 se ispituje da li lek koji je već u prometu za jednu indikaciju, može da se primeni i za nove indikacije.

Prema navodima dobijenim tokom istraživanja, većina kliničkih ispitivanja koja su odobrena u Srbiji su u fazama 3 i 4 (Srbija je deo internacionalnog ispitivanja koje se istovremeno i na isti način sprovodi i u drugim zemljama).

Treba napomenuti da je proces od početka faze 1 kliničkog ispitivanja do registracije leka dugotrajan, i traje u proseku oko osam godina.

2.3. KLINIČKA ISPITIVANJA I INOVATIVNI LEKOVI U SRBIJI

Razvoj jednog inovativnog leka traje između deset i 15, a ponekad i više godina, tokom kojih se prosečno uloži između milijardu i milijardu i po dolara, u zavisnosti od bolesti kojoj je namenjen. Ponekad se zahteva razvoj cele generacije lekova da bi se konačno dobio onaj koji će iskazati željene rezultate. Za kompaniju koja je na ovaj način razvila inovativni lek, u zemljama EU patentna zaštita traje deset godina od momenta dobijanja dozvole za plasman leka na tržištu (ako je uporedo razvijana i dodatna indikacija za lek, zaštita se produžava za još godinu dana).

Tek nakon isteka patentne i zaštite podataka, druge kompanije za proizvodnju generičkih lekova stižu pravo da kopiraju inovativni lek, čije su cene usled značajno nižih troškova daleko pristupačnije, što obezbeđuje i masovniju primenu. Na tzv. "pozitivnoj listi lekova" u Srbiji - listi

lekova koji se dobijaju u okviru obaveznog zdravstvenog osiguranja, nalaze se isključivo generički lekovi. Više od pet godina nije uveden nijedan inovativni lek, odnosno novi lek koji se u poslednjih deset godina pojavio na tržištu Evropske unije.

Tokom ovog istraživanja, a i pre toga u medijima, često se navodi da su klinička ispitivanja za neke pacijente u Srbiji jedini način da dođu do inovativnih terapija. Tačnije rečeno, za pacijente za koje su generički lekovi sa pozitivne liste nedovoljno efikasni, učestvovanje u Fazi 4 ispitivanja inovativnih lekova može biti jedan od načina da besplatno dobiju pristup novijoj (pretpostavka je efikasnijoj) terapiji.

Prema podacima dobijenim tokom istraživanja, većina kliničkih ispitivanja (preko 90%) koja su odobrena u Srbiji se odnose na inovativne lekove.

3. METODOLOGIJA

Pretpostavka je da ukoliko odgovarajuće strukture i procesi nisu transparentni, i ne postoji odgovarajući nadzor, svaka od funkcija u sistemu je vulnerabilna na korupciju, što ima sledeće efekte:

1. na zdravlje stanovništva – jer dolazi do neosnovanog trošenja javnih resursa i smanjenja kapaciteta države da odgovori na zahteve za zaštitu zdravlja: obezbeđenje osnovnih lekova dobrog kvaliteta i zaštita od nebezbednih medicinskih proizvoda koji se mogu naći na tržištu
2. na ekonomiju – jer se javni resursi ne koriste adekvatno. U Srbiji se jedna četvrtina celokupnog novca za zdravstvo troši na lekove, što predstavlja značajan finansijski gubitak ukoliko se ta sredstva ne koriste adekvatno i transparentno. Klinička ispitivanja su značajan deo slike o celokupnom farmaceutskom sektoru u jednoj zemlji koja mogu da daju podatke o finansijskoj isplativosti inovativnih u odnosu na generičke lekove i mogućnostma uštede u javnom sektoru
3. na poverenje stanovništva u kredibilitet javnih institucija i poverenje stranih donatora

Instrument za procenu transparentnosti, odnosno vulnerabilnosti na korupciju razvila je Svetska zdravstvena organizacija.¹

Metodologija je zasnovana na pretpostavci da što je sistem transparentniji, to je manje vunerabilan na korupciju, odnosno na nizu struktuiranih intervju sa učesnicima u sistemu čiji je cilj da se utvrde institucionalne slabosti koje otvaraju vulnerabilnost na korupciju i to:

¹ Measuring transparency in the public pharmaceutical sector -Assessment instrument <http://www.who.int/medicines/areas/policy/goodgovernance/AssessmentInstrumentMeastranspENG.PDF>

1. da li postoji osnovni set dokumenata koji je potreban da bi se efikasno i transparentno upravljalo farmaceutskim sektorom
2. da li svi oni koji na bilo koji način učestvuju u procesima od značaja imaju znanja o tim dokumentima, kao i da li su ti dokumenti javno dostupni
3. da se prikupe kvalitativne informacije o sistemu i percepciji onih koji u njemu učestvuju
4. jasno diferencira ono što je samo neefikasnost u sistemu od onoga što je vulnerabilnost na korupciju, odnosno da li uočene neefikasnosti u sistemu potiču od nedostatka adekvatnih propisa ili su iskorišćene za koruptivne svrhe

Predloženi instrument za procenu daje:

1. set pitanja za intervju u okviru svake oblasti
2. definiše četiri metode za određivanje težine (numerisanje) svakog pitanja, kao i vodič za interpretaciju rezultata

Metoda 1 daje podatke o znanju ispitanika o prisustvu ili odsustvu ključnih dokumenata. Da bi se izbegle subjektivne interpretacije ispitanika, odgovori su da/ne, gde se za "da" dodeljuje jedan poen, a za "ne", i "ne znam" dodeljuje nula. Nula se dodeljuje i ako ispitanik odgovori sa "da" ali ne zna koji je to tačno document.

Metoda 2 uključuje niz pitanja i potpitanja na koja se takođe odgovara sa "da" , "ne" ili "ne znam". Kao i kod metode 1, svako "da" nosi jedan poen, dok "ne" ili "ne znam" nose nula poena. U ukupnom broju odgovora, broj validnih odgovora se dobija kada se izuzmu svi "ne znam" odgovori. Finalni rejting indikatora se dobija kada se zbir "da" odgovora podeli sa ukupnim brojem validnih odgovora. U samoj interpretaciji indikatora, svakako se uzima u obzir ukoliko je broj "ne znam" odgovora bio značajan.

Metoda 3 traži subjektivan odgovor ispitanika i ima za cilj da utvrdi njihovu percepciju. Takođe kroz indikatore koji se prikupljaju ovom metodom se verifikuju ili pobijaju podaci prikupljeni metodama 1 i 2. To su obično osetljiva pitanja, gde se ispitanik pita da li se na nekom tvrdnjom "u potpunosti slaže", "slaže", "neodlučan je", "ne slaže se" ili "u potpunosti se ne slaže", a nudi se i odgovor "ne znam". Validni su oni odgovori gde je ispitanik odgovorio bilo šta osim "ne znam". Jedan od načina za interpretaciju informacija prikupljenih ovom metodom jeste prikazivanje procenta onih koji se "u potpunosti ili samo slažu.

Metoda 4 su pitanja otvorenog tipa, ne dodeljuju im se poeni i daju priliku ispitanicima da daju svoje utiske i mišljenja, što može biti od velikog značaja kada su u pitanju dalje preporuke. Takođe, na ovaj način se dolazi i do podataka o percepiranoj (ili stvarnoj) korupciji ili neetičnim postupcima, kao i kvalitativnim aspektima o indikatorima koji su definisani metodama 1 i 2.

Indikatori su, ako nije drugačije navedeno, ocenjeni kao minimalno vulnerabilni na korupciju, dok je tamo gde je nađena vulnerabilnost ocenjeni kao marginalna, umerena ili značajna vulnerabilnost na korupciju.

U ovom istraživanju ispitanici nisu ocenili nijednu oblast kao ekstremno izloženu vulnerabilnosti na korupciju.

Intervjui su tokom maja i juna 2016. godine sprovedeni usmeno i putem web-ankete. Web-anketa je prosleđena na 18 adresa, dobijeno je deset odgovora, i to tri od kompanija koj su sponzori kliničkih ispitivanja, tri od CRO (Contract Research Organisation, posrednika koje sponzori ugovaraju za obavljanje i administriranje kliničkih ispitivanja), dva iz državnih institucija i jedan od člana Etičkog odbora.

Usmeni intervjui su obavljani sa dve državne institucije, četiri predstavnika sponzora, udruženjem Klinis, dekanom Medicinskog fakulteta, dva pacijenta, jednim predstavnikom uprave zdravstvene ustanove, dva doktora i pet istraživača.

Pravni deo istraživanja se zasniva na prikupljanju zakona i podzakonskih akata koji regulišu oblast kliničkih ispitivanja, analizi sadržine propisa i na njihovoj primeni. Takođe, posebna pažnja je posvećena tačkama koje su slabe na korupciju i mogućnostima za zloupotrebu prava.

Za istraživanje su od velikog značaja bile informacije dobijene na terenu od ispitanika. Tokom intervjuva i sastanaka predstavnicima relevantnih tela su postavljana pitanja vezana za primenu propisa tokom procedure odobravanja kliničkih ispitivanja, ali i njihovog sprovođenja. Na taj način su urađene dve provere:

1. koliko učesnici u odobravanju kliničkih ispitivanja poznaju propise
2. koliko učestalo učesnici u odobravanju kliničkih ispitivanja krše propise
3. kakav je odnos učesnika u odobravanju kliničkih ispitivanja prema domaćim i/ili međunarodnim propisima

4. PRAVNI OKVIR I PRIMENA PROPISA

4.1 PRAVNI OKVIR

Za klinička ispitivanja ne postoji poseban zakon, već se norme za ovu oblast provlače kroz nekoliko akata koji regulišu različita polja. Mada postoje mišljenja da je materija kliničkih ispitivanja najstrože regulisana, ne može se reći da ne postoje nedostaci u normama. Termin “najstrože regulacije” u ovom kontekstu bi pre mogao da znači da postoje velika formalna ograničenja koja otežavaju sprovođenje kliničkih ispitivanja, ali ne doprinose transparentnosti niti zaštite od korupcije.

Pored toga, praksa česte izmene propisa postoji i kada su u pitanju klinička ispitivanja, ali najveći problem su parcijalne izmene koje ne dovode do inovativnih rešenja i sveobuhvatnog usaglašavanja sa standardima Evropske unije. U ovom procesu ne postoji ni saradnja između različitih tela koja su nadležna za sprovođenje kliničkih ispitivanja. Grupa koja bi mogla da ponudi najbolje rešenje morala bi da se sastoji od stručnjaka koji pripadaju različitim sferama, od Ministarstva zdravlja do udruženja pacijenata.

Specijalizovane organizacije za oblast kliničkih ispitivanja imaju posebnu ulogu u unapređenju zakona i podzakonskih akata. Ipak, tokom istraživanja uočeno je da saradnja u pisanju regulative ne postoji i da se sva tela ponašaju kao da su suprotstavljene strane. Pretpostavka je da je uzrok za lošu saradnju u mehanizmima za davanje odobrenja za sprovođenje kliničkih ispitivanja i kontrolnih instrumenata.

Drugi problem ogleda se u normama koje se primenjuju za angažovanje istraživača, odnosno za ugovore koji se potpisuju između zdravstvene ustanove, sponzora i istraživača. Tokom istraživanja utvrđeno je da predstavnici nijedne ustanove nisu znali da objasne koje vrste ugovora se potpisuju između različitih učesnika u kliničkom ispitivanju. Posebno je značajno napomenuti da niko od intervjuisanih nije smatrao da su pitanja o vrsti i sadržini ugovora bitna za temu kliničkih ispitivanja. Naime, prevladava stav da je u konkretnom slučaju medicina superiornija od prava i da ne bi trebalo sputavati realizaciju kliničkih ispitivanja. Takođe, ispitanici smatraju da se u pravnim odnosima mora primeniti "strano pravo zbog sponzora", a da domaće pravo nema veliki značaj u regulisanju.

Zatim, netransparentnost postupka kliničkih ispitivanja daje negativnu sliku o oceloj oblasti, ali i o zaštiti prava pacijenata, kao i borbi protiv korupcije. U ovom smislu bi trebalo posmatrati da postoji loša primena propisa i da se često krše norme.

Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima² (u daljem tekstu: Zakon o lekovima) sadrži najviše normi koje se direktno odnose na klinička ispitivanja. Međutim, kao nijedan zakon, ni Zakon o lekovima se ne može primeniti bez pravilnika koji detaljnije uređuju ovu oblast. Mada se ovaj zakon može nazvati mladim propisom jer je donet 2010.godine i menjan 2012. godine, u odnosu na regulativu Evropske unije on je već zastareo. Uzimajući u obzir brz razvoj prirodnih nauka, logičan je sled da se medicina i farmacija uzajamno prate. S druge strane, pravo kao nauka mora ići u korak sa oblastima koje reguliše. Zbog toga, ne sme se dozvoliti da se norme ne unapređuju jer će to u praksi ostaviti velikih negativnih posledica³.

4.1.1 ETIČKI ODBOR

² Službeni glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012

³ Konkretno pravne neusaglašenosti između Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima sa drugim propisima biće detaljnije objašnjenje u daljem tekstu

Etički odbori koji su nadležni za zdravstvenu zaštitu na nacionalnom, lokalnom ili na nivou pravnog lica bi trebalo dobro da poznaju propise ne samo iz svoje oblasti, već i iz drugih ukoliko je to neophodno za pravilno odlučivanje. Kada su u pitanju klinička ispitivanja etički odbori bi trebalo da ispituju i poštovanje zakona o radu, visokom obrazovanju, propisa kojima se zabranjuje korupcija i drugih. Članovi etičkih odbora, ukoliko nemaju znanja ili kapaciteta da pravilno primenjuju zakone mogu uputiti zvanične dopise sa konkretnim pitanjima institucijama koje su nadležne za određeno pitanje. Postupanje u praksi je potpuno suprotno i olako se shvataju etički principi u poljima van zdravstva. Zbog toga, kvalitet odluka etičkih odbora bi se mogao dovesti u pitanje. Procena ispunjenosti etičkih principa ne može se posmatrati jednostrano, samo iz ugla medicine. Veoma značajno je da članovi etičkih odbora razumeju složenost odobravanja kliničkih ispitivanja.

a) Etički odbor na nacionalnom nivou

Rad etičkog odbora Srbije je regulisan Zakonom o zdravstvenoj zaštiti⁴ (član 156-157). Članovi etičkog odbora su stručnjaci koji imaju značajne rezultate u oblasti zdravstvene zaštite, profesionalne etike zdravstvenih radnika i humanističkih nauka. Za člana etičkog odbora ne može biti izabrano lice koje je postavljeno ili imenovano na funkciju u državnom organu, organu teritorijalne autonomije ili lokalne samouprave, lice imenovano u organe organizacija koje obavljaju poslove zdravstvenog osiguranja, odnosno organe zdravstvenih ustanova, visokoškolskih ustanova, komora zdravstvenih radnika, Srpskog lekarskog društva i udruženja zdravstvenih ustanova (član 152). Etički odbor Srbije ima svoj poslovnik o radu.

Nadležnost etičkog odbora Srbije u pogledu kliničkih ispitivanja se ogleda u njihovom praćenju, odlučivanju i davanju mišljenja o spornim pitanjima.

Pretražujući sajtove i zvanične baze propisa nije bilo moguće pronaći bilo kakvu informaciju o radu etičkog odbora Srbije. Ne postoje ni dostupni izveštaji, niti objavljene odluke o imenovanju članova.

Dakle, može se zaključiti da je ovo telo potpuno zatvoreno. Istog su mišljenja i svi ispitanici sa kojima se razgovaralo o radu Etičkog odbora Srbije.

U praksi situacija može biti dodatno pogoršana ukoliko Etički odbor Srbije ne bude izabran jer se na taj način može sprečiti odlučivanje i sprovođenje kliničkih ispitivanja. Takva situacija je trenutno u Srbiji, odnosno članovi etičkog odbora Srbije nisu imenovani⁵. Tokom istraživanja dobili smo informaciju da je Etički odbor imenovan pre više od dve i po godine, ali da nije konstituisan. Međutim, mišljenja smo da je reč o pogrešnoj interpretaciji normi. Prema članu 156 stav 2 ZZZ ministar zdravlja predlaže članove, ali ih Vlada imenuje, te se u praksi dogodilo da je ministarka

⁴ Službeni glasnik RS, br. 107/2005, 72/2009 - drugi zakon, 88/2010, 99/2010, 57/2011, 119/2012, 45/2013 - drugi zakon, 93/2014, 96/2015 i 106/2015

⁵ U momentu završetka istraživanja, 20. jun 2016. godine

zdravlja Vladi dostavila akt kojim predlaže članove Etičkog odbora Srbije, a da ih Vlada do sada nije imenovala. Radi boljeg objašnjenja, ponavljamo da u zakonu nije predviđeno konstituisanje, već predlog ministra zdravlja i imenovanje koje sprovodi Vlada. Dakle, samo imenovanje članova se smatra početkom rada Etičkog odbora Srbije. Ne postoji još jedan, treći, korak u proceduri.

ALIMS je dužna da obaveštava Etički odbor Srbije o odobrenim kliničkim ispitivanjima. Takođe, ona može zahtevati od Etičkog odbora Srbije i mišljenje o spornim pitanjima koja se jave u toku kliničkih ispitivanja.⁶ Ovo su bile sve obaveze i mogućnosti, odnosno odnos ALIMS-a i Etičkog odbora Srbije u slučaju da svoju delatnost obavljaju u skladu sa zakonom. S druge strane, komunikacija između ova dva tela može biti nemoguća ako nisu izabrani članovi Etičkog odbora Srbije. Tada se dovodi u pitanje i rešavanje spornih pitanja u vezi sa kliničkim ispitivanjima.

b) Etički odbor u okviru zdravstvene ustanove

Osnovna uloga etičkih odbora u zdravstvenim ustanovama je definisana u članovima 147-148a Zakona o zdravstvenoj zaštiti. Pojam etičkog odbora je određen tako da on predstavlja nezavisno stručno telo. Međutim, određivanje etičkog odbora kao nezavisnog tela je u suprotnosti sa njegovom definicijom u Zakonu o zdravstvenoj zaštiti. Jedino zajedničko ovim zakonima u pogledu etičkog odbora je da je to stručno telo. Nelogičnost u Zakonu o lekovima je i u određenju uloge etičkog odbora jer on ne može odobriti kliničko ispitivanje i istovremeno ga sprovesti. U tom pogledu Zakon o zdravstvenoj zaštiti je u članu 148 bio objektivniji, te je definisao da je etički odbor u okviru zdravstvene ustanove nadležan da daje saglasnost za sprovođenje naučnih istraživanja, medicinskih oglada, kao i kliničkih ispitivanja lekova i medicinskih sredstava u zdravstvenoj ustanovi, odnosno da prati njihovo sprovođenje.

Etički odbor se ne može smatrati nezavisnim telom jer predlog za njihovo imenovanje daje direktor zdravstvene ustanove, a posebno što članovi moraju biti zaposleni u istoj ustanovi. Dakle, ovde imamo zanimljivu situaciju gde bi se moglo reći da odobravanje kliničkog ispitivanja prolazi kroz različite instance, ali objektivno govoreći postoji samo jedan nivo odlučivanja. Ove činjenice upućuju na zaključak da direktor zdravstvene ustanove može imati konačnu odluku, a da je uloga etičkog odbora samo formalna.

Rad etičkog odbora u pogledu kliničkih ispitivanja je malo preciznije određen u članu 148a Zakona o zdravstvenoj zaštiti. U stavu 4 istog člana pominju se ograničenja za učestvovanje u odlučivanju o odobravanju kliničkog ispitivanja. Članovi etičkog odbora koji su istraživači u konkretnom kliničkom ispitivanju ne mogu glasati. Zatim, oni moraju biti nezavisni od sponzora. Konačno, istraživač mora potpisati izjavu o nepostojanju sukoba interesa sa sponzorom. Lista uslova je opšta bez jasnijeg određenja šta podrazumeva pojam "nezavisnosti od sponzora" i "nepostojanje sukoba interesa sa sponzorom". Možda bi se moglo reći da bi donosioci odluke morali da znaju šta

⁶ Zakon o zdravstvenoj zaštiti – član 157 stav 2 i 3

predstavlja obaveznu sadržinu ova dva pojma. Ipak, istraživanje je pokazalo da to u praksi nije slučaj i da se izjava o nepostojanju sukoba interesa smatra prostim formalnim uslovom. Jedino šta se poštuje je da se istraživač koji je član etičkog odbora izuzima od glasanja.

4.1.2 AGENCIJA ZA LEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA

Uloga ALIMS-a je veoma značajna jer izdaje dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja, ali prati i neželjene reakcije na lekove. Rad ALIMS-a je regulisan Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima, a u slučaju da postoje praznine primenjuje se Zakon o javnim agencijama⁷.

Prema Zakonu o javnim agencijama, javna agencija se osniva ako razvojni, stručni i regulatorni poslovi ne zahtevaju stalan i neposredan politički nadzor i ako javna agencija može bolje i delotvornije da ih vrši nego organ državne uprave.⁸ Pored člana 2, član 4 javnim agencijama obezbeđuje samostalnost u radu i ograničava uticaj Vlade na javnu agenciju. Upoređujući ove odredbe i odnos ALIMS-a i Etičkog odbora Srbije, ne bi se moglo zaključiti da je ALIMS potpuno samostalna organizacija.

Naime, ALIMS u svom sastavu može da obrazuje savetodavna tela (u daljem tekstu: komisije) radi davanja mišljenja o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka.⁹ Članove komisije predlaže ALIMS, ali konačnu odluku daje Ministarstvo zdravlja. ALIMS može osnovati komisiju za:

1. lekove koji se upotrebljavaju u humanoj medicine
2. lekove koji se upotrebljavaju isključivo u veterinarskoj medicine
3. medicinska sredstva

U okviru komisije za lekove koji se upotrebljavaju u humanoj medicini ALIMS je osnovala komisiju za procenu kliničkih ispitivanja humanih lekova. Uzimajući u obzir odnos ALIMS-a, Ministarstva zdravlja i Etičkog odbora Srbije dovodi se u pitanje na koji način su postavljeni instrumenti kontrole ako Vlada, odnosno Ministarstvo zdravlja mora da odobri izbor članova raznih tela. Konkretno, ALIMS ne može da izabere članove stručne komisije bez prethodne saglasnosti Ministarstva zdravlja. Zatim, Etički odbor Srbije, takođe, imenuje Vlada na predlog Ministra zdravlja.

Za davanje odobrenja za klinička ispitivanja Upravni odbor ALIMS-a¹⁰ utvrđuje tarifu¹¹ koju odobrava Vlada¹². Tarifa se objavljuje u Službenom glasniku Republike Srbije, a dostupna je i na sajtu Agencije za lekove u odeljku "Regulativa".

⁷ Službeni glasnik RS, br. 18/2005 i 81/2005

⁸ Zakon o javnim agencijama – član 2

⁹ Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima – član 9; Statut ALIMS-a član 24 (Službeni glasnik RS, br. 86/2011 i 67/2015)

¹⁰ Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima – član 11

4.1.3 ANGAŽOVANJE ISTRAŽIVAČA

Da bi istraživač mogao da učestvuje u kliničkom ispitivanju jedan od osnovnih uslova je da bude zaposlen na neodređeno vreme¹³ sa punim radnim vremenom¹⁴ u zdravstvenoj ustanovi na osnovu ugovora o radu.¹⁵ Značenje pojmova “neodređeno vreme” i “puno radno vreme” su definisani Zakonom o radu. Ipak, u praksi najveći značaj za angažovanje istraživača ima Pravilnik o sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i način sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva. Tokom istraživanja uočeno je da su se svi učesnici u procesu odobravanja i spovođenja najviše pozivali na pravilnik što se me smatra spornim. Mada je pravilnik akt manje pravne snage on mora biti u skladu sa zakonom. Ovaj pravilnik detaljno predviđa sve uslove za početak, sprovođenje i završetak kliničkog ispitivanja. Zbog toga što pravilnik sadrži više podataka on za učesnike kliničkih ispitivanja ima veći značaj.

S druge strane član 73 Zakona o visokom obrazovanju¹⁶ je zbunjujući, te se ne zna na koji način reguliše rad nastavnika u kliničkim predmetima. Naime, prema ovom članu nastavnici i saradnici koji izvode nastavu iz kliničkih predmeta ostvaruju radni odnos sa punim radnim vremenom podelom radnog vremena između visokoškolske ustanove i odgovarajuće zdravstvene ustanove. Rezultati istraživanja pokazuju da se član 73 tumači veoma proizvoljno. Pitanje je da li i na koji način se deli radno vreme, a da ono ispunjava elemente punog radnog vremena. Nije ni jasno kako se precizno može izmeriti pola radnog vremena. Drugo tumačenje je da član 73 ne znači da nastavnik mora raditi pola radnog vremena u nastavi, a drugu polovinu u zdravstvenoj ustanovi. To znači da se vreme ne mora ravnomerno podeliti.

Prema članu 36 Pravilnika sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i način sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva istraživač je obavezan da sa sponzorom zaključi ugovor o delu. Osnovna osobina ugovora o delu je da naručilac posla isplati naknadu za rad ugovornoj strani koja je posao izvršila. Međutim, za istraživanje je važno kada se taj posao izvršava - da li u radno vreme ili nakon toga.

¹¹ Odluka o visini i načinu plaćanja nadoknada za poslove Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (Službeni glasnik RS, br.52/2005 i 75/2006)

¹² Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima - član 11 stav 5

¹³ Zakon o radu – član 31 (Službeni glasnik RS, br. 24/2005, 61/2005, 54/2009, 32/2013 i 75/2014)

¹⁴ Ibid. član 50 i 51

¹⁵ Pravilnik o sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i način sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva – član 30 (Službeni glasnik RS, br. 64/2011 i 91/2013)

¹⁶ Službeni glasnik RS, br. 76/2005, 97/2008, 44/2010, 93/2012, 89/2013, 99/2014 i 68/2015

Ako bismo uključili i pravo zdravstvenih radnika da mogu zaključivati ugovore o dopunskom radu ponovo dolazimo do pitanja kada će istraživač koji istovremeno radi kao nastavnik, kliničar i lekar u privatnoj praksi moći da obavi sve poslove za koje je potpisao različite ugovore o angažovanju. Zakon o radu je veoma jasan kada je reč o dopunskom radu: „Zaposleni koji radi sa punim radnim vremenom kod poslodavca može da zaključi ugovor o dopunskom radu sa drugim poslodavcem, a najviše do jedne trećine punog radnog vremena“¹⁷. Uzimajući u obzir da je puno radno vreme 40 časova nedeljno, to bi i ugovor o delu trebalo tumačiti iz ugla dopunskog rada.

Kontrola poštovanja Zakona o radu bi trebalo da bude jedna od prvih stavki u odlučivanju izbora glavnog istraživača. Mada je svim ispitanim učesnicima u kliničkom ispitivanju ova tema najmanje bitna jer se ne tiče samog ispitivanja. Takođe, svi su smatrali da ne treba ni da postoji ograničenje u broju kliničkih ispitivanja po jednom istraživaču. Njihov je stav da istraživač može da radi na onoliko kliničkih ispitivanja koliko je “sposoban”. U kontekstu radnog vremena, zarade i potrebe za odmor u toku radnog vremena ili nedelje ovakav stav je potpuno neprihvatljiv.

Da bi se izbegla kršenja propisa neophodno je bolje urediti angažovanje glavnih istraživača, ali i celog tima iz ugla radnog prava.

4.1.4 OSNOVNI PROPISI ZA POSTUPAK

Već smo naveli koji su propisi značajni za oblast kliničkih ispitivanja, ali je potrebno i naglasiti da se za postupak primenjuju norme opšteg upravnog postupka¹⁸. Ispitanici su ukazali da su im najveći problem rokovi koji su predugački i da bi ceo postupak trebalo organizovati drugačije. Uzimajući u obzir upravni postupak ne bi mogli tvrditi da su rokovi za odgovor dugi, a posebno ako se razmatra dokumentacija. Zakon o opštem upravnom postupku u članu 208 kaže da se o zahtevu stranke mora odlučiti što pre, a najkasnije u roku od mesec dana. Rok od mesec dana za složenu stvar kao što je kliničko ispitivanje nije dug. Ipak, ako se podnosi više zahteva različitim telima, a o njima se ne može istovremeno odlučivati to može predstavljati veliki problem. U toj situaciji za odobrenje se može čekati i više meseci.

Najveća opasnost za korupciju se nalazi u primeni *lex specialis-a* u delu koji se odnosi na rokove za podnošenje dokumenata i odlučivanje o podnetim zahtevima. U tom smislu bi trebalo bolje usaglasiti Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima sa Zakonom o opštem upravnom postupku. Posebno bi trebalo biti pažljiv u preciziranju rokova za odlučivanje koji su određeni u podzakonskim aktima. U praksi se može dogoditi da je u okviru jednog kliničkog ispitivanja za različita pitanja nadležno nekoliko institucija, te da neke ustanove ne žele (neosnovano) da odluče

¹⁷ Zakon o radu – član 202

¹⁸ Zakon o opštem upravnom postupku (Službeni list SRJ, br. 33/97 i 31/2001; Službeni glasnik RS, br. 30/2010)

pre nego što dobiju odgovor od neke druge. U tom slučaju pojedini organi neće odlučiti u roku od mesec dana. Ako više institucija smatra da se njihove odluke mogu doneti tek nakon stava drugih organa rokovi će sigurno biti mnogo duži od mesec dana. Da bi se izbegla ova situacija neophodno je u propise precizno utvrditi koje odluke su zavisne jedna od druge, a koje se mogu donositi paralelno.

4.2 PRIMENA

Na samom početku istraživači su se suočili sa velikim otporom da bilo ko ko je uključen u klinička ispitivanja daje izjave, čak i da popunjava upitnik koji je potpuno anoniman. U jednoj CRO (Contract Research Organisation - posrednici koje sponzori ugovaraju za obavljanje i administriranje kliničkih ispitivanja kojih je u Srbiji oko 40) je cirkularnim mejlom zabranjeno da se upitnik popunjava, jer "to može doneti više štete nego koristi". U internoj, nezvaničnoj komunikaciji, došli smo do saznanja da za to postoji nekoliko razloga:

1. klinička ispitivanja su često bila meta pažnje javnosti, u veoma negativnom kontekstu i sa brojnim senzacionalističkim i optužujućim konotacijama, što je među stručnjacima, institucijama i organizacijama stvorilo intenzivan otpor prema bilo kakvom komuniciranju van zahtevanog zakonskog okvira
2. u predstavništvima stranih CRO na delu je strog nadzor svih mejlova i pristupa internetu, pa, kako nam je objašnjeno, postoji velika bojazan da će se bilo koja aktivnost koja nije strogo povezana sa opisom posla protumačiti kao kršenje potpisanih sporazuma o poverljivosti, i/ili kompromitovati tajnost i poverljivost podataka

4.2.1 INSTITUCIJE, ORGANIZACIJE I TELA UKLJUČENA U KOMERCIJALNA KLINIČKA ISPITIVANJA

Ministarstvo zdravlja se u kontekstu kliničkih ispitivanja tokom intervjua spominjalo sporadično, i to u vezi sa nadležnostima iz odredbe člana 157 Zakona o zdravstvenoj zaštiti:

"Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije dužna je da obaveštava Etički odbor Srbije o sprovođenju kliničkih ispitivanja lekova i medicinskih sredstava za koje je data dozvola za sprovođenje kliničkih ispitivanja, u skladu sa zakonom kojim se uređuje oblast lekova i medicinskih sredstava.

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije može, pre izdavanja dozvole za sprovođenje kliničkih ispitivanja lekova i medicinskih sredstava, tražiti mišljenje Etičkog odbora Srbije o podnetom zahtevu za sprovođenje kliničkog ispitivanja lekova i medicinskih sredstava, odnosno o svim spornim pitanjima koja se mogu javiti u toku sprovođenja kliničkih ispitivanja lekova i medicinskih sredstava."

Po ovom pitanju zbog ograničenog vremena nije tražena informacija od Ministarstva zdravlja da li je i kada je osnovan Etički odbor Srbije kao i da li ovu funkciju umesto Etičkog odbora Srbije u

Ministarstvu zdravlja neformalno obavljaju članovi Republičkih stručnih komisija, kako je tokom istraživanja od strane ispitanika navedeno.

Agencija za lekove i medicinska sredstva (ALIMS) u Srbiji obavlja poslove na sličan način i, kako su saglasni svi učesnici u kliničkim ispitivanjima (osim udruženja CRO-ova, u sličnom zakonskom okviru kao što je to slučaj u evropskim zemljama. U Klinis-u naime smatraju da ni u ovom momentu, pre svega terminologija u važećem zakonu nije usklađena sa zakonima EU, a budući da je na nivou EU propis koji u oblasti kliničkih ispitivanja važi za sve članve EU - Regulation EU No 536/2014¹⁹, nedavno dodatno izmenjen, razlika će biti još veća.

Pored tzv.interventnih istraživanja čija je prijava ALIMS-u obavezna, postoje i tzv “neinterventna” klinička ispitivanja koja moraju da se prijave ALIMS-u, ali za to kliničko ispitivanje nije potrebna dozvola ALIMS-a. Prema navodima tokom istraživanja, ovo se u praksi ne poštuje odnosno budući da dozvola ALIMS-a nije neophodna, ova istraživanja se ALIMS-u i ne prijavljuju, te je broj neinterventnih kliničkih ispitivanja ostao nepoznat.

Prema podacima ALIMS-a, u Srbiji se trenutno sprovodi 330 aktivih kliničkih ispitivanja koja su odobrena. Tačan broj pacijenata koji učestvuju u kliničkim ispitivanjima nije poznat, ali se navodi da je godišnji prosek oko 500. Prema navodima iz udruženja Klinis ukupan broj istraživača/glavnih istraživača koji su u opticaju kada su u pitanju klinička ispitivanja je oko 500.

Klinička ispitivanja se (“U najvećoj meri”, kako je navedeno u ALIMS-u, sprovode u:

1. Kliničkom centru Srbije
2. Kliničko-bolničkom centru Zemun
3. Kliničkom centru Niš
4. Kliničkom centru Kragujevac
5. Kliničko-bolničkom centru Bežanijska kosa
6. Kliničko-bolničkom centru Zvezdara
7. Kliničkom centru Vojvodine
8. Vojnomedicinskoj Akademiji
9. Institut za reumatologiju
10. Institutu za rehabilitaciju NIška banja

¹⁹http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation/index_en.htm

11. Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
12. Institut za onkologiju Vojvodine
13. Univerzitetska dečija klinika
14. Institut za majku i dete
15. Opšta bolnica Subotica
16. Opšta bolnica Pančevo
17. Institut za pluće bolnice Vojvodine
18. Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine
19. Kliničko-bolničkom centru „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“
20. Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

Ugovorna istraživačka organizacija (Contract Research Organisations - CRO)- U Srbiji danas posluje oko 40 CRO, posrednika između sponzora, odnosno farmaceutskih kompanija i zdravstvenih stanova, čija je uloga da pruže podršku sponzorima u formi istraživačkih usluga, koje se ugovaraju. Svetsko tržište CRO-ova u 2015. godini je bilo oko 25 milijardi dolara, sa prognozom rasta od 9% u narednoj godini; udruženje Klinis, procenjuje da je tržište kliničkih ispitivanja u Srbiji oko 100 miliona evra.

Sponzori - Na sajtu ALIMIS-a kao sponzori se navodi 154 različitih kuća, ne samo farmaceutskih kompanija. Ipak, tokom intervjua kao sponzori se najčešće spominju prominentne farmaceutske multinacionalne kompanije (Pfizer, GSK, Roche, AstraZeneca, Bayer, Merck, Sharp&Dohme itd)

Zdravstvene ustanove - Nakon odobravanja kliničkog ispitivanja od strane Etičkog odbora te ustanove, i dobijanjem odobrenja od ALIMIS-a, potpisivanjem tripartitnog ugovora između sponzora, zdravstvene ustanove i glavnog istraživača, regulišu se međusobna prava i obaveze. Takvim ugovorom je definisano da se novac sponzora deli između zdravstvene ustanove i glavnog istraživača i njegovog tima, u promenljivom procentu, pri čemu sponzor novac uplaćuje direktno istraživaču, odnosno zdravstvenoj ustanova:

1. glavni istraživač/istraživač ne potpisuje sa matičnom ustanovom dodatni ugovor (o dopunskom radu ili ugovor o delu) kojim bi se regulisalo vreme potrošeno na klinička ispitivanja, odnosno obavlja istraživački posao u okviru radnog vremena. O vremenu provedenom na ispitivanju se u zdravstvenim ustanovama ne vode evidencije
2. praćenje isplate nadoknada (radno vreme/istraživački rad)

I u zdravstvenim ustanovama i u CRO-ovima tvde da je naučno istraživački rad deo obaveza zaposlenog iz ugovora o radu. Ipak, on nije spomenut u Posebnom kolektivnom ugovoru za zdravstvene ustanove čiji je osnivač Republika Srbija.²⁰

Medicinski fakulteti - Iako eminentni stručnjaci iz medicinskih nauka zaposleni na Medicinskim fakultetima *de facto* učestvuju u komercijalnim kliničkim ispitivanjima, njihov radno pravni status do danas nije rešen, odnosno ne primenjuje se adekvatno zakonska odrednica da glavni istraživači/istraživačii moraju biti zaposleni u zdravstvenoj ustanovi. Naime, prethodno ustrojenje u kome je bilo moguće biti zaposlen i na medicinskom fakultetu i u zdravstvenoj ustanovi iz plana mreže (tzv. "jedinstveni radni odnos") do danas nije usklađeno sa Zakonom o radu, te glavni istraživači/istraživači imaju dva ugovora o radu, jedna na fakultetu (nadležnost Ministarstva prosvete), drugi u zdravstvenoj ustanovi (nadležnost Ministarstva zdravlja). Ovakav postupak je, prema izjavi dekana jednog medicinskog fakulteta, bio problematičan i prema nalazima Državnog revizora, ali do danas nije uređen. Svakako, naučno istraživački rad jeste u opisu posla zaposlenih na zdravstvenim fakultetima, odnosno problem na relaciji naučno istraživački rad/klinički rad tek preostaje da bude adekvatno rešen nekim budućim zakonskim rešenjima.

Prema izjavi dekana Medicinskog fakulteta, uloga Etičkih odbora na Medicinskim fakultetima nema funkciju Etičkih odbora u zdravstvenim ustanovama, odnosno ulogu u komercijalnim kliničkim ispitivanjima. Njihova uloga je ograničena isključivo na naučne projekte, od kojih danas većinu čine projekti međunarodne saradnje Ministarstva prosvete, u okviru EU projekata - Horizon 2020 i drugih naučnih nekomercijalnih ispitivanja koja se ne sprovode na ljudima.

4.2.2. SUKOB INTERESA I SUKOB OBAVEZA U PRIMENI REGULATIVE U VEZI SA KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

Sukob interesa je svaka situacija u kojoj su ustanova i njeni zaposleni uključeni u višestruke interese (finansijske, profesionalne, etičke) koji mogu ometati ustanovu ili pojedinca u donošenju profesionalno ispravnih i etički opravdanih odluka. Od zdravstvene ustanove, istraživača, i zaposlenih se očekuje da se u svom poslovanju pridržavaju najviših standarda koji će im obezbediti poverenje javnosti i profesionalni integritet.

Pored toga, u sukobu obaveza je svako ko tokom obavljanja svog posla može doći u situaciju da stavi komercijalni interes iznad obaveza koje definiše ugovor o radu. (lekar u zdravstvenoj ustanovi može zbog komercijalnog interesa zanemariti klinički rad (ugovoren ugovorom o radu) zarad obavljanja naučnoistraživačkog rada tj. kliničkog istraživanja koji je ugovoren dodatno, i nije u opisu posla ugovora o radu)

²⁰ Službeni glasnik RS, br. 36/2010

ALIMS i Klinički centar Srbije kao ustanova u kojoj se obavlja najveći deo kliničkih ispitivanja su na pitaje o regulisanju sukoba interesa dostavile svoje izjave koje učesnici u procesu popunjavaju (videti u prilogu).

Izjava o sukobu interesa u ALIMS-u se odnosi samo "vlasnički udeo" ili "poslove upravljanja i zastupanja" u pravnom licu koje se na bilo koji način bavi poslovima proizvodnje lekova, dok ni na koji način ne reguliše sukob interesa eksperata koji su zaposleni u javnim ustanovama, a koji učestvuju u odobravanjima kliničkih ispitivanja. Izjava članova etičkog odbora u zdravstvenim ustanovama nijednim svojim delom ne odgovara pojmu sukoba interesa.

Ni jedna ni druga ustanova nemaju postupak za praćenje postojećeg i nastalog aktuelnog i potencijalnog sukoba interesa, kao ni postupak u kome se definišu i primenjuju posledice neprijavlivanja odnosno kršenja konflikta interesa.

Postojeće uređenje, na osnovu podataka do kojih su istraživači došli, ni na koji način ne reguliše situacije gde može doći do toga da zaposleni, članovi organa institucija i zdravstvenih ustanova kao i članovi njihovih porodica prekrše sukob interesa tako što:

1. zloupotrebljavaju položaj u instituciji ili zdravstvenoj ustanovi za uvećavanje lične imovine ili imovine drugih lica.
2. koriste u lične svrhe informacije do kojih su došli na osnovu svog položaja
3. koriste poverljive informacije i poslovne mogućnosti do kojih dolaze u okviru ustanova u kojoj su zaposleni u cilju pribavljanja materijalne ili nematerijalne koristi za sebe ili za povezana lica
4. koriste imovinu zdravstvene institucije u ličnom interesu - koriste poverljive informacije u zdravstvenoj ustanovi za uvećavanje lične imovine ili imovine drugih lica
5. koriste prostor, vreme, dobra zdravstvene ustanove kao osnovu za razvijanje sopstvenih poslovnih interesa
6. budu u svakoj drugoj situaciji gde privatni poslovni interesi nisu jasno odvojeni od sadržaja posla ugovorenog sa institucijom ili zdravstvenom ustanovom

5. UPITNIK

U nastavku dajemo pregled odgovora i rangiranja indikatora prema predloženoj metodologiji:

1. *Da li u Srbiji postoji pravni okvir koji reguliše klinička ispitivanja?* (Metod 1)

Indikator rejting: 1- Svi ispitanici se slažu da u Srbiji postoji pravni okvir za klinička ispitivanja, koji je usklađen sa međunarodnim propisima; štaviše, navodi se da je to jedna od pravno najuređenijih oblasti u farmaceutskom sektoru u Srbiji.

2. Da li u Srbiji postoji pisani nacionalni dokument/smernice dobre kliničke prakse u kliničkim ispitivanjima? (Metod 1)

Indikator rejting: 1 - I po ovom pitanju svi ispitanici su saglasni; smernice postoje, javno su dostupne, i regulišu sva pitanja kliničkih ispitivanja u skladu sa međunarodnim standardima.

3. Da li u Srbiji postoji pisano i javno dostupno uputstvo za podnošenje aplikacija ALIMS-u za sprovođenje kliničkih ispitivanja? (Metod 2)

- a. Uputstvo definiše podatke koji moraju da se prijave (cilj ispitivanja, dizajn)
- b. Uputstvo definiše kriterijume uključivanja i isključivanja učesnika (subjekata)
- c. Uputstvo definiše način obezbeđenja informisanog pristanka

Indikator rejting: 0.91- Minimalno vulnerabilan.Svi ispitanici su saglasni da je uputstvo javno dostupno, i da uglavnom definiše sve potrebne podatke.Negativni odgovorii su dobijeni u zanemrljivom procentu u delu koji se tiče informisanog pristanka i uključivanja/isključivanja subjekta.

4. Da li postoji dokumentovan propis/procedura koja definiše način i postupak na koji se podnosi zahtev za kliničko ispitivanje Etičkom odboru?(Metod 2)

- a. Procedura sadrži kriterijumime za izbor istraživača/glavnog istraživača u kliničkim ispitivanjima?
- b. Procedura propisuje način za procenu prikladnosti predloženog protokola za dato kliničko ispitivanje?
- c. Procedura propisuje način na koji se selektuju učesnici/subjekti?
- d. Procedura propisuje način za procenu da li su informacije koje su podnete adekvatne i kompletne?
- e. Procedura propisuje postupak u slučaju smrti ili bilo kakve druge povrede ispitanika i način kompenzacije/naknadnog lečenja?
- f. Procedura propisuje način plaćanja kojim sponzor nadoknađuje organizaciju/istraživača-e koji sprovode kliničko ispitivanje, kao i učesnike/subjekte

Indikator rejting: 0.89 - Minimalno vulnerabilan Ova oblast je od strane ispitanika ocenjena takođe pozitivno. U najvećem delu su saglasni da su prihvatljivost istraživača, nadoknade u slučaju incidenta i način plaćanja uređeni, dok su u zanemarljivom odnosu negativni odgovori dobijeni u delu koji se odnosi na prihvatljivost predloženog protokola i načina odabira subjekata

5. Da li postoje definisani zahtevi za proizvodnju, uvoz, izvoz i upotrebu leka/sredstva koji se klinički ispituje?(Metod 1)

Indikator rejting: 1 - Svi učesnici su saglasni da je na ovo pitanje odgovor pozitivan.

6. Da li u ALIMS-u postoji formalno telo zaduženo za razmatranje aplikacija za klinička ispitivanja? (Metod 1)

Indikator rejting: 1 - Svi učesnici su saglasni da je na ovo pitanje odgovor pozitivan.

7. Da li u ALIMSu postoje mehanizmi koji osiguravaju da oni koji razmatraju aplikacije za klinička ispitivanja i njihove rezultate imaju dovoljna i adekvatna znanja u svim potrebnim oblastima? (Metod 2)

- a. Da li ALIMS ima pisane kriterijume koji zahtevaju da oni koji učestvuju u razmatranju predloženih kliničkih ispitivanja imaju odgovarajuće kvalifikacije i iskustvo?
- b. Da li oni koji razmatraju i odobravaju klinička ispitivanja u ALIMSu potpisuju Izjavu o nepostojanju sukoba interesa?
- c. Da li oni koji u ALIMSu razmatraju i odobravaju klinička ispitivanja imaju vremenski ograničeni mandat?

Indikator rejting: 0.65 - Marginalno vulnerabilan - Učesnici u istraživanju su se tek delimično, ipak u krajnjem zbiru više pozitivno nego negativno složili sa navedenim izjavama. Najmanje saglasnih ima u delu koji se odnosi nasukob interesa. U usmenim intervjuima u ovom delu je bilo različitih interpretacija, uglavnom u smeru toga da klinička ispitivanja odobrava i u njima učestvuje relativno mali broj ljudi koji se godinama ne menja. Prema izjavama iz ALIMS-a, u odobravanju kliničkih ispitivanja učestvuju zaposleni u ALIMS-u a po potrebi se angažuju eksperti. Odabir tih eksperata je i dalje diskutabilan; sa jedne strane istraživači su dobili informaciju da listu eksperata predlaže ALIMS a Ministarstvo zdravlja samo odobrava, dok je sa druge strane rečeno da Ministarstvo zdravlja dobija listu eksperata od zdravstvenih ustanova iz Plana mreže ili iz Republičkih stručnih komisija, i daje je ALIMSU da ih sa nje po potrebi angažuje. Zbog ograničenog vremena za istraživanje, u ovom delu istraživači nisu doneli zaključak.

8. Da li postoji ustanovljen i operativan inspeksijski nadzor nad kliničkim ispitivanjima? (Metod 1)

Indikator rejting: 1 - Marginalno vulnerabilan- Svi ispitanici se slažu da je odgovor na ovo pitanje pozitivan; međutim, u praksi zdravstveni inspeksijski nadzor već dugo ima problem sa ograničenim ljudskim kapacitetima. U ALIMS_u je rečeno da zapravo nemaju suštinske inspeksijske ingerencije, već se poslovima kontrole bavi jedna zaposlena osoba, a u slučaju nalaza da se neko kliničko ispitivanje ne sprovodi u skladu sa protokolom, inspeksijski nadzor obavlja Sektor za inspeksijske poslove Ministarstva zdravlja (koje takođe ima ograničene ljudske i tehničke kapacitete)

U vezi sa inspeksijskim nadzorom, istraživači su od ALIMS-a dobili sledeći odgovor: U 2015 je bilo 20 kontrola kliničkih ispitivanja, od čega 17 planiranih i 3 na poziv FDA, a nije bilo vanrednih kontrola, mada se i one organizuju na osnovu spoljnjih prijava ukoliko ih ima."

9. Da li Smernice dobre kliničke prakse u kliničkim ispitivanjima zahtevaju obavezno formiranje Etičkog odbora? (Metod 2)

- a. Da li Etički odbor mora da bude formalno osnovan?

- b. Da li je obavezujuće da Etički odbor ima članove sa kvalifikacijama i iskustvom potrebnim za naučne, medicinske i etičke aspekte predloženog ispitivanja?
- c. Da li je obavezujuće da Etički odbor funkcioniše u skladu sa pisanim operativnim procedurama?
- d. Da li je obavezujuće da Etički odbor postupa u skladu sa važećim Vodičima i drugim propisima

Indikator rejting: 0.97 - Minimalno vulnerabilan - Svi ispitanici su saglasni da je pitanje formiranja i funkcionisanja etičkih odbora regulisano; zanemarljiv broj negativnih odgovora je dobijen u delu koji se tiče kvalifikacija i iskustva članova Etičkog odbora.

10. Da li ALIMS definiše rokove u kojima će razmotriti aplikacije za klinička ispitivanja?
(Metod 1)

Indikator rejting: 1. Svi ispitanici se slažu da su rokovi definisani, međutim od sponzora i CRO-va je dobijeno dosta komentara preporuka o implementaciji tih rokova u praksi (videti pitanje 17)

11. Da li za aktore kliničkih ispitivanja postoje pisane smernice/uputstvo u vezi sa sukobom interesa u odobravanju kliničkih ispitivanja? (Metod 2)

- a. Izjava sadrži definiciju i objašnjenje o konfliktu interesa?
- b. Smernice/uputstvo u vezi sasukobom interesa sadrže pravila za prihvatanje poklona?
- c. Smernice/uputstvo u vezi sasukobom interesa sadrže pravila za prijavljivanje sukoba interesa?
- d. Smernice/uputstvo u vezi sasukobom interesa sadrže mehanizam za zaštitu onih koji izveste o neprijavljenom sukobu interesa?
- e. Smernice/uputstvo u vezi sasukobom interesa sadrže mere koje se preduzimaju ukoliko neko ne prijavi sukob interesa?
- f. Da li postoji način za praćenje primene mera za izbegavanje sukoba interesa (npr svi uključeni u odobravanje i tok kliničkih ispitivanja potpisuju izjave i kod njih se aktivno prati kršenje sukoba interesa)?

Indikator rejting: 0.39 - Veoma vulnerabilan - U ovom delu prema metodologiji postoji značajna vulnerabilnost na korupciju. Iako je navedeno da se i u ALIMSu i u Etičkim odborima zdravstvenih ustanova potpisuje izjava o sukobu interesa, forma izjave zapravo ne odgovara stvarnoj zaštiti ni od sukoba interesa ni od sukoba obaveza. Potpisnici nisu detaljno upoznati sa definicijom i objašnjenjima šta zapravo čini aktuelni i potencijlni sukob interesa, na koga se osim njih ta izjava odnosi, ne postoje pravila za prihvatanje materijalnih i nematerijalnih poklona. Ni u jednoj instituciji/ustanovi ne postoji mehanizam za praćenje neprijavljenog sukoba interesa, kao ni za praćenje da li je u međuvremenu (s obzirom na činjenicu da klinička ispitivanja traju i po nekoliko godina) nastao sukob interesa. Pored toga, nisu definisane mere koje se preduzimaju (ni način na koji se to utvrđuje) ukoliko neko ne prijavi sukob interesa.

Istraživači su po ovom pitanju od ALIMS-a dobili sledeći odgovor: "Da za sukob interesa postoji naravno i definicija u Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima – za članove Komisije u članu 9 Zakona, a u članu 10 za spoljnje eksperte (videti u prilogu obrazac izjave za članove komisije). Ova izjava se daje posle prethodno izvršenih konsultacija, i provere od strane Agencije u skladu sa javno dostupnim podacima. Naravno, ukoliko se utvrdi da u bilo kom naknadnom trenutku postoji sukob interesa, taj član će biti razrešen dužnosti, što je takođe definisano zakonom u pomenutim članovima, mada se ovo desilo samo jednom i to za komisiju za humane lekove. Ne postoje zakonski definisane posebne kazne za takvu situaciju. Ta informacija o sukobu interesa se može pribaviti saznanjima agencije u njenom redovnom radu ili prijavom sa strane koja se naravno proverava."

12. Da li postoji javno dostupna lista/databaza kliničkih ispitivanja?(Metod 2)

- a. Lista je javno dostupna
- b. Da li postoji javno dostupna lista/databaza svih odobrenih kliničkih ispitivanja?
- c. Da li postoji javno dostupna lista/databaza svih odbijenih kliničkih ispitivanja

Indikator rejting: 0.46- Umereno vulnerabilan- U zavisnosti od tumačenja ispitanika, ovaj indikator može imati različite interpretacije. Nizak rejting potiče od činjenice da ALIMS ne objavljuje odbijena i izmenjena klinička ispitivanja, ali je tokom intervju a i istraživanja došlo i do informacija koje upućuju da čak i u delu koji je pozitivan (objavljena je lista odobrenih kliničkih ispitivanja) ovaj indikator ima nisku vrednost. Naime, objavljena lista ne sadrži neinterventna klinička ispitivanja (uzrok je između ostalog nepoštovanje postojećih (Čl. 86. Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima) i nedostatak podzakonskih akata), a tokom intervju a sa sponzorima i CRO-vima istraživači su dobili mišljenje da se baza ne ažurira adekvatno. Listu je tehnički nemoguće pretražiti (npr po ključnim rečima ili vrsti istraživanja, fazi itd, unosi su nekonzistentni (npr. pojavljuje se unos istih sponzora i nosilaca istraživanja pod različitim imenima), i ne postoji opcija pretrage po ustanovi u kojoj se vrši ispitivanje.

Istraživači su uradili i uporednu analizu sa podacima drugih relevantnih databaza kliničkih ispitivanja, gde su pronađene značajne diskrepance sa onim što stoji na sajtu ALIMS-a. Budući da bi dalja analiza oduzela značajno vreme kao i da to nije bio fokus ovog istraživanja, ostaje na nekoj daljoj analizi da utvrdi da li je u pitanju samo drugačije vođenje evidencije ili stvarni izostanak adekvatne evidencije. U svakom slučaju, istraživači su listu diskrepanci dostavili ALIMSU, i dobili odgovor da "nemaju drugi odgovor sem da su svi podaci koji se objavljuju na sajtu ALIMS_a višestruko verifikovani i jedini zvanični podaci za Republiku Srbiju, koje izdajemo kao nadležni organ kojem su povereni ovi poslovi Zakonom."

13. Do koje mere se slažete sa sledećom izjavom: "Članovi Etičkog odbora se u praksi biraju na osnovu pisanih kriterijuma selekcije, koji definišu potrebne kvalifikacije i iskustvo." (Metod 3)

Interpretacija indikatora - Marginalno vulnerabilan: 62.5% ispitanika se potpuno slaže ili slaže sa izjavom, ali istovremeno se 37,5% uopšte ne slaže ili ne slaže sa ovom izjavom. Budući da svi afirmativni odgovori potiču od institucija, a svi negativni od sponzora i CRO-va, kao i da nema

indiferentnih odgovora, očigledno da postoje sasvim suprotna mišljenja između ovih učesnika u kliničkim ispitivanjima, te istraživači ovaj indikator ocenjuju kao marginalno vulnerabilan na korupciju.

14. Do koje mere se slažete sa sledećom izjavom: "Oni koji u ALIMSu odobravaju klinička ispitivanja se u praksi biraju na osnovu pisanih kriterijuma selekcije, koji definišu potrebne kvalifikacije i iskustvo." (Metod 3)

Interpretacija indikatora - Marginalno vulnerabilan: 62.5% ispitanika se potpuno slaže ili slaže sa izjavom, ali za razliku od prethodnog indikatora nema značajnih neslaganja, već su izjavili da nemaju stav po ovom pitanju. Indikator je ocenjen kao marginalno vulnerabilan na korupciju.

15. Do koje mere se slažete sa sledećom izjavom: "ALIMS obezbeđuje da su klinička ispitivanja koja se obavljaju u Srbiji u skladu sa propisima i principima dobre kliničke prakse." (Metod 3)

Interpretacija indikatora - Marginalno vulnerabilan: 65% ispitanika se potpuno slaže ili slaže sa izjavom, dok se 25% izričito ne slaže ili samo ne slaže. Svi negativni odgovori potpuno od CR0-va, ali svoje razloge za neslaganje nisu želeli dalje da obrazlažu, tako da istraživači nemaju dalje informacije o razlozima ovih neslaganja.

16. Po vašem mišljenju - koji neetični postupci su najčešće zastupljeni u oblasti kliničkih ispitivanja u Srbiji? (Metod 4)

Interpretacija indikatora - Bez zaključka. Već smo ranije spomenuli da je tokom ovog ispitivanja postojao veliki otpor ispitanika da odgovaraju na pitanja, a posebno da ukažu na negativne aspekte u primeni kao što je slučaj sa neetičnim postupcima. Istraživači u ovom delu mogu da ponude samo pojedinačne izjave koje zbog ograničenog vremena nisu dalje proveravane, a one se odnose na činjenicu da "pojedini istraživači preuzimaju prevelik broj studija što ih onemogućava da se oni sami bave studijom, te taj posao spada na nize medicinsko osoblje koje adekvantne kvalifikacije", kao i toga da se "zaštita podataka o ličnosti pacijenta neadekvatno primenjuje". Budući da vremenski okvir nije dozvolio proveru ovih informacija, istraživači ostavljaju ovaj indikator bez zaključka. Takođe, jedan ispitanik je samo naveo "sukob interesa", ali je to pitanje detaljno obrađeno u ostatku ovog izveštaja.

17. Da ste u poziciji autoriteta, šta biste PRVO promenili kako bi se poboljšao način na koji se sprovode klinička ispitivanja u Srbiji? (Metod 4)

Prema odgovorima ispitanika i putem web ankete i u intervjuima uživo, u nastavku dajemo spisak odgovora:

1. Kraći rokovi odobravanja kliničkih ispitivanja
2. Uvođenje paralelnog postupka odobrenja kliničkih ispitivanja od strane LEK i ALIMSA

3. Promeniti zakonske rokove donošenja odluka o kliničkim ispitivanjima da bi se u Srbiji radilo više kliničkih ispitivanja. Takođe u slučajevima nedostatka propisa (npr. akademski projekti, suplementi, intervencije) doneti propise saglasne evropskim.
4. Uvesti jasne kriterijume za odabir članova etičkog odbora koji ne može biti sastavljen isključivo od medicinskog kadra, već mora imati i članove sa adekvatnim znanjem i obrazovanjem iz prava i etike
5. Napisati jedinstven pravilnik za etičke odbore
6. Paralelno podnošenje zahteva za sprovođenje kliničkog ispitivanja etičkom odboru zdravstvene ustanove i zahteva za izdavanje dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije.
7. Brisanje pojma „potpunost zahteva“ u pogledu razmatranja zahteva za sprovođenje kliničkog ispitivanja od strane etičkog odbora zdravstvene ustanove, kao i u pogledu razmatranja zahteva za izdavanje dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja Agencije.
8. Momenat izdavanja odobrenja za uvoz leka koji se klinički ispituje treba da se poklapa sa momentom izdavanja dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.
9. Nije potrebno menjati način isplaćivanja naknada odnosno finansijskih sredstava koja sponzor kliničkog ispitivanja obezbeđuje za sprovođenje kliničkog ispitivanja.
10. Važeći propis, a u pogledu broja obavezno prisutnih članova na sednici etičkog odbora zdravstvene ustanove na kojoj se donosi odluka o kliničkom ispitivanju, je potrebno promeniti.

5.1.. DOPISI

Najveće zdravstvene ustanove iz Plana mreže u kojima se obavljaju klinička ispitivanja (Klinički centar Srbije, Klinički centar Niš. Klinički centar Vojvodine), kao i ALIMs dostavili su svoje odgovore na pitanja istraživača (videti u prilogu)

6. PREPORUKE

1. Pravni okvir i primena propisa:
 - a. urediti oblast angažovanja glavnih istraživača i tima koji učestvuju u kliničkom ispitivanju
 - b. uskladiti propise i praksu u pogledu rokova za odlučivanje o pojedinim pitanjima u okviru jednog kliničkog ispitivanja
 - c. imenovati Etički odbor Srbije, odnosno primeniti Zakon o zdravstvenoj zaštiti
 - d. doneti podzakonske akta o neinterventnim kliničkim ispitivanjima i primeniti zakon koji propisuje obavezno prijavljivanje neinterventnih kliničkih ispitivanja ALIMs-u
 - e. uskladiti terminologiju u postojećem zakonu sa EU

- f. izmeniti zakon o Lekovima i medicinskim sredstvima i uskladiti sa evropskim propisima koji su dodatno regulisali sva sporna pitanja u sprovođenju kliničkih ispitivanja
2. Javni interes
- a. unaprediti izveštavanje javnosti o broju, vrsti i rezultatima kliničkih ispitivanja, sponzorima i istraživačima
3. Sukob obaveza - U smislu realne potrebe zdravstvenih radnika da obavljaju i klinički i naučno istraživački rad:
- a. urediti radno/pravni odnos zaposlenih na medicinskom fakultetu koji su uključeni u komercijalna klinička ispitivanja
 - b. urediti evidenciju za radno vreme glavnih istraživača/istraživača koji su u stalnom radnom odnosu ustanovama iz Plana mreže, a koji obavljaju komercijalna klinička ispitivanja tokom radnog vremena
4. Sukob interesa - urediti ovu oblast:
- a. dopuniti izjave o sukobu interesa koju potpisuju članovi etičkih odbora, komisija u ALIMS-u i svih drugih relevantnih tela u procesu odobravanja i izvođenja kliničkih ispitivanja sa:
 - i. definicijom sukoba interesa (sukob interesa su one situacije gde zaposleni donose odluku ili utiču na donošenje odluke kojom se na neetičan način njima, članovima njihovih porodica ili sa njima povezanim licima stvara imovinska ili neimovinska korist (lični interes), kao i tačnim navođenjem na koga se sve onosi (članovi porodice i ko se smatra članovima porodice)
 - ii. proširenjem oblasti koju pokriva sukob interesa (i izjavi koju definiše zakon pokriva se samo vlasnički interes, a ne i rukovodeći ili upravljački)
 - iii. Definisanjem i uvođenjem pojma aktuelnog i potencijalnog sukoba interesa
 - b. uvesti mehanizme i postupke kontrole sukoba interesa:
 - i. Da li je u samom toku perioda na koji se izjava odnosii došlo do kršenja
 - ii. prijavu spolja o postojećem ili nastalom sukobu interesa
 - iii. postupak i mere u slučaju da je lice prekršilo sukob interesa
5. Unaprediti bazu ALIMS-a u vezi sa odobrenim kliničkim ispitivanjima:
- a. tehnički omogućiti pretragu podataka i bazu
 - b. uvesti kategoriju zdravstvene ustanove u kojima sa sprovode klinička ispitivanja (iako Klinički centar Srbije navodi da se u toj ustanovi trenutno sprovodi 230 kliničkih

ispitivanja, tokom pretrage na ALIMS-u ista ustanova se spominje samo kao nosilac dva klinička ispitivanja)

- c. obuhvatiti i neinterventna i nekomercijalna klinička ispitivanja
6. Utvrditi i učiniti dostupnim javnosti način na koji se biraju eksperti koji učestvuju u odobravanjima kliničkih ispitivanja, na relaciji Ministarstvo zdravlja/ALIMS/Zdravstvene ustanova
 7. Unaprediti inspekcijski nadzor nad kliničkim ispitivanjima

LITERATURA

Propisi

1. Zakon o opštem upravnom postupku (Službeni list SRJ, br. 33/97 i 31/2001; Službeni glasnik RS, br. 30/2010)
2. Zakon o javnim agencijama (Službeni glasnik RS, br. 18/2005 i 81/2005)
3. Zakon o pravima pacijenata (Službeni glasnik RS, br. 45/2013)
4. Zakon o radu (Službeni glasnik RS, br. 24/2005, 61/2005, 54/2009, 32/2013 i 75/2014)
5. Zakon o visokom obrazovanju (Službeni glasnik RS, br. 76/2005, 97/2008, 44/2010, 93/2012, 89/2013, 99/2014 i 68/2015)
6. Zakon o zdravstvenoj zaštiti (Službeni glasnik RS, br. 107/2005, 72/2009 - drugi zakon, 88/2010, 99/2010, 57/2011, 119/2012, 45/2013 - drugi zakon, 93/2014, 96/2015 i 106/2015)
7. Zakon o zdravstvenom osiguranju (Službeni glasnik RS, br. 107/2005, 109/2005, 57/2011, 110/2012, 119/2012, 99/2014, 123/2014 126/2014, 106/2015 i 10/2016 - drugi zakon)
8. Zakon o inspekcijskom nadzoru (Službeni glasnik RS, br. 36/2015)
9. Pravilnik o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava (Službeni glasnik RS, br. 64/2011 i 63/2013)
10. Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na medicinska sredstva (Službeni glasnik RS, br. 64/2011, 21/2014 i 21/2014)
11. Pravilnik o sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i način sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva (Službeni glasnik RS, br. 64/2011 i 91/2013)
12. Pravilnik o uslovima za proizvodnju lekova, sadržaju obrasca dozvole za proizvodnju leka i
13. Registru izdatih dozvola za proizvodnju lekova (Službeni glasnik RS, br. 18/2012 i 91/2013)
14. Smernice dobre prakse u distribuciji (Službeni glasnik RS, br. 13/2016 od 19.2.2016. i 44/2016)
15. Smernice Dobre kliničke prakse u kliničkom ispitivanju (Službeni glasnik RS, br. 28/2008 od 18.3.2008)
16. Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove (Službeni glasnik RS, br. 64/2011)
17. Pravilnik o dokumentaciji i načinu uvoza lekova koji nemaju dozvolu za lek, odnosno medicinskih sredstava koja nisu upisana u Registar medicinskih sredstava (Službeni glasnik RS, br. 2/2014, 14/2014, 111/2014 i 52/2015)
18. Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini (Službeni glasnik RS, br. 85/2011, 101/2014 i 41/2016)
19. Pravilnik o granicama sadržaja radionuklida u vodi za piće, životnim namirnicama, stočnoj
20. hrani, lekovima, predmetima opšte upotrebe, građevinskom materijalu i drugoj robi koja se
21. stavlja u promet (Službeni glasnik RS, br. 86/2011 i 97/2013)
22. Pravilnik o klasifikaciji opštih medicinskih sredstava (Službeni glasnik RS, br. 46/2011)
23. Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa leka u Registar tradicionalnih biljnih, odnosno

24. homeopatskih lekova (Službeni glasnik RS, br. 100/2011)
25. Pravilnik o uslovima, kriterijumima, načinu i postupku za stavljanje leka na Listu lekova,
26. izmene i dopune Liste lekova, odnosno za skidanje leka sa Liste lekova (Službeni glasnik RS, br. 41/2014, 125/2014 i 48/2015)
27. Odluka o visini i načinu plaćanja nadoknada za poslove Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (Službeni glasnik RS, br. 52/2005 i 75/2006)
28. Statut Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (Službeni glasnik RS, br. 86/2011 i 67/2015)