

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
„ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН “

Димитър Александров Димитров

ПОЛИТИКА ЗА ПРОЗРАЧНОСТ ПРИ КЛИНИЧНИ
ИЗПИТВАНИЯ ЗА ЛЕКАРСТВА С ФОКУС COVID 19

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.4 „Обществено здраве“

Докторска програма „Социална медицина и организация на
здравеопазването и фармацията“

Научен ръководител:
Доц. д-р Нигяр Джафер дм

гр. София 2024г.

1	ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ ЕЗИК	3
2	СПИСЪК - ФИГУРИ	5
3	СПИСЪК - ТАБЛИЦИ	6
4	ВЪВЕДЕНИЕ	7
5	ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	13
5.1	Еволюция и развитие при клиничните изпитвания в световен план	13
5.2	Клинични изследвания - основна информация	19
5.3	Основни параметри на клиничното изпитване	21
5.4	Децентрализирани и хибридни клинични изпитвания	27
5.5	Пазар на клиничните изпитвания 2022 и прогноза до 2030	30
5.6	Клиничните изпитвания в Р. България	36
5.7	Регулаторна рамка при провеждане на клинични изпитвания в ЕС, вкл. и в Р. България	38
5.8	Политики за прозрачност относно Регламент 536 в ЕС, вкл. и в България	40
5.9	Стартирането на CTIS и прозрачност на информацията за клинични изпитвания	44
5.10	Клинични изпитвания по време на COVID 19 и регулаторна рамка за тяхната прозрачност	46
5.11	Законови характеристика за прозрачност на данните при клиничните изпитвания в ЕС	47
5.12	Основни направления за прозрачност при клиничните изпитвания	48
5.13	Докладване на пристрастия и изкривяване на доказателствата при клиничните изпитвания	49
6	Актуалност на проблема за прозрачност на данните при клиничните изпитвания, изводи от литературния обзор като основа за работна хипотеза	56
7	ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ	58
7.1	Цел	58
7.2	Задачи на дисертационния труд	58
7.3	Методология - използваните методи са:	58
7.4	За целите на проучването са използвани следните данни/материали:	60
8	РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	61
8.1	Регулаторна и рамка и въздействие на Директива 2001/20/ЕО в ЕС	61
8.2	Регистрирани клинични изпитвания в световен план 2000 -2023г.	62
8.3	Анализ на имплементиране на системата CTIS в държавите-членки на Европейския съюз	67

8.4	Анализ на разрешаване на клинични проучвания в Р. България	72
8.5	Регулаторна среда на клиничните изпитвания в България за периода 1995-2022г. 74	
8.5.1	Регулаторна рамка в Р. България – национални нормативни документи.	78
8.5.2	Проследяване на безопасността в клиничните изпитвания в Р. България	80
8.6	Предимства и предизвикателства при извършването на клинични изпитвания в Р. България	81
8.7	Анализиране на данни за приключили клинични изпитвания в Р. България, Румъния, Полша, Унгария и Словакия от публичните регистри за КИ в ЕС и в САЩ	86
9	Анализ на резултатите от проведеното проучване в страни на ЕС	92
9.1	Сравнение данни от клинични проучвания в избрани ЕС страни от източна Европа	92
10	Анализ на клиничните проучвания за 10 годишен период в ЕС	95
10.1	Регулаторен анализ на клинични изпитвания, проведени в СИЕ - ЕС (сравнение между България, Румъния, Полша, Унгария и Словакия)	95
10.2	Анализ на фазите на завършени и текущи клинични изпитвания в петте страни на СИЕ- ЕС	96
10.3	Анализ на завършени и текущи клинични изпитвания с показания за редки заболявания и педиатрични пациенти в петте СИЕ-ЕС	102
10.4	Завършени и текущи клинични изпитвания във всички държави-членки на ЕС от 1 януари 2012 г. до 30 септември 2022 г. като база за петте изследвани СИЕ - ЕС	105
10.5	Прозрачност на данни при клиничните проучвания в ЕС	109
10.6	Предимства и предизвикателства при провеждането на клинични изпитвания в ЕС-ЕИО	111
10.6.1	Обща информация за COVID-19	116
10.6.2	Ролята на ЕМА за безопасността на ваксините срещу COVID-19	117
10.6.3	Анализ на клинични изпитвания по време на COVID 19	121
11	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
12	ИЗВОДИ	130
13	ПРЕПОРЪКИ	134
14	ПРИНОСИ	135
14.1	Научно теоретични приноси	135
14.2	Приноси с приложен характер	137
15	ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА	139

1 ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

Съкращения на Кирилица	
БВП	Брутен вътрешен продукт
ДИО	Договорни-изследователски компании
ЕИП	Европейско икономическо пространство
ЕККИ	Етична комисия за клинични изпитвания
ЕМА	Европейска агенция по лекарствата
ЕО	Европейска общност
ЗЛПХМ	Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ИАЛ	Изпълнителна агенция по лекарствата
КЕМИ	Комисията по етика за многоцентрови изпитвания
КИ	Клинични изпитвания
ЛБ	Лекарствена безопасност
ЛП	Лекарствен продукт
НЗС	Национална здравна стратегия на Р. България
НЛР	Нежелана лекарствена реакция
НКО	Национални компетентни органи
САЩ	Съединени Американски Щати
СИЕ	Страни от Източна Европа
СЦИЕ	Страни от Централна и Източна Европа
СЕО	Съд на Европейските общности
СЗО	Световната здравна организация
ЦЕКПЕ	Централната етична комисия по професионална етика
ЦИЕ	Централна и Източна Европа

Съкращения на латиница	
BDA	Bulgarian Drug Agency
CAT	Committee for Advanced Therapies
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CRO	Contract research organization
CTA	Clinical Trial Application
CTIS	Clinical Trials Information System
CTMS	Clinical Trial Management System
EMA	European Medicines Agency
EVCTM	EudraVigilance Clinical Trial Module
FDA	Food and Drug Administration
FDAMA	Food and Drug Administration Modernization Act
GCP	Good clinical practice / Добра клинична практика
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
IECs	Institutional Ethics Committees
ICSR	Individual Case Safety Reports
ITRP	International Trials Registry Platform
LECs	Local Ethics Committees
NIH	National Institutes of Health
PDCO	Paediatric Committee
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
R&D	Research and Development
RWE	Real World Evidence
RWD	Real World Data
SAWP	Scientific Advice Working Party
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure

2 СПИСЪК - ФИГУРИ

Фигура 1 Глобален пазар за управление на клиничните изпитвания - (24)	31
Фигура 2 Компоненти на EudraVigilance (39)	42
Фигура 3 Информационна система за клинични изпитвания (43; 45)	45
Фигура 4 Данни от Тракера за клинични изпитвания в ЕС (49).....	49
Фигура 5 Основни параметри за прозрачност при клиничните изпитвания.....	51
Фигура 6 Международна платформа на клинични регистри (ITRP) (61).....	51
Фигура 7 Брой регистрирани КИ (2000-2021г.) (77)	64
Фигура 8 Брой регистрирани КИ (2000-2023г.) (77)	64
Фигура 9 Брой регистрирани КИ с публикувани резултати 2008-2021г.	65
Фигура 10 Брой регистрирани КИ с публикувани резултати 2008-2021г.	65
Фигура 11 КИ в ЕС с публикувани резултати – 30.09.2023г. (5).....	67
Фигура 12 Брой на КИ сред СИЕ - ЕС през 2009г. (80)	68
Фигура 13 Клинични проучвания в Р. България 1995-2022г.	77
Фигура 14 Клинични изпитвания по терапевтични области, доклад на ИАЛ за 2022г. (83).....	80
Фигура 15 Проследяване на лекарствената безопасност, ИАЛ 2017- 2022г.. (83)	81
Фигура 16 Данни от Американския регистър за клинични изпитвания 01.01.2012-01.01.2022г. ...	88
Фигура 17 Данни от Европейския Регистър за клинични изпитвания 01.01.2012-01.01.2022г.	90
Фигура 18 Общ брой приключили и текущи КИ от 01.01.2012 г. до 30.09.2022г.	99
Фигура 19 Брой приключили КИ и КИ, които продължават да с е провеждат в СИЕ-ЕС (01.01.2012 - 30.09.2022г). (Фази I - III)	99
Фигура 20 Брой КИ на 100 000 жители, завършени и текущи за периода 1 януари 2012г. до 30.09.2022г. (Фази I - III) (5)	100
Фигура 21 Разпределение на Фази на КИ за периода 1 януари 2012г. до 30. 09.2022 г. (Фази I - III)	101
Фигура 22 Разпределение на завършени и КИ . за показания за редки заболявания и КИ при деца от 01.01.2012 - 30.09.2022 г. (Фази I - III)	102
Фигура 23 Честота на 100 000 души на завършени и текущи КИ от 01.01.2012 - 30.09.2022г.(Фази I - III)	105
Фигура 24 Общ брой завършени и текущи клинични изпитвания в ЕС.....	106
Фигура 25. Завършени и текущи клинични проучвания (фази I, II и III) на 100 000 жители във всички държави-членки на ЕС. (5)	108
Фигура 26 Приключили клинични проучвания в ЕС с публикувани резултати (Фази I - III) държави-членки на ЕС. (01.01.2004-21.9.2023г.)	110
Фигура 27 Приключили клинични изпитвания в ЕС с публикувани резултати (Фази I - III) държави-членки на ЕС. (01.01.2004-30.9.2023г.)	111
Фигура 28 Общ брой клинични изпитвания (приключили и такива, които продължават да се провеждат) за периода 01.12.2019 - 17.03.2023г. в страните от ЕС.	122
Фигура 29 Брой приключили КИ при COVID 19 с публикувани резултати от 01.12.2019 - 30.09.2023г. (Фази I-III)	124
Фигура 30 Брой приключили КИ пи COVID 19 с публикувани резултати в процентно отношение (Фази I-III).....	125

3 СПИСЪК - ТАБЛИЦИ

Таблица 1 Фази на клиничното изпитване (17).....	24
Таблица 2 Данни от Америкарския регистър за КИ 01.01.2012-01.01.2023г.	87
Таблица 3 Данни от Европейския регистър за клинични изпитвания 01.01.2012-01.01.2023г.	89
Таблица 4 Общ брой подадените планове за оценка на риска (Risk management plans- RMPs) в страни от ИЕ-ЕС (2015 - 2018г.)	93
Таблица 5 Честота на 100 000 души на завършени и текущи КИ от 01.01.2012 - 30.09.2022г.(Фази I - III).....	104

4 ВЪВЕДЕНИЕ

Клиничните изпитвания са систематизирани проучвания на лекарства при човека, които имат за цел да изучат ефикасността и безопасността на дадено лекарство. За да може даден лекарствен продукт да бъде пуснат на пазара, той трябва да бъде придружен от документи, показващи резултатите от изпитванията, на които е бил подложен.

Стандартите се развиват непрекъснато както в ЕС, така и в международен план от 1990г. насам и са кодифицирани в законодателство на ЕС, като това е задължителен за фармацевтичната промишленост процес.

Американският регистър (www.clinicaltrials.gov) обобщава клиничните изпитвания по страни в целия свят от 1997г., а Европейският регистър от 2004г. Регистрите са от изключителна важност за клиничните изпитания, тъй като съдържат много важна научна и професионална информация. СЗО е обединила платформа за всички водещи регистри в света- (International Trials Registry Platform) През 2023г. са включени 20 световни регистъра за КИ в платформа на СЗО за да могат спонсорите и заинтересованите страни да търсят обективна информация за дадено клинично изпитване.

Регистрите помагат за бърз и подобрен анализ на клиничните изпитвания и също дават информация така, че тя да не бъде изкривявана. Изискването всички проучвания да бъдат регистрирани, преди да започнат, гарантира, че всички КИ са одобрени от даден регулаторен орган и има становище на Етична комисия. Тези данни са важни за разрешаването на лекарствата, както и за достъпа им до пазара. ЕМА систематизира тези данни на сайта си регулярно.

Основната пречка пред постигането на универсална проактивна и ретроактивна информация за КИ е, че липсва мониторинг и ефективни санкции за неспазване на тези правила, които в последните години от този дисертационен труд е видно, че търпят развитие.

Публикуване на резюме от клиничното изпитване е второто основно изискване от страна на ЕС въз основа на ръководството за прозрачност при клиничните изпитвания тъй като също може даде обективна информация, която да е насочваща с оглед на това да се търси по-задълбочена информация по съответното направление.

Обобщените резултати за всички клинични изпитвания трябва да бъдат публикувани в регистрите, където са били първоначално регистрирани, в рамките на 12 месеца след завършване на обучението, съобразно Регламент (ЕС) 536/2014.

Достъпът до обобщените резултати позволява на учените бързо и систематично да намират, осъществяват достъп и споделят нови открития в областта на лекарствата. Важно е, че учените могат да качват обобщените резултати в регистрите веднага щом данните от изпитването бъдат систематизирани, статистически обработени и анализирани, като по този начин се ускорява темпът на научния прогрес за останалите заинтересовани страни. Регламентът (ЕС) 536/2014 на Европейския съюз, който влезе в сила през 2014г., наложи на спонсорите да публикуват резултатите от определени клинични изпитания в срок от 12 месеца и те вече ще са част от системата CTIS от 01.02.2023г..

Независимо от това, че всички клинични изпитвания са регистрирани в ЕС при около една трета до една четвърт от определени клинични изследвания липсват резултати.

Осигуряването на обобщените резултати от по-стари клинични проучвания е също толкова важно, но ще изисква различен подход. Много от лекарствата, които се използват днес, са разработени през 90-те години на миналия век или по-рано, така че резултатите от по-стари клинични изпитвания са много подходящи за настоящата медицинска практика. Ретроспективно регистриране на тези по-стари проучвания и публикуване техните обобщени резултати ще подобрят предоставянето на здравни грижи и вземането на решения от държавните агенции относно разпределението на ресурсите, както и ще спестят милиарди долари. Особено важно е включването на нежеланите събития при ретроспективно регистриране, което е в полза на всички заинтересовани лица.

Публикуване на резултатите в ЕС след приключване на изпитването

Цялата информация, свързана с тълкуването на клинични резултатите от проучването, трябва да бъде проактивно разкрита и предоставена на научната общност. Публикуването на доклади от клиничните изпитвания съдържа информацията, която е необходима на изследователите, за да разберат напълно поведението и резултатите. Основният компонент на пълните доклади за клинични изпитвания в търговски условия са докладите за клинични проучвания. Тези документи, които обикновено са над 1000 страници и предоставят много подробна картина на дизайна, провеждането, анализа и констатациите от клинично изпитване, включително подробности за отрицателните странични ефекти при отделни пациенти.

При това проучване установихме по литературни данни, че публично наличната информация с публикувани резултати в Американския регистър за клинични изпитвания е между 13-14% за периода 2021-2023г.

За Европейския регистър данните са далеч с по-добри резултати. Проучването показва, че от 2004г. насам от общо 54428 изпитвания са с резултати или 14232 са без резултати, т.е. все още близо 25% са без резултати. Този резултат значително се подобрява от 2017г. насам, очевидно заради регулаторното изискване на Регламент (ЕС) 536/2014.

Облекчените процедури по CTIS, ниските данъци, заедно с високо квалифицирания медицински персонал и наличието на достатъчно пациентски групи, мотивират и повишават интереса на фармацевтичните фирми да инвестират в Р. България и района и да го предпочитат пред редица други западноевропейски страни.

Предимствата на района са повече отколкото предизвикателствата, а това е и причина за големия брой проведени клинични изпитвания в последните години в анализираните страни (България, Румъния, Полша, Унгария и Словакия) заедно с изследваните останали страни от ЕС и допълнителни параметри.

Чрез използваните методи, е направен анализ върху основни критерии за сравнение между отделните държави от ЕС: регулаторна рамка, брой на клинични изпитвания по определени параметри, лекарствената безопасност, прозрачност на данни.

Направен е задълбочен анализ на сектора КИ изпитвания в страната от 1995г. насам, като са отбелязана по 215 нови КИ изпитвания, които стартират у нас ежегодно след влизането ни в ЕС.

Анализирана е регулаторната рамка и са посочени силните страни от мотивиран медицински персонал, но същевременно са посочени и редица

предизвикателства, които касаят инфраструктурата на сектор здравеопазване и неговото управление.

Представени са предимствата, които ще са от полза за стартиране на нови КИ в системата CTIS в страната, което ще улесни спонсорите и ще отпаднат редица бюрократични стъпки въведени след Директива 2001/20/ЕС.

Един от основните проблеми беше – да се постигнат достатъчен обем резултати от изпитванията и по времето на COVID 19. Беше необходимо бързото провеждане на добре организирани и много-центрове изпитвания, дори в условия на COVID 19, за които се въведоха доста специфични правила в ЕС, за улеснение на клиничните проучвания и за да не бъдат спирани на КИ се въведоха допълнителни правила, които да гарантират непрекъснатост в условия на пандемия, дистанционни визити, предоставяне на изследваните продукти, чрез куриерски служби до пациентите и редица други онлайн улеснения.

Изпитванията трябваше да се фокусираха, не само върху ефикасността на лекарствата и ваксините, но и върху различни аспекти на COVID-19, като инфекцията с вируса, развитието на синдрома на остър дихателен дистрес и възпаление. Беше необходимо създаването на обширни мрежи и платформи за изпитвания, които да позволят сравнение на множество лечебни подходи и лекарства.

Конкретно за Р. България във връзка с глобалното влияние на COVID-19 и необходимостта от събирането на научна информация, спомагаща за опознаването на болестта, посредством провеждането на клинични проучвания в конкретната област, данните сочат, че Р. България беше сред водещите 10 страни в ЕС през последните три години, както е посочено в дисертационния труд.

Въз основа на значителния брой КИ, проведени на глава от населението, Р. България е призната за една от добрите страни за подобни изследвания в ЕС, като я нарежда на 7 място за клинични проучвания за COVID19 и в първата половина от ЕС/ЕИП, по брой проучвания за изследвания период, което от своя страна е предпоставка за перспективно развитие на дейността в тази област, което е от полза за пациентите за достъп до нови терапии, за медицинските екипи и за здравната система, като цяло.

Данните от този труд показват, че прозрачността при КИ нарастват и стигат вече на 55% средно от 2004 г. насам, като само за COVID 19 е 72%, независимо от краткия период.

Чрез използваните методи е направен анализ върху основни критерии за сравнение на регулаторна рамка на лекарствената безопасност, прозрачност на данни в страни от ЕС, като фокуса е в страните от Източна Европа в ЕС. Взаимовръзките между сравнените критерии и системата за КИ в страните в ЕС е анализирана.

Направените изводи и дадените препоръки и приноси на този дисертационен труд, утвърждават следващата стъпка, която ще е по-задълбочен анализ на отделните характеристики и въвеждането на системата STIS и влиянието спрямо спонсорите, регулаторите и етичните комисии, както в преходния период до 01.02.2025г., така и като цяло.

5 ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

5.1 Еволюция и развитие при клиничните изпитвания в световен план

С последното преразглеждане на законодателството на ЕС от 2014г. бяха установени хармонизирани правила за разрешаването, провеждането и оповестяване на данни за клинични изпитвания. През 2014г. ЕС прие Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, като Директива 2001/20/ЕО беше отменена, независимо че още има преходни периоди, които продължават да действат. Чрез чл. 37, ал. 4 Регламент (ЕС) № 536/2014 въвежда изискване за прозрачност на клиничните изпитвания в Европа чрез предоставянето на всички обобщени резултати в EudraCT, което стана задължително за спонсорите към юли 2014г. (1; 2; 3; 4)

Клиничните изпитвания трябва да преминават през научен и етичен преглед и да получават предварително разрешение. Освен това те могат да се провеждат само ако правата, безопасността, достойнството и добруването на участниците са защитени и имат предимство пред всички други интереси и само ако процесът има за цел да генерира надеждни и стабилни данни, които да са достъпни до всички заинтересовани страни. Прилагането на Регламент (ЕС) № 536/2014 беше отложено поради технически трудности и стартира от началото на февруари на 2022г. и оттук това е непосредствено свързано със задължителното публикуване на данни за клиничните изпитвания. (4; 5)

САЩ също въведе редица прозрачни законодателни мерки в тази област, като първият федерален закон на САЩ е Законът за модернизация на храните

и лекарствата от 1997 г. (FDAMA). FDAMA изискваше от Националните институти по здравеопазване (NIH) да създадат публичен информационен ресурс, чиято интернет страница беше озаглавена: ClinicalTrials.gov, която включва проследяване на федерални и частно финансирани клинични изпитвания, регулирани от администрацията по храните и лекарствата (FDA). (6)

В повечето страни разкриването и прозрачността на клиничните изпитвания е регулаторно изискване. Докато специфичните изисквания варират, минималното, което се изисква спрямо спонсорите да регистрират и публикуват резултатите в публичните бази данни на ЕС и САЩ. (5; 7) В Съединените щати лекарствените продукти, биологичните продукти и производителите на продукти на изделията са поверени от Закона за обществените здравни услуги (PHS) да представят регистрация на клинични изпитвания и/или информация за резултатите в рамките на регистъра за данни, ClinicalTrials.gov. (6; 7)

Очакванията са, че процесът на разработване на лекарства и сектора на КИ ще претърпяват множество промени, вариращи от въвеждането на адаптивни възможности до прилагането на Регламент (ЕС) 526/2014, който на практика влезе в сила от февруари 2022г. Допълнително усложнение на целия процес бяха мобилни технологии за стартиране и подаване на информация на клинични изпитвания през портала на ЕМА- CTIS, както и събирането и анализирането на „big data“ анализи, както и възприемането на модели от големи регистри и бази данни, каквито разполагат развитите страни от ЕС. Тези промени ще дадат множество възможности за развитие на сектора в ЕС, но предполагат и редица трудности и предизвикателства, преди да започнат да се отчитат реалните ползи от този процес. (4)

Фармацевтичният сектор в ЕС, а и в целия свят се характеризира с висока степен на регулиране на клиничните изпитвания. Доказателство за това е начинът, по който фармацевтичната промишленост решава на кои области от научните изследвания да даде приоритет въз основа на мащаба на пазара, като образува цената въз основа на пазарната стойност и избира пазара в зависимост от по-високата цена, която може да бъде платена, заедно с най-голямата икономическа полза, която може да бъде постигната.

Лекарствата не са просто обект само на търговия, те имат важна роля за човечеството като цяло затова регулаторната рамка на този сектор са изключително сложни, комплицирани и обхващат много направления, които се преплитат и следва да гарантират качествени, ефективни и безопасни лекарства. Гарантирането на прилагането на регулаторните правила, включително и достъпа на пациентите до основни лекарствени продукти е една от основните цели на ЕС и Световната здравна организация (СЗО).

Достъпа до лекарствени продукти зависи от своевременната им наличност и достъпността им за всички граждани, без значение от географското местоположение и социални разслоения. Недостатъчният достъп до основни лекарствени продукти и високите цени на иновативните такива, представляват сериозна заплаха за устойчивостта на националните здравни системи и една от основните задачи на ЕМА да ги гарантира. (8)

Според Доклада на Европейския парламент от 2017 г., относно възможностите на ЕС за подобряване на достъпа до лекарства, държавите членки на ЕС предприемат индивидуална политика по отношение достъпа до

лекарствени продукти (ЛП). Западните държави са облагодетелствани с иновациите в здравеопазването и фармацевтичния пазар поради факта, че централите и повечето производства на големите фарма - компании са ситуирани там. Източна Европа е била изолирана от този процес на развойна дейност и в тези държави има предимно генерични производители и отгук развойната дейност на лекарства е била по-слаба. За възстановяване на равенството днес свидетелстват клиничните изпитвания, които дават възможност на повече хора да имат пълноправен достъп до иновативно лечение и лекарства.

Приемането на единни здравни доктрини и рамки в страните от ЕС допринася за сигурността и достъпа до лекарствени терапии на всички пациенти. Иновации, контрол на публичните бюджети и промени в сектора са трите основни фактора за развитието на фармацевтичния сектор. Иновациите в сферата на лекарствата за употреба от човека са от ключово значение както за сектора така и за населението тъй като дават възможност за намирането на нови терапии и лечения. Изследователската дейност на фармацевтичните компании и други заинтересовани страни (научни звена, университети) дава тласък на медицината и поставя сектора като един от най-иновативните. Комисията насърчава иновациите в сектора и чрез гарантиране правата на интелектуална собственост с усъвършенстването на патентната система в Европа, COM(2007)165, прието от Комисията през 2007 г. (9)

Регулаторната рамка на фармацевтичния сектор, по-специално на клиничните изпитвания е пряко свързана с Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и Европейската комисия (European Union Commission). ЕМА защитава общественото здраве и здравето на животните в държавите-

членки на ЕС, както и в държавите от Европейското икономическо пространство (ЕИП), като гарантира, че всички лекарства, предлагани на пазара на ЕС, са безопасни, ефективни и качествени. ЕМА насърчава високите научни постижения при оценката и надзора на лекарствените продукти в полза на общественото здраве и здравето на животните в ЕС и насърчава публикуването данните от клинични изпитвания. (10)

Въз основа на научната оценка, извършена от ЕМА, Комисията издава или отказва, променя или прекратява разрешението за употреба на лекарства, което се базира на клиничните изпитвания. Когато бъде установен проблем с безопасността при разрешен продукт, след оценка от Комитет за оценка на риска на фармакологичната бдителност (PRAC) при ЕМА се прилага хармонизирани регулаторни мерки във всички държави членки. Агенцията, която основно отговаря за научното развитие и разработването на нови лекарства, като ги оценява преди тяхната употреба в ЕС. (11)

Клиничните проучвания чертаят пътя на медицината в днешно време. Никога досега светът не е имал толкова много ефективни терапии, такъв голям брой лекарствени медикаменти и отворени клинични изпитвания, което е огромна полза и за медицински работници, и за пациенти. А страни от Източна Европа са изключително облагодетелствани от възможността да се провеждат клинични проучвания и доста статии подчертават тази тенденция предвид, че се спазват едни и същи правила, от 2004 , а по-късно от 2007 г. от Р. България и Румъния. (12)

Страните на ЕС прилагат едни и същи регулаторни рамки в сектори, гарантирайки безопасността на пациентите, където няма място за компромиси.

Още едно предимство за държавите в Централна и Източна Европа пред фармацевтичния и лекарствен сектор.

През 60-те години на миналия век е поставено началото на системата за лекарствени продукти (ЛП) и първото законодателство във фармацевтичния сектор, чиято цел била да подобри и гарантира безопасността на пациентите в страни от Европа, като Германия първа въвежда законодателство. Данни от прочувания в от австралийския учен Мак Брайт, в частта лекарствена безопасност за първи път се публикуват в списание Nature след случая с лекарството “Талидомид”. Тази голяма, световна трагедия в областта на фармацевтичния сектор налага сериозни промени в целия свят и е основен акселератор за въвеждане контрол върху фармацевтичния сектор като поставя началото и на лекарственото законодателство в много държави и контрол върху всички етапи от разработване на лекарството, производство, пускане на пазара, а по-късно и контрол върху лекарствената безопасност по време на разработването на лекарственото вещество и след като се пусне на пазара. Въпреки историята си като човешки тератоген, талидомид се очертава като лечение на рак и възпалителни заболявания. Въпреки че еволюцията на клиничното му приложение не би могла да бъде предвидена, трагедията, свързана със злоупотребата му в миналото, историята му служи като урок за разработване на лекарства, който подчертава необходимостта от разбиране на молекулярната фармакология на активността на съединението, включително свързаните с него токсични вещества преди да стартира едно клинично проучване. (13; 14)

Важна част за общественото здраве е лекарствената безопасност по време на клиничните изпитвания, като се спазват сериозни правила във всяка страна на ЕС. В ЕС стриктно се спазват, европейските директиви и политики, така и

до скоро националните, тъй като основния документ беше Директива 2001/20/ЕС чрез който бяха заложиени изискванията за разработването на нови лекарства, както и всички изисквания, права и задължения а участниците (пациенти/доброволци) в клиничните изпитвания, изследователски екип и този документ през 2025г. ще бъде прилаган, докато изтече преходния период (2)

5.2 Клинични изследвания - основна информация

Клиничните изпитвания са в основата на фармацевтичната, научноизследователска и развойна дейност (R&D). Резултатите от тези проучвания информират за вземане на решения, относно одобрението на лекарства и пускането им на пазара, лекарство ценообразуването, възстановяването на разходите в клиничната практика и др. Следователно, прозрачността на клиничните изпитвания е изключително важна за политиците, органите в областта на общественото здраве, изследователската общност, здравните специалисти и пациентите.

Клиничните изпитвания/проучвания представляват различни медицински изследвания и разработки, които осигуряват данни за безопасността и ефикасността при здравни терапии, интервенции и др. (напр. лекарства, медицински изделия, апаратура).

Предвид типа на лекарствения продукт и нивото му на разработка, изследователите първоначално набират доброволци за малки пилотни изследвания, а впоследствие извършват по-мощабни проучвания, сравнявайки продукта с други, вече одобрени, лекарства или с плацебо. Данните за ефикасността и безопасността се оценява на база на редица показатели въз

основа на броя пациенти, участващи в проучванията. Изследванията варират по мащаб и могат да включват, както един-единствен изследователски център в една държава, така и множество обекти на изследване в повече държави. Независимо от това, важна информация за клиничните изпитания остава скрита от публичния и научен контрол, дори когато научните изследвания се финансират публично до въвеждането на Регламент (ЕС) 536/2014. Доста предизвикателства стоят открити пред прозрачността на клиничните проучвания като цяло. (4)

Клиничните изпитвания, провеждани в ЕС/ЕИП, трябва да са в съответствие със законодателството на ЕС за клинични изпитвания; Клиничните изпитвания, провеждани извън ЕС/ЕИП, трябва да отговарят на етични принципи, еквивалентни на тези, изложени в ЕИП, включително спазване на международната Добра клинична практика и Декларацията от Хелзинки. (15)

Всяка година в ЕС/ЕИП се разрешават приблизително 2800 клинични изпитвания. Приблизително 60% от клиничните изпитвания са спонсорирани от фармацевтичната индустрия и 40% от некомерсиални спонсори, главно академични среди. Развитието на медицината през вековете е допринесло за високото ѝ ниво към днешна дата. (10)

Фармацевтичните фирми не спират да разработват нови молекули и терапии с цел по-висока продължителност на живота, лечение и ремисия на хронични заболявания. За да достигне един медикамент до пазара и пациента, той обаче трябва да премине през редица клинични изпитвания, които да потвърдят неговата безопасност, ефикасност и ефективност.

Правилата на клиничното изпитване са заложи в законите документи и международно утвърдени документи, като Добра клинична практика може да бъдат: (15)

„Клинично изпитване на лекарствен продукт” е всяко проучване при човека, предназначено (16)

- да се открият или потвърдят клиничните, фармакологичните и/или други фармакодинамични ефекти на един или повече изпитвани лекарствени продукти. да се открият или потвърдят клиничните, фармакологичните и/или други фармакодинамични ефекти на един или повече изпитвани лекарствени продукти
- Изследване на абсорбцията, разпределението, метаболизмът и екскрецията на едно или повече изпитвани лекарствени вещества;
- Определяне и утвърждаване на лекарствената безопасност и/или ефикасност.

Провеждането на клинични проучвания има изключително голямо значение за развитието на медицината, увеличаване продължителността на живота и осигуряване на по-пълноценен живот на пациентите, включени към проучването. Клиничното проучване е научно-изследователско изпитване сред хора, чиято цел е да отговори на конкретни въпроси относно ново медицинско лечение - ваксини, нови терапии и/или нови начини за използване на известни вече лечения.

5.3 Основни параметри на клиничното изпитване

Всяко едно проучване има своята структура от пет/четири фази с различна цел. Таблица 1. (17)

ФАЗА 0

Най-ранните изпитвания на лекарства при хора обикновено са изпитвания фаза 1. Но Вашият лекар може да попита дали искате да се присъедините към проучване от фаза 0. Тези проучвания имат за цел да разберат дали дадено лекарство се държи по начина, по който изследователите очакват от техните лабораторни изследвания.

Фаза 0 проучвания обикновено включват малък брой хора и те имат много малка доза от лекарството. Дозата на лекарството е твърде малка, но също така е по-малко вероятно да има странични ефекти.

Фаза 1 включва само здрави доброволци и първичната цел е да се намери поносимата доза и какво количество от изследователския продукт може да бъде приложен на пациентите без да доведе до сериозни нежелани реакции. Здравите доброволци са малко на брой и се проследява страничните реакции от лекарството са тази фаза са фокусирани в следното, какво количество от лекарството е безопасно за приложение – да се определи дозата.

- какви са страничните ефекти
- какво се случва с лекарството в тялото
- ако лечението помага за намаляване на рака

Пациентите се набират много бавно във фаза 1 изпитвания. Така че, въпреки че не набират много хора, завършването им може да отнеме много време. Те често са проучвания за повишаване на дозата. Това означава, че първите няколко пациенти, които участват, имат много малка доза от лекарството. Ако всичко е наред, следващите няколко души имат малко по-висока доза. И така докато намерят най-добрата доза за даване. Изследователите наблюдават страничните ефекти, които хората имат и как се чувстват.

Дадено КИ изпитване преминава първо през III Фази, които са указани в детайли на (Таблица 1)

Във Фаза 1 клинично изпитване може да се извършват доста интервенции, като кръвни изследвания, тъй като изследователите изследват как лекарството метоболизира и се екскретира. Наблюдават се всички нежелани реакции, които се появяват.

Фаза II проучванията, включват по-голям брой от пациенти (100 - 200), които вече имат симптоми или са пре-симптоматични към определена болест. Тази фаза има за цел да установи безопасността и ефективността на дадената доза от лекарството и да се докаже концепцията за ЛП. Класическите изпитвания във фаза II са с дизайн, който оценява всеки експериментален режим индивидуално и е строго мониториран.

Ако лекарството и проучената доза се докажат, че са безопасни във Фаза I и Фаза II, тогава клиничното изследване преминава във Фаза III, където се оценява ефекта на изследваното лечение. В тази фаза се оценява по-дългосрочно безопасността и ефикасността при по-голям брой пациенти.

Фаза III – клинични изпитвания извършват сравнение на нови лекарства с лечения, които в момента са в употреба, или с плацебо (без активна съставка). Тези проучвания изследват доколко новото лечение работи успешно на практика и дали има някакви странични ефекти и обикновено предоставят основните данни, необходими за получаване на маркетингово одобрение. Фаза III от клиничното изпитване е изследването на даденото лекарствено вещество върху голяма популация от хора с конкретната индикация, лекарството и оценяването на клиничната информация от регулаторен орган може да бъде пуснато на пазара и свободно или чрез медицински надзор (здравни институции, здравноосигурителни каси) да се използва от пациентите. Много често обаче след Фаза III властите изискват и

постоянен мониторинг на лекарството за по-продължителната употреба от по-голяма група от пациенти. (Таблица 1)

Phase	Number of people taking part	Cancer type	Main aims of trial	Is it randomised?
0	Small – often about 10 to 20 people	Often lots of cancer types	Testing a low dose of treatment to check it isn't harmful	No
1	Small – often about 20 to 50 people	Often lots of cancer types	Finding the best dose of treatment, what the side effects are and what happens to the treatment in the body	No
2	Medium - tens of people, sometimes over 100	Usually, one or two cancer types, sometimes more	Checking the best dose of treatment, finding out more about side effects and looking at how well the treatment works	Sometimes
3	Large - hundreds or thousands of people	Usually one cancer type, sometimes more	Comparing the new treatment to the standard treatment or to a dummy drug	Usually,
4	Medium to large, variable	Usually one cancer type, sometimes more	Finding out more about long term benefits and side effects	No

Таблица 1 Фази на клиничното изпитване (17)

Проучванията във Фаза IV (пост маркетингово проучване) имат за цел да предоставят по-широк опит в оценката на безопасност и ефективност на новото лекарство при по-голям брой пациенти, да се сравни и/или комбинира с други налични лечения, а също и да се провери дали е необходимо да се разшири списъка с индикациите, за които се използва

лекарствения продукт. Тези проучвания имат за цел да оценят дългосрочните ефекти на лекарството. По-рядко срещани нежелани реакции могат да бъдат открити на този етап. Проследяването на нежеланите лекарствени реакции продължава и след приключване на всички фази от изпитването тъй като това е основата върху която се надгражда ефективността и безопасността на лекарствения продукт.

Видове клинични изпитвания

Клиничните изпитвания се делят на два основни вида: интервенционни и неинтервенционните проучвания (interventional studies/clinical trials) се провеждат чрез използването на медицински продукти, процедури върху участниците в самото проучване като цел да се проследи как това ще повлияе на болестта и/или общото им състояние.

При наблюдаващите проучвания (observational studies) изследователите отчитат определен здравен резултат или изход, без да се намесват в начина на живот или обичайната терапия на пациентите.

Много често това са проучванията от Фаза IV, където медикамента се ползва от пациентите, но се проследява неговата безопасност.

Интервенционните проучвания се делят на: рандомизирани/randomized (пациентите са разпределени на случаен принцип), слепи/blinded (изследователя и/или пациента не знаят кой коя група/доза приема) и контролирани/controlled (вкл. контролна група, с или без плацебо).

За едно клинично изпитване най-важен е пациентът. Зад осъществяването на изследването, стой екип от много хора, които се грижат за безопасността и благосъстоянието му. Основни действащи лица при провеждане на

клиничното изпитване са: възложител/спонсор, главен изследовател/лекар, координиращ изследовател. Възложителят или Спонсорът е самата фармацевтична компания или друг вид институция, която инициира и финансира клиничното проучване, който носи пълна отговорност за управлението и финансирането му.

Често фармацевтичните компании избират да наемат отделна компания - contract research organization (CRO), която от тяхно име да провежда клиничното изпитване като пълната отговорност по неговото изпълнение остава на Спонсора. Това са специализирани компании, които провеждат проучвания и се занимават само с такава организационна, регулаторна дейност. На практика те менажират цялото проучване между спонсора, регулаторния орган и центъра, където се провежда изпитването. Смята се, че е по-етично ако дадена фармацевтична компания възложи провеждането на изпитване на CRO, защото този род компании нямат изгода от това статистическите резултати за даден продукт да доказват ефикасност и безопасност на изследваното лекарство, както и обратното – не биха загубили, ако се докаже, че изпитвания лекарствен продукт не покрива зададените от клиничното изпитване цели.

Важна част от екипа на едно клинично проучване са хората, които на практика го осъществяват - медицинските работници. Главният изследовател (Principal Investigator) е човекът, който ръководи цялостното провеждане на клиничното изпитване в съответствие с одобрения протокол и ръководството за добра клинична практика и изпращания медицински център. Екипът на главния изследовател се състои от много други медицински специалисти и се определя от протокола на клиничното изпитване.

Европейските лекарствени политики и норми се прилагат от всички държави-членки в ЕС, всяка една от тях следваше да създаде допълнителни закони и норми на национално ниво. Наличието на единна регулаторна рамка в областта на клиничните изпитвания за всички страни членки на ЕС, поставиха и Република България наравно с другите европейски страни след влизането ѝ в Евросъюза.

Децентрализирани клинични проучвания и методи

Децентрализираните клинични изпитвания представляват трансформираща промяна в начина, по който се провеждат клиничните изследвания чрез включване на технология за рационализиране на процесите и подобряване на участието на пациентите.

Децентрализираните клинични изпитвания са прагматична концепция за изпитване, която съчетава дизайн, насочен към участниците, с иновативни технологии за намаляване или премахване на необходимостта от физическо лично взаимодействие между участници и изследователи. В резултат на това може да направи клиничните изпитвания по-достъпни за по-широка демография от участници, които иначе може да не желаят или да не могат да участват в по-конвенционални изпитвания, базирани на места за изследване (18)

5.4 Децентрализирани и хибридни клинични изпитвания

Въпреки че концепцията съществува от доста време, появата на COVID-19 накара децентрализираните изпитвания да станат масови. Практически за една нощ карантините, затварянето на обекти, ограниченията за пътуване и здравните рискове от самия вирус доведоха до спиране на клиничните

изпитвания по целия свят. Организацията за клинични изследвания и спонсорите на фармацевтичните проучвания не бяха сигурни как да продължат напред, като същевременно запазят пациентите си в безопасност.

(19)

Децентрализираните клинични изпитвания подобряват фокусирането на участниците, набирането, задържането и обобщаването

Клиничните изпитания все повече възприемат технологии, които позволяват провеждането на изпитателни дейности във или близо до домовете на участниците. Тези децентрализирани клинични изпитвания, при които някои или всички елементи на изпитването са избрани, за да намалят необходимостта от посещение на място за клинично изпитване, имат за цел да намалят тежестта на участието в изпитването, да повишат достъпността и набирането на изпитване и да подобрят възможността за обобщаване на генерираните от изпитването доказателства.

Независимо дали са напълно децентрализирани (напълно отдалечени, участникът никога не посещава място за клинично изпитване) или комбинират конвенционални и децентрализирани елементи (хибридни, все още изискващи известно физическо присъствие), децентрализираните предлагат възможност за подобряване на набирането и задържането, повишаване на ангажираността и разнообразието и намаляване на общите разходи за клинични изследвания и разработване на лекарства и медицински изделия.

В заключение, децентрализираните клинични изпитвания използват технологията за подобряване на ангажираността на пациентите, събирането на данни и общата ефективност на изпитванията. Въпреки че тези методи предлагат множество предимства, те също изискват внимателно планиране,

регулаторни съображения и внимание към нуждите на пациентите, за да се гарантира успешното прилагане на децентрализирани клинични изпитвания.

(18)

Хибридни децентрализирани клинични изпитвания

При хибридните клинични изпитвания някои от учебните дейности се провеждат дистанционно с помощта на мобилни телефони, носими устройства или други устройства, докато други се провеждат лично в традиционни места за изследване.

Предимствата на хибридните изпитвания включват възможност на участниците да вземат участие в някои учебни дейности от разстояние, като същевременно имат шанса да взаимодействат лично с изследователския персонал.

Скорошни изследвания разкриха, че броят на клиничните изпитвания, които планират да проведат хибридни изпитвания, се е увеличил до 77%. Това е 59% увеличение спрямо предходната година.

Хибридните клинични изпитвания не биха били възможни без широко разпространена и достъпна технология, включително смартфони, таблети, смарт часовници, други носими устройства и компютри. Тъй като повече пациенти имат достъп до тези устройства, групите от участници ще стават по-големи и по-разнообразни. Много пациенти може просто да предпочетат да използват устройства, за да посещават сайтове лично, а хибридните опити са отлична полза за тези, които искат да имат опции.

Специално създадена технология, включително платформи за управление на прозрения, дава на изпитващите екипи гъвкавостта не само да разработват

протоколи за изпитване и да ангажират изследователи, използвайки асинхронно ангажиране, но също така предоставят възможност за ангажиране на пациенти, създаване на онлайн общности или центрове за ресурси и използване на инструменти като социално слушане или обработка на естествения език за идентифициране на актуални теми и определяне на настроението на пациента. (20)

5.5 Пазар на клиничните изпитвания 2022 и прогноза до 2030

Размерът на световния пазар на клинични изпитвания беше оценен на 49,8 милиарда щатски долара през 2022 г. и се очаква да се разшири с комбиниран годишен темп на растеж (Compound annual growth rate - CAGR) от 5,8% от 2023 до 2030 г. Ръстът на пазара обаче беше възпрепятстван през 2020 г. заради пандемията от COVID-19. (21)

Настоящата пандемия доведе до промяна на начините за провеждане на текущи или предстоящи клинични изпитвания. Регулаторните агенции, като американската FDA, Европейската агенция по лекарствата (EMA), Националните здравни институти (NIH) и Националната администрация за медицински продукти на Китай, издадоха различни насоки за провеждане на изпитвания по време на пандемията, което напълно подкрепя прилагането на виртуални услуги. (22)

Средства за управлението на клиничните изпитвания е едно от най-важните направления за постигане ефективни и надеждни резултати и този пазар се развива също със сериозно нарастване предвид всички дигитални предизвикателства.

Глобалният размер на пазара на системи за управление на клинични изпитвания се очаква да достигне 4,72 милиарда щатски долара до 2030г., разширявайки се глобален темп на растеж от 14,3% от 2023-2030 г.(Фигура 1) (23)



Фигура 1 Глобален пазар за управление на клиничните изпитвания - (24)

Ключовите фактори, движещи растежа на пазара, включват нарастващия брой клинични изпитвания, дигитализацията в областта на научноизследователската и развойна дейност в здравеопазването, нарастващия брой децентрализирани изпитвания и подобренията на продуктите.

Системата за управление на клинични изпитвания (CTMS), включва функции като управление на контакти, календар и мониторинг, планиране на проекти, управление на документи, система за плащане на договори и плащане, проследяване на теми, авторство на доклади за посещения и

генериране на писма, интеграция на електронни здравни данни и отчитане и бизнес анализи.

Електронните здравни записи (electronic health records -HER) и събиране на електронни здравни данни, (electronic data capture - EDC integration) ще насърчи отдалечения достъп до данните за пациентите и ще позволи на фармацевтичните и биотехнологичните компании да намалят посещенията за мониторинг и одит на място и Увеличаването на инвестициите от страна на фармацевтични и биотехнологични компании, компании за медицински изделия и CRO, заедно с правителствено финансиране, насърчават изследователските дейности. Очаква се този фактор да повиши търсенето на системи за управление на клинични изпитвания.

Според Международната федерация на фармацевтичните производители и асоциации (IFPMA) глобалната биофармацевтична индустрия, основана на научни изследвания, е похарчила около 179 милиарда щатски долара за научноизследователска и развойна дейност през 2018г. и 202 милиарда щатски долара през 2022г. Тези инвестиции улесняват развитието на нови лекарства и ваксини за предотвратяване и лечение на заболявания. Някои от популярните терапевтични области за разработване на лекарства включват рак, имунология, неврология, инфекциозни заболявания и други свързаните с тях разходи.

Страните от Източна Европа бележат ръст в провеждането на КИ. Те успяват да привлекат фармацевтичния бранш, не само за провеждане на КИ, включително и COVID19 проучвания, но и като аутсорсинг дестинация за целия процес.

В последното десетилетие се увеличава броя на локалните Договорно-изследователски компании (ДИО-CRO), работещи за по-малки или национални спонсори и предоставящи цялостен пакет за провеждане на КИ.

Пазарът се развива с по-бързи темпове от очакваното като новите, нискобюджетни пазари като Индия, Латинска Америка в световен мащаб и страни от Източна Европа, стават по-предпочитани от скъпо бюджетните такива. (23)

Достъпните законодателни процедури по Директива 2001/20/ЕС, ниските данъци, заедно с добре обучен медицински персонал и наличието на достатъчно пациентски групи, мотивират и повишават интереса на фармацевтичните спонсори да инвестират в района и да го предпочитат пред Западна Европа. (25)

Пациентите са изключително значими и трябва да бъдат защитени и в безопасност по време на цялото КИ. Целта на тези правила е да се осигури публично обезпечаване и защита на правата, безопасността и здравето на участниците в клиничното изпитване, което да бъде в съответствие с принципите, залегнали в Декларацията от Хелзинки (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), чиято цел е осигуряването на единен стандарт по Добра Клинична Практика (ICH – E6, Good clinical practice) за провеждане на клинични изпитвания между Европейската общност, Япония и САЩ. (15; 26)

Поради този факт към днешна дата са създадени правила на европейско и национално ниво с една единствена цел - етично и безопасно провеждане на клинични изпитвания. Няколко са директивите прилагани на европейско ниво

и актуални за всяка една членка на ЕС. Добра клинична практика (GCP) е съвкупността от международно признати етични и научни изисквания за качество, които се спазват при планирането, провеждането, отчитането и докладването на клинични изпитвания.” Правилата за добра клинична практика в Р. България имат законова основа и са включени в Наредба 31, което датира още от преди страната ни да стане член на ЕС. (27)

Анализаторите в областта на клиничните изпитвания оценяват сектора като един от най-динамичните и развиващи се, като в следващите години се очакват големи промени: въвеждането на адаптивни пътеки, навлизането на все повече мобилни технологии, телемедицина, телемониторинг, различен подход към “big data” анализите и цялостно модернизиране на процесите, поради което между ЕМА и регулаторните органи е изградена такава група на европейско ниво. (28)

Въпреки че по-голямата част от доказателствата от реалния свят (RWE - Real World Evidence) за регулаторна употреба се генерират от фармацевтични компании, добавената стойност на ръководените от регулаторни органи изследвания е демонстрирана през последните няколко години с помощта на данни от реалния свят (RWD) за наблюдение на безопасността и ефективността на лекарства срещу COVID. Въпреки това е необходима допълнителна работа за по-добро интегриране на (RWD/RWE) в процеса на вземане на регулаторни решения заедно с доказателствата, идващи от потвърдени източници (по-специално рандомизирани контролирани проучвания). (29)

През 2021 г. ЕМА завърши пилотен проект с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC), за да тества

способността на Агенцията да извършва бързи анализи в няколко бази данни, съдържащи електронни здравни досиета, за справяне с пропуските в знанията, възникващи в контекста на научните оценки (PRAC). От септември 2021 г. нататък пилотните дейности бяха разширени, за да се проучат възможностите за генериране на RWE, за да се подпомогнат и научните оценки на други комитети и работни групи, включително Педиатричния комитет (PDCO), Комитета за лекарствата сираци (COMP), Комитет за модерни терапии (CAT), както и Комитет за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) и неговата работна група за научни съвети (SAWP). (30; 31)

Към настоящия момент няколко са факторите, които имат влияние върху сектора на клиничните изпитвания в глобален мащаб. Поставя се огромен акцент върху ефикасността на ЛП, върху комплексността на формулите и лекарствените молекули, които имат пряка връзка с разходите за фармацевтичната изследователска дейност (research and development - R&D) и се търсят пазари за спестяване на средства, както и такива, чрез които може бързо да се набере броя пациенти.

Разпространението на болестите, Ново появяващите се вируси и бактерии дават друг прочит на необходимостта от провеждането на КИ. По време на COVID 19 се въведе специфично ръководство на ниво ЕМА и в Р. България за да се улесни провеждането им в този сложен период. Ръководството предоставя конкретна информация за промени и отклонения от протокола, които може да са необходими при провеждането на клинични изпитвания за справяне с извънредни ситуации, напр. ако участниците в изпитването трябва да бъдат в само изолация или карантина, достъпът до обществени места (включително болници) е ограничен поради риска от разпространение на инфекции и здравните специалисти се преразпределят. Това ръководство

включва хармонизиран набор от препоръки, за да се гарантира максимална безопасност на участниците в изпитванията в целия Европейски съюз, като същевременно се запазва качеството на данните, генерирани от изпитванията. Той също така съветва как тези промени трябва да бъдат съобщени на властите. Има конкретни съвети относно започването на нови клинични изпитвания за лечение на COVID-19 и по-специално относно необходимостта от големи, многонационални протоколи за изпитвания. Това е в съответствие с призива, отправен от Комитета по лекарствата за хуманна употреба (CHMP) на ЕМА за стабилна методология на изпитване в клинични изпитвания за потенциални лечения или ваксини срещу.

5.6 Клиничните изпитвания в Р. България

България, става част от ЕС през 2007г., с което бележи изключителен напредък в областта на регулаторните политики и по-специално при клиничните изпитвания, тъй като се имплементират политики на ЕС. През годините преди да станем член на ЕС страната приема всички европейски законови рамки в областта на клиничните изпитвания, с цел стандартизиране на процедурите спрямо тези на европейско равнище.

Основните документи, които определят структурата на здравеопазване и здравната стратегия в Р. България, която е основополагаща, включително и за развитието на клиничните изпитвания у нас, тъй като това е рамката, която формира здравния сектор и всички направления в здравеопазването.

Националната програма за развитие България 2030 и Националната здравна стратегия 2014-2020 (НЗС) са двата основни документа в системата н

здравеопазването. В Националната програма за развитие „България 2020“, са определени основните приоритетни здравни цели: (32; 33)

- Оптимизиране на разходите за здравеопазване и рационализация на инвестициите;
- Промоция на здравословен начин на живот и профилактиката на болестите чрез икономически ефективни мерки за намаляване на основни рискови фактори за здравето;
- Стабилизиране на здравноосигурителния модел и повишаване финансовата самостоятелност на здравния сектор, промяна в начина на финансиране на лечебните заведения;
- Развитие на електронното здравеопазване и теле медицинските услуги;
- Оптимизиране и подобряване на качествените характеристики на човешките ресурси в здравеопазването;
- Подобряване на достъпа до здравно обслужване за всички граждани и повишаване качеството на здравните услуги чрез непрекъснат контрол и мониторинг;

Клиничните проучвания са именно онази част, която благоприятстват достъпа на пациентите до нови лекарства, за които много често липсват бюджетни ресурси, именно тук е насоката, която се посочва в Националната здравна стратегия 2014-2020г., както и финансовата независимост, тъй като проучванията са един много сериозен финансов фактор, като допълнително средство за финансиране на сектора, а и достъп до терапии, които не винаги могат да бъдат осигурени от здравно осигурителната система. (доклад на KPMG) (34)

В България органът, който извършва оценка за стартирането на клиничните изпитвания, както и информацията по отношение на безопасността е Изпълнителната агенция по лекарствата (BDA). В последното десетилетие пред страната се разкриха нови възможности, свързани с повишеното финансиране на нови терапии, медицински изделия и продукти, част от които са в следствие от проведените клинични изпитвания в страната. Страната има стратегически позиции в големите алианси на европейските институции, стабилен фармацевтичен и лекарствен пазар, високо ниво на медицински грижи и специалисти, които правят държавата приоритетна дестинация за фармацевтичните компании.

5.7 Регулаторна рамка при провеждане на клинични изпитвания в ЕС, вкл. и в Р. България

Българското законодателство за провеждане на клинични изпитвания е в съответствие с регламента на ЕМА, ICH E6 за извършване на изпитвания върху хора. Законът за лекарствените продукти в хуманната медицина, с последно изменение от 28.07.2020 г., и Регламент № 31/12 от август 2007 г. са двата основни документа, оформящи регулаторната рамка за КИ в страната. Националните регламенти за провеждане на КИ са интегрирани в тези закони като отговорността за тяхното прилагане се носи както на национално, така и на европейско ниво. Цялостната правна рамка относно клиничните изпитвания в България е предоставена в:

- Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ); (16)
- Правила за Добра клинична практика, Приложение 1 от Наредба 31 на МЗ от 2007; (27)

- Наредба на МЗ 15 от 2009г., включващ правила за Добра производствена практика за лекарствени продукти, предназначени за клинични изпитвания; (35)
- Наредба 38 на МЗ от 2007г., който включва правила за етикетиране на лекарствени продукти, предназначени за клинични изпитвания; (36)
- Правила за работа на КЕМИ - комисия по клинични изпитвания съгласно чл .Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина. (37)
- Ръководствата в Модул 10 (EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines) – на сайта на Европейската комисия. (38)

Като цяло ЕС законодателство, вкл и българското законодателство в областта на клиничните изследвания е хармонизирано с нормативната уредба на европейската рамка: Директива 2001/20/ЕО, Директива 2003/94/ЕО, Директива 2005/28/ЕО и от октомври 201г. - с Регламент No. 536/2014/ЕС. Клиничните изпитвания в ЕС се провеждат в съответствие с Декларацията от Хелзинки и стандартите за Добра клинична практика на ICH. (15; 2; 4)

Основният регулаторен орган е всяка една агенция по лекарства в страните членки, докато в Р. България е Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) е отговорна за разрешаване на провеждането им. Комисията по етика за много центрове изпитвания (КЕМИ) издаваше становище за провеждане на проучвания с повече от един сайт или такива, които се провеждат в повече от една държава, актуална до 2018 г. (16)

След промените, въведени с цел оптимизиране на процеса по одобрение на КИ, съгласно Регламент, се създава нов единен орган - Етична комисия за

клинични изпитвания (ЕККИ). Целта на новата регулация е да намали административната тежест, да улесни процедурата за докладване към медицинските центрове и да улесни работата на медицинските центрове преди и по време на клиничното изпитване, без да се правят компромиси по отношение безопасността и етичността с участниците. Промените включват и утвърждават, че центрове като диализи медицински заведения, индивидуални и групови практики за първична и специализирана медицинска помощ могат да бъдат центрове за провеждане на клиничните изследвания.

5.8 Политики за прозрачност относно Регламент 536 в ЕС, вкл. и в България

Нежеланите реакции вследствие на употреба от определен лекарствен медикамент, определят профила му на безопасност. Нежелана лекарствена реакция (НЛР) се дефинира като „всеки вреден и неочакван ефект на ЛП” или „всяка неочаквана проява, която може да се появи по време на лечение с даден ЛП, но за която не е задължително да има причинно-следствена връзка с лечението”.

Според българския Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, неочаквана НЛР е такава реакция, която не е описана в кратката характеристика на продукта или чийто характер, тежест или изход не отговарят на посочените в кратката характеристика на продукта. (16)

В клиничните проучвания такъв документ е брошурата на медикамента, използван в клиничното изпитване. Науката, която изследва всичко свързано с НЛР е лекарствена безопасност или фармакологична бдителност (Pharmacovigilance). Според СЗО, това е наука и дейности, свързани с

откриването, оценката, разбирането и предпазването от нежелани лекарствени реакции или други проблеми, произтичащи от употребата на лекарства. (39)

В областта на фармакологичната бдителност на европейско ниво има създадени строги регламенти и процедури относно описването на НЛР, както по време на клиничните изпитвания, така и след като лекарството се разреши на пазара в ЕС или само в дадена/и страни. След средата на 2012г. влизат в сила Регламент 1235/2010 на Европейския Парламент и на Съвета за изменение по отношение на фармакологична бдителност за лекарствени продукти за хуманна употреба, Регламент (ЕО) № 1394/2007 относно лекарствените продукти за модерна терапия и Директива 2010/84/ЕО за изменение по отношение на фармакологичната бдителност на Директива 2001/83/ЕО за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба. (40; 1; 39)

Пациентите, употребили ЛП от свободния пазар сами могат да докладват НЛР директно към регулаторните органи или към медицинското лице. При КИ това става чрез член на изследователския екип и медицински координатор по проучването и това е описано подробно във Формуляра за информирано съгласие, където се изброени всички нежелани лекарствени реакции, които са отразени в актуалната версия на Брошурата на изследователя.

Изгражда се и единна система за обмяна на информацията свързана с лекарствената безопасност – EudraVigilance за съобщения за нежелани реакции, в хода на пред маркетинговия период/по време на клиничните изпитвания и пост маркетинговия период, се докладват по електронен път в системата EudraVigilance. Тя включва два модула. Модулът за клинични изпитвания EudraVigilance (EVCTM- EudraVigilance Clinical Trial Module) е

компонент на системата EudraVigilance, който се използва за наблюдение на безопасността на лекарствата. Той е предназначен за получаване на индивидуални доклади за безопасност (ICSR), свързани с доклади за подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции (SUSARs), които възникват в рамките на интервенционални проучвания 23. EVCTM е посветен на събирането на ICSR на SUSARs при КИ. EVCTM отчита всички подозирани неочаквани сериозни НЛР, съобщени от възложители на КИ; данни от интервенционни КИ по изискване на Директива 2001/20/ЕО. (39)

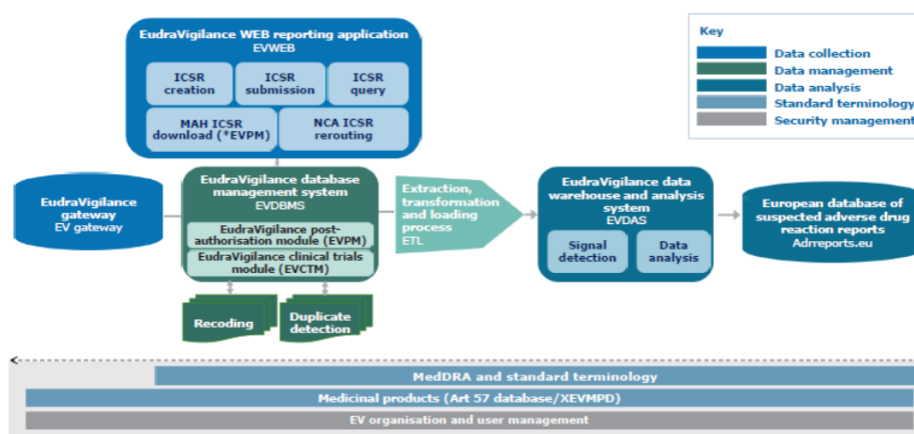


Figure 1: EudraVigilance system components

Фигура 2 Компоненти на EudraVigilance (39)

Вторият модул е относно събирането на съобщения за НЛР, получени след разрешаването за употреба, под Регламент 726/2004 и Директива 2001/83/ЕО. Спонтанни съобщения от страна на медицинските специалисти, съобщения, а също и публична информация относно други НЛР на продукта в други страни по света също влизат във втория модул за отчитане на НЛР. (38) (Фигура 3)

Всяка страна членка на ЕС следва стриктно европейските и световни гайдлайни относно лекарствената безопасност по време на КИ, но тя има право да дооформи и добави още препоръки, стандарти и политики с цел да информира населението и намали броя на недокладваните НЛР. Създаването на Комитет за оценка на риска за фармакологична бдителност (PRAC) през 2016 г., значително подобри отчетността и прозрачността на процеса по ЛБ в целия ЕС. Спонсорите на КИ носят пълната отговорност за откриването и отчитането на НЛР по време на проучването им. Техните отговорности са включени в европейската рамка. (EMA) (41)

България няма допълнителна програма/регламент, насочена към ЛБ. Основната регулаторна рамка се основава на европейската такава. Някои от активностите на лекарствената безопасност в клиничните изпитвания, попадат в обсега на други национални регулации като например: Закона за ЛП в хуманната медицина; (16)

Наредба 2 на МЗ от 05 февруари 2008г., която съответства на Регламент No. 1235/2010 и Директива 2010/84/ЕО към ЕС. Разрешението за пускане на пазара и регистрация на НЛР на ЛП от свободния пазар се осъществяваше главно чрез Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ). ИАЛ е компетентният и е единствен орган за регистриране и проследяване на лекарствената безопасност на ЛП и тези, включени в КИ за страната. След стартирането на базата данни EudraVigilance се докладват директно от страна на спонсора, а след стартирането на CTIS, директно в платформата по време на проучването. (38; 42; 43)

Страната няма разработени национални програми за информиране или проследяване отчитането на НЛР. ИАЛ обаче публикува на сайта си важни

доклади, насочени към пациенти и компании, които да се информират за настоящия процес. Регламент (ЕС) 536/2014 въведе и нови понятия в областта на безопасността. (3)

5.9 Стартирането на CTIS и прозрачност на информацията за клинични изпитвания

Европейската агенция за лекарствени продукти („Агенцията“), в сътрудничество с държавите членки и Комисията, създаде портал на равнището на Съюза като единно звено за контакт за подаването на данни и информация, свързани с клиничните изпитвания („портал на ЕС“), съгласно изискванията по член 80, първа алинея от Регламент (ЕС) № 536/2014. (3)

Решение (ЕС) 2021/1240 на Комисията от 13 юли 2021 година относно съответствието на портала на ЕС и на базата данни на ЕС за клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба с изискванията, посочени в член 82, параграф 2 от Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета даде старт на платформата от 31. 01.2022г., като една година подаването на документите бяха по желание от страна на спонсора. (44)

От 31 януари 2023г. всички първоначални заявления за клинични изпитвания в Европейския съюз трябва да се подават чрез Информационната система за клинични изпитвания (CTIS). За това информират от Европейската лекарствена агенция. От тази дата CTIS е единна входна точка за спонсори и регулатори на клинични изпитвания за подаване и оценка на данни от изпитванията. Системата е факт след едногодишен преход, по време на който спонсорите можеха да избират дали да кандидатстват за ново клинично изпитване в ЕС/ЕИП в съответствие с Директивата за клиничните изпитвания

или съгласно новия Регламент за клиничните изпитвания (CTR), който влезе в сила на 31 януари 2022г. До тогава спонсорите трябваше да подават заявления за клинични изпитвания до националните компетентни органи (NSA) и комитетите по етика във всяка страна, за да получат регулаторно одобрение за провеждане на клинично изпитване. Регистрацията и публикуването на резултатите също бяха отделни процеси. (43)

Чрез CTIS спонсорите подават документацията за разрешения в до 30 държави от ЕС/ЕИП едновременно и с една и съща документация. Системата включва публична база данни с възможност за търсене за информация за конкретни проучвания, които да са от полза на индустрията, здравни специалисти, пациенти и други заинтересовани страни, като конфиденциалната информация е заличена. Съобразно чл. 99 от Регламента, той започна да се прилага шест месеца след публикуването на Решение (ЕС) 2021/1240 на Комисията от 13 юли 2021г. (Фигура 3) (43)



Фигура 3 Информационна система за клинични изпитвания (43; 45)

Регламентите на ЕС са с предимство пред националното законодателство на държавите членки. Съобразно чл. 15, ал. 2 от Закона за нормативните актове, в случай на противоречие между регламент на ЕС и нормативен акт (каквито са ЗЛПХМ и Наредба № 31), следва да се прилага регламентът. Информационната система за клиничните изпитвания (Clinical Trials Information System, съкратено CTIS) е както следва:

- CTIS стартира на 31, 2022г. по желание от страна на спонсорите.
 - Заявления за Нови клинични изпитвания (CTA-Clinical Trial Applications) са подават от Jan 31, 2023г.;
 - Всички клинични изпитвания ще преминат в CTIS - Jan 21, 2025
- ЕМА отчита резултатите регулярно от януари 2022г. по определени индикатори, като брой подадени заявления, референтни страни и др. (46)

5.10 Клинични изпитвания по време на COVID 19 и регулаторна рамка за тяхната прозрачност

Тежкият остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) и свързаното с него корона вирусно заболяване (COVID-19) избухнаха през декември 2019 г. и бързо се превърнаха в глобална пандемия със сериозни здравни и социални последици. Над 760 милиона случая и 6,9 милиона смъртни случая са регистрирани по света от декември 2019г., но се смята, че действителният брой е по-висок. Над 13 милиарда дози ваксини са приложени към юни 2023г. (47)

Традиционно може да отнеме години, за да се открие, разработи и оцени нов терапевтичен агент. Въпреки това, за COVID-19, целта е да се съкрати

времева линия до месеци, като същевременно продължат да се прилагат строги стандарти за гарантиране на безопасност и ефикасност. Стратегии като прилагане на сложни компютърно генерирани модели на SARS-Cov-2 и неговите биологични процеси за определяне на ключови взаимодействия и пътища са приложени за разработване на терапевтични средства и ваксини (напр. моноклонални антитела) за неутрализиране на вируса.

Бяха положени и значителни усилия за скрининг на съществуващи лекарства, одобрени за други показания за лечение на COVID-19.4 ваксините срещу COVID-19, разработени и произведени от Pfizer-BioNTech и Moderna, бяха одобрени за прилагане в няколко страни, включително Обединеното кралство, 5 Канада, 6 и Съединените щати (48)

5.11 Законови характеристика за прозрачност на данните при клиничните изпитвания в ЕС

Европейската комисия от 2012 г. уточнява, че обобщените резултати от всяко клинично изпитване трябва да бъдат подадени в срок от 12 месеца от края на изпитване (шест месеца в случай на педиатрични изпитвания). Предоставянето на всички обобщени резултати в EudraCT стана задължително за пробните спонсори към юли 2014г. Над половината от всички обобщени клинични резултати липсват в системния регистър, така наречен „Тракер“ на ЕС. Той представлява базата данни за клиничните изпитвания в ЕС и предоставя полезен преглед на отчетните резултати от спонсорите. Тракерът се актуализира на месечна база. Въпреки ясните изисквания на ЕС, над половината от надлежните обобщени резултати липсват от Клиничния регистър на изпитанията. (49; 5)

Според анализ на ЕС през 2017г. общо 3500 клинични изпитвания са с липсващи резултати в системния регистър. Търсене на извадка и установяване на липсващи резултати в регистъра показаха, че половината спонсори не са публикували резултатите си, което означава, че данните от тях са напълно неизвестни. Спонсорите следва да приключват процеса с клиничните изпитвания, като подават обобщение на резултатите за всички изпитвания след декември 2014г. (50)

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) разработи подробни насоки за фармацевтичните компании относно изискванията за спазване на политиката ѝ относно публикуването на клинични данни в регистъра за клинични изпитвания към ЕМА. (51)

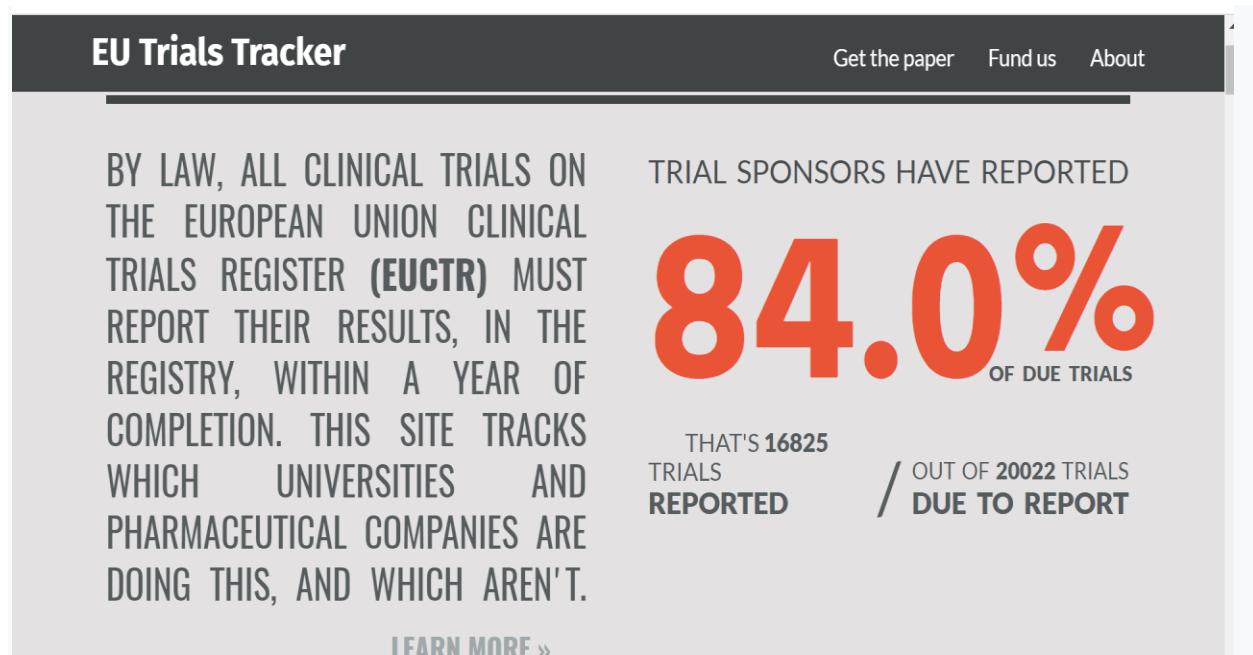
На 5 декември 2018г. Агенцията спря публикуването на клинични данни в резултат на изпълнението на третата фаза от плана за непрекъснатост на дейността на ЕМА поради продължаваща непрекъснатост на дейността, свързана с пандемията COVID-19. (52)

5.12 Основни направления за прозрачност при клиничните изпитвания

По-големите клинични проучвания включват множество финансиращи лица, множество научноизследователски институции и хиляди пациенти в няколко различни държави. Значително изненадващо, университети и организации с нестопанска цел имат далеч по-слаб резултат от публикуването на резултатите от изпитванията в Регистъра на клиничните изпитвания на ЕС отколкото промишлеността.

Данните показват, че 49% от клинични изпитвания, спонсорирани в цяла Европа, липсват резултати и всички университети и големи спонсори отбелязват много слаб резултат. Към момента Тракера на Оксфордския

университет, който обединява и проучвания на спонсори и университети значително подобрен резултат от 84 % за спонсорите към 12.09.2023г. (49),(Фигура 4)



Фигура 4 Данни от Тракер за клинични изпитвания в ЕС (49)

ЕМА въведе изисквания за тяхното публикуване, като преди това ги валидира и преглежда формата и съдържанието на докладите дали отговарят на изискванията. (53)

5.13 Докладване на пристрастия и изкривяване на доказателствата при клиничните изпитвания

Учените знаят от десетилетия, че съществуващата доказателствена база при лекарствата и медицински изделия може да бъде предубедена. Многобройни проучвания показват, че публикуваните доказателства при лекарствата и медицинските изделия систематично преувеличават ползите и омаловажават вредите (54; 55; 56; 57)

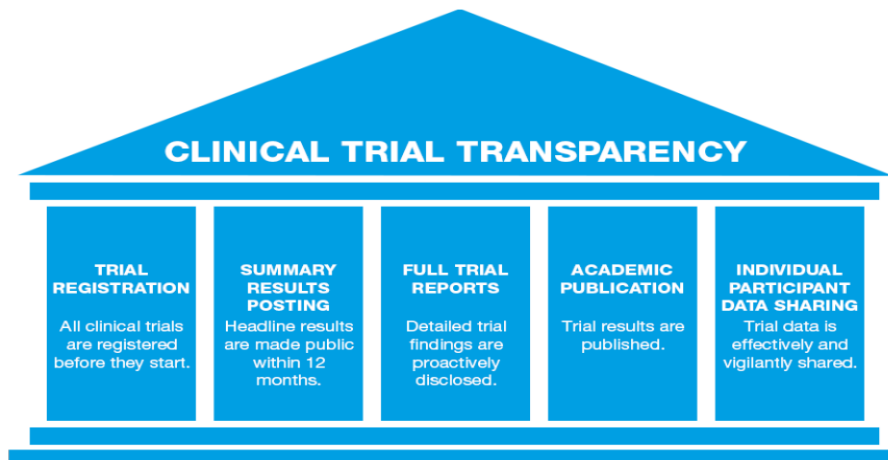
Два важни фактора, допринасящи за този проблем, са докладването на пристрастна информация и изкривяване на доказателствата. Пристрастията при отчитане на данните при проучванията възникват, когато е по-вероятно резултатите от успешните изпитвания да бъдат докладвани от тези на неуспешни клинични проучвания. Отчитането на пристрастия има множество причини. Търговските играчи са склонни да приоритизират публикуването на доказателства за продуктите им да се появяват в положителна светлина и понякога използват договорни механизми или неофициален натиск за предотвратяване на публикуването от учените на резултатите от клинични изпитвания, които противоречат на търговските интереси (58; 59; 60)

През април 2014 г. ЕС прие Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 година относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО, който въвежда високо ниво на прозрачност на клиничните изпитвания в Европа.(3)

4.5 Насоки за прозрачност при клиничните изпитвания

Насоките за прозрачност при клиничните изпитвания в ЕС се изразяват в следните направления, представени на (Фигура 5)

Регистрация на клиничното изпитване е първият стъп за прозрачност на клиничните данни. Регистрация на клиничните изпитване е универсално етично задължение за медицинските спонсори и изследователи по целия свят от 2008г.



Фигура 5 Основни параметри за прозрачност при клиничните изпитвания

СЗО поддържа международна платформа на 20 клинични регистъра (International Trials Registry Platform-ITRP). Той представлява портал за търсене на информация и е представен на 6 езика. (61) (Фигура 6)



Фигура 6 Международна платформа на клинични регистри (ITRP) (61)

Американският регистър (www.clinicaltrials.gov), обобщава клиничните изпитвания по страни в целия свят от 1997г. (7) Регистрите са от изключителна важност за клиничните изпитания. Те помагат за бърз и подобрен анализ на

клиничните изпитвания и също дават информация, така че тя да не бъде изкривявана. Изискването на всички проучвания да бъдат регистрирани, преди да започнат, гарантира, че всички клинични изпитвания са одобрени от даден регулаторен орган и има становище на етичната комисия. Тези данни са важни за разрешаването на лекарствата, както и за достъпа им до пазара. ЕМА систематизира тези данни на сайта си. (62)

Остава проблем, че има много нерегистрирани клинични изпитвания. През 2017г. в Англия при проверка се оказва, че от 860 клинични изпитвания 555 не са регистрирани, а 157 са били регистрирани само ретроспективно, още повече, че тогава Англия е все още в ЕС, където е имало изискване за регистриране на клиничните проучвания в ЕМА. По-малко от 19% са били регистрирани. (63)

Основната пречка пред постигането на универсална проактивна и ретроактивна регистрация на клиничните изпитвания е, че липсват мониторинг и ефективни санкции за неспазване на тези инструменти.

Публикуване на резюме от клиничното изпитване е второто основно изискване от страна на ЕС въз основа на ръководството за прозрачност при клиничните изпитвания (64)

Обобщените резултати за всички клинични изпитвания трябва да бъдат публикувани в регистрите, където са били първоначално регистрирани, в рамките на 12 месеца след завършване на обучението, съобразно Регламент (ЕС) 536/2014 г. Достъпът до обобщените резултати позволява на учените бързо и систематично да намират, осъществяват достъп и споделят нови открития в областта на лекарствата. Важно е, че учените могат да качват обобщените резултати в регистрите веднага щом данните от изпитването

бъдат анализирани, като по този начин се ускорява темпът на научния прогрес. Регламентът (ЕС) 536/2014 на Европейския съюз, който влезе в сила през 2014 г., изисква спонсорите да публикуват резултатите от определени клинични изпитания в срок от 12 месеца. Въпреки че всички клинични изпитвания са регистрирани в ЕС, около една трета от определени клинични изследвания в момента липсват резултати. (64)

Публикуването на научна статия е много важна форма на прозрачност в академично списание, но може да отнеме няколко години след неговото приключване поради ред причини. За разлика от научните публикации, регистрите на клинични изпитвания обикновено отнемат само няколко седмици за да бъдат прегледани и да публикуват обобщените резултати от клиничните изпитвания. Друг е въпросът, че ЕМА преглежда тези резултати и връща запитвания когато са непълни и се публикуват след като бъдат одобрени и от ЕМА. (64; 65; 66)

Осигуряването на обобщените резултати от по-стари клинични проучвания е също толкова важно, но ще изисква различен подход. Много от лекарствата, които се използват днес, са разработени през 90-те години на миналия век, или по-рано, така че резултатите от по-стари клинични изпитвания са много подходящи за настоящата медицинска практика. Ретроспективно регистриране на тези по-стари проучвания и публикуване техните обобщени резултати ще подобрят предоставянето на здравни грижи и вземането на решения от държавните агенции относно разпределението на ресурсите, както и ще спестят милиарди долари. (63)

Публикуване на резултатите в ЕС след приключване на изпитването
Цялата информация, свързана с тълкуването на клинични резултатите от проучването, трябва да бъде проактивно разкрита и предоставена на научната

общност. Публикуването на доклади от клиничните изпитвания съдържат информацията, която е необходима на изследователите, за да разберат напълно поведението и резултатите. Основният компонент на пълните доклади за клинични изпитвания в търговски условия са докладите за клинични проучвания. Тези документи, които обикновено са над 1000 страници и предоставят много подробна картина на дизайна, провеждането, анализа и констатациите от клинично изпитване, включително подробности за отрицателните странични ефекти при отделни пациенти. (51; 67)

Когато един доклад е добре публикуван, той позволява на учение да разберат как точно е проведено клиничното изпитване, да се прецени точността, надеждността и валидността на резултатите от изпитването, и информация за ползите и страничните ефекти на лекарствата, която може да бъде намерена в обобщени резултати или статии на списания. (68; 69)

Изготвянето на пълни доклади на клинични изпитвания, да бъдат публично достъпни, намалява потенциала за грешки, погрешни тълкувания, пристрастия, изкривяване на доказателства, корупция или измами (70). В допълнение, достъпът до пълните доклади от изпитванията може да помогне на независимите експерти да отбележат ползите или вредите, които първоначалният екип, провеждащ клиничното изпитване, може да е пренебрегнал или докладвал непълно, като по този начин подобрява състоянието и безопасността пациента. (71)

Научни публикации във връзка с проучването

Научните списания са основната комуникационна платформа за много изследователи по целия свят и често са първия достъп на информация за лекари, търсещи информация как най-добре да лекуват своите пациенти. Следователно, за да се гарантира, че откритията, направени от клиничните изпитвания, се споделят широко и да се подобри медицинската практика,

результатите от всички клинични изпитвания трябва да се публикуват в академично списание или да се предоставят свободно в подходящи регистри или бази данни за клинични изпитвания, най-добре ще е и в двата варианта.

Вече има списания, ангажирани да публикуват опити с нулеви или отрицателни резултати от клинични изпитвания, тези списания се разпространяват бързо и лесно преди публикуване, които дават безплатен достъп до нужната информация.

Много клинични изпитвания се публикуват в списания само за абонати или статии, които са заплатени, което ограничава достъпа до резултатите. В някои случаи може да отнеме няколко години, за да бъде дадена статия публикувана в списание. (59) И за съжаление, множество проучвания показват, че академичната литература предава систематично предубедена и често неточна картина на безопасността и ефективността на лекарствата.

Медицинската изследователска общност трябваше да намери начини за преодоляване на липсата на отчетност при КИ, пристрастията в изследванията като лоша практика в академичните публикации, но прилагането се оказва трудно поради голям брой участващи лица и институции. (51)

Споделяне на данни за индивидуалните участници

Споделянето на данни от клинични изпитвания има голям потенциал за ускоряване на научния прогрес. (72) Чрез обобщаване на данни от множество проучвания, изследователите могат да генерират по-добри доказателства за безопасността и ефективността на лекарства, устройства и лечения. (73)

Споделянето на данни може също да създаде допълнителни възможности за проучвателни изследвания, което може да доведе до нови научни открития, по-ефективни лечения или алтернативни приложения на съществуващите лечения. (56; 74; 75)

Един от най-важните елементи е прозрачността, но и тя се счита за чувствително направление, тъй като изисква особено внимание за стабилна защита на споделените данни. Важно е да се подчертае, че огромният потенциал на ефективното събиране на данни за индивидуалните участници може да бъде напълно реализиран само ако и когато другите стълбове на прозрачността на клиничните изпитвания са налични. (76)

6 Актуалност на проблема за прозрачност на данните при клиничните изпитвания, изводи от литературния обзор като основа за работна хипотеза

Очевидно прозрачността при клиничните изпитвания има своята регулаторна рамка, която е започнала да действа с въвеждането на Регламент 536/2014, но дали вече регулаторните правила ще доведат до подобрене на процесите, може да се коментира само ако имаме анализ, базиран на обективни данни.

Не са анализирани новите моменти с навлизането на CTIS и как ще повлияе системата, след стартирането и 01.02.2023г, както какви са динамиките в страните ИЕ-ЕС, като анализите и публикациите са доста оскъдни.

КИ за последните три години са многобройни, но не се откриват глобални научни данни относно динамика им, брой, а само относно конкретни заболявания или цели за профилактика.

Предвид, че разработката попадна и в период на COVID 19 фокуса се насочи публичност на тези данни, предвид значимостта на проблема, на който бяхме свидетели (2020 - 2023г.). В научната литература се откриват ограничен брой научни данни, които да анализират регулаторната среда от СИЕ-ЕС преди и след влизането на Регламент (ЕС) 536/2014.

Друг важен аспект освен регулаторната рамка е дали наличните публични бази данни, като регистри за КИ и други предоставят достатъчна информация, чрез която да могат да се анализират параметри и детайли за тези проучвания.

7 ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ

7.1 Цел

Целта на дисертационната работа е да се анализира регулаторната рамка на КИ в ЕС, респективно в Р. България, както и системата прозрачност и отчетност на данните при приключилите клиничните изпитвания в ЕС, която да подпомага научното развитие при разработване на лекарства.

7.2 Задачи на дисертационния труд

1. Да се анализира регулаторната рамка за стартиране, приключване и отчетност на данните при клинични изпитвания, съобразно на Регламент (ЕС) 536/2014;
2. Да се сравнят и анализират параметри за приключили клинични изпитвания от държави в ЕС от публичните регистъра за КИ в ЕС и в САЩ;
3. Да се сравнят и анализират приключили и текущи проучвания в ход в страни от Източна Европа в ЕС, както и от всички страни в ЕС по определени индикатори;
4. Да се сравнят и анализират публично налични данни при приключили и текущи клинични проучвания за COVID 19 в страни от ЕС.

7.3 Методология - използваните методи са:

- **Исторически метод**

При преглед на литературата и историческа хронологичност на регулаторната рамка за клинични изпитвания, свързаност и надграждане, с оглед изготвяне преглед и анализ на регулаторните изисквания на

територията на ЕС и в Р. България, за стартиране, приключване и отчетност на данните при клиничните изпитвания.

- **Документален метод**

Изследване на документи за регулацията на клиничните изпитвания на съвременната законодателна рамка, 2000-2020г. с цел проследяване на Директива 2001/20/ЕС и имплементиране на Регламент (ЕС) 536/2014.

Документи относно въвеждане на регулаторна рамка за клинични изпитвания в Р. България от 1995-2023 г.

Проучване на документи, директиви, регламенти, ръководства и статии, публични отчети, свързани с историята, развитието и имплементиране на промените в регулаторната рамка на КИ, както и информация за лекарствената безопасност в изследваните страни от ЕС

Интернет справка и преглед на съдържанието на официални уеб-сайтове и регистри в САЩ и ЕС, посочени в проучването.

- **Емпиричен метод**

Извличане на данни от различни източници, съобразно посочените задачи, като се използват данни от регистри за клинични изпитвания, отчетни документи от Изпълнителна агенция по лекарства (ИАЛ) , Европейска агенция за лекарства (ЕМА), Европейска комисия (ЕК) и Световна здравна организация (СЗО).

- **Сравнителен анализ**

Сравняване на данни от двата регистъра в ЕС държави: приключили проучвания в трите фази при възрастни пациенти, изпитвания по фази, педиатрични изпитвания, изпитвания с публикувани данни и без публикувани данни. Данните обхващат и двата пола.

Съпоставяне, сравняване с оглед анализиране на избраните индикатори, с цел разкриване на връзки и зависимости между страните ЕС с определени параметри за всяка една страна поотделно относно предимствата и предизвикателствата пред тях.

- **Таблично-графичен метод**

Създадени са графики и таблици за информацията относно проучванията в страните от ЕС и от посочените регистри в методологията.

- **Метод за систематизиране на информацията**

Съпоставяне на резултати, съобразно целта на дисертационния труд и изготвяне на анализ за доказване на основната хипотеза и задачите.

7.4 За целите на проучването са използвани следните данни/материали:

1. Извадка от регистри относно клинични изпитвания от:

- **Американския регистър и Европейския регистър** за приключили клинични изпитвания с публикувани резултати за Р. България, Унгария, Румъния, Словакия, Полша от 01.01 2011г. до 01.01.2023г.

- **Европейския регистър за клинични изпитвания** за приключили и в ход клинични проучвания в Р. България, Румъния, Унгария, Словакия и Полша от 01.01 2011г. до 01.01.2023г.

- **Европейския регистър за клинични изпитвания** за приключили и в ход клинични изпитвания за всички страни в ЕС от
 - 1 януари 2012г. до 30 септември 2022г.
 - 2004г. до 30.09.2023г. приключили и колко от тях са с резултати.

- **О Европейския регистър за COVID 19 клинични изпитвания за 3 годишен период** за приключили и в ход клинични изпитвания от периода 01.12.2019-30.09.2023г.

8 РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

8.1 Регулаторна и рамка и въздействие на Директива 2001/20/ЕО в ЕС

Директива 2001/20/ЕО от 4 април 2004 г. беше критичният законодателен документ, уреждащ клиничните изследвания в Съюза, което доведе до ревизии и модификации на националните закони, наредби и административни разпоредби на държавите-членки на ЕС. Прилагането на GCP ICH E6 в ЕС-ЕИО започна преди присъединяването през 2004 г. на първите ЕС-ЕИО. Директивата трябваше да бъде въведена в българското законодателство до края на 2007 г. след присъединяването на страната към ЕС. (2)

Прилагането на Директивата за клиничните изпитвания 2001/20/ЕС (CTD) значително повиши безопасността на данните от клиничните изпитвания, етичните аспекти, качеството и надеждността в ЕС. От друга страна, CTD ограничи конкурентоспособността на ЕС като място за провеждане на клинични изпитвания и разработване на лекарства, главно поради нарастващата административна тежест и нарастващите разходи за клиничните изпитвания в ЕС (European Parliament and European Council, 2001). (2)

Според инициативата на Европейската комисия за въздействие върху клиничните изследвания на европейското право (ICREL), процесът на одобрение на клиничните изпитвания в ЕС остава непроменен след прилагането на Директива 2001/20/ЕС. Въпреки това, провеждането на такива изпитвания става все по-сложно и скъпо. Няколко независими оценки на едно и също клинично изпитване в ЕС доведоха до различни решения от страна на компетентните органи и комисиите по етика в различните държави-членки на ЕС, въпреки оценката на едни и същи документи. Други видове клинични изпитвания (като неинтернационални проучвания) също са предмет на

различни изисквания в държавите-членки на ЕС. Липсата на стандартизация имаше значително отрицателно въздействие върху провеждане на глобални клинични изпитвания. Това повдигна загриженост относно конкурентоспособността и привлекателността на ЕС за клинични изследвания, включително изпитвания за регистрация с нови лекарства, изпитвания, сравняващи методи на лечение, използващи налични в търговската мрежа лекарства, и минимално инвазивни изпитвания. Експертите по предмети и академичните институции, провеждащи некомерсиални изследвания, по-специално, са изправени пред значителни предизвикателства при изпълнението на своите отговорности към своите спонсори (45; 2)

8.2 Регистрирани клинични изпитвания в световен план 2000 -2023г.

Клиничните изпитвания са ключов двигател на медицинските иновации и напредък. Медицински изследователи се задължават да осигурят доброволци в изпитвания, за да проучат дали дадени лекарства, медицински изделия и лечения са безопасни и ефективни за употреба. Клиничните изпитвания обикновено се стремят да определят ефективността на дадено лекарство, устройство или лечение, и сравняване на резултатите на дадена група пациенти спрямо контролна група, която получава друго лекарство или плацебо. (50)

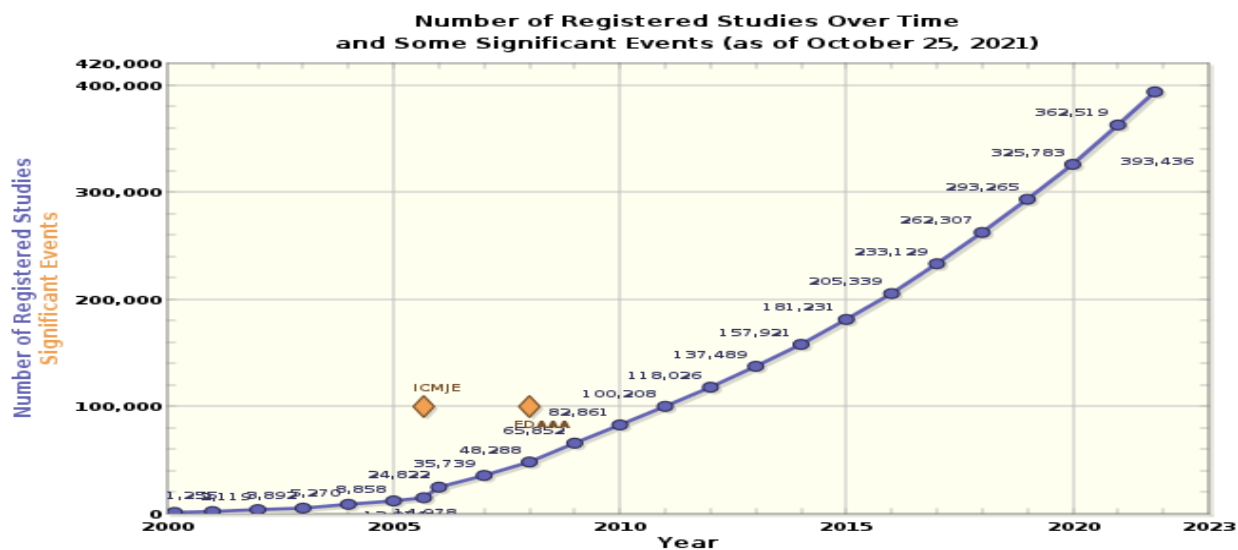
Процесът на медицинско изследване и развитие е сложен, отнема време и струва сериозен ресурс. Всяка година фармацевтични компании, университети и други изследователски групи провеждат около 20 000 клинични проучвания с участието на над два милиона пациенти по целия свят, при прогнозни разходи над 60 милиарда щатски долара. (50)

По данни на най-големия световен регистър на САЩ, към 2021г. съществуват клинични проучвания, като близо на една шеста от тях данните са достъпни на заинтересованите страни Фиг. 6, като 393,263 общо са регистрирани в света, а от тях 127,009 (32%) са в САЩ. (77)

Американският регистър съдържа информация за клинични проучвания при хора във всички фази на разработване на лекарството, както и пост маркетингови данни. В ClinicalTrials.gov се описват клинични изпитвания (наричани още интервенционни проучвания), което е научно изследване, при което на доброволци се провеждат интервенции с ново вещество или познато такава въз основа на протокол (или план) и след това се оценяват за ефекти върху биомедицинските или здравните резултати. ClinicalTrials.gov съдържа и записи от обсервационни проучвания и програми, осигуряващи достъп до изпитвани лекарства извън клиничните изпитвания. Изследванията, изброени в базата данни, се провеждат във всички 50 щата и в 220 страни от 1997 г насам. (77)

До 2021г. общо 393436 изпитвания са регистрирани в Американския регистър за клинични изпитвания. През до 29 август 2023г. тези изпитвания са достигат 464 218. (77)(**Фигура 7;Фигура 8**)

Независимо от големия брой проучвания, които са регистрирани от 2000 г. насам, само едва около 1/7 (13%) от данните на тези проучвания са публично налични. Само за малък брой регистрирани проучвания са публикувани резултати с течение на времето.Броят на регистрираните проучвания с публикувани резултати до октомври 2021г. е 51596, а до август 29.2023 са 59808, което отново не промена резултата от 2021 г. (77)(**Фигура 9; Фигура 10**)



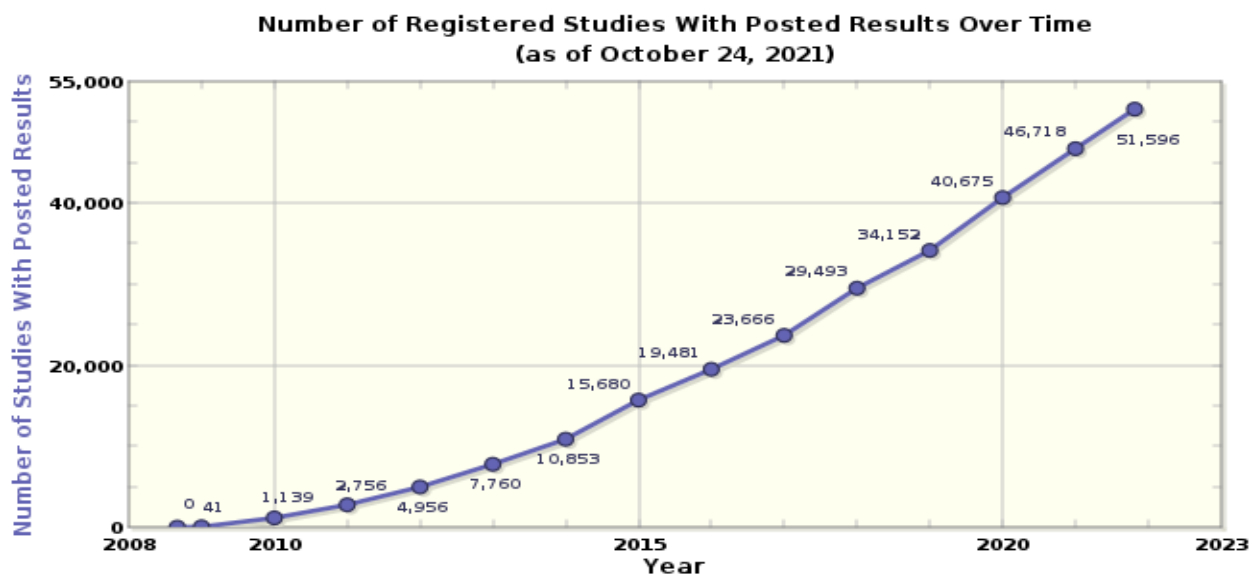
Source: <https://ClinicalTrials.gov>

Фигура 7 Брой регистрирани КИ (2000-2021г.) (77)



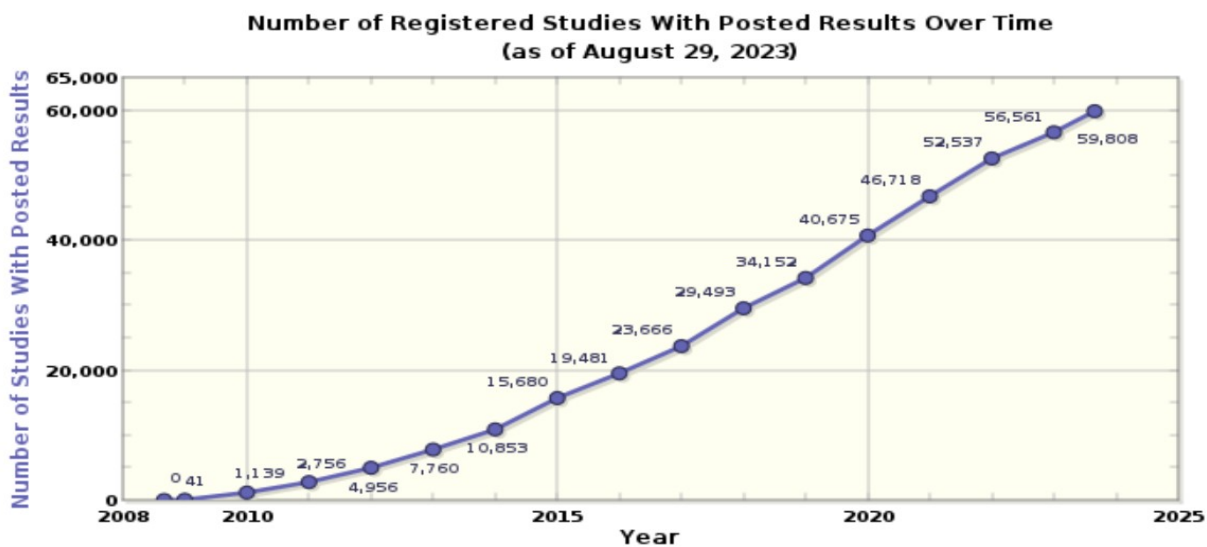
Source: <https://ClinicalTrials.gov>

Фигура 8 Брой регистрирани КИ (2000-2023г.) (77)



Source: <https://ClinicalTrials.gov>

Фигура 9 Брой регистрирани КИ с публикувани резултати 2008-2021г.



Source: <https://ClinicalTrials.gov>

Фигура 10 Брой регистрирани КИ с публикувани резултати 2008-2021г.

Фигура 10 показва, че и през 2023г. този резултат се задържа като от общо 437527 едва (14%) 59808 са с публикувани резултати, което е потвърждение, че очевидно е нямало императивна нормативна база, която да задължава спонсора да публикува своите данни от клиничните изпитвания.

През 2020 г. FDA издава насоки за "Санкции за граждански пари, свързани с банката за ClinicalTrials.gov данни", която определя санкциите за страните, които не успяват да регистрират и публикуват резултати от приключили клинични изпитвания. Текущите санкции включват максимум \$ 10,000 за първите 30 дни на закъснение и до максимум \$ 10,000 на ден за всяко по-нататъшно забавяне. През април 2021 г. FDA издава първото си известие за несъответствие на Acceleron Pharma затова, че не са представила резултати от клинично проучване в ClinicalTrials.gov. Според анализ от 2020г., по-малко от половината от всички клинични изпитвания публикуват резултати в рамките на една година от завършването на дадено проучване. Правителствените и академичните спонсори имат най-ниски проценти на съответствие, като само 33,8% от проучванията са напълно съобразени в рамките на 12 месеца след приключването да бъдат публикувани. (78)

Европейският регистър е основа за прозрачността на данните от клиничните изпитвания/проучвания може да бъде проследена в ЕУ регистъра, където са публикувани 41619 обобщени резултати въз основа на регистрирани проучвания в базата данни EudraCT. (79) Това е задължително за спонсорите от юли 2014г., независимо, че в регистъра датират данни от 2003 г. (5)

В ЕС, към 30.09.2023 от общо 45688 клинични проучвания, които са приключили 18492 (40%) са с публичност на информацията, независимо, че това е законово изискване в ЕС от 2014 г., което е значително по-добър

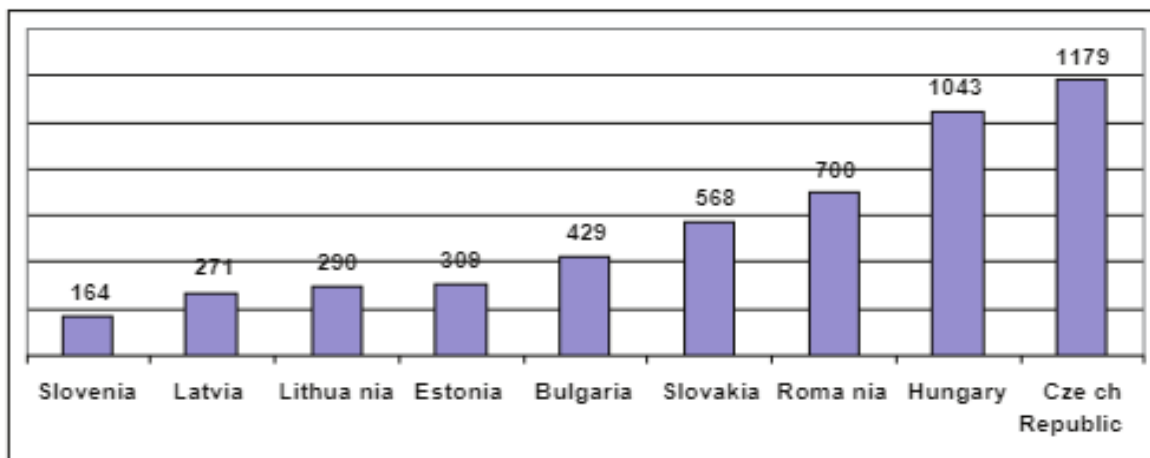
резултат от американския регистър и очевидно се дължи на изискванията в Регламент (ЕС) 536/2014. (5) (Фигура 11)

Фигура 11 КИ в ЕС с публикувани резултати – 30.09.2023г. (5)

8.3 Анализ на имплементиране на системата CTIS в държавите-членки на Европейския съюз

Страните, членки на Европейския съюз, включително и тези от Източна Европа имат сериозен тласък на развитие в сектора на здравеопазването в последното десетилетие. Някои от тях като първите 10 страни, които се присъединиха 2004г. имат по-дълга история в Съюза. Други, макар и сравнително нови членки, като България, Румъния (2007г.) и Хърватска (2012г.) показват гъвкавост, адаптивност и проактивност в политиките си, с което значително подобряват здравния сектор в страната си, както и редица здравни показатели.

Новите страни - членки имплементираха европейското законодателство в областта на здравеопазването и в областта на КИ след своето присъединяване към ЕС. По този начин утвърдиха своята регулаторна рамка и стимулират много нови инвестиции. Секторът на клинични изпитвания в ЕС е един от най-динамичните и бързо развиващ се; предвид приходите и привлича много нови инвеститори и позиционира страните от Източна Европа в ЕС (СИЕ-ЕС) през първото десетилетие след присъединяването като добър избор за големите мултицентрове клинични изпитвания. (80) (Фигура 12)



Фигура 12 Брой на КИ сред СИЕ - ЕС през 2009г. (80)

Последното десетилетие се характеризира с няколко основни момента, които оформят здравната политиката на страните. Това са възстановяването от финансовата криза от 2009 г., преминаването през трудния период на адаптация, политическа и финансова криза и новите ЕС страни, чиято 2020 - 2023. приключи със световната пандемия от COVID-19, която имаше сериозно влияние върху клиничните изпитвания. Въвеждането на много нови правила в тази насока за да не се блокират проектите за клинични изпитвания

дадоха нов тласък с децентрализираните, комбинирани с хибридни клинични изпитвания.

Кризата със световната пандемия от COVID-19 постави света пред друг проблем в сферата на клиничните изпитвания и се въведоха ръководства с оглед да не се блокират проучвания по време на пандемията, като основното беше да не се застрашава пациента и неговата безопасност. Проблемът с пандемията изправи пред сериозна трудност здравните системи на държавите, с което доказва колко неподготвени са те в такава извънредна ситуация, като се въведоха изключително екстремни нови правила и на ниво ЕС. Р. България също успя да се справи много добре и ИАЛ въведе правила, с което да улесни спонсорите и пациентите у нас за провеждане на КИ. (22)

Секторът на КИ също бе е силно засегнат от тези процеси, но въпреки това бележи ръст особено заради епидемията, тъй като се инициираха много нови проучвания относно лечение на COVID19. Повечето граждани осъзнават истинската ползва от провеждането на КИ като пациенти, като достъп до нови и скъпи терапии, което често е единствената алтернатива, особено за нелечими и редки забавлявания. Спонсорите също отчитат повишен интерес към провеждане на КИ, като силно предимство имаха страните-членки на ЕС, където регулацията е регламентирана и прозрачна, базирана на ЕС правилата.

Провеждането на клиничното изпитване е дълъг и сложен процес, изискващ разрешение от регулатора и етичната комисия, провеждане и събиране изключителен набор от данни, събрани за дълъг период от време. Данните, които се събират и обработват статистически, представляват една от най-важните части на самото клинично проучване. Поради тази причина се обръща специално внимание на сигурността при съхраняване на резултатите и документацията по изпитването. Съгласно Регламент № 536/2014 на

Европейския парламент и на Съвета относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО, спонсорът и изследователят архивират съдържанието на основното досие на клиничното изпитване за срок от най-малко 25 години след края на клиничното изпитване. (2; 3)

Поради сензитивността на информацията от клиничното изследване и важността тя да бъде запазена непокътната и архивирана до необходимия момент, когато трябва да бъде обработена за целите за разрешаване за употреба на даденото вещество. Въведени бяха и документи в ЕС с цел защита на личните данни, които включват и защитата на лични данни на пациенти от клинични изпитвания и това строго се контролира.

От 1 май 2004 г. до 30 януари 2023 г. съгласно Директива 2001/20/ЕО EudraCT е Европейската база данни за клинични изпитвания на регулаторните органи на Европейския съюз, преди да бъде въведена CTIS, е базата данни за всички интервенционни клинични изпитвания на лекарствени продукти, представени на националните компетентни органи (НКО) на Европейския съюз (ЕС), Европейското икономическо пространство (ЕИП), както и за всички изпитвания, проведени извън ЕИП, които са част от План за педиатрично изследване (PIP) и/или се провеждат съгласно член 45 или 46 от Регламент (ЕО) № 1901 /2006г.

Информацията относно изпитването и резултатите е публично достъпна чрез Регистъра на клиничните изпитвания на Европейския съюз. (5)

От 31 януари 2023 г. всички първоначални заявления за клинични изпитвания в Европейския съюз (ЕС)/Европейското икономическо

пространство (ЕИП) се подават чрез Информационната система за клинични изпитвания. (43)

Използването на базата данни EudraCT вече е ограничено до: извършването на промени в Заявленията за клинични изпитвания в ЕС/ЕИП, за които първоначалното подаване е извършено преди 31 януари 2023 г. Този гратисен период ще продължи до 21 януари 2025, когато всички КИ в ЕС следва да бъдат трансферирани към CTIS. Информация за КИ от трети държави за изпитвания, проведени извън ЕС/ЕИП, които са част от План за педиатрично изследване (PIP) и/или в обхвата на член 46 от Педиатричния регламент (ЕО) 1901/2006 (така наречения „трети файлове на държавата“) Спонсорите актуализират изпитанията в EudraCT чрез представяне на резултати от изпитвания. Спонсорите трябва да прехвърлят своите изпитвания към CTIS в случай, че: тяхното изпитване на EudraCT ще се проведе в допълнителни държави-членки на ЕС/ЕИП, на които EudraCT - СТА не е подаден преди 31 януари 2023 г. (това се счита за ново заявление за изпитване за тази държава-членка) датата на завършване на преходния период към EudraCT е до 30 януари 2025 г. (79)

В случай на изпитване в много държави, спонсорите трябва да осигурят хармонизирането на своето клинично изпитване съгласно Директивата чрез EudraCT, преди да прехвърлят своето изпитване към CTIS, като за целта беше въведено Ръководство за преход на клинични изпитвания CTIS. (81) В заявлението за клинично изпитване се препоръчва лице за контакт, към което пациентите ще могат да се обръщат всеки един момент за въпроси.

8.4 Анализ на разрешаване на клинични проучвания в Р. България

България е страната, която имаше най-дълъг и утежнен процес за одобрение на клинично проучване до стартиране на системата CTIS. Понастоящем, процесът за одобрение първо минава на ниво регулаторна агенция ИАЛ и второ ниво ЕККИ, като се изготвя едно единно становище, което се качва в системата CTIS, чрез което спонсора се уведомява. (43)

В миналото преди 2018г. при мулти-център (multi-central trial) проучването следваше да се иска одобрение не само от ИАЛ, но и Становище от Комисията по етика за многоцентрови изпитвания (КЕМИ), които издаваха отделни документи и процедурите следваше да вървят независимо. Етичната комисията (КЕМИ), издаваше Становище за провеждане на проучвания с повече от един сайт или такива, които се провеждат в повече от една държава. Без позитивно Становище на КЕМИ клиничното изпитване не можеше да започне. (16)

До 2018г. в Р. България съществуваше и т.нар. Централна етична комисия, която бе подчинена на Министерски съвет и издаваше становища по етични въпроси. На последното ниво беше Централната етична комисия по професионална етика, която мониториране работата на другите два органа и можеше да се сезира при проблеми, свързани с предишните две инстанции. Централна етична комисия можеше да се произнася по спорове, но тази комисия не съществува, тъй като Регламент (ЕС) 536 не предвиждат такава структура в страните членки на ЕС. (3; 37)

Етичните комисии в страната бяха на три нива. Първото ниво са Локалните/Регионални, които се позиционирани в медицинските центрове за

КИ. В изменението на Закона от октомври 2018г., тези локални етични комисии бяха премахнати и като центровете следва да имат само лице за контакт, който да отговаря за запитванията към определен център. (16)

Комисията по етика за многоцентровите изпитвания (КЕМИ) е заменена от нов единен орган - Етична комисия за клинични изпитвания (ЕККИ), създадена със Заповед № РД-02-16 / 31.01.2019г. МЗ, Етичната комисия за клинични изпитвания, Заповед № РД-02-16 / 31.01.2019 г посетен на 9/08/2023г. влизаща в сила от февруари 2019, чиято цел е да създаде един етичен център. (82)

За да стартира едно клинично изпитване до стартиране на системата STIS, спонсорът трябва да предостави на Етичната комисия за клинични изпитвания (ЕККИ) и до ИАЛ определен набор от документи, които да свидетелства за одобрението на КИ, считано до 31.01.2023. (3)

- Мотивационно писмо относно важността на клиничното изпитване;
- Положителна оценка на съотношението между очакваните ползи и рисковете;
- Протокол на клиничното изпитване;
- Уточнение до каква степен главният изследовател и изследователския екип са подходящи за изпълнението на клиничното изпитване - резюмета/CV на медицинския екип;
- Брошура на клиничното изпитване;
- Документ от направена проверка за наличието на необходимото оборудване и съоръжения в медицинските центрове, където ще се провежда изпитването;

- Изготвен документ за информирано съгласие на пациента, включващ пълната информация за клиничното изпитване;
- Документ за обезщетение в случай на нараняване или смърт, което може да е резултат от клиничното изпитване;
- Застраховка относно отговорността на главния изследовател/лекар и Спонсора;
- При необходимост се представят условията за възнаграждение или компенсация за провеждане на проучването към медицинския персонал и пациентите, заедно с договора между Спонсора и здравното заведение;
- Условия и решение за набиране на участници в КИ.
- Документ, който се описва дали сайта е подходящ за провеждане на проучването.

В рамките на 60 дни от постъпване на заявлението, Етичната комисия и ИАЛ трябваше да се произнесат за да стартира едно клинично изпитване, като тези процеси течаха паралелно.

8.5 Регулаторна среда на клиничните изпитвания в България за периода 1995-2022г.

ИАЛ осъществява регулаторната и контролната дейност върху провежданите в страната клинични изпитвания (КИ), като това включва оценяване на документацията за издаване на разрешения за провеждане на клинични изпитвания с лекарствени продукти, както и последващ контрол върху хода на изпитванията.

Първият закон в България, регулиращ клиничните изпитвания, беше Законът за лекарствата и аптеките в хуманната медицина от 1995г.

Приемането на СТД 2001/20/ЕС доведе до значителни ревизии на клиничните изпитвания през 2007г.

След влизането в сила на Закона за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ЗЛПХМ) през 1995 г. броят на клиничните изпитвания в България, по данни на годишните доклади на ИАЛ нараства от 88 през 1999 г. на 175 през 2006 г., което представлява увеличение от 52%. През следващите години клиничните изпитвания нарастват стабилно. (83)

За периода между 2000 - 2006г. броя на КИ, провеждащи се в България се задържа висок. През 2007г. обаче се наблюдава рязък спад от 179 на 29 КИ, който леко се възстановява през 2008г. (83) Това очевидно се дължи на влизането на новите европейски документи, но не са изключени и регулаторни ограничения до влизането на ЗЛПХМ, тъй като той влезе едва април 2007г., а не януари 2007г. Очевидно това е било период в който спонсорите не са могли да подават нови заявления, независимо че редица законови практики позволяват дейности по утвърдения нормативен ред до приемането на ново законодателство. През 2008г. Р. България е загубила сериозен приход от клинични проучвания, а и пациентите са били ощетени от достъп до нови лекарства. (83; 80) След въвеждането на ICH GCP през 2001г. и присъединяването на България към ЕС през 2007г., регулаторната среда за клинични изпитвания в България постепенно се подобри. През април 2007г. Директива 2001/20/ЕО беше включена в новия Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина и Наредба 31 за клиничните изпитвания на българското Министерство на здравеопазването. (27) Започването на клинични изпитвания в Р. България и прилагането на ЕС СТД изискваше подаване на множество документи до отговорните, компетентни органи и комисии по етика за спазване на GCP. Преди подаване на предложено клинично изпитване в България по закон се изискваше изцяло сключен

договор, което значително забавяше процеса на подаване. Влезлите в сила през 2016г. промени в Наредба 31 имаха положителен ефект върху процеса на одобрение на клинични изпитвания в България и спонсорите вече не бяха задължени да представят напълно подписани договори заедно с първоначалното си заявление за клинично изпитване пред компетентните органи (КО), Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) и Комисиите по етика. Смяната на под изследователя вече не се смяташе за съществена промяна след ключова промяна в българския Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина. Бяха разгледани много повече примери и други регулаторни въпроси, за да се подобри цялостната област на клиничните изпитвания в България, привличайки все по-голям брой заинтересовани страни през последното десетилетие. (16; 27)

Българското законодателство в областта на клиничните изпитвания беше преработено през 2018г. в съответствие с Регламент (ЕО) 536/2014, за да се приложат всички европейски регулаторни правила относно CTIS, прозрачността на процедурите на клиничните изпитвания и безопасността. (16; 3)

Въпреки пандемията от COVID-19, 200 нови клинични изпитвания бяха започнати в България през 2020г. и 2021г. Горните данни показват интерес за изследване на нови молекули и еволюцията на клиничните изпитвания в България от 1995г., след въвеждането на първите законови изисквания. След присъединяването на България към ЕС през 2007г. броят на клиничните изпитвания се увеличава значително, като през последното десетилетие средногодишният брой на изпитванията е 215. **(Фигура 13)**



Фигура 13 Клинични проучвания в Р. България 1995-2022г.

Той е представителен за конкурентния и благоприятната среда за провеждане на КИ, която Р. България предоставя на спонсорите за провеждане на техните клинични изпитвания. За да подкрепи и привлече спонсори, Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) публикува местни насоки за изискванията към документите за Част II въз основа на Регламент (ЕО) 536/2014 на досието на клиничното изпитване, като допълнително уточнява изискванията на очакваните документи на национален език. (84)

До 2020 г., общия брой на КИ стартирани и проведени в България според системата на clinicaltrials.gov е 2064 като 1328 (64%) са със статус “завършен”/”completed”, което доказва сериозен опит за българските изследователи на клинични изпитвания. (77)

През 2022г. нови клинични изпитвания в Р. България са 230 и 956 заявления за одобрение на съществена промяна. **(Фигура 13)**

На 31 януари 2022 г. стартира портала на ЕС по чл. 80 и базата данни на ЕС по чл. 81 от Регламент (ЕС) № 536/2014 за клинични изпитвания. Започна да функционира общоевропейската Информационната система за клинични изпитвания (CTIS), която ще подпомага провеждането и надзора на клиничните изпитвания в ЕС и ЕИП, като част от широка инициатива за трансформиране на средата за клинични изпитвания в ЕС/ЕИП в подкрепа на клиничните изпитвания в множество европейски държави, в полза на медицинските иновации и на пациентите. В ИАЛ през CTIS за 2022г. бяха подадени 27 заявления за клинични изпитвания, като подаване на CTR досие бе по желание на спонсора за 2022г. (83)

8.5.1 Регулаторна рамка в Р. България – национални нормативни документи.

Регулаторната рамка на страната е уеднаквена с тази на ЕС и е подложена на строг мониторинг и контрол. За целта, на национално ниво са създадени наредби и регулации, които да оформят рамката и да утвърдят необходимите документи за КИ. Наредба № 31 от 12.08.2007г. за определяне на правилата за Добра клинична практика, определя правилата и урежда контрола по изпълнението им. С наредбата се определят и изискванията към съдържанието и формата на документацията, която се представя за разрешаване на клинично изпитване и неинтернационално проучване, при промяна и при прекратяване на клинично изпитване и неинтернационално проучване. В тази наредба са описани в отделни подраздели изискванията за документация за: (27)

- Разрешение за провеждане на клинични изпитвания (Раздел II, загл. изм. - ДВ, бр. 14 от 2012г.);
- Промяна на разрешение за провеждане на клинични изпитвания (Раздел III, загл. изм. - ДВ, бр. 14 от 2012г.);

- Провеждане на неинтернационално проучване и промените в него (Раздел IIIA, нов - ДВ, бр. 14 от 2012г.);

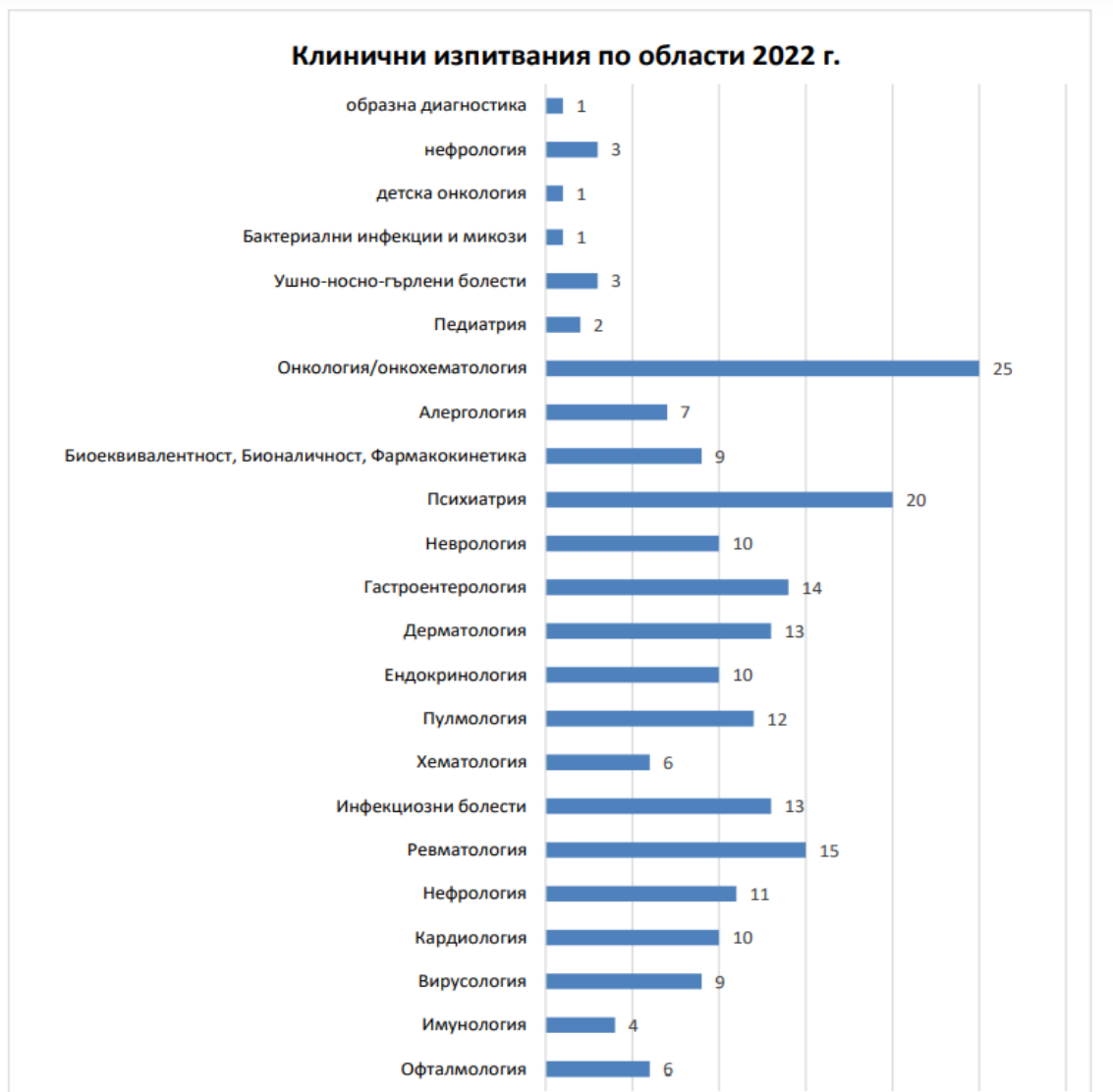
Основните нормативни документи, свързани с провеждането на клинични проучвания, са: Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ); (16)

Наредба № 31 от 12 август 2007г. за определяне на правилата за добра клинична практика, Приложение 1, 2, 3;

Наредба № 2 от 5 февруари 2008 г. за изискванията към събирането, потвърждаването и предоставянето на информация за нежелани лекарствени реакции и към съдържанието и формата на спешните доклади за съобщения за нежелани лекарствени реакции и периодични доклади за безопасност, Приложение 1, 2, 3, 4, 5. (42)

В ЗЛПХМ правото за издаване на разрешение и контрол върху клиничните проучвания беше в на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ). (27; 16)

ИАЛ поддържа Регистър на разрешените клинични изпитвания, както и подаваше информация за клиничните изпитвания в европейската база данни EudraCT. Регистрите на разрешените клиничните изпитвания се публикуваха на интернет страницата на ИАЛ, но от 01.02.2023 клиничните изпитвания се поддържат през CTIS. (43) Клиничните направления, в които се правят клинични изпитвания в Р. България се повтарят в годините, като за 2022г. те са следните, онкология, психиатрия и ревматология. **(Фигура 14)**



Фигура 14 Клинични изпитвания по терапевтични области, доклад на ИАЛ за 2022г. (83)

8.5.2 Проследяване на безопасността в клиничните изпитвания в Р. България

ИАЛ проследява безопасността на лекарствените продукти, обект на клинични изпитвания, като извършва оценка на постъпилите доклади за безопасност в хода на клиничното изпитване. Проследяването на клиничните изпитвания включва също разглеждане на различни уведомителни документи, окончателните доклади и други документи. Документите, в които най-често

се представя безопасността са докладите в хода на клиничното проучване, които за последните шест години по данни от докладите на ИАЛ варират между 490 за 2018г., като най-висок брой постъпили доклади са 2017г., когато стартира системата на ЕМА за събиране на данните за лекарствена безопасност.(Фигура 15)



Фигура 15 Проследяване на лекарствената безопасност, ИАЛ 2017- 2022г.. (83)

8.6 Предимства и предизвикателства при извършването на клинични изпитвания в Р. България

След влизането в сила на Директива 2001/20/ЕО през 2007г., която подsigурява сигурността на пациентите в клиничното изпитване и след като всички регулаторни норми на европейско ниво са припознати и на национално, България бързо набира популярност на пазара за КИ и става предпочитан партньор в големи мултицентрове проучвания. Вследствие на направените реформи в законодателството и облекчените режими и процедури, броя на клиничните изпитвания в страната расте постепенно.

Европейският Регламент № 536/2014 относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, е Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина от 2018г.

Целта е хармонизиране на българското законодателство за клиничните изпитвания със съответната европейска регулация, както и подобряване на ситуацията по отношение на административните процедури за провеждане на клинични изпитвания. Хармонизирането на българското законодателство с Европейския регламент №536/2014, издаден от Европейския парламент на 16 април 2014г. за клиничните изпитвания на лекарствени продукти за употреба от хора, както и отмяната на Директива 2001/20/ЕО, е задължително според правото на Европейския съюз. Регламент №536/2014 влиза в сила от 28 май 2016г., което практически я прави част от българското законодателство, предвид това, че България е част от Европейския съюз. Измененията в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина изцяло промениха съществуващата структура на етичните комисии и процеса на одобрение за КИ. Промени има в одобряването на клинично изпитване и документацията, която се подава директно към Европейския портал, CTIS, посочен в чл. 80 от Регламент №536/2014. Налагат се промени за провеждането само за националните клинични изпитвания, които също следва да подават нови заявления след 31.01.2023г. чрез системата CTIS. (2; 3)

Стабилна регулаторна среда за развитието на сектора на клиничните изпитвания е осигурена от членството на страната в ЕС и хармонизирането на националното законодателство с европейското право. Това е голямо предимство за страната за привличане на спонсори и това е видно от броя но стартирали КИ изпитвания след 2007г.(**Фигура 13**)

България има висок потенциал за провеждане на КИ поради наличието на компетентен и високо квалифициран медицински персонал, а също и бързото и ефективно набиране на участници за КИ, както и достъпните разходи за Спонсорите. През последните години фармацевтичната индустрия промени някои от своите стратегии и направления, свързани с клиничните проучвания. Превантивната медицина и тази насочена към индивидуално, по-специализирано лечение, персонализирана медицина, които са основни фактори при големите фарма компании, да се насочват към фокусирани КИ.

България има силно предимство поради своя географски и демографски профил. В национален план и в резултат на държавните реформи и допълнителното финансиране от ЕС, индустрията в страната се развива с бързи темпове. Наблюдава се бърз растеж на броя на клиничните изпитвания и повишен капацитет по отношение откриването и разработването на лекарствени средства.

Недостатъците на страната обаче не са единични и са насочени в остаряла или налична технологична база в медицинските центрове за провеждане на модерни изпитвания.

Утежнените административни процедури за одобрение на КИ на база STD, политическата и икономическа нестабилност, ограниченият фармацевтичен пазар, правят българския пазар труден и непривлекателен големите за инвестиции от страна на фармацевтични компании.

Политическите проблеми не са единствената заплаха пред сектора на клинични изпитвания в Р. България. Международната конкуренция измества фокуса върху други страни от ЦИС- ЕС, като Полша, Чехия и Унгария, които по брой клинични изпитвания превъзхождат Р. България. (5; 85)

Секторът на КИ е изключително динамичен, високотехнологичен и изискващ голям ресурс от постоянни средства, персонал и подобрения. Р.

България участва активно в този пазар, то тя трябва да е готова на постоянни промени и регулаторни актуализация с една единствена цел, увеличаване броя на КИ и все по-доброто позициониране на страната в сектора и оттук достъп на пациентите до нови терапии.

Повечето клинични проучвания са мулти-центрове, в които могат да участват една или няколко държави и са стратегически предпочитани тъй като в набирането на пациенти, спазването на срокове. Комуникацията между CRO компаниите и Спонсорите е на необходимото професионално ниво, а от друга страна медицинските специалисти натрупаха опит в областта на КИ и са добре квалифицирани, с голям интерес и желание да участват в клинични изпитвания от финансова гледна точка и от това, че работят със екипи от световно равнище.

Регулаторни принципи и норми за провеждане на КИ чрез спазване на стандартите Добра клинична практика, национално законодателство, специфичните изисквания от определената държава/сайт и спазване на локалната практика за провеждане на КИ. (15)

Броят на КИ в Р. България през последното десетилетие плавно се повишава. Това което страните от Източна Европа в ЕС предлагат е нова възможност с добра локация, висококвалифициран медицински персонал, широка палитра от пациенти, добра организация и управление на процесите за одобряване на дадено КИ. Всички тези предпоставки несъмнено дават ключа към успеха на тези страните от ЕС в сферата на КИ.

Няколко са предимствата пред страната за провеждане на КИ:

- Централизирана структура на здравната система;
- Централизирана система на одобряване на КИ от страна на ИАЛ и една Етична Комисия

- Достатъчен броя на нови, наивни (naïve) пациенти, които участват за първи път в КИ;
- Лесен достъп до големи пациентски групи, чрез пациентски организации и др;
- Бързо набиране на пациенти, над 380 лечебни заведения в страната;
- Висока ефективност за провеждане на КИ;
- Квалифициран и обучен персонал в ДИО.
- Височко качество на събраните данни от страна на ДИО.

Слабостите пред Р. България в сферата на КИ, които влияят негативно върху сектора и могат да доведат до намаляване и отдръпване на големи фармацевтични компании могат да бъдат обобщени както следва:

- Лечебни заведения при които има:
 - Недостатъчно налична технологична база в медицинските центрове и лечебни заведения за болнична помощ за провеждане на модерни изпитвания;
 - Неэффективно управление на центрoвете, които могат да са държавни или частни лечебни заведения и могат доведат усложнение на процедурите, предвид, че отпадат местните етични комисии и се въвежда „лицето за контакт“.

Като цяло утежнени административни процедури за одобрение на ЛП и нови КИ, се очаква да бъдат постепенно преодолени с новата система CTIS, но липса на унифицирани политики при управлението на здравните услуги и КИ в сектора в Р. България все още ще са проблем.

Независимо от недостатъците и проблемите пред здравната система на Р. България, тя остава предпочитан избор сред останалите страни от Източна Европа в ЕС в сектора за изпълнение на КИ.

8.7 Анализирани на данни за приключили клинични изпитвания в Р. България, Румъния, Полша, Унгария и Словакия от публичните регистри за КИ в ЕС и в САЩ

Изборът на правилния набор от държави, обекти и изследователи за клинично изпитване са критични фактори за успех във всяка програма за клинично развитие. Те могат да гарантират бързо набиране на пациенти и навременно предоставяне на резултатите от изследването. Той също така гарантира, че провеждате своето клинично изпитване в рамките на бюджета и избягване на забавяния, които увеличават общите разходи за проучването. Описват се редица причини за стартират редица клинични изпитвания в Източна Европа за фармацевтични, биотехнологични и медицински продукти

Изследвани и анализирани са базите данни на ClinicalTrials.gov и EU Clinical Trial Register. (7; 5)

Анализирани са публикуваните данни за приключилите клиничните проучвания в България, Румъния и Унгария в ЕС и в САЩ с оглед на това, каква част от данните на проучванията са публично достъпни от 01.01.2011г. до 01.01.2023г. В периода от 1 януари 2012г. до 1 януари 2023г. са били проведени значителен брой клинични изпитвания в страни от Източна Европа. За тази цел страните от ЕС, като България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия са анализирани и в двата регистъра за клинични изпитвания и в САЩ и в ЕС за да се види, каква е динамиката на изпитванията там и каква е степента на прозрачност в тези страни. Този анализ има за цел да проучи

разпространението и резултатите от тези изпитвания, като хвърли светлина върху изследователските дейности в тези страни.

Според Американския регистър Р. България, страна, известна със своя развиващ се сектор на здравеопазването, участва активно в общо (n= 862) клинични изпитвания. Унгария, е допринесла значително с (n=1392) клинични изпитвания. **(Таблица 2)**

Индикатор	КИ в Румъния	КИ в Словакия	КИ Р.България	КИ Полша	КИ в Унгария
С непубликувани данни за Phase I-III	164 (23%)	121 (24%)	265 (31%)	609 (30%)	378 (27%)
С публикувани данни за Phase I-III	549 (77%)	377 (76%)	597 (69%)	1430 (70%)	1014 (73%)
Общо приключили КИ	713	498	862	2039	1392

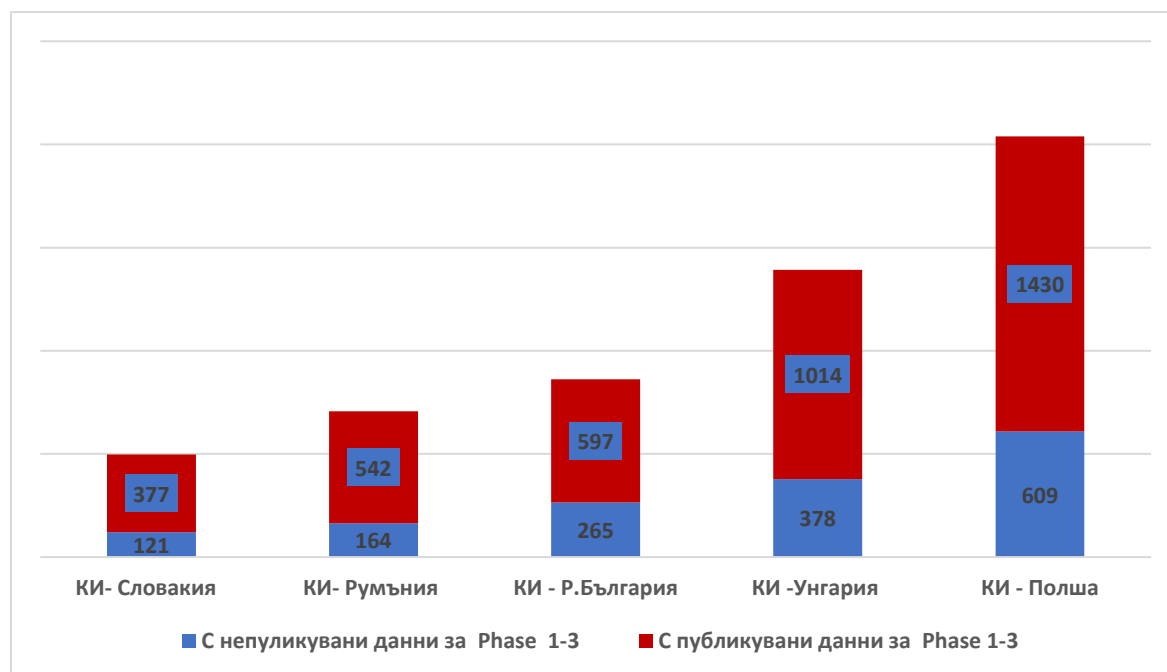
Таблица 2 Данни от Американския регистър за КИ 01.01.2012-01.01.2023г.

Междувременно според Американския регистър за клинични изпитвания Полша, със стабилна здравна инфраструктура, е с (n=2039) клинични изпитвания, проведени в рамките на нейните граници. В Румъния, са извършени (n=713) клинични изпитвания, а Словакия, характеризираща се в тази област е била домакин на (n=498) клинични изпитвания.

Сравняването на съотношенията между клиничните изпитвания с резултати и тези без публикувани резултати дава ценна представа за изследователския характер в тези страни. Унгария се откроява със сравнително високо съотношение 73% оповестени данни спрямо 27% непубликувани още, което показва проактивен подход за гарантиране, че изпитанията дават значими резултати. Полша, въпреки че води по общия брой клинични изпитвания (n=2039%), има малко по-нисък коефициент в

отчитането (70%) , което предполага необходимост от по-голям фокус върху оповестяването на с окончателни резултати.

При отчетността на изпитванията в тези страни, България показва най-нисък резултат 69%, а в Румъния е 79% и Словакия 76%, като различните изпитвания може да са стартирали по различно време и оттук и тяхната отчетност може да е по различно време и да не е приключил все още отчетния период. (Таблица 2) (Фигура 16)



Фигура 16 Данни от Американския регистър за клинични изпитвания 01.01.2012-01.01.2022г.

В базата данни на ЕМА за Р. България са регистрирани (n=1381) завършени клинични изпитвания, от които 1084 (78%) са с публикувани резултати, а 297 (22%) са без резултат. За разлика от тях базата данни на FDA показва 862 завършени изпитвания, като 597 (69%) имат резултати и 265 (31%) без резултати. Това показва, че базата данни на ЕМА предлага по-прецизни

резултати относно резултатите от клиничните изпитвания в изследваните 5 държави. (Таблица 3)

Индикатор	КИ в Румъния	КИ в Словакия	КИ Р. Българи я	КИ Полша	КИ в Унгария
С % непубликувани данни за Phase I-III	164 (31%)	196 (20%)	297 (22%)	663 (26%)	543 (22%)
С публикувани данни за Phase I-III	369 (69%)	759 (80%)	1084 (78%)	1879 (74%)	1948 (78%)
Общо приключили изпитвания	533	955	1381	2542	2491

Таблица 3 Данни от Европейския регистър за клинични изпитвания 01.01.2012-01.01.2023г.

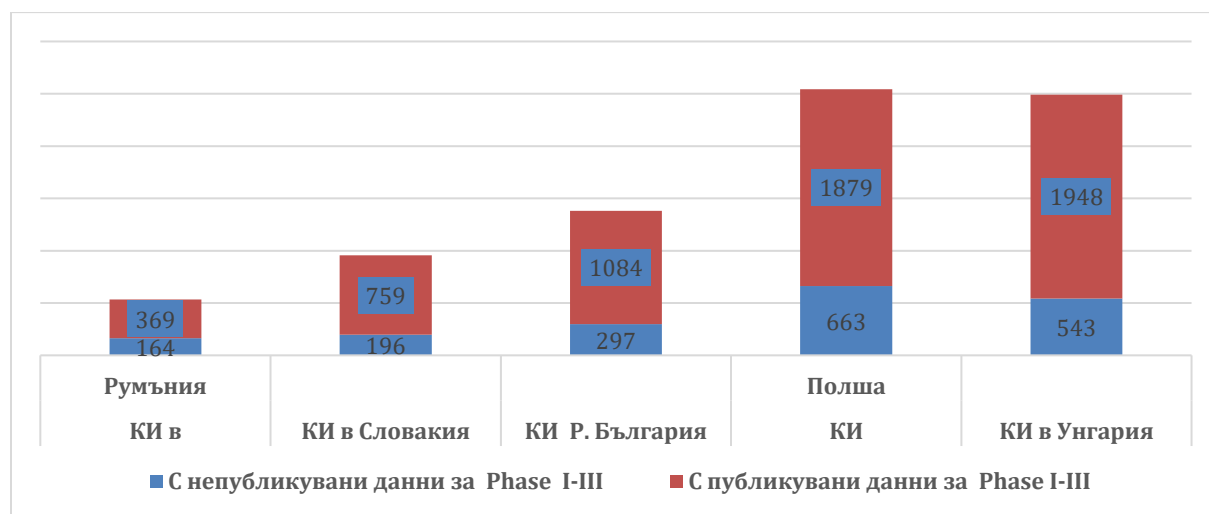
Базата данни на ЕС за КИ включва 2491 завършени клинични изпитвания за Унгария, като 1948 (78%) изпитвания са с публикувани резултати и 543 (22%) без резултати. От друга страна, в базата данни на FDA за Унгария са посочени 1392 завършени проучвания (46%) по-малък брой са вкарани в базата на FDA, като отчетени данни са близки до тези в ЕС (73%) с резултати и 378 (27%) без резултати. Базата данни на ЕМА отново представя по-изчерпателна картина на данните на клиничните изпитвания в Унгария.(Таблица 2; Таблица 3)

В Полша базата данни на Европейския регистър включва 2542 завършени клинични изпитвания, 1879 (74%) от които имат резултати и 663 (26%) без резултати. Базата данни на FDA, за сравнение, документира 2039 завършени изпитвания, като отново са документирани 20% по-малък брой приключили КИ , като 1430 (70%) имат резултати и 609 (30%) без резултати, като и тук

отчетените данни са близки до тези на ЕС. Данните на Европейския регистър за КИ отразяват по-високо ниво на прозрачност по отношение на резултатите от клиничните изпитвания в Полша.

За Румъния базата данни на ЕС показва n=533 завършени клинични изпитвания, като n=369(69%) изпитвания са с публикувани резултати (n=164) (31%) без резултати. Базата данни на FDA съобщава за Румъния с 25% (n=180) повече изпитвания от ЕС завършени изпитвания, 549 (77%) с резултати и 164 (23%) без резултати.

В Словакия базата данни на ЕС за КИ изброява (n=955) завършени клинични изпитвания, 759 (80%) от които са с публикувани резултати и 196 (20%) без резултати. Базата данни на FDA включва значително по-малко изпитвания (35%) от ЕС за Словакия (n=498) завършени изпитвания, 377 (76%) с резултати и 121 (24%) без резултати. (Фигура 17)



Фигура 17 Данни от Европейския Регистър за клинични изпитвания 01.01.2012-01.01.2022г.

Базата данни на ЕС отново предоставя по-подробен преглед на данните клиничните изпитвания в Словакия и в Румъния. В обобщение, докато и двете бази данни предоставят ценна информация, базата данни на ЕМА се откроява

със своята широка прозрачност, предлагайки по-изчерпателен и подробен поглед върху клиничните изпитвания, проведени в тези страни, особено България, Унгария и Полша.

Данните за клинични изпитвания в петте държави посочват различен брой за посочения период с Европейския регистър за лекарства, което потвърждава, че не всички се вкарват в регистъра на FDA. Двете бази са доста динамични и независимо може да се изследва един и същи период данните варират, което потвърждава, че спонсорите непрекъснато вкарват данни. (86)

При сравняване на данните от клиничните изпитвания от базите данни на Европейската агенция по лекарствата (EMA) и Агенцията по храните и лекарствата (FDA) за България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия е очевидно, че базата данни на EMA осигурява по-подробна прозрачност и видимост по отношение на клинични изпитвания, проведени в тези страни.

В заключение, този анализ подчертава различията в оповестяването на и резултатите от клиничните изпитвания в България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия в двата регистъра на САЩ и на ЕС. Различията в броя на изпитванията и резултатите подчертават необходимостта от по-нататъшно изследване на основните фактори, влияещи върху тези тенденции. Освен това, разбирането на причините зад тези вариации може да предостави ценна информация за регулаторите и изследователите, насочвайки бъдещите усилия за подобряване на ефективността и продуктивността на клиничните изпитвания в тези страни. Очевидно тъй като ЕС регистъра е по-висок брой проучвания, които следва да стартират след регистрация на номер в ЕС, то данните са достоверни и пълни, което подсказва, че в американския регистър спонсорите не вкарват всички изпитвания.

9 Анализ на резултатите от проведеното проучване в страни на ЕС

9.1 Сравнение данни от клинични проучвания в избрани ЕС страни от източна Европа

PRAC отчита в подробни годишни репорти дейностите по фармакологична бдителност, предприети на национално ниво, които са докладвани от националните компетентни органи на всички държави-членки. За да направим количествен анализ за състоянието на тези дейности в България, Гърция и Румъния, Словакия и Полша, като данните са взети от годишния репорт на ЕМА за периода 2015 - 2018г. (**Таблица 4**).

И петте страни предприемат активности в сферата на ЛБ за отчетния период, които са насочени към: обучения на здравните специалисти и пациенти; програми за стимулиране на докладването на НЛР; разработване на методи и канали за отчитане, проследяване и представяне на НЛР, което може да се отчете по представените Риск мениджмънт планове до ЕМА. Вижда се системното им отчитане от докладите на ЕМА и може да се проследи, че за посочения период те са между общ брой подадени за 4 години 2015-2018г, от 491 Словакия, Румъния 1607, а най-много са в Полша 3534, но това може да се отнесе и към различния брой заявления за разрешения за употреба, които се подават в отделните страни. (**Таблица 4**)

Европа полага изключителни усилия и инвестиции в разработването на по-добри и сигурни системи за отчитане на нежелани лекарствени реакции по време на клиничните изпитвания. Фармакологичната бдителност по време на клинични изпитвания е изключително важен фактор както за пациента и медицинския екип, така и за Спонсора и страната, в която се провежда проучването. (87)

Година	България (BG)	Унгария	Румъния (RO)	Словаки я (SK)	Полша (PL)
2015г.	448	400	419	135	1012
2016г.	427	450	371	150	903
2017г.	395	550	548	111	825
2018г.	291	400	269	95	794
Общ брой подадените планове за оценка на риска (RMPs)	1561	1800	1607	491	3534

Таблица 4 Общ брой подадените планове за оценка на риска (Risk management plans-RMPs) в страни от ИЕ-ЕС (2015 - 2018г.)

Силната регулаторна рамка в ЕС е в основата на добрата отчетност и прозрачност на процеса. И трите държави, България, Унгария и Румъния, следват стриктно процедурите и регламентите за ЛБ в Съюза. Всяка от тях има разработени закони, регламенти и програми, с които да следи отчитането и описването на лекарствените реакции както по време на клинично изпитване така и за продукти от свободния пазар. С промените в европейската система през 2016г. и 2017г., броят на подадените заявления към EudraVigilance се увеличава. Държавите-членки все повече разбират нуждата от адекватна

система и процес за безопасност и по време на клиничните изпитвания, който да бъде публично следван.

Най-важното при едно клинично проучване е пациента и неговата безопасност. Строгата рамка на отчитане на НЛР и голямото внимание към фармакологичната бдителност през последните години дават резултат и повишават сигурността за пациентите по време на КИ. И петте страни имат дълъг път пред тях относно подобряване на националните системи за ЛБ и НЛР и това се вижда от представените резултати на (**Таблица 4**).

10 Анализ на клиничните проучвания за 10 годишен период в ЕС

10.1 Регулаторен анализ на клинични изпитвания, проведени в СИЕ - ЕС (сравнение между България, Румъния, Полша, Унгария и Словакия)

Петте държави в тази част от анализа (България, Румъния, Полша, Унгария и Словакия) са членки на ЕС и като такива имат общо законодателство за клиничните изпитвания. CTD е важен правен акт, уреждащ провеждането на клинични изпитвания в ЕС, е Директива 2001/20/ЕО, ICH които хармонизираха правилата за изпитвания в държавите-членки на ЕС и да улесни разработването на лекарства. (2; 3; 15)

Изискванията за CTD са въведени в националното законодателство на всички ЕС-ЕИО, дори ако прилагането не винаги протича по предназначение. Следните изисквания бяха въведени съгласно Директива 2001/20/ЕО, преди да влезе Регламент (ЕС) 536/2014 в изследваните държави:

- Регулаторни срокове (официалният график за оценка в Унгария бе 75 дни без опция за спиране на часовника, 60 дни за България) (88; 16)
- Изисквания за документи на местния език (формуляри за кандидатстване, информирано съгласие, етикети, материали за пациента). Различни настройки на документи до компетентни органи и комисии по етика (около 10-15 документа в Словакия спрямо значително повече в България 44) (89)
- Някои държави, като Румъния, страдаха от сериозни забавяния на регулаторната оценка (средно 301 дни през 2019г. спрямо 60 дни по закон) (90)

Всички регулаторни разлики в клиничните изпитвания, провеждани в ЕС, както е описано по-горе, трябва да са хармонизирани с Регламент (ЕС) 536 от 2014г. Местните изисквания трябваше да бъдат хармонизирани с клиничните стандарти на Регламент 536 (ЕС) 2014. Считано от 1 февруари 2023г., всички нови проучвания вече се подават чрез новата Информационна система за клинични изпитвания на ЕС (CTIS), с идентични досиета от Част I и специфични досиета от Част II за всяка държава членка. (3)

Регламентът за клиничните изпитвания ще стандартизира подаването, оценката, сроковете и надзора на клиничните изпитвания в целия ЕС. Спонсорите могат да се регистрират за клинично изпитване в до 30 държави от ЕС/ЕИП чрез едно заявление, което включва подаване до компетентни национални органи, комитети по етика и публична регистрация на клинично изпитване. Веднага след като заявленията за клинични изпитвания бъдат подадени чрез системата, държавите-членки и ЕС-ЕИО, чрез своите регулаторни органи работят в CTIS. Спонсорите можеха да са подават първоначални заявления за клинични изпитвания съгласно Регламента за клиничните изпитвания (чрез CTIS) или CTD от 31 януари 2022г. Въпреки това, всички текущи клинични изпитвания преминават съобразно Регламент 536/2014 на ЕС до 31 януари 2025г. (3)

10.2 Анализ на фазите на завършени и текущи клинични изпитвания в петте страни на СИЕ- ЕС

В това проучване сравнихме разпространението на приключили клинични изпитвания и такива, които все още продължават да се провеждат в петте изследвани СИЕ - ЕС, включително България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия по определени индикатори.

През целия период (от 1 януари 2012г. до 30 септември 2022г.) данните от клиничните изпитвания за петте ЕС-ЕИО бяха извлечени от Регистъра на клиничните изпитвания на ЕС. (5) Бяха отчетени и анализирани различни индикатори. Данните бяха анализирани въз основа на няколко показателя: общия брой завършени и текущи клинични изпитвания, разпределение на фазите на проучванията, количеството педиатрични проучвания и разпространението на проучванията за редки заболявания, и бяха сравнени между страните от избрания регион.

Страните от ЕС-ЕИО бяха избрани за проучването въз основа на сходен брутен вътрешен продукт (БВП) на глава от населението, близки географски региони и еднакви регулаторни и клинични изисквания на ЕС, независимо от размера на населението (91; 90; 89; 92). Регулаторните изисквания се надгражда и развиват от 2000 г насам и това го потвърждават редица научни публикации. (93; 94; 95; 96; 97; 98)

Въз основа на близо единадесет години текущи и завършени данни от клинични изпитвания, Полша (n=4134) и Унгария (n=3845) представляват най-големия дял, с около 250–300 клинични изпитвания годишно във всяка страна. Очевидно България има по-малък брой завършени и текущи проучвания (n=2049) в сравнение с Полша и Унгария. (съответно 49,5% и 47% по-малко)

Важно е да се подчертае, че Унгария представлява само 7% по-малко изпитвания от Полша, въпреки че последната има почти четири пъти по-голямо население и следователно по-висок потенциал за повече участници. България заема водещо място сред петте изследвани страни по клинични проучвания, като се вземе предвид населението на страната.

Завършените и текущите проучвания в Словакия са (n=1374), като се вземе предвид населението, те представляват по-малко (67%) от Полша. Унгария и България имат повече изпитвания (съответно 64% и 33%) от

Словакия, която представлява 36% повече изпитвания от Румъния (n=903). **(Фигура 18)**

Това показва, че броят на завършените и текущите изпитвания не съответства на населението на страната, което показва, а се взимат вземат предвид много други фактори. Анализират се общия брой завършени, клинични изпитвания и първите три държави по отношение на разпространението са Полша, Унгария и България, като Унгария има най-голям брой завършени изпитвания (n=2404), а Полша има само 0,2% по-малко (n=2399).

Резултатите за Румъния (n=514) и Словакия (n=932) са в полза на България, която има съответно 62% и 30% повече завършени (n=1337) и текущи клинични изпитвания (n=712), въпреки по-голямото население в Румъния (19,3 млн. Жители). (99) **(Фигура 18)**

За да се анализира коя част от проучванията превалират според данните от Регистъра за клинични изпитвания в ЕС са разделени на клинични изпитвания, които са приключили и тези, които продължават да провеждат. Вижда се, че над 50% от проучванията вече са приключили, но и голяма част продължават да се провеждат. **(Фигура 19)**

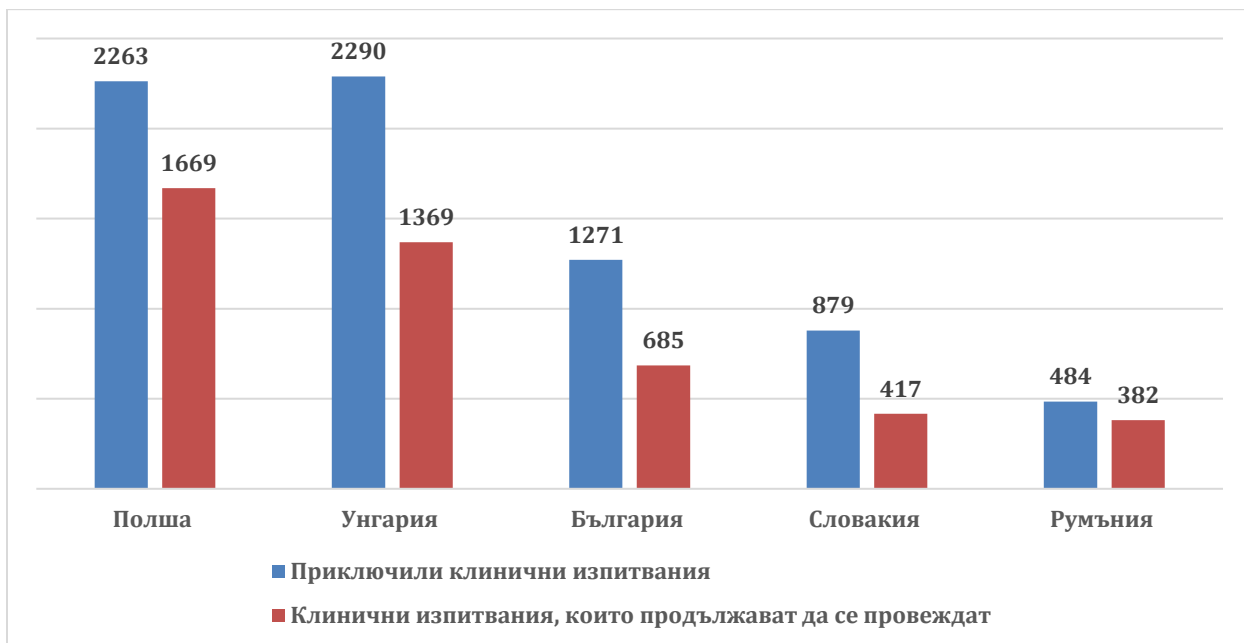
За да се предостави по-точна картина на разпространението на клиничните изпитвания в анализираните страни, беше изчислен броят на завършените и текущите изпитвания на 100 000 жители (въз основа на данни на EUROSTAT) и резултатите бяха обобщени.

Начело е Унгария (n=39), а България (n=29) е на второ място от тези пет страни, като изпреварва Словакия (n=25), Полша (n=11) и Румъния (n=5).

Въз основа на тези параметри по-голямата част от спонсорираните клинични изпитвания са концентрирани в Унгария и България, независимо, че Румъния и Полша са страни с по-голямо население. **(Фигура 20)**



Фигура 18 Общ брой приключили и текущи КИ от 01.01.2012 г. до 30.09.2022г. (Фази I - III) (5)



Фигура 19 Брой приключили КИ и КИ, които продължават да се провеждат в СИЕ-ЕС (01.01.2012 - 30.09.2022г). (Фази I - III)



Фигура 20 Брой КИ на 100 000 жители, завършени и текущи за периода 1 януари 2012г. до 30.09.2022г. (Фази I - III) (5)

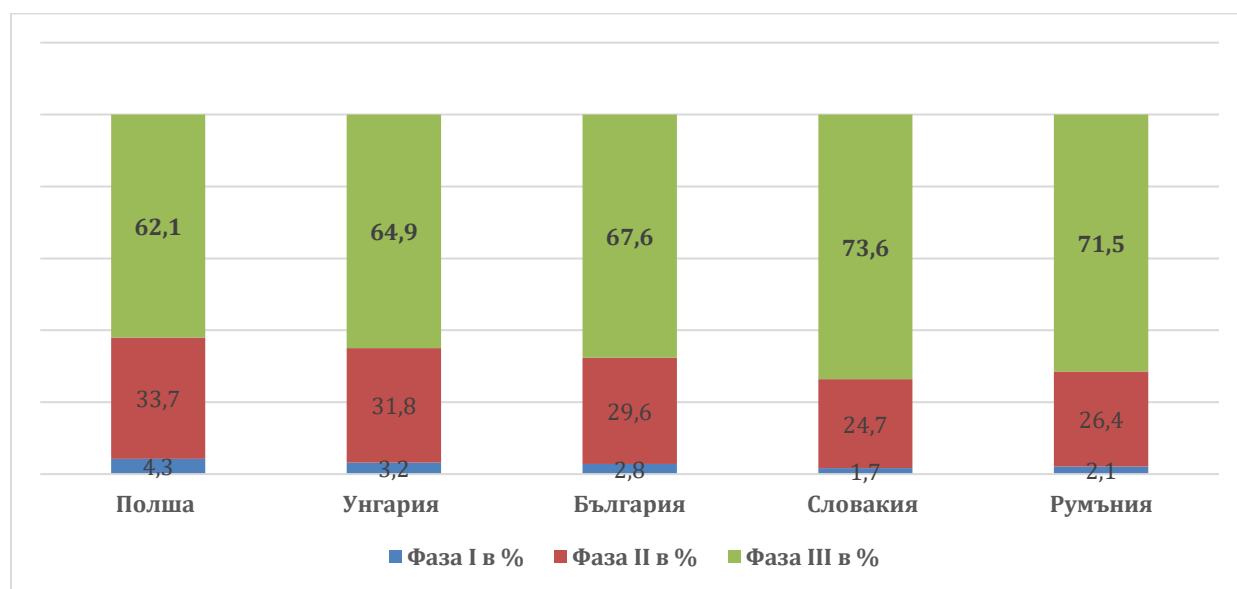
Следващият индикатор, който обхваща петте анализирани държави са Фази I, II и III на завършените и текущи клинични изпитвания в избраните пет ИЕС-ЕС с оглед на това да се анализира и кои фази са най-предпочитани от спонсорите в тези страни от ЕС на Източна Европа.

Разпределението на фазите е доминирано от изпитвания Фаза III във всичките пет ИЕС-ЕС следвани от Фаза II и Фаза I и това разпределение е последователно във всичките пет страни. Делът на проучванията фаза III, разпределени от спонсорите на страните, варира от 62,1% (Полша) до 73,6% (Словакия), като България (67,6%) е на трето място сред петте ЕО-ЕИО.(Фигура 21) Тъй като тези клинични изпитвания се използват като доказателство в досиетата на разрешенията за лекарства, това показва, че фармацевтичната индустрия има голямо доверие в качеството на данните, които тези три държави генерират, тъй като както бе ясно от литературния

обзор, тази Фаза е насочена предимно в доказателства, по отношение на безопасност и ефикасност и тук се изисква най-голям брой пациенти, като очевидно набирането на пациенти е най-голямото предизвикателство на спонсора. (Фигура 21)

Проучванията във фаза II варират от 24,7% (Словакия) до 33,3% (Полша), а разпространението на изпитванията във фаза I варира от 1,7% (Словакия) до 4,3% (Полша).(Фигура 21)

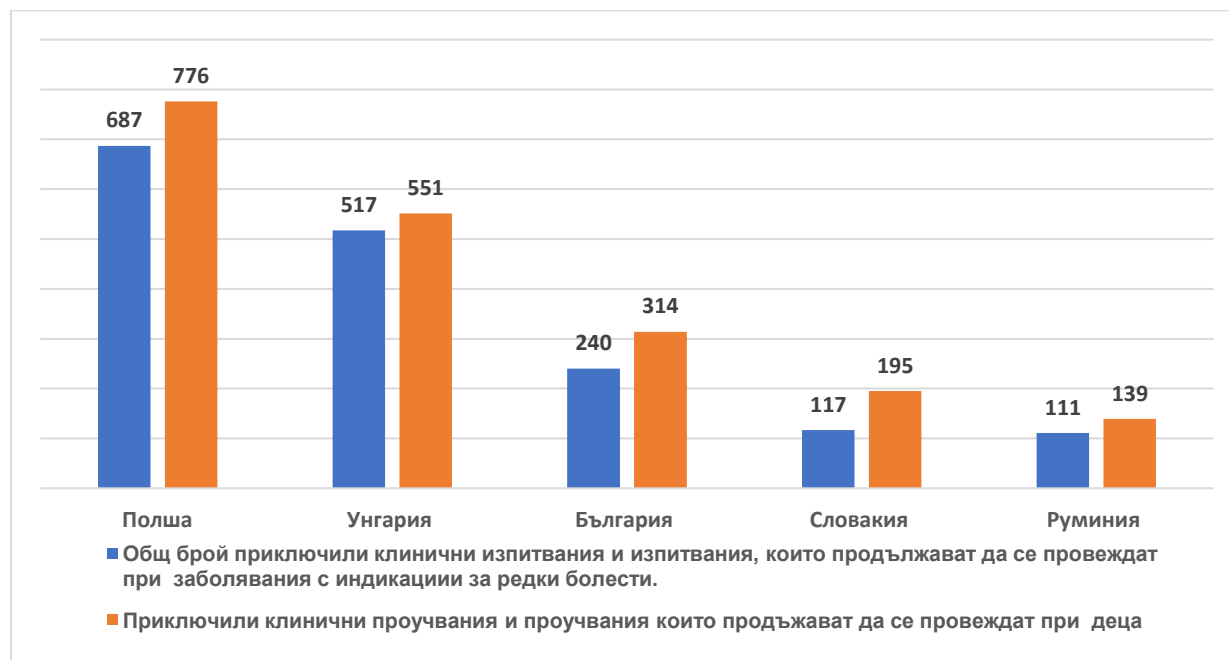
Малкият брой проучвания във фаза I може да се отдаде на факта, че тези проучвания включват малък брой пациенти и се извършват в няколко специализирани центъра и региона на Източна Европа на ЕС, за да се гарантира правилното наблюдение на проучването. Мултирегионалните, много-центрове проучвания от фаза I са доста редки, въпреки че стават все по-популярни през последните години с нарастващото използване на комплексни клинични изпитвания с множество рамена. Подобно на другите изследвани страни, картината на клиничните изпитвания в Р. България е разнообразен въз основа на налични данни за приблизително единадесет години.



Фигура 21 Разпределение на Фази на КИ за периода 1 януари 2012г. до 30. 09.2022 г. (Фази I - III)

10.3 Анализ на завършени и текущи клинични изпитвания с показания за редки заболявания и педиатрични пациенти в петте СИЕ-ЕС

Намирането на пациенти с редки заболявания се счита за едно от ключовите предизвикателства в индустрията на клиничните изпитвания по целия свят. Провеждането на изпитвания при педиатрични пациенти също представлява предизвикателство, тъй като децата се считат за уязвими субекти за изследване, което трябва да продължи само ако изпитването не включва повече от минимален риск и има перспектива за пряка клинична полза за субекта. Ето защо тези видове изпитвания също бяха предмет на това проучване с цел да се определи наличният опит в тези страни, ако има такъв, в избраните ИЕС- ЕС.



Фигура 22 Разпределение на завършени и КИ . за показания за редки заболявания и КИ при деца от 01.01.2012 - 30.09.2022 г. (Фази I - III)

Фигура 22 показва броя на завършените и текущите педиатрични проучвания и клинични изпитвания при индикации за редки заболявания през

разглеждания 11-годишен период в петте изследвани ЕС-ЕИО. Има съществена разлика между броя на завършените и текущите клинични изпитвания в петте анализирани държави. Най-много педиатрични проучвания има в Полша (n=776) и Унгария (n=551), като 29% по-малко, отколкото в Полша. Р. България представлява по-малък брой от тях (n=314), докато останалите изследвани страни, Словакия (n=195) и Румъния (n=139), представляват съответно 38 % и 56% по-малко брой проведения педиатрични изпитвания. Очевидно, че Полша с най-голям брой население дава възможност за повечето такива изпитвания, очевидно и заради по-голяма възможност относно по-широка палитра на различни заболявания в детската възраст. **(Фигура 22)**

Като се имат предвид разликите в броя на населението в изследваните страни, процентът на завършени и текущи педиатрични клинични изпитвания в изследваните страни при 100000 души варира от 5,62 в Унгария до 0,72 в Румъния. Р. България е на второ място (4,49), а на трето - Словакия (3,55).

Очевидно широкият диапазон на заболяемост в тази възрастова група, квалифицирани специалисти и ограниченият достъп до най-модерните иновативни лекарствени продукти за много увреждания и животозастрашаващи състояния при деца от различни възрасти, води до голям брой клинични изпитвания в педиатрични проучвания в този регион.

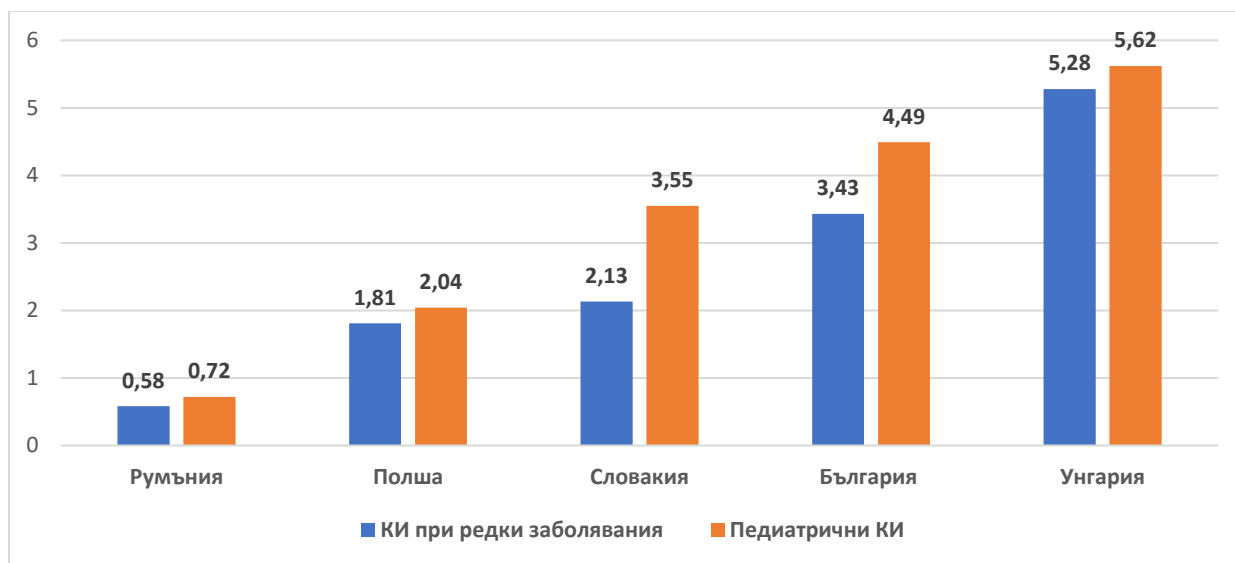
Анализът на общия брой клинични изпитвания с индикации за редки заболявания, проведени през същия 11-годишен период в петте държави, показва, че по общ брой извършени проучвания Р. България е на трето място (n=240), въпреки че има значително по-малко население отколкото Полша (n=687) и Унгария (n=517).

За почти 11-годишния изследван период индикациите за редки заболявания представляват 16,6% в Полша и 13,4% в Унгария от всички текущи и завършени клинични изпитвания.

Останалите страни, Румъния 12,2% (n=111), България 11,7% (n=240) и Словакия 8,5% (n=117) също са имали подобни индикации за редки заболявания. Очевидно и патологията е от значение в дадена страна, но и тук готовността на самите пациенти да се включват в изпитвания. Очевидно ограниченията в Р. България за нови терапии също може да се отбележи като водещ фактор в тази насока. Когато данните са представени на 100 000 жители, Унгария (n=5,28) и България (n=3,43) показват най-добри резултати, следвани от Словакия (n=2,13), Полша (n=1,81) и Румъния (n=0,58). (Таблица 5; Фигура 23)

Показател	България	Словакия	Полша	Унгария	Румъния
КИ при редки заболявания	3.43	2.13	1.81	5.28	0.58
Педиатрични КИ	4.49	3.55	2.04	5.62	0.72

Таблица 5 Честота на 100 000 души на завършени и текущи КИ от 01.01.2012 - 30.09.2022г.(Фази I - III)



Фигура 23 Честота на 100 000 души на завършени и текущи KI от 01.01.2012 - 30.09.2022г.(Фази I - III)

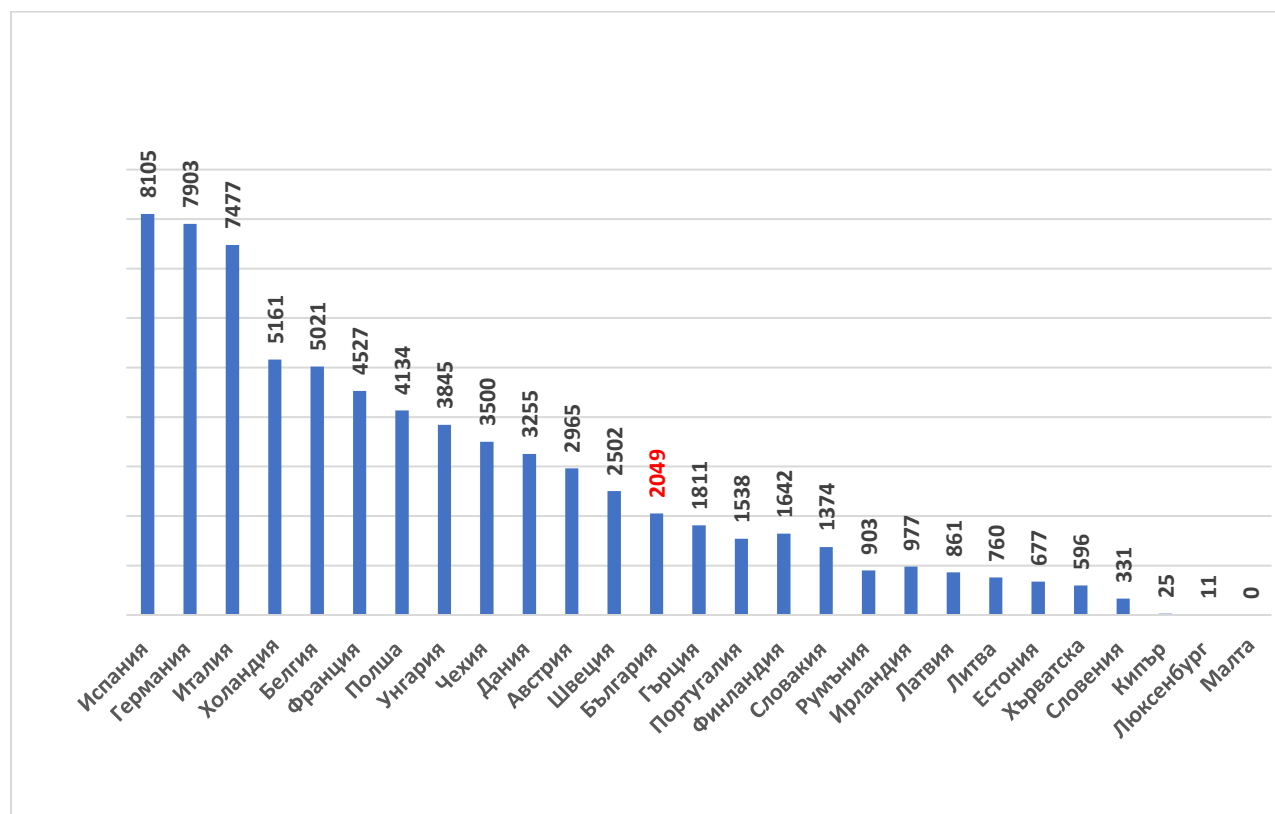
10.4 Завършени и текущи клинични изпитвания във всички държави-членки на ЕС от 1 януари 2012 г. до 30 септември 2022 г. като база за петте изследвани СИЕ - ЕС

През 90-те години на миналия век политическите промени насърчиха международната интеграция на клиничните изследвания в ЕС, а днес многобройните изпитвания привлякоха партньори от целия континент. (100; 93; 95) Много публикации подчертават историята и текущото състояние на международното сътрудничество при провеждане на клинични изпитвания в Централна и Източна Европа, започнало в края на 90-те години на миналия век и началото на следващото десетилетие (97; 25; 93; 94; 95; 101; 102)

За да анализираме клиничните изпитвания в петте изследвани държави от СИЕ-ЕС и да установим базова линия за тях, решихме да сравним избраните пет държави от СИЕ-ЕС останалите държави-членки на ЕС. Извлякохме данни за всички държави-членки на ЕС за завършени и текущи клинични изпитвания

от 1 януари 2012 г. до 30 септември 2022 г. и ги предоставихме като общ брой изпитвания и брой изпитвания на 100 000 жители, използвайки данните на EUROSTAT за всяка държава. (99)

В рамките на същия период от време 19 030 са клиничните изпитвания във всички страни от ЕС-ЕИО (Полша, Чешка република, България, Словакия, Румъния, Литва, Латвия, Естония, Хърватия), което представлява 26,3% от всички завършени и текущи клинични изпитвания в ЕС. Най-много клинични изпитвания са проведени в Полша n=5134 (21%), Унгария n = 3845(20%), Чехия n= 3500 (18%) и България n= 2049 (10%) сред десетте ЕС-ЕИО.(Фигура 24)



Фигура 24 Общ брой завършени и текущи клинични изпитвания в ЕС (01.01.2012-30.09.2022г). (5)

За последните десет години завършването на клиничните изпитвания в страните от ИЕС-ЕС се е подобрило драстично в сравнение със ситуацията през 2010 г., когато процентът на клиничните изпитвания, проведени в този регион от всички клинични изпитвания в ЕС е бил само 12–13%. (103)

Според проучвания (2010г. и 2014г.) Централна и Източна Европа е увеличила своя пазарен дял на сайтове за клинични изпитвания, спонсорирани от биофармацевтични продукти, до 12,5-13,6%, с относително стабилен ръст на пазара от 12,2%, запазвайки позицията си на топ дестинация сред нововъзникващите пазари с голяма разлика. (80; 100)

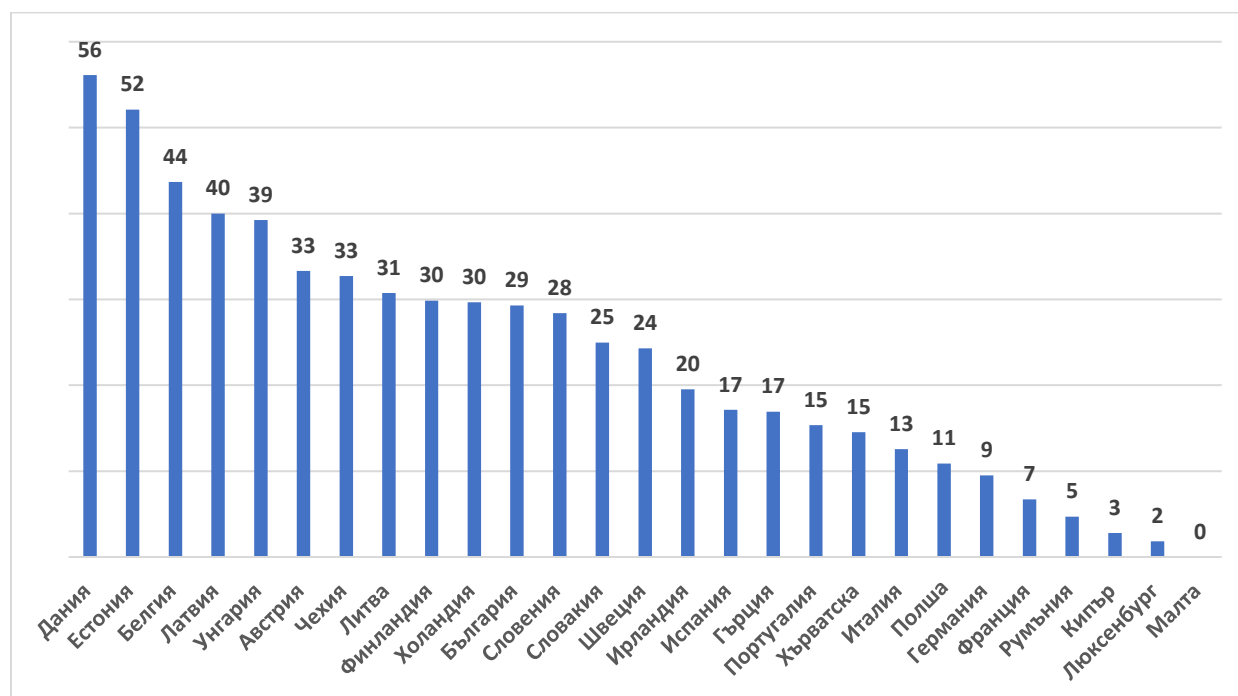
По-старите държави-членки на ЕС, а именно Испания (n=8105; 11%), Германия (n=7903; 10,9%) и Италия (n=7477; 10,3%), представляват най-големия брой текущи и завършени клинични изпитвания във всички държави-членки на ЕС (n=72215). Това се дължи на факта, че по-голямата част от иновативните индустрии и традициите в клиничните изследвания все още се намират в тези страни. От 1 януари 2012г. до 30 септември 2022г. във всички държави-членки на ЕС са проведени общо 72 215 текущи и завършени клинични изпитвания.

От 2007г. до 2011г. Dombernowsky et al. съобщават за значително намаление (-3,9%) в броя на приложенията за клинични изпитвания (СТА) в няколко западни държави от ЕС. (104)

Hartman наблюдава спад в няколко страни, като Холандия, Германия, Франция и Обединеното кралство (съответно 1,9%, 2,3%, 3,0% и 5,3% средногодишно). Тази тенденция може да се дължи на различни променливи,

включително СТД на ЕС, местни и национални политически решения и потенциална глобална промяна в дейността на клиничните изпитвания. (105)

От 2014 г. броят на СТА в старите държави-членки на ЕС се е увеличил значително с 10%, но това може да се обвърже с глобалното нарастване на клиничните изпитвания в света и търсенето на нови терапии за нови нерешени здравни проблеми. (104) Независимо от нарастването на КИ в Източна Европа, някои автори отчитат тенденции за насищане и спад през второто десетилетие на 21 век, тъй като това очевидно се дължи на доста бюрократичните подходи в ЕС след въвеждането на Директива 2000/20/ЕС. (106; 107) Като се има предвид броят на завършените и текущите клинични изпитвания на 100 000 жители (въз основа на данни на EUROSTAT) във всяка държава-членка на ЕС дава интересни констатации.



Фигура 25. Завършени и текущи клинични проучвания (фази I, II и III) на 100 000 жители във всички държави-членки на ЕС. (5)

По-голямата част от ЕС-ЕИО, включително Унгария, Чехия, Литва и България, попадат между $n=29$ и $n=33$ изпитвания на 100 000 жители. Тези страни се нареждат сред първите единадесет в ЕС с най-голям брой клинични изпитвания, проведени през анализирания приблизително 11-годишен период България е на единадесето място с ($n=29$) изпитвания на 100 000 жители, пред нации с много по-голямо население като Испания ($n=17$), Германия ($n=9$), Франция ($n=7$) и Полша ($n=11$). Според получените резултати Дания е на първо място ($n=56$) за изпитвания на 100 000 жители, следвана от Белгия ($n=44$), Австрия ($n=33$), Финландия ($n=30$) и Холандия ($n=30$).

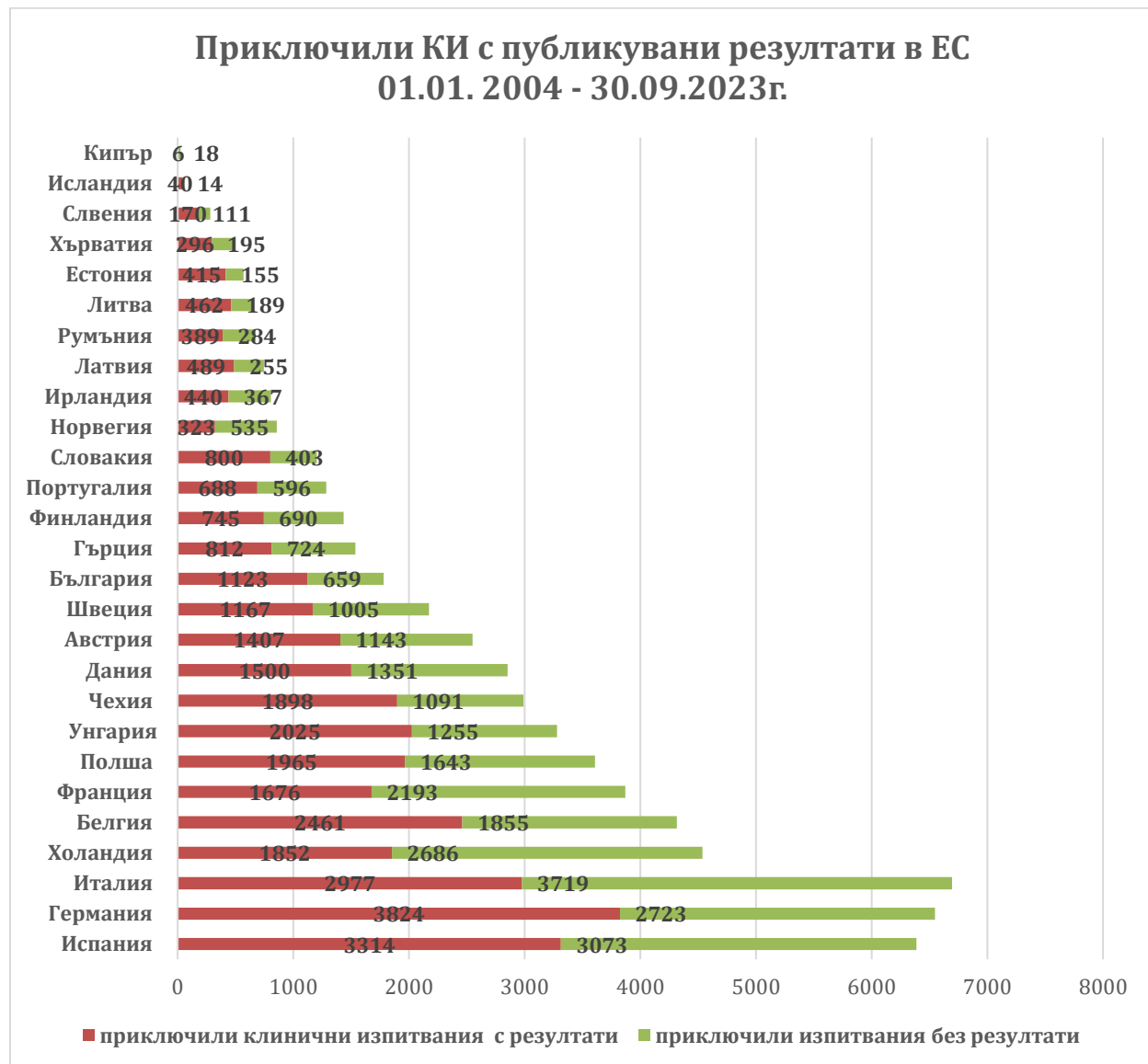
Независимо от по-голямото увеличение на ЕС-ЕИО през последното десетилетие, има положителна тенденция в пейзажа на клиничните изследвания в Западна Европа, където 74% ($n=53185$) от всички завършени и текущи клинични изпитвания в ЕС са били предприети в стария ЕС МС през целия изследван период.

10.5 Прозрачност на данни при клиничните проучвания в ЕС

За да се провери каква е общата картина на данните, които се публикуват в ЕС Регистъра за клинични изпитвания се проследиха проучванията от 01.01.2004-30.9.2023г., като се извадиха приключилите изпитвания и бяха отчетени тези с публикувани резултати. (**Фигура 26; Фигура 27**)

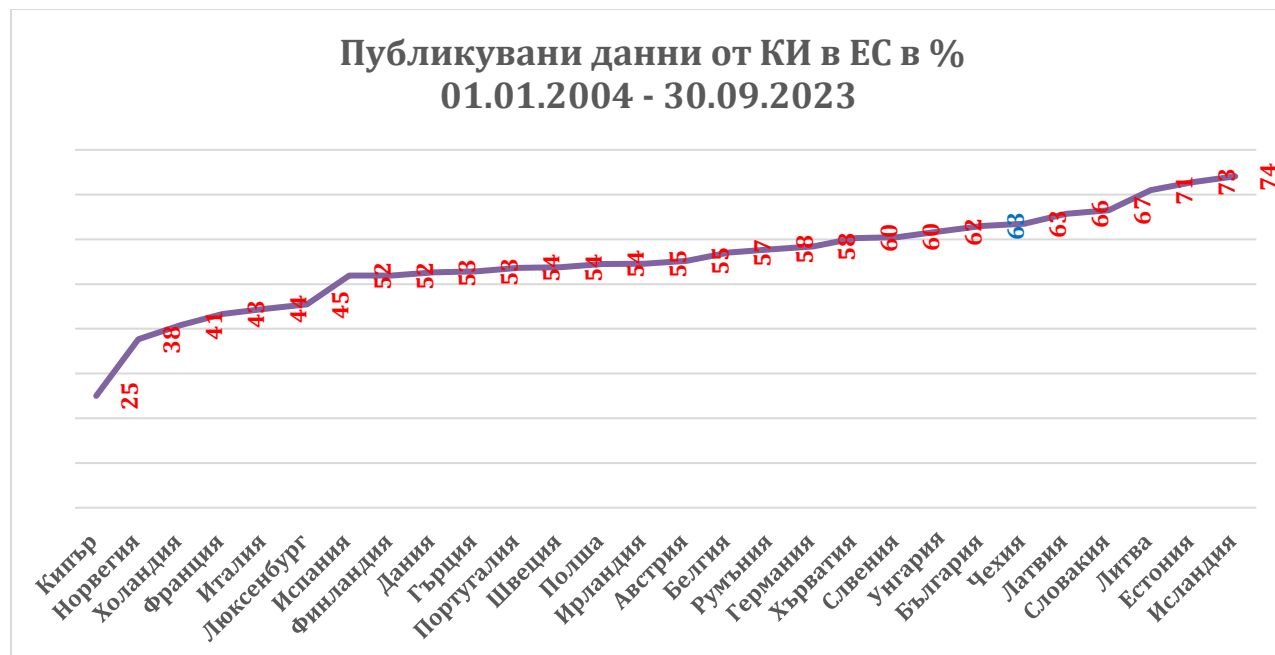
Най-висок резултат показва Исландия 74%, като най-нисък е резултатът е в Кипър и Норвегия 25-36%. България е сред първите 10 страни със 63%, като страните от ЕС са с много по-добри резултати от старите страни членки. От резултатите е видно, че Испания и Франция, които водят в клиничните изпитвания, отчетността е под 50%. Това може да се обоснове, че в страните от Източна Европа, КИ са предимно на спонсори от фармацевтичния бранш,

докато в старите страни членки има и много академични клинични проучвания и по редица данни там отчетността е била най-слаба и очевидно това рефлектира върху тези страни. Средната отчетност в ЕС е 53%. Редица репорти посочват, че основно университетските КИ са тези, които не обявяват резултати. (108)



Фигура 26 Приключили клинични проучвания в ЕС с публикувани резултати (Фази I - III) държави-членки на ЕС. (01.01.2004-21.9.2023г.)

При тях беше проследено, какъв е процентът на отчетността и колко изпитвания са с и без резултат. (Фигура 26; Фигура 27)



Фигура 27 Приключили клинични изпитвания в ЕС с публикувани резултати (Фази I - III) държави-членки на ЕС. (01.01.2004-30.9.2023г.)

10.6 Предимства и предизвикателства при провеждането на клинични изпитвания в ЕС-ЕИО

Регулаторната среда на ЕС за провеждане на клинични изпитвания за защита на участниците в изследването, без да се засяга разработването на лекарства, постепенно се развива с всички настоящи стандарти на ЕС и по света ICH в тази област. Очаква се въвеждането на новия Регламент (ЕО) 536/2014 на ЕС с централизирано единично подаване и одобрение да създаде по-добра среда за клинични изпитвания в ЕС, да подобри възможностите и да увеличи интереса към провеждането на клинични изпитвания в ЕС.

Индикациите са, че най-много са регистрираните изследвания в онкологията, травматологията, кардиологията, алергологията и неврологията. Въпреки това, в рамките на всички терапевтични категории, онкологичните показания преобладават в ИЕС-ЕС и представляват значителна част от всички текущи изпитвания в тези страни. (109)

Въз основа на проучването изследователите проведоха изследвания в изброените пет държави в различни фази с разпространение на фаза III до 73,6%. Предполага се, че голямата популация от пациенти в петте проучвани държави в ИЕС-ЕС е една от причините за провеждането на такива изпитвания в тези страни.

Индикациите за редки заболявания също са възможност за провеждане на клинични изпитвания в този регион, което предоставя идеални възможности на спонсорите за лесно набиране на пациенти.

Педиатричните изпитвания имат дял до 18,8% от всички завършени и текущи проучвания в петте изследвани страни от ЕС-ЕИО, което показва, че има достатъчно опит с тази деликатна група пациенти в тези страни. Следователно ЕС-ЕИО очевидно е регион, в който включването на пациент с рядко заболяване или провеждането на педиатрични изпитвания може да осигури допълнителна полза за спонсора. България трябва да се счита за желано място за изпитвания в тази ключова област, тъй като все още има голям брой незадоволени медицински нужди и пациентите имат ограничен достъп до много нови терапии.

Провеждането на клинични изпитвания в източноевропейските страни също предлага на водещите изследователи възможността да установят връзки със световната медицинска общност и да публикуват своите открития. Освен

това насърчава обмена на научни знания относно стандартите за здравеопазване в ЕИО.

Високата производителност на централите в тези страни е придружена от съответствие с нормативните изисквания и стандарти за качество на данните, сравними с тези в западните региони на ЕС. Опитните професионалисти в този регион на ЕС имат голям научен интерес и са много мотивирани да провеждат клинични изпитвания. Тези специалисти работят в големи екипи, за да публикуват нови данни за медицински нужди, които не са удовлетворени и за които няма достатъчно информация. Клиничните изпитвания биха могли да се използват и като основа за по-нататъшно научно развитие на академично ниво. (110)

В ИЕС-ЕС има много здравни институции, като университетски болници и клиники за обучение и медицински колежи за следдипломна квалификация. В страните от Източноевропейския съюз учебните болници и университетските клиники наемат много практикуващи лекари в сравнение с техните западни колеги. По данни на ЕВРОСТАТ България има 427 (на 100 000 жители) пряко практикуващи лекари, докато Германия има 458, Испания 447, а Унгария има 314. (99)

Всяка регулаторна лекарствена агенция в ЕС може да инспектира всички клинични изпитвания, които се провеждат в страната. За регулаторната агенция целта на проверката е да събере доказателства, да оцени качеството на определена дейност и да определи дали тя отговаря или не на съществуващите регулаторни изисквания. Централна и Източна Европа (ЦИЕ) е един от регионите с най-нисък процент инспекции, изискващи официални или доброволни действия, а сайтовете в ЦИЕ са придружени от нормативно

съответствие и стандарти за качество на данните, които не са по-ниски от тези в западните региони. Процентът на инспекциите, след които не са посочени последващи действия, е 36,9% за Западна Европа, 55,7% за ЦИЕ и 44,3% за обекти в Съединените щати. (109; 111; 112)

Въз основа на проучването и няколко анализа за ИЕС-ЕС, ползата и причината да се провеждат клинични изпитвания в този регион на ЕС могат да бъдат изброени, както следва:

Надеждност и предвидимост на регулаторните срокове, базирани на изискванията на ЕК; (85; 110)

- Голяма популация пациенти;
- Различен достъп до иновативни лекарства;
- Голям брой медицински персонал на глава от населението;
- Опитен медицински персонал с желание за провеждане на клинични изпитвания;
- Опитен CRO персонал;
- Висок потенциал за набиране на персонал (доказан от многобройни опити в проучването);
- Разпределение по всички клинични фази с преобладаване на фаза III;
- Конкурентна цена на пациент;
- Нисък процент на отпаднали пациенти ;
- Инспекции на клинични изпитвания с не по-ниски резултати от западните страни;
- Опит в педиатрични клинични изпитвания.

Има много възможности за фармацевтичните компании да предприемат клинични изпитвания с различни демографски характеристики на пациенти и показания за редки заболявания в различни фази. За такива фармацевтични компании има многобройни предимства и ползи, включително опитен персонал на обекта, държава-членка на ЕС с хармонизирани разпоредби на ЕС за провеждане на висококачествени клинични изпитвания и, не на последно място, рентабилна цена.

Научните публикации относно предимствата на клиничните изпитвания в ЕИО са ограничени и бъдещите спонсори на клинични изпитвания могат да се възползват от данните, събрани в това проучване.

Значителното градско население осигурява по-бързо записване и по-лесно проследяване на пациентите. Тези популации често разглеждат клиничните изпитвания като надеждни възможности за здравеопазване за достъп до иновативни допълнителни терапии и внимателно наблюдение в специализирани здравни заведения, което води до високи нива на задържане на пациенти. Освен това качествените данни са сравними с всяка друга държава от ЕС и са на добра стойност. Следователно страните от Източна Европа в ЕС са практически и лесно решение за провеждане на глобални и европейски клинични изпитвания.

Настоящото проучване също показва, че има голям брой проучвания, което очевидно е свързано с големия брой на подходящи и добре оборудвани обекти за извършване на клинични изпитвания в България. Те са включени в Регистъра за клинични изпитвания в България, публикуван на сайта на ИАЛ

Квалифицирани изследователи с желание да участват в клинични изпитвания по различни причини, т.е. репутация, професионално израстване

и финансови стимули. Тази част от проучването показва, че ползите от провеждането на клинични изпитвания в страните от ЕС-ЕИО и особено в Р. България са очевидни, с предимствата, представени и обсъдени на база на проучването.

Анализ за COVID-19 за клинични изпитвания в страни от ЕС

Европейският Съюз поддържа база данни с клинични изпитвания, които се провеждат на територията на страните членки, включваща информация и за COVID-19 изпитвания. (5)

България е на осемдесет и седмо място в света по брой на заразените на един милион жители (над 187 хиляди) и на второ място в света (след Перу) по брой на смъртни случаи на един милион жители (над пет хиляди) (данни от юни 2022 г). (113) Към май 2023г. тя е на 59 място със значителния общ брой заразени пациенти. Към октомври 2023 общо случая (1,321117) и активни случая (5154), които са основа за провеждане на значителен брой проучвания за COVID 19 у нас за последните три години (113)

10.6.1 Обща информация за COVID-19

COVID-19 е заболяване, причинено от SARS-CoV-2, което се появи в края на 2019 г. и се разпространи много бързо по целия свят. През първите две години на пандемията от COVID-19 са докладвани повече от 450 милиона случая по света, повече от 100 милиона само в ЕС. SARS-CoV-2 се разпространява главно, чрез дихателни капчици, включително аерозоли, от заразен човек, който киха, кашля, говори, пее или диша в непосредствена близост до други хора. Капките могат да се вдишват или да се отлагат в носа и устата или в очите. (114)

10.6.2 Ролята на ЕМА за безопасността на ваксините срещу COVID-19

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) публикува актуализации за безопасността на ваксините срещу COVID-19, разрешени в ЕС. ЕМА пускаше месечна актуализация за всяка разрешена ваксина срещу COVID-19. Актуализациите за безопасност обобщаваха данните, които са станали достъпни след разрешаването на ваксината. Те също така показваха, дали н информацията за безопасността изискваше допълнително клинично проучване. По време на пандемията от COVID-19, ЕМА се стремеше да ускори разработването на ефективни лекарства и ваксини срещу COVID-19. (115)

По време на извънредната ситуация в областта на общественото здраве, ЕМА гарантираше, че оценката и мониторингът на безопасността на лекарствата срещу COVID-19 са приоритетни, така че пациентите в Европа да имат достъп до висококачествени, безопасни и ефективни лекарства. ЕМА работеше в тясно сътрудничество със своите партньори в Европейската регулаторна мрежа за лекарства и Европейската комисия, за да предприеме бързи и координирани регулаторни действия във всички държави-членки на ЕС. ЕМА остана изцяло ангажирана с подкрепата на отговора на ЕС на заплахата от COVID-19 и гарантирането, че нови или адаптирани ваксини и терапевтични средства могат да бъдат предоставени при необходимост. (115) ЕМА подкрепяше общо изявление за приоритизиране на клинични изпитвания за COVID-19, публикувано от Международната коалиция на регулаторните органи (ICMRA) за лекарствата (116).

Лекарствените регулаторни органи от целия свят съвместно разработиха това изявление, за да ускорят глобалното сътрудничество и улеснят разработването и оценката на терапии, диагностики и ваксини срещу COVID-

19. ICMRA публикува документ, относно някои от практиките, прилагани от международните регулаторни органи по време на пандемията от COVID-19, за да се даде възможност за дистанционен надзор на дейностите по Добра клинична практика (GCP) и Добра производствена практика (GMP). Целта на този документ е да осигури прозрачност на заинтересованите страни относно подходите, предприети до момента по време на пандемията. Аналогично ръководство беше публикувани и от ЕМА. (117)

По време на пандемията от COVID-19, Регулаторните органи бяха в глобално сътрудничество, увеличавайки научноизследователската и развойната дейност за потенциални лекарства и ваксини срещу COVID-19 и подкрепяха клиничните изпитвания, които да им предоставят надеждни и изчерпателни резултати, необходими за вземане на регулаторни решения, и доказателства, които могат да се използват по света за всички пациенти, засегнати от болестта.

В своето общо изявление, международните регулаторни органи за лекарствата описваха ключовите характеристики на клиничните изпитвания, които очакваха да генерират окончателни доказателства, необходими за ускореното одобрение на потенциални лечения и ваксини срещу COVID-19. Посочиха се и конкретни действия, които заинтересованите страни, занимаващи се с клинични изпитвания по COVID-19, трябваше да предприемат, за да събират, анализират и докладват данните, необходими за определяне на лекарствени продукти, които биха били безопасни и ефективни в лечението или предотвратяването на COVID-19.

Лекарствените регулаторни органи, също така насърчаваха изследователските екипи на изпитванията, да направят резултатите достъпни, както за участниците в клиничните изпитвания, така и за обществеността, за

да може глобалната научноизследователска общност да се възползва от тази информация , за да се избегнат излишни разходи при неуспешни клинични проучвания и дублирането на аналогични изследователски проекти.

Глобалните регулаторни органи подчертаха ангажираност да си сътрудничат, ускоряват и споделят оценката на всички резултати от клинични изпитвания по COVID-19, които им бъдат представени. Те също се ангажираха да осигурят ясни и прозрачни анализи на съотношението полза-риск, с цел подкрепа за одобрението на ефективни и безопасни лекарства, биологични продукти и ваксини срещу COVID-19. Разработването на общо изявление, относно клиничните изпитвания, след поредица от срещи и дискусии между членовете на ICMRA, относно критериите за приоритизиране на планираните изпитвания, е с цел да осигури бърза оценка и одобрение на терапии и ваксини срещу COVID-19. Прогресът бе наблюдаван и обсъждан с всички членове на ICMRA, като беше докладван непрекъснато и това се осъществяваше и продължава да се осъществява на сайта на ЕМА. (118; 119)

Клиничните изпитвания са подложени на строги регулации и процедури, които имат за цел да гарантират безопасността на участниците в тях. В основата на препоръките на ЕМА бе да се намали рискът от излагане на вирусна инфекция на участниците в клиничните изпитвания (пациенти, изследователи и монитори), като в същото време трябваше да се гарантира качеството на данните от проучването.

С изключение на най-необходимите пациентски и мониторинг визити, всички останали посещения се преобразуваха в телефонни или видео визити. Временно се наложи даже спиране на някои проучвания и включване на нови центрове и забавяне на набирането на нови пациенти. В краен случай, се налагаше изцяло затваряне на центрове, като се прехвърляха пациенти от един

център в друг, за да са спазени изискванията за пациентска безопасност и непрекъснатост на терапията. (118)

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) се съобрази с препоръките на ЕМА, като възприе още по-консервативен подход, препоръчвайки на спонсорите изобщо да не стартират нови клинични изпитвания, които са одобрени, както и да преустанови набирането на нови пациенти от вече стартирали изпитвания.

Наред с насърчаването на дистанционното проследяване на пациентите, където това е възможно, както и на мониторирането от разстояние, ИАЛ се ангажира да разглежда с приоритет всякакви протоколни изменения, целящи запазване на безопасността на пациентите и непрекъснатостта на лечението им по време на пандемията.

Клиничните изпитвания се провеждаха в съответствие с регулаторни регламенти и етични стандарти и ръководства, които ги ръководят, и защитават правата и безопасността на участниците. Тези регламенти варират, в зависимост от страната и региона, но обикновено включват протоколи за безопасност, процедури за одобрение на изпитванията от регулаторните органи, както и утвърдени етични комисии, които следят за спазването на правилата и принципите на Добра клинична практика. (118)

Преди да започнат клинични изпитвания, те трябва да преминат през процес на стриктно одобрение от регулаторните органи и етичните комисии. Това включва представяне на подробна информация за протокола на изпитването, целите, методите, очакваните резултати и потенциалните рискове, информирани съгласия, брошура на изследователя и др.

Регулаторите и етичните комисии извършват преглед и оценка на тази информация, за да се уверят, че клиничното изпитване отговаря на

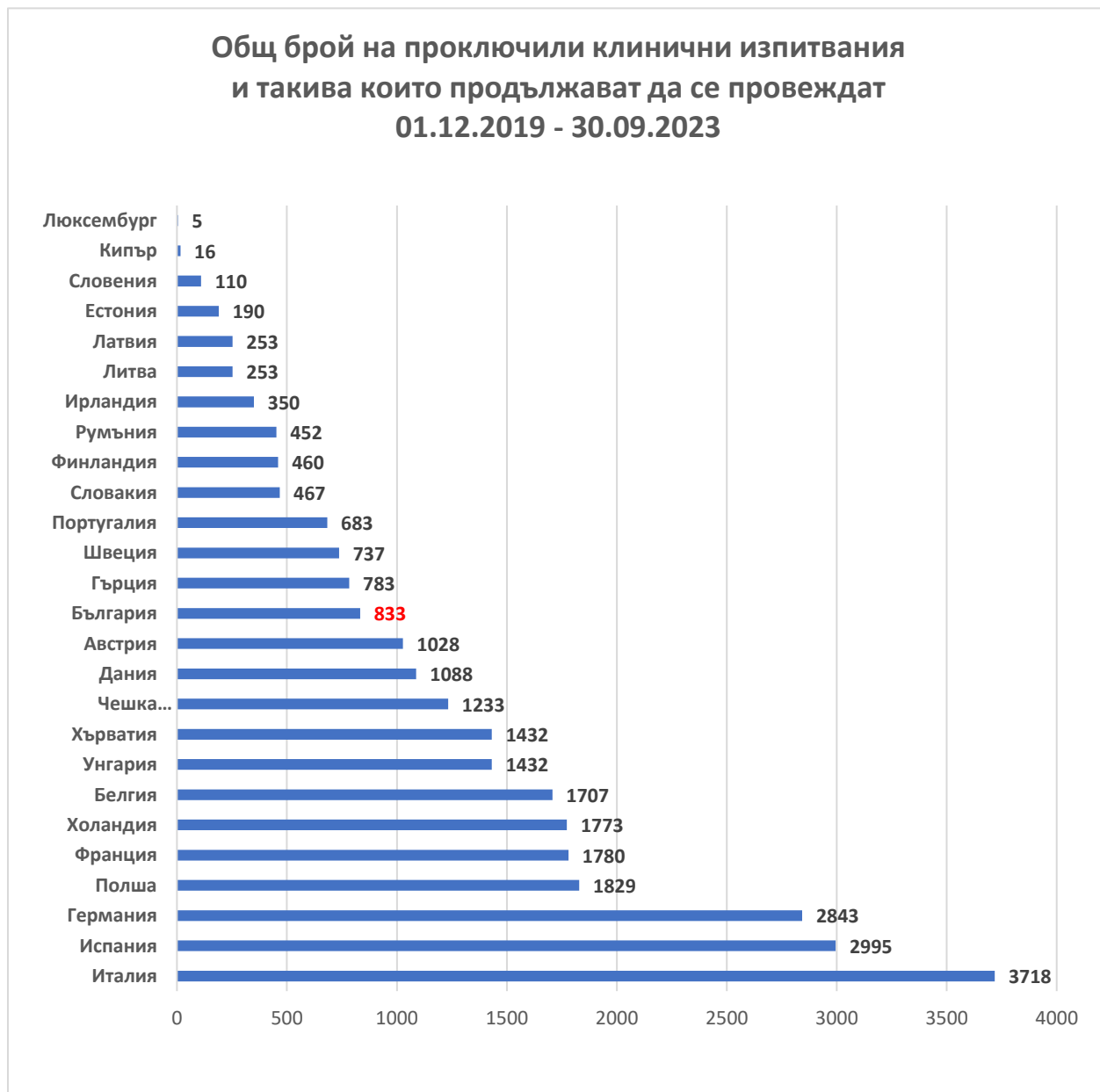
необходимите стандарти за безопасност и етични изисквания. Всички тези елементи бяха застъпени и при COVID-19. (118; 119)

През целия процес на клиничните изпитвания, се извършва непрекъснат мониторинг и докладване на данните. Квалифицирани монитори следят изпълнението на протокола, наблюдават безопасността на участниците и проверяват документацията. Ако се открият нежелани събития или нарушения, те се докладват и изискват незабавни мерки за безопасност.

10.6.3 Анализ на клинични изпитвания по време на COVID 19

Във връзка с всички тези насърчителни мерки, се извърши анализ на приключилите и в ход клинични проучвания, за да можем убедително да потвърдим, дали заложените инициативи на Международната коалиция на регулаторните органи за лекарствата (ICMRA) и респективно ЕМА са дали резултат.

За тази цел, проследихме общия брой на клиничните изпитвания във всички страни на ЕС през периода 01.12.2019-30.09.2023, е (n= 28 450), като Р. България е на 13 място от всички страни от ЕС по общ брой проучвания за посочения период, което отново потвърждава добрата регулаторна среда, опитни екипи и очевидно успешно набиране на пациенти. Водещи държави, като най-голям дял от всички КИ в ЕС за посочения период са Италия (n=3718), Испания (n=2995), Германия (n=3410). Полша (n=1829) дори е пред Франция (n=1773), като несъмнено може да се отчете и високия брой население, освен всички други дадености относно клиничните изпитвания, които са налични в тези страни, за успешно провеждане на подобни проекти и по-бързо набиране на пациенти.(Фигура 28)



Фигура 28 Общ брой клинични изпитвания (приключили и такива, които продължават да се провеждат) за периода 01.12.2019 - 17.03.2023г. в страните от ЕС.

От общия брой клинични изпитвания които са приключили и тези, които все още продължават за периода 01.12.2019 - 30.09.2023 (Фази I-III) за COVID-19 е (n=260), като Водещи държави в областта на COVID-19 клинични

изпитвания са Испания (n=29), Германия (n=36), Франция (n=17), Италия (n=28), докато за държавите Хърватия, Словения, Естония, Кипър, Люксембург и Малта няма данни, че са провеждали подобни изпитвания за COVID-19. Реално от всички проучвания за периода n= 28450, а годишно се провеждат 9483 КИ в ЕС.

COVID 19 са едва 1% , което като общ брой n=260 не малък брой, но на фона на всички проучвания за периода от три години. Това показва, че спонсорите са добавили още една нова индикация. **(Фигура 29)**

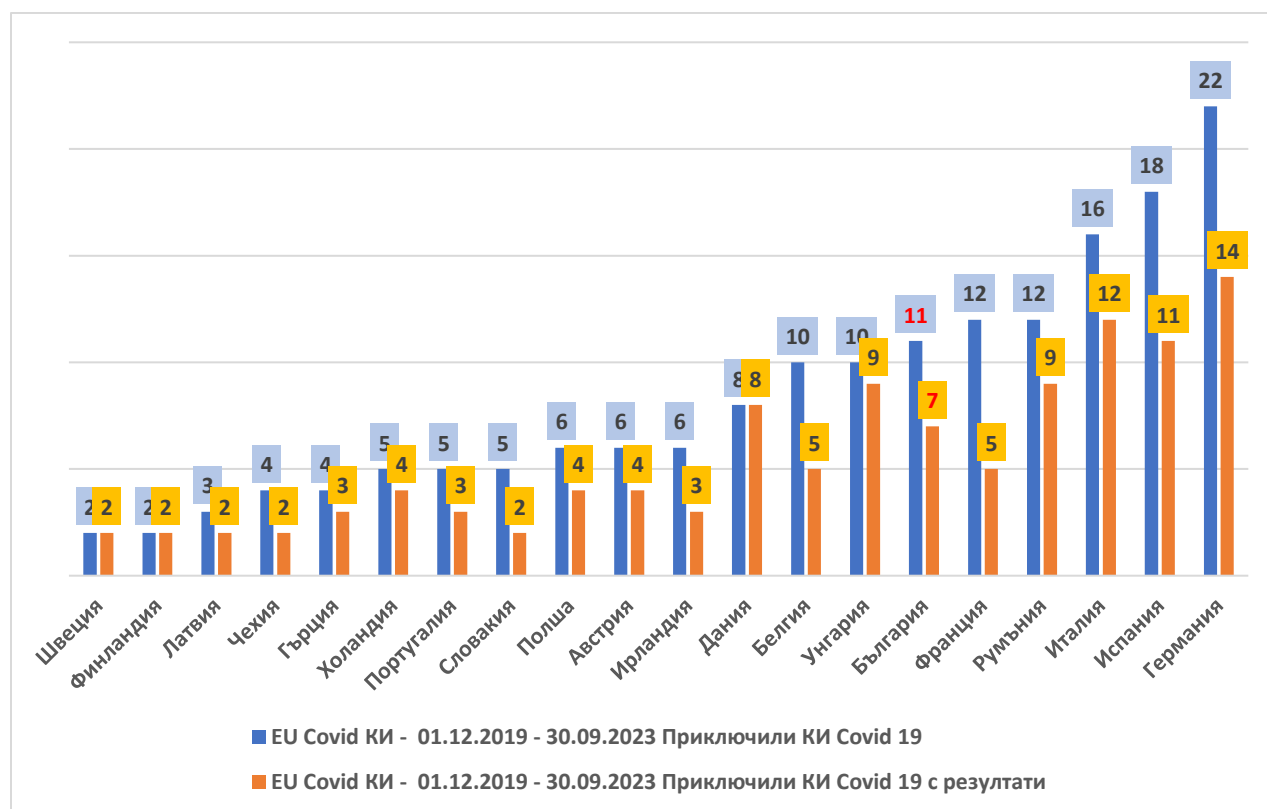
Провеждането в Р. България на подобни клинични изпитвания е доказателство, че има обучени екипи, които работят по всички съвременни стандарти на ДКП, както и се отчита и с висока заболяемост при COVID-19 за изследвания период.

COVID-19 все още представлява сериозна заплаха за общественото здраве и икономиката. Клиничните изпитвания са необходими, за да се изследват и оценят потенциални терапии, диагностики и ваксини, които да помогнат в предотвратяването, лечението и контрола на заболяването. Те предоставят научно-обоснована информация, която помага на регулаторните органи да вземат информирани решения, относно одобрението и регулацията на новите продукти.

Тези данни са изключително позитивни, тъй като Р. България се нарежда на седмо място по COVID-19 клинични проучвания в ЕС или сред първите 10 държави за изследвания период и сред първата половина от страните от ЕС по общ брой проведени проучвания.

Водещи отново по брой КИ, които са приключили и са отчетени в Германия (n=22), Испания (n=18), Италия (n=16), като в тези страни прозрачността на данните вече достига 100%. Средният процент на публикуване на данните при тези изпитвания в ЕС, макар и за такъв кратък

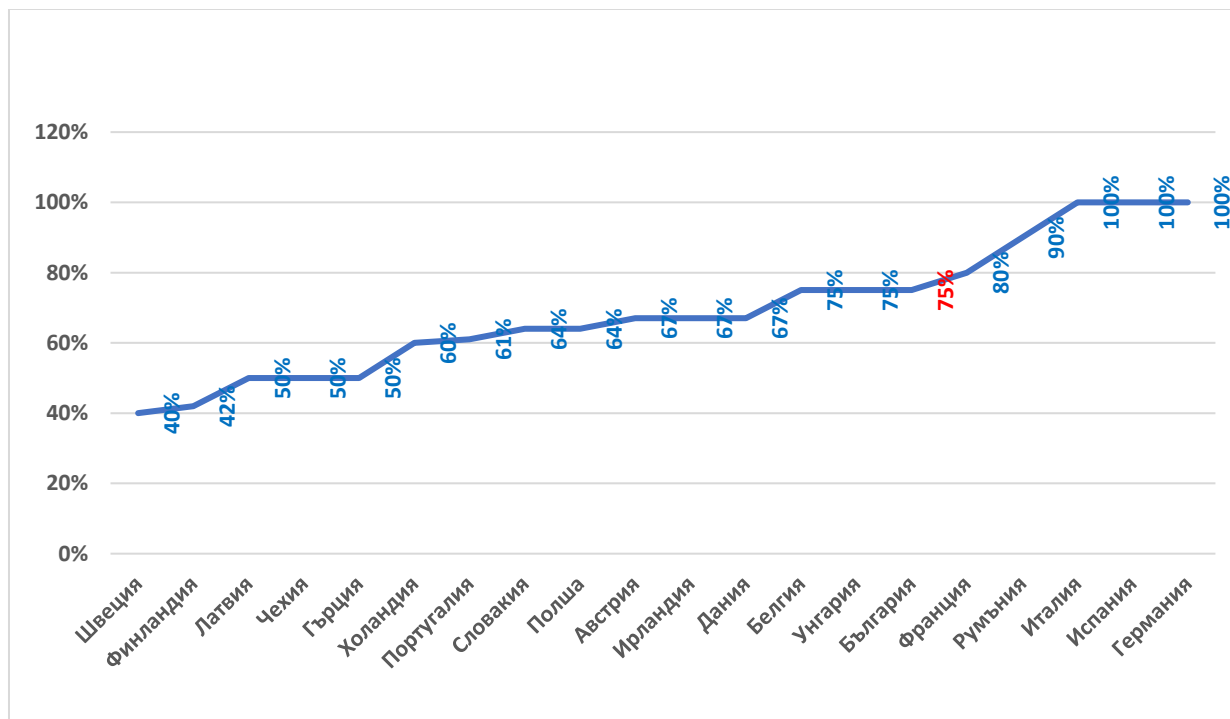
срок е 64% за всички страни от ЕС, като тук все още не можем да отчетем дали периодът от една година вече е изтекъл за тези, които се приключили, но въпреки това този процент е доста висок, предвид краткото време. (Фигура 29)



Фигура 29 Брой приключили KI при COVID 19 с публикувани резултати от 01.12.2019 - 30.09.2023г. (Фази I-III)

Клиничните изпитвания имат голямо влияние в борбата с COVID-19. Те дадоха възможност за навременна оценка на ефективността и безопасността на нови лекарства, ваксини и диагностични методи, които данни, към началния момент на пандемията, бяха оскъдни, несигурни и неубедителни, което от своя страна доведе до много разногласия и между отделните регулаторни агенции, относно ефективността и безопасността на ваксините, а

оттам и до допълнителна несигурност, сред медицинските среди и населението. За тази цел, следваше да се черпят данни за ефикасността и безопасността само от публикациите на регулаторните органи, тъй като те имаха достъп до данните от клиничните проучвания, които в ЕС средно са вече над 64%.**(Фигура 30)**



Фигура 30 Брой приключили КИ пи COVID 19 с публикувани резултати в процентно отношение (Фази I-III)

Резултатите от такива изпитвания с лекарствени вещества или такива вече пуснати на пазара имат потенциал да променят и подобрят медицинската практика, като предоставят на здравния персонал и на обществото цялостна информация за най-ефективните и безопасни подходи за превенция, лечение и контрол на COVID-19. Не се следваше да се разчита на медицински съобщения и митове сред медицинските среди, които битоваха и у нас, които не се базират на научни доказателства.

11 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изпълнението на клинични изпитвания изисква огромни вложения от ресурси, финанси, тренирани екипи, които работят в една непрекъснато променяща се среда.

Те включват участието на пациенти, научни екипи, клиники и здравни организации, които трябва да осигурят необходимите ресурси, персонал и инфраструктура за провеждането на изпитванията.

Подробното представяне на регулаторната рамка за клинични изпитвания и лекарствена безопасност на страни от ЕС, както и тяхното сравнение по ключови параметри като брой клинични изпитвания и различни параметри водят до открояването на ключови моменти, които бихме могли да класифицираме като изводи:

Установява се взаимовръзка между регулаторните органи и етичните комисии в страните от ЕС, включени в CTIS относно облекчаване на тежестта, сроковете в процеса по одобрение на КИ, което ще повлияе броя на изпитванията в ЕС и респективно в страната и оттук достъп до нови лекарства;

Тежестта на законодателната рамка на здравната система влияе върху броя на клиничните изпитвания, но и върху привлекателността на отделната страна пред големите фармацевтични компании.

И петте страни, България, Полша, Унгария, Румъния и Словения имат добре организиран процес по лекарствена безопасност и отчитане на нежелани

лекарствени реакции. Следват стриктно процедурите и регламентите по фармакологична бдителност, имат стриктна регулаторна рамка, с която да следят отчитането и описването на лекарствените реакции както по време на клинично изпитване така и за продукти от свободния пазар.

Детайлната информация за сектора на клинични изпитвания и фармакологичната бдителност в страните от ЕС, част от ЕС - България, Полша, Унгария, Словения и Румъния е от изключително значение за безопасността на пациентите и петте страни следват правила и отчитат ежегодно своите РМП.

През последното десетилетие страните от Източна Европа в ЕС бележат ръст в провеждането на клинични изпитвания с 26%. Те успяват да привлекат фармацевтичния бранш. И петте страни от ЦИЕ показват изключителни резултати в сектора на клиничните изпитвания.

Страните от Централна и Източна Европа в ЕС (ЦИЕ – ЕС) успяват да докажат своите силни страни и да утвърдят мястото си сред останалите държави-членки.

Утвърждава се резултат, че дългогодишното членство на Р. България в Европейския съюз е вече надежден фактор за одобряване на клиничните изпитвания в страната и тя е в първата половина от страните от ЕС/ЕИП.

Клиничните изпитвания за COVID-19 допринесоха значими резултати и постижения в една напрегната, епидемиологична обстановка, която имаше

много неясноти относно развитието на болестта, терапии и имуниции и Р. България е сред първите 10 държави по провеждане на КИ COVID19.

Клиничните изпитвания за COVID-19 са от съществено значение за справянето с тази глобална пандемия, защото те са единствения източник, базиран на научни доказателства. Те осигуряват научна база за ефективността и безопасността на новите лекарствени продукти, които са от съществено значение и тази информация, а не медийна следва да се съблюдава от здравните специалисти.

Облекчените процедури, заедно с високо квалифицирания медицински персонал и очевидно наличието на достатъчно пациентски групи, мотивират и повишават интереса на фармацевтичните фирми да инвестират в района и да го предпочитат пред редица други западноевропейски страни.

Гаранцията за успех е и членството в Европейския съюз, като районът на страните от Източна Европа с ЕС са с далеч по-добри позиции в здравния сектор пред останалите не-членки.

Предимствата на района са повече отколкото предизвикателствата, това и причина за големия брой проведени клинични изпитвания в последните години в изследваните страни Източна Европа, заедно с анализирания допълнителни параметри.

В заключение, не трябва да се пренебрегва фактът, че XXI век е векът на технологиите, изкуствен интелект, децентрализирани клинични изпитвания, като нов подход и че научните изследвания трябва да се разглеждат като

решение на проблемите и предизвикателствата, пред които е изправено обществото, а не като препятствие и още по-малко – като източник на нови неравенства.

12 ИЗВОДИ

Ползите от прозрачността на данните при клиничните изпитвания

Необходимостта от засилено споделяне на данни ще подобри сътрудничеството на бранша и публичния достъп до информация относно клиничните изпитвания. Откриването на нови тенденции, прозрения и хипотези имат потенциал да подкрепят бъдещи изследвания и по-бързи разрешения на лекарства, което е в интерес на пациентите, клиницистите, изследователите и индустрията като цяло.

1. От 01.02 2022г. и СИЕ-ЕС имат уеднаквена регулаторна рамка за стартиране на КИ, за лекарствена безопасност и за тяхното отчитане. Големия брой документи, необходими за одобрение от регулаторните органи в различните СИЕ-ЕС е преодолян с новата система CTIS на ЕС. Това ще бъде още едно сериозно предимство за тези държави от ЕС.
2. При сравняване на двата регистъра за КИ в САЩ и ЕС относно КИ с публикувани резултати, данните убедително са в полза на ЕС.
3. Анализът, извършен в това проучване, показва, че броят на завършените и текущите изпитвания не зависи само от размера на населението на страната, но са включени много други фактори. Чрез всички изследвани параметри в това проучване на пет източни страни от ЕС, включително България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия е анализирано предимствата да провеждат проучвания в тази част на ЕС.

4. Резултатите показват, че Р. България активно участва в клиничните изпитвания в ЕС, класирайки се първата половина сред всички държави-членки на ЕС/ЕИС, като се вземе предвид общия брой на КИ за периода на изследването.
5. Въз основа на населението на страната (100 000 жители) Р. България (n=29) има сходни резултати с Холандия (n=30) и Словакия (n=28) и е пред много големи западни страни от ЕС като Испания (n=17), Германия (n=9) Франция (n=7). Това показва, че процедурата при КИ Р. България се е подобрила значително поради много положителни аспекти.
6. Проучването показва, че от всички КИ, включени в анализа общо, разпространението на проучванията фаза III в петте изследвани държави е от 62,1% до 73,6%, като водеща в тези страни е Полша, очевидно поради сериозна популация от пациенти при редица заболявания, където и редица терапевтичните подходи са оскъдни и все още нерешени.
7. В изследваните пет страни ИЕС - ЕС по индикатори, КИ при редките заболявания са от 8,5% до 16,6% и е видно, че са обект на такива изследвания, което е много ключово за откриване на терапии.
8. КИ при педиатричните изпитвания са от 15,3% - 18,8% сред петте изследвани страни (България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия),

което прави страните от Източна Европа в ЕС изключително надеждни за провеждането на подобни научни изследвания, предвид, че при разрешаването за употреба се изисква доказване на педиатрична употреба, освен ако ПРУ не отклони и остави този тип КИ за по-късен етап.

9. Текущите и завършени клинични изпитвания (n=19030), проведени във всичките десет СИЕ - ЕС (от 1 януари 2012г. до 30 септември 2022г.), показаха забележително увеличение през последното десетилетие, което представлява голяма част (26,3%) от всички текущи и завършени изпитвания в ЕС (n=72215), което показва почти двукратно нарастване за последните 10 години.
10. След направения подробен анализ върху сектора за КИ и фармакологична бдителност в (България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия) се очертават позитивни аспекти, като
11. Някои от държавите в ЕС-ЕИО, като Унгария и Полша имат превес в броя на клиничните изпитвания, но при други показатели, като на 100000 души България се нарежда на второ място след петте проучвани държави
12. Най-висок резултат относно КИ с публикувани данни от въвеждането на регистъра от 2004г. показва Исландия 74%, като най-нисък е резултатът в Кипър и Норвегия 25-36%. България е сред първите 10 страни със 63% на публикувани резултати, като страните от ИЕ - ЕС са с много по-добри резултати от старите страни членки.

13. В целия ЕС за изследвания период COVID 19 от общо приключили $n=260$ КИ за близо три годишен период от 01.12.2019 до 30.09.2023г. ($n=111$) 64% са вече с публикувани резултати, което е много позитивен аспект за научното развитие на бъдещи терапии.

14. Основните фактори, които подобряват цялата система за КИ в страните от ИЕ-ЕС включват подобрената регулаторна среда на ЕС, добре обучен медицински персонал, бързо набиране на персонал, по-ниски такси и получаване на висококачествени данни от спонсорите. Всички тези резултати доказват, че в СИЕ-ЕС има добра среда за привличане на спонсори на клинични изпитвания и провеждане на такива, а и самите резултати доказват двукратно нарастване за последните 10 години, като повече от $\frac{1}{4}$ от проучванията се извършват в страните от ИЕ-ЕС.

Направените изводи установяват положителни и отрицателни закономерности между здравната система и сравнените параметри на петте държави от ЕС . Установява се уникална взаимовръзка между фактори, които преди не са били анализирани от такова направление в научната литература на Р. България.

13 ПРЕПОРЪКИ

Анализът може да бъде използван като основа за бъдещи разработки и установяване на нови взаимовръзки между отделните фактори, характеризиращи сектора на клинични изпитвания и лекарствена безопасност.

Към Министерство на здравеопазването:

Препоръчва се по-детайлно проучване на характеристиките на отделните европейски страни и тяхното влияние върху клиничните изпитвания особено след навлизането на новата система CTIS, да се проследят редица параметри дали създават улеснена регулаторна среда и за заявителите и за регулаторите и етичната комисия.

Към Европейска агенция за лекарства (ЕМА) и Изпълнителна агенция за лекарства (ИАЛ):

В следствие на въвеждане на система CTIS, компетентните органи, свързани с лекарства в ЕС (ЕМА и в отделните страни от ЕС) следва да проследяват дали страните от ЕС спазват срокове за стартиране на КИ и публикуват данните им след приключване и дали новата система действително облекчава регулаторната рамка за КИ спрямо Директива 2001/20/ЕС, като основа за бързо навлизане на нови лекарства.

Към неправителствени организации от здравния сектор:

Позитивните и негативните тенденции в страната и в ЕС относно КИ след въвеждането на CTIS следва да бъдат обект на допълнителни проучвания в тази област. Препоръчва се разглеждане на тази взаимовръзка в бъдещи анализи върху темата от различни заинтересовани научни среди

14 ПРИНОСИ

14.1 Научно теоретични приноси

1. За първи път се прави цялостен анализ на регулаторната рамка на клиничните изпитвания в Р. България от тяхното въвеждане за периода 1995 - 2023г., като са посочени, както и редица административни тежести в областта на интервенционните изпитвания преди въвеждането на системата CTIS в ЕС.

2. Изведени са редица закономерности, които довеждат до глобалната промяна на европейските изисквания за клинични изпитвания в страните от Източна Европа в ЕС, както и редица позитивни резултати за провеждането на КИ в този регион, като публикуването на тези данни би могло да спомогне за привличане такива проекти в региона от ИЕ- ЕС.

3. 3.Анализирани са предизвикателствата относно прилагането на Регламент (ЕС) 536/2014 и стартиране на системата CTIS.

4. Анализирани са различни периоди в страни от ЕС за прозрачността на данните при КИ, като за пример и фокус се използват публикувани данни при COVID 19.

5. Сравнени са двата Регистъра за КИ в ЕС и САЩ, като резултатите са в полза на Европейския регистър, който може надеждно да служи на всички заинтересовани страни за достъп до обективна информация и данни, които ще спестят много ресурс и средства и ще дадат светлина в бъдещи проучвания.

6. Анализирани са редица предимства за провеждане на КИ изпитвания в страните от Източна Европа от ЕС, които касаят и редица предимства за Р. България и оттук привличане на спонсори и достъп до нови терапии за пациенти.

14.2 Приноси с приложен характер

1. Анализирани са задълбочено промените в европейското лекарствено законодателство от 2000г., включително и предизвикателства с въвеждане на Регламент (ЕС) 536/2014.

2. Направени са редица анализи в областта на клинични изпитвания, което доказват развитието на КИ в страните от Източна Европа в ЕС и нарастването им на 26,3% в ЕС за последните 10 години и надеждността за спонсори за провеждане на бъдещи проучвания в този регион.

3. Очертани са насоките за прозрачност при данните за КИ за заинтересованите страни, които могат да ползват тази информация. Прозрачността на данните от дадено КИ има значение, тъй като е насочена към подобряване разпределението на ресурсите в общественото здраве и ограничаване неуспехите при медицински изследвания, както и избягване на ненужни повторения на подобни научни изследвания при хора и ускорява медицинския прогрес за откриване на нови лечения и успешни терапии.

4. Проследени са КИ при COVID19 и направен анализ на отчетността на изпитвания, което в 66% показва че данните от тези изпитвания са публично налични в ЕС и могат да се ползват от заинтересованите страни, включително и от медицинските специалисти.

5. Този научен труд показва, че всички клинични изпитвания разполагат с иницираща информация и се регистрират в ЕС, както и посочва каква част

е достъпна и публично налична. Прозрачността на тези клинични данни подобрява вземането на решения от заинтересованите страни, здравните специалисти и пациенти.

15 ИСПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code. Consolidated version. Eudralex Volume 1 - [Directive - 2001/83 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of GCP in the conduct of clinical trials. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/20/2009-08-07>. [Online] [Cited: 10 10, 2023.]
3. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Consolidated text. [Regulation - 536/2014 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
4. European Commission. Updated document - Questions & Answers : Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014.. [Updated document - Questions & Answers : Clinical Trials Regulation \(EU\) No 536/2014 - European Commission \(europa.eu\)](#) [Online] 08 10 2023.
5. EU. Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/joiningtrial.html>. [Online] [Cited: 09 18, 2023.]
6. FDA. Code of Federal Regulations. [Code of Federal Regulations \(CFR\) | FDA](#) [Cited: 19. 01, 2024.]
7. FDA. Clinical Trials . <https://classic.clinicaltrials.gov/>. [Online] [Cited: Aug 18, 2023.]
8. EMA. Public information on medicine shortages. [Public information on medicine shortages | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#). [Online] [Cited: 17 09, 2023.]
9. Parliament, European. Report on EU options for improving access to medicines. 2017. Report - A8-0040/2017. [REPORT on EU options for improving access to medicines | A8-0040/2017 | European Parliament \(europa.eu\)](#) [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
10. EMA-clinicaldata.ema.europa.eu. Clinical Data Publication -. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/clinical-data-publication>. [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
11. EMA. Research and development. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development>. [Online] [Cited: Aug 17, 2023.]
12. Clinical Trials in Central & Eastern Europe: 2017, Journal for Clinical Studies 38, V 9, 2. <https://shorturl.at/cstBX>. [Online] [Cited: 09 17, 2023.]
13. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD .Thalidomide. 2004. Lancet. 63, . pp. 1802-11.
14. Nov, Diggle GE. Thalidomide: 40 years on. Int J Clin Pract. 2001; 55, 5; . pp. 627-31.
15. ICH. ICH. E6 Good Clinical Practice. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>. [Online] 2019. [Cited: 08 09, 2023.]

30. HMA/EMA Joint big data steering group. [Heads of Medicines Agencies: HMA/EMA Joint Big Data Steering Group](#) [Online] [Cited: 19. 01. 2024]
31. EMA. Real-world evidence to support EU regulatory decision making. [Use of real-world evidence in regulatory decision making – EMA publishes review of its studies | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) [Online] [Cited: 19. 01.2024]
32. МЗ. Национална здравна стратегия 2020. [Национална здравна стратегия 2020 \(government.bg\)](#) [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
33. МФ. Националната програма за развитие България 2030. <https://www.minfin.bg/bg/1394>. [Online] . [Cited: 10 20, 2023.]
34. KPMG Clinical trials in Bulgaria: KPMG study of the key challenges; Executive Summary, Available from: [Online] [Clinical trials in Bulgaria - KPMG Bulgaria](#) [Cited: 09 2023, 10.]
35. Наредба № 15 Принципите и Изискванията за Добра Производствена Практика на Всички Видове Лекарствени Продукти, на Лекарствените Продукти за Клинично Изпитване и на Активни Вещества. ДВ 38, 22 05.2009 вкл. изм и доп.ДВ49,30.06.2022.
36. Наредба 38 на МЗ. Изискванията към Данните Върху Опаковките и в Листовките на Лекарствените Продукти. ДВ 77, 13.09.2007.
37. ИАЛ към МЗ. Комисията по етика за многоцентрови изпитвания (КЕМИ) 17.07.2019. [Комисията по етика за многоцентрови изпитвания \(КЕМИ\) - Официална страница на Изпълнителната агенция по лекарствата към Министерството на Здравео на Република България \(bda.bg\)](#) [Cited: 09 07, 2023.]
38. European Commission,EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines. [EudraLex - Volume 10 - European Commission \(europa.eu\)](#) [Cited: 09 2023, 08.]
39. EMA. EudraVigilance. [EudraVigilance | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#). [Online] [Cited: 09 10, 2003.]
40. European Commission/EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use. EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use. [EudraLex - Volume 1 - European Commission \(europa.eu\)](#) [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
- 41.Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), EMA/PRAC/567515/2012 Rev.31. [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) [Cited: 09 10, 2023.]
42. Наредба № 2 от 5 февруари 2008 г. за изискванията към събирането, потвърждаването и предоставянето на информация за нежелани лекарствени реакции и към съдържанието и формата на спешните доклади за съобщения за нежелани лекарствени реакции . Издадена от МЗ. Обн. ДВ. бр.24 от 4 Март 2008г. [Lex.bg - Закони, правилници, конституция, кодекси, държавен вестник, правилници по прилагане](#) [Online] [Cited: 09 15, 2023.]
43. Clinical trials in the European Union.EU Clinical Trails. <https://euclinicaltrials.eu/>. [Online] [Cited: 09 2023, 15.]

44. Commission Decision (EU) 2021/1240 of 13 July 2021 on the compliance of the EU portal and the EU database for clinical trials of medicinal products for human use with the requirements referred to in Article 82(2) of Regulation (EU) No 536/2014 of the EU. [Decision - 2021/1240 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) [Online] [Cited: 09 19, 2023.]
45. European Commission. Impact on Clinical Research of European Legislation. ICREL Project. Fact Sheet . FP7. CORDIS. European Commission, 2008. <https://cordis.europa.eu/project/id/201002>. [Online] [09 21, 2023.]
46. Key performance indicators (KPIs) to monitor the clinical trial environment 26 April 2023 EMA/174654/2023 1 – 31 March 2023, edition 12 [Key performance indicators \(KPIs\) to monitor the European clinical trials environment \(1-31 March 2023, edition 12\) \(europa.eu\)](#) [Cited: 09 19, 2023.]
47. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). [Coronavirus disease \(COVID-19\) \(who.int\)](#) [Online] [Cited: 10 20, 2023.]
48. He Z, Erdengasileng A, Luo X, Xing A, Charness N, Bian J. How the clinical research community responded to the COVID-19 pandemic: an analysis of the COVID-19 clinical studies in ClinicalTrials.gov. JAMIA Open. 2021 Apr 20;4(2) o0ab032. [How the clinical research community responded to the COVID-19 pandemic: An analysis of the COVID-19 clinical studies in ClinicalTrials.gov - PubMed \(nih.gov\)](#) [Cited: 10 20, 2023.]
49. EU Clinical Tracker. <https://eu.trialstracker.net/>. [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
50. В.Гергова, А. Стоименова, Д.Сиджимова. Докладване на клиничните изпитвания -регулация и практика в ЕС. Здравна политика и мениджмънт 2019, том 19, №4,ISSN, 1311-4981.
51. Clinical trial transparency guide.2017.ISBN: 978-1-910778-75-3. [ClinicalTrials FINAL 2.pdf \(ti-health.org\)](#). [Online] [Cited: 29 10, 2023.]
52. EMA. Clinical data publication (Policy 0070) report Oct 2016–Oct 2017 16 July 2018 EMA/630246/2017 19 [CDP annual report \(europa.eu\)](#) [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
53. Clinical data publication. [Home - Clinical Data Publication - clinicaldata.ema.europa.eu](#). [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
54. Bekelman, J.E., Li, Y. & Gross, C.P. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. JAMA, 2003; 289(4): 454-465 . [Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review - PubMed \(nih.gov\)](#) [Cited: 09 10, 2023]
55. Duff, J.M. et al. Adequacy of Published Oncology Randomized Controlled Trials to Provide Therapeutic Details Needed for Clinical Application, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2010; 102(10):702-705. 24. [Adequacy of published oncology randomized controlled trials to provide therapeutic details needed for clinical application - PubMed \(nih.gov\)](#) [Cited: 09 10, 2023]
56. Golder, S. et al. Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review, PLoS Medicine, 2016; 13(9). [Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review - PubMed \(nih.gov\)](#) [Cited: 09 10, 2023]

57. Goldacre, B. *Bad Pharma: How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients*, Fourth Estate, London, UK. 2012. ISBN: 978-0-00-735074-2. [Bad Pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients by Ben Goldacre. Published by Fourth Estate, London, 2012. 364 pp, ISBN: 978-0-00-735074-2 \(wiley.com\)](#)
58. Bass, A. *Side Effects: A Prosecutor, a Whistleblower, and a Bestselling Antidepressant on Trial*, New York: Algonquin, 2008. ISBN: 9781565125537 .
59. Lexchin, J. et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review, *BMJ*, 2003; 326(7400):1167-1170.
60. Steinbrook, R. Gag Clauses in Clinical-Trial Agreements, *New England Journal of Medicine*, 2005; 352(21), 2160-2162.
61. WHO. International Clinical Trials Registry Platform. <https://trialsearch.who.int/>. [Online] [Cited: 09 12, 2023.]
62. EMA. Online access of clinical data 6 Home - Clinical Data Publication - clinicaldata.ema.europa.eu. <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Online] [Cited: 09 10, 2023.]
63. Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions. Golder, S. et al. 9, s.l. : *PLoS Medicine*, 2016, Vol. 13.
64. EMA. Clinical data publication | European Medicines Agency (europa.eu). Records of data processing activity (public) 28 September 2021 EMA/577572/2021 [EMA Record of data processing public Clinical data publication website \(europa.eu\)](#) [Cited: 09 10, 2023.]
65. Tang, E. et al. Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles,. 189, s.l. : *BMC Medicine*, 2015, Vol. 13.
66. Милков, Д., Димитров & Д., Куртелова, Н. (2021) Прозрачност при данните от клиничните изпитвания в ЕС. *Здравна политика и мениджмънт*, 21 (4), 16-21.
67. Doshi P, Jefferson T. Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. *BMJ Open*. 2013 Feb 26;3(2):.
68. Jefferson, T. et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments, *BMJ*, 2014; 348:g2545.
69. Jefferson, T. et al. Risk of Bias in industry-funded oseltamivir trials: comparison of core reports versus full clinical study reports, *BMJ Open*, 2014; 4:e005253.
70. Jones, P. et al. Comparison of Registered and Reported Outcomes in Randomized Clinical Trials Published in *Anesthesiology Journals*, *Anesthesia and Analgesia*, 2017; 125(4):1292- 1300.
71. *Clinical Trial Transparency* . s.l. : Transparency International UK, 2017. 978-1-910778-75-3.
72. *Moving Towards Transparency of Clinical Trials*,. Zarin, D. & Tse, T. s.l. : *Science*, 2008, Vols. 319(5868)1340–1342.

73. Sani, P. et al., Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews, *BMJ* 2014; 349: 6501.
74. Song, F. et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases, *Health Technol Assess*, 2010; 14(8): 1-193.
75. Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G. Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. *PLoS Med*. 2016 Sep 20;13(9):e1002127
76. Hoffmann T, Glasziou P, Beller E, Goldacre B, Chalmers I. Focus on sharing individual patient data distracts from other ways of improving trial transparency. *BMJ*. 2017 Jun 22;357:j2782.
77. Clinicaltrials.gov. Trends, Cgartsand Maps Trends. [Trends, Charts, and Maps - ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/trends/charts/maps) [Online] 09 22, 2023. 75
78. FDA. (2020, August 12). Civil Money Penalties ClinicalTrials.gov Data Bank. U.S. Food and Drug Administration. [Civil Money Penalties Relating to the ClinicalTrials.gov Data Bank | FDA](https://www.fda.gov/oc/civil-money-penalties-relating-to-the-clinicaltrials-gov-data-bank). [Online] 09 22, 2023.
79. EudraCT. Welcome to the EudraCT public home page. <https://eudract.ema.europa.eu/>. [Online] 09 23, 2023.
80. Benisheva-Dimitrova T. Advantages of conducting clinical trials in Bulgaria (1995-2009). *Biotechnol.& Biotechnol.I Eq*. 2010; 24, 4: 2049-2053.
81. Guidance for the transition of clinical trials from the Clinical Trials Directive to the Clinical Trials Regulation. [transition_ct_dir-reg_guidance_en.pdf \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/health/transition_ct_dir_reg_guidance_en.pdf) [Online] 07 19, 2023.
82. ИАЛ. Етична комисия за клинични изпитвания. [ЕККИ - Етична комисия за клинични изпитвания - Официална страница на Изпълнителната агенция по лекарствата към Министерството на Здравето на Република България \(bda.bg\)](https://bda.bg/) [Online] 09 22, 2023.
83. ИАЛ Годишни доклади. [Годишни доклади - Официална страница на Изпълнителната агенция по лекарствата към Министерството на Здравето на Република България \(bda.bg\)](https://bda.bg/) [Online] 09 22, 2023.
84. ИАЛ. Документи, които заявителите представят по Приложение I и Приложение II . https://bda.bg/images/stories/documents/clinical/CTIS/CTIS_documents.pdf. [CTIS_documents.pdf \(bda.bg\)](https://bda.bg/) [Online] [Cited: 09 22_, 2023.]
85. Benisheva T., D. Milkov, V. Kopanarov, et al. Conducting clinical trials in five Eastern European countries (EU-EECs) with a focus on Bulgaria. 1, s.l. : *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2023, Vol. 37, pp. 1-11.
86. Димитров, Д., и сътр. Прозрачност на данните при клинични изпитвания в страни от Източна Европа, България, Унгария и Румъния. "Човек, общество, медицина". Сборник доклади МБАЛ“д-р Ат.Дафовски“АД- Кърджали,. 27 Април.2022, 118-123.
87. EMA. Report on pharmacovigilance tasks from EU Member 2015-2018. <https://shorturl.at/lyzHN>. [Online] [Cited: 09 09, 2023.]

88. Sándor-Bajusz, K.A., Kraut, A., Baasan, O. et al. Publication of clinical trials on medicinal products: follow-up on trials authorized in Hungary. 2022, *Trials* 23, 330 .
89. Bulgarian Drug Agency. Clinical trials in Bulgaria,. [Clinical trials - Bulgarian Drug Agency \(bda.bg\)](https://bda.bg) [Online] [09 10, 2023.]
90. Clinical Trials National Agency for Medicines and Medical Devices of Romania [Clinical trials – NAMMDR \(anm.ro\)](https://anm.ro) [Cited: 29 10, 2023.]
91. State Institute for Drug Control. Clinical Trials on pharmaceuticals |ŠÚKL,. [Clinical trial on pharmaceuticals, State Institute for Drug Control \(sukl.eu\)](https://sukl.eu) [Online] [09 23, 2023]
92. Eurostat. GDP per capita in PPS,. [GDP per capita in PPS - Data Europa EU](https://ec.europa.eu/eurostat) [Online] 09 23, 2023.
93. Paál TL. Recent changes in clinical trial authorization in Eastern Europe. *Ther Innov Regul Sci*, 199731; 151–155.
94. Platonov P, Escandon R, Varshavsky S. Recruitment rates and data quality: are they linked? *Appl Clin Trials* 2003; 11: 32–35.
95. Platonov P. Clinical trials in Russia and Eastern Europe: recruitment and quality. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 277–280.
96. National Agency for Medicines and Medical Devices/Clinical Trials . <https://www.anm.ro/en/medicamente-de-uz-uman/studii-clinice/>. [Online] 09 28, 2023.
97. Babic D, Kucerova I. Benchmarking clinical trials practices in Central and Eastern Europe. *Appl Clin Trials* 2003; 12: 56–59.
98. Borissov BN, Popova MJ, Koulaksazova RA. Transition challenges for collaboration agreement of drug regulatory authorities in European union associated countries: Focus on Bulgaria. *Ther Innov Regul Sci*, 200135: 935–939.
99. EU. Facts and figures on life in the European Union. [Facts and figures, EU demographics | European Union \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/eurostat). [Online] [10 06, 2023.]
100. Karlberg JPE. West to East drift in European sponsored clinical trials. *Clinical Trial Magnifier* 2008,Vol.1; Issue 1;1-9.
101. Jassem J, Schoket Z, Krzakowski M. Cancer clinical trials in Central and Eastern Europe: a historical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42: 157-161.
102. Demeter J. Selecting sites and investigators. *Appl Clin Trials* 2002; 11: 56–66.
103. Sinackevich N., J.S. Tassignon. Speeding the Critical Path. *Appl Clin Trials* 2004; 9(4): 52–59.
104. Dombernowsky T, Hædersdal M, Lassen U, et al. Development in the number of clinical trial applications in Western Europe from 2007 to 2015: a retrospective study of data from competent national authorities. *BMJ Open* 2017; 7: 1-9. .

105. M., Hartmann. Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: A longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trial applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries. *Trials*; 2012;13:53.
106. Novak T, Belotserkovsky M, Payeur G. Decline of Trials in CEE: Fluctuation or Trend? *Appl Clin Trials* 2015; 24: 14.
107. Misik V, v Brady R, Bolecek M, et al. Current trends in globalization of industry-sponsored clinical trials. *Appl. Clini. Res., Clin Trials. Regul. Aff.* 2014; 1: 56–66.
108. Bruckner T. New study shows that 89% of clinical trials run by European universities violate EU regulations. *TranspariMED*, 13 September 2018. [New study shows that 89% of clinical trials run by European universities violate EU regulations \(transparimed.org\)](https://www.transparimed.org/). [Online] [Cited: 29 10, 2023.]
109. Gelgand J., Dutchak K. Market Report Clinical Trials in Central & Eastern Europe: Keeping Up with Global Competition. *J. Clin. Studies*; 2017; 9: 36–38.
110. Motteram PAS, Richardson A. Clinical trials in CEE: Harnessing the potential. *Applied Clinical Trials*; 2004, 09-01,. [Clinical Trials in CEE: Harnessing the Potential \(appliedclinicaltrials.com\)](https://www.appliedclinicaltrials.com/) . [Online] [Cited: 29 10, 2023.]
111. Caldron PH, Gavrilova SI Why (not) go east? Comparison of findings from FDA Investigational New Drug study site inspections performed in Central and Eastern Europe with results from the USA, Western Europe, and other parts of the world. *Ther.*; 2012;6:53-60.
112. Neal H. The contract research organization perspective: Audits in central and eastern European countries. *Ther Innov Regul Sci*; 2001; 35: 475–480.
113. Worldometer. COVID-Coronavirus Statistics - Reported Cases and Deaths by Country or Territory. [COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer \(worldometers.info\)](https://www.worldometers.info/covid-19/) [Online]. [Cited: 10 25, 2023.]
114. European Centre for Disease Prevention and Control; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/>. [Online] 08 10, 2023.
115. Coronavirus disease (COVID-19). EMA [Coronavirus disease \(COVID-19\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/coronavirus-disease-covid-19) [Online] 10 08, 2013.
116. ICMRA. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities ICMRA. <https://www.icmra.info/drupal/en/home>. [Online] [Cited: 10 08, 2023.]
117. ICMRA. Covid 19. <https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/>. [Online]
118. EMA Guidance to sponsors on how to manage clinical trials during the COVID-19 pandemic; EMA/141885/2020;. [Guidance to sponsors on how to manage clinical trials during the COVID-19 pandemic \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/guidance-to-sponsors-on-how-to-manage-clinical-trials-during-the-covid-19-pandemic) [Cited: 10 10, 2023.]
119. ИАЛ Препоръки към спонсорите, относно провеждането на клинични изпитвания във връзка, с усложнената обстановка от повишен риск COVID 19. [ПРЕПОРЪКИ КЪМ СПОНСОРИТЕ НА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С COVID-19 - Официална страница на Изпълнителната агенция по лекарствата към Министерството на Здравето на Република България \(bda.bg\)](https://www.bda.bg/) [Online] 10 04, 2023.

Списък с публикации;

1. Милков, [Д. Димитров](#) & Д., Куртелова, Н. (2021) Прозрачност при данните от клиничните изпитвания в ЕС. *Здравна политика и мениджмънт*, 21 (4), 16-21.
2. [Димитров, Д.](#), Милков, Д., Джафер, Н., & Бенишева, Т. (2022) Прозрачност на данните при клинични изпитвания в страни от Източна Европа, България, Унгария и Румъния. "Човек, общество, медицина". Сборник доклади МБАЛ“д-р Ат.Дафовски“АД- Кърджали, 27 Април 2022, 118-123
3. Benisheva, T Milkov, D., Kopanarov, V., Ivanov, I., [Dimitrov, D.](#), Todorova, V., Dzhafer, N., Chavkova, I., Todorova, L. & Gebert, L. (2023) Conducting clinical trials in five Eastern European countries (EU-EECs) with a focus on Bulgaria. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, Volume 37, 2023, Issue 1, 1-11 2226741, <https://doi.org/10.1080/13102818.2023.2226741>
4. Т. Бенишева – Димитрова, Нигяр Джафер, Димитър Милков, [Димитър Димитров](#), Веселина Славкова. България сред първите 10 държави в ЕС в клинични проучвания с COVID 19; 6- та Национална конференция - „Обществено здраве и предизвикателства пред здравната система“; 6-та Национална конференция - „Обществено Здраве: Предизвикателства пред здравната система“, МУ-Плевен 26-27 Май 2023. Сборник доклади (под печат – приложен е документ от МУ-София)

Участие в научни форуми и конференции

1. [D. Dimitrov](#), Clinical Trials and Transparency. Foundation Skills in Drug Regulatory Affairs, Training Course organized by Bulgarian Association for Drug Information (BADI), Sofia, Bulgaria, 13th of May 2022. Presentation
2. [Димитров, Д.](#), Милков, Д Джафер, Н., & Бенишева, Т. (2022) Прозрачност на данните при клинични изпитвания в страни от Източна Европа, България, Унгария и Румъния. Доклад за онлайн конференция

"Човек, общество, медицина" МБАЛ "д-р Ат. Дафовски" АД - Кърджали, 27 Април 2022г.

3. Бенишева-Димитро Т., Н. Джафер, Д. Милков, [Д. Димитров](#), Веселина Тодорова, България сред първите 10 държави в ЕС в клинични проучвания с COVID 19 6- та Национална конференция - „Обществено Здраве: Предизвикателства пред здравната система“, МУ-Плевен 26-27 Май 2023 – постерна сесия
4. Чавкова И., [Димитров Д.](#), Велева Э., Есть ли потребность в здравоохранении в институте Уполномоченного по здравоохранению?, XII Международная научно-практическая конференция „Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности, Улан Уде, 2023.(РИНЦ)