



**Национален център по общественото здраве и анализи**

**Маг.-фарм. Лилия Валериева Богданова**

**РЕГУЛАТОРНА РАМКА И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА  
ПРОВЕЖДАНЕ НА КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ В  
БЪЛГАРИЯ НА ФОНА НА ДЪРЖАВИТЕ ОТ  
ЕВРОПЕЙСКОТО ИКОНОМИЧЕСКО  
ПРОСТРАНСТВО**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за придобиване на образователна и научна степен

„Доктор“

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

Професионално направление: 7.1. „Медицина“

Научна специалност „Социална медицина и здравен мениджмънт“

**Научни ръководители:**

Проф. д-р Петко Ненков Салчев, дм

Проф. Илко Николаев Гетов, дф

**София, 2019 г.**

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>ВЪВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>I. ГЛАВА: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....</b>	<b>10</b>
1.1. История на клиничните изпитвания .....	10
1.2. Цел на клиничните изпитвания .....	18
1.3. Определение на клиничните изпитвания .....	23
1.4. Фази на клиничните изпитвания.....	26
Фаза 0.....	27
Фаза I / Клинична фармакология и токсикология.....	27
Фаза II / Първоначално проследяване за клиничен ефект.....	29
Фаза III / Цялостно оценяване на изследваното лечение .....	29
Фаза IV / Постмаркетингово изпитване.....	30
1.5. Структурно разпределение на клиничните изпитвания .....	35
1.6. Дизайн на клиничните изпитвания.....	40
1.7. Изпълнители на клиничните изпитвания.....	45
1.8. Анализ на клиничните изпитвания в България за периода 2008-2017 г. ....	52
Брой специалисти по мониторинг на клиничните изпитвания .....	59
1.9. Ролята на пациентите в клиничните изпитвания и етичните въпроси .....	63
1.10. Регулаторна рамка при провеждането на клинични изпитвания – обзор ...	71
1947 г. - Нюрнбергски кодекс.....	74
1949 г. - Декларациите от Женева и Хелзинки.....	76
1979 г. - Докладът Белмонт .....	77
1982г. - Международни етични насоки за биомедицински изследвания, включващи човешки същества .....	79
Добра клинична практика.....	80
1.11. Клиничните изпитвания и общественото здравеопазване.....	85
<b>II. ГЛАВА: МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО .....</b>	<b>87</b>
2.1. Цел .....	87
2.2. Задачи.....	87
2.3. Материали и методи .....	87

III. ГЛАВА: РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ .....	92
3.1. Документен анализ на регулацията на клиничните изпитвания в България ...	92
<b>3.2. Проследяване и анализ на регулацията на клиничните изпитвания в правото на Европейския съюз .....</b>	<b>107</b>
3.4. Анализ на публични база-данни (регистър) за оценка на готовността за провеждане на клинични изпитвания от страна на лечебните заведения .....	121
3.5. Метод на еднократното интервю и анализ на резултатите .....	127
3.7. Връзка между броя на клиничните изпитвания в процес на набиране на пациенти и някои основни демографски и икономически фактори на страните от ЕИП .....	142
3.8. Частен случай на анализ – лекарства “сираци” .....	158
<b>IV.: ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ, ПРИНОСИ .....</b>	<b>174</b>
<b>V. Библиография .....</b>	<b>178</b>
<b>Приложения.....</b>	<b>186</b>
Приложения към проведените изследвания.....	188

## **Списък на съкращенията**

БАКП – Българска асоциация за клинични проучвания

БВП – Брутен вътрешен продукт

ГИ – Главен изследовател

ДДП – Добра дистрибуторска практика

ДИО – Договорна изследователска организация

ДКП – Добра клинична практика

ЕАСТ – Европейска асоциация за свободна търговия

ЕИП – Европейско икономическо пространство

ЕККИ – Етична комисия за клинични изпитвания

ЕП – Европейски парламент

ЕС – Европейски съюз

ЗЛПХМ – Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина

ИАЛ – Изпълнителна агенция по лекарствата

КЕМИ – Комисия по етика за многоцентрови изпитвания

МЕК – Местна етична комисия – Местна комисия по етика (известни още като Локална етична комисия)

ОУЦ – Организация за управление на център

ППС – Паритет на покупателна способност

СМА – Световна медицинска асоциация

ЦКЕ – Централна комисия по етика

От английски:

САРА – Corrective Actions and Preventive Actions – от англ. Коригиращи и превантивни действия

CRA – Clinical Research Associate – от англ. Сътрудници / Специалисти по мониторинг на клинични изпитвания

CRO – Clinical Research Organization – от англ. Договорна изследователска организация

DALY – Disability-Adjusted Life Years – от англ. Години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност

EEA – European Economic Area – от англ. Европейско икономическо пространство

EMA – European Medicinal Association – от англ. Европейска агенция по лекарствата

EU – European Union – от англ. Европейски съюз

GCP – Good Clinical Practice – от англ. Добра клинична практика

ICH – International Congress of Harmonization – от англ. Международен конгрес по хармонизация

IMP – Investigational Medicinal Product – от англ. Изследователски лекарствен продукт

MRC – Medical Research Center – от англ. Център за медицински изпитвания

NIH – National Institutes of Health – от англ. Национален здравен институт

PPS – Purchasing Power Parity – от англ. Паритет на покупателна способност

SMO – Site Management Organization – от англ. Организация за управление на център

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

През последните години броят на клиничните изпитвания се увеличи значително, като успоредно с това започнаха да се повдигат все повече въпроси, свързани с етиката. Това е така, защото в историята на провеждане на клинични изпитвания се наблюдават редица случаи на нарушаване на основни принципи. Нацистките експерименти през Втората световна война се смятат за една най-големите причини за въвеждането на Кодекс за поведение, който да защитава автономността и безопасността на участниците в клиничните изпитвания. Резултат от тези експерименти е въвеждането на Нюрнбергския кодекс, който не успява да защити хората в клиничните изпитвания. След инцидента в Тускиджи (Tuskegee) регулаторните агенции и правителствата осъзнават, че при провеждането на клинични изпитвания трябва да има по-добри правила за защита на пациентите – участници в изследванията.

Разработването на нови лекарства е дълъг, скъп и много сложен процес. Точно определяне на времевия период и паричната стойност за разработването на нов лекарствен продукт е много трудно да бъде направено, но се смята, на базата на публикувани в научната литература данни, че обикновено са нужни между 10-15 години и вложените финансови ресурси могат да достигнат USD 1,3 млрд. Комплексността на откривателския подход се изразява в това, че разработването на новото лекарство изисква експертизата и интердисциплинарното сътрудничество на учени и клинични изследователи от много различни сфери. Това са областите на медицинската химия, молекулярната биология, фармакологията, фармацевтичното производство, технологията на лекарствата, статистиката, клинични изпитвания, събиране на данни и обработката им, регулации и още много други.

Най-сериозната спънка в клиничните изпитвания е, че пътят от началото на синтезирането на молекулата с потенциална фармакологична активност до момента на издаването на разрешение за употреба на вече одобрен лекарствен продукт, допълнително се повлиява от това, че голяма част от изследователските

проекти, които започват да бъдат проучвани не достигат до крайната точка-фармацевтичния пазар, което води до големи финансови загуби за инвеститорите.



**Фигура 1. Фазите, през които преминава всяко новооткрито лекарство**

Думата изпитване “trial” (англ.) идва от англо-френската дума “trier”, което означава „пробвам“. Отнася се до действие или процес, при който поставяме нещо под тест (изпитване). Терминът „клинично“ произлиза от “clinical” (англ.), от френската дума “clinique” или гръцкото “klinke” и се отнася до „обгрижване на лежащоболни пациенти“. Оттук клинично изпитване<sup>1</sup> е действието или процесът на тестване по време на обгрижването или лекуването на пациенти. По-общо казано, клиничното изпитване е всякакво тестване при хора, с цел определяне на лечение за болните или превенция на болест или заболяване. В най-простата си форма едно клинично изпитване може да е обикновено наблюдаване на ефектите от приложението на лечение на даден пациент/и. Мярката или ефектът може да бъде

<sup>1</sup> В българската научна литература се използват равнозначно думите изпитване и проучване. Според ЗЛПХМ терминът „изпитване“ е правилен

смърт, появата или рецидив на болестно състояние или наличието на промяна (напр. промяна в кръвното налягане за всеки човек точно преди началото на приема на лечението и отново в даден момент или край на лечението). Официалните изпитвания, които се провеждат с лекарства, са контролирани, като ефектът от дадена терапия се измерва като се сравни с друга за точно определен период от време и при едни и същи условия. Сравнителната терапия може да бъде признат стандарт за лечение на заболяването или плацебо терапия. При тях се извършва интервенция – отпуска се изпитвано лекарство по протокол, което се прилага от пациента, включват се процедури, като измерване на витални показатели, физикален преглед, вземане на кръвни проби. Тези изпитвания се наричат интервенционални. Съществуват и т. нар. обсервационни изпитвания, при които само се събират данни и се наблюдава резултатът, без да се прилага строг контрол. Едно изпитване се води за неконтролирано, ако няма сравнителна терапия или ако моментите на прилагане на двете сравнителни терапии не се припокриват.

Клиничното изпитване е най-сигурният метод за определяне дали една интервенция е ефикасна. Много рядко заболяване или състояние е напълно проучено, така че от определени параметри да бъде установена най-добрата алтернатива за последващо лечение. Още по-рядко може да бъде предвиден резултатът при отделните пациенти. С оглед неяснотата на протичане на заболяванията и големите колебания в биологичните параметри, неконтролираните проучвания трудно може да докажат дали новото лечение има по-добри резултати и в каква степен. Клиничното изпитване дава подобна възможност поради наличието на контролна група, която трябва да е съпоставима с интервенционалната група във всяко отношение, с изключение на изследваната интервенция (1).

Още 1959 г. излиза публикация на д-р Дж. Бул (J. P. Bull, MD) посветена на клиничните изпитвания и бъдещето им – според автора, те трябва да играят съществена роля за терапевтичния напредък. Той смята, че това не означава всички помощни вещества на лекарствените продукти да бъдат обект на клинични изпитвания, тъй като някои са твърде незначителни за подобни усилия.

Необходимо е поставянето на основа за създаване на изключително значими принципи за провеждане на клинични изпитвания и прилагането на изводите от тези клинични изпитвания, модифицирани според нуждите на клиничното и научното знание. По този начин прилагането на различни лечения ще напредне с много големи стъпки, благодарение на внимателно провеждане на изпитвания, за които предварително има формулирана хипотеза и които включват експерименти, с цел да докажат - потвърдят хипотезата (2).

## **I. ГЛАВА: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

### **1.1. История на клиничните изпитвания**

Най-важният етичен кодекс за лекарите е Хипократовата клетва, която съществува още от 460-377 г. пр. Хр. Значението на документа нараства през времето. Последствията от най-големия конфликт на съвремието - Втората световна война, разкриват реципрочна уязвимост на лекарите в променяща се социално-административна среда. Нещо повече, най-известният съдебен процес на лекарите от нацистката епоха за техните жестокости върху малцинството не е проведен въз основа на съществуващите тогава правила и закони на Германия, а на основата на Хипократовата клетва. Това може да се приеме като знак, че професионалните етични задължения на лекарите стоят над всички закони. Фундаменталният принцип на Хипократовата клетва е „Преди всичко не вреди“, като това е и правилото, нарушено от лекарите, провеждали изпитвания върху пациенти без тяхното съгласие (3).

Първото писмено доказателство за клинично изпитване е в библейските писания от 500 г. пр. Хр. То е описано в „Книгата на Даниил“ в Стария завет на Библията. Даниил и неговите приятели са заловени от краля на Вавилон по времена нашествието в Израел. Избрани за придворни слуги, те трябвало да споделят кралската храна и вино, но възразили, тъй като предпочитали зеленчуци (бобови растения) и вода, в съответствие с европейските хранителни забрани. Главният домакин на краля неохотно се съгласил. Даниил и неговите приятели спазвали хранителния си режим 10 дена и след това били сравнени с хората на краля. Тъй като се оказали по-здрави, им било позволено да продължат да спазват диетата си. Постепенно проучванията преминават от хранителни продукти и навици – бобови култури и лимони, към лекарства. Първото клинично изпитване е експеримент, проведен от цар Навуходоносор – изобретателен пълководец от четвъртата династия на Вавилон. По време на неговото управление, той нарежда на хората си да ядат само месо и да пият само вино, диета, която според него ще ги задържи в добра физическа кондиция. Но няколко млади мъже с „царска“ кръв, които предпочитали да се хранят със зеленчуци възразяват срещу заповедта.

Царят позволява на мъжете да спазват диета на бобови растения и вода – но само за 10 дни. Когато експериментът на Навуходносор приключил, вегетарианците се появили в по-добро физическо състояние от останалите, така че царят им позволил да продължат диетата си. Това вероятно е един от първите случаи в еволюцията на човешкия вид, в които отворен, неконтролиран експеримент с хора води до решение за общественото здраве.



### ***Цар Навуходносор и групата от мъже вегетарианци***

В енциклопедичния си „Канон на медицината“ Авицена описва интересни правила при провеждане на изпитване на лекарства. Той съветва, че при експериментално приемане на лекарства, те трябва да бъдат в естественото си състояние и да се изпитват при болест без усложнения. Той прави предложение да



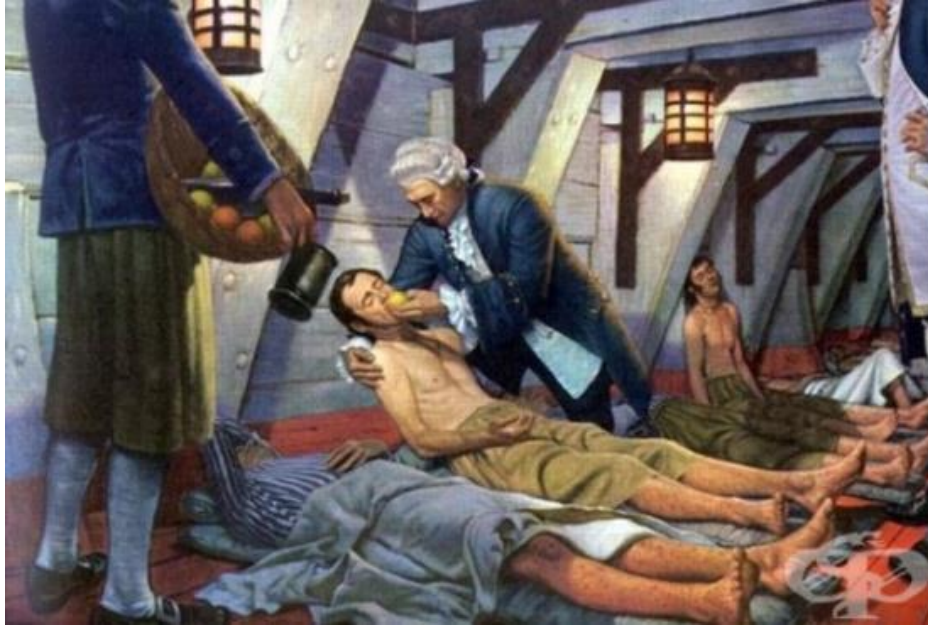
бъдат изследвани два различни случая, като се наблюдават времето и възпроизводимостта на ефекта на лечението. Тези правила предполагат съвременен подход за клинични проучвания. Въпреки това изглежда, че няма данни за прилагането на тези принципи в практиката.

Първото клинично изпитване на нова терапия се провежда случайно от известния хирург Амброаз Паре (Ambroise Pare) през 1537 г. Докато служи в армията, той е отговорен за лечението на ранените на бойното поле войници. Тъй като броят им е голям, а доставките на конвенционално лекарство – масло, са крайно недостатъчни за лечение на всички ранени, той трябва да

прибегне до неконвенционално лечение. Той описва, че е принуден да използва на негово място смес от жълтъци от яйца, масло от рози и терпентин. Резултатът от новото лечение е много по-добър от традиционното, като третираните с новия продукт войници изпитват значително по-малко болка и нямат възпаление на раните, за разлика от останалите. Амброаз Паре също измисля как да превързва съдовете по време на операция със специални конци, които и досега носят името му. Англичанинът д-р Джеймс Линд (James Lind) (4) се счита за първият лекар, провел контролирано клинично изпитване. Докато работи като хирург на борда на кораб, д-р Линд е ужасен от високата смъртност от скорбут сред моряците. Той планира сравнително изпитване на най-обещаващото лекарство за скорбут. Неговото описание на изпитването отговаря на всички съществени елементи на контролирано изпитване. Д-р Джеймс Линд описва:

*„На 20 май 1747 г. избрах дванадесет пациенти със скорбут на борда на кораба Салисбъри (Salisbury) в морето. Техните случаи са толкова сходни, колкото успях да открия. Всички те имаха кървене от венците, петна и отпадналост, със слабост в коленете. Всички те са настанени заедно, в нормална болнична каюта и спазват обща диета, а именно – водна каша подсладена със захар сутринта, най-често за обяд пресен овчи бульон, през другото време леки пудинги, варени бисквити със захар и др. За вечеря – ечемик и стафиди, ориз и стафиди, вино и др. За двама беше поръчван литър ябълково вино на ден. Други двама взимаха еликсир с 25 капки сярна киселина дневно. Други двама взимаха 2 супени лъжици оцет три пъти дневно. Двама от пациентите в най-тежко състояние бяха поставени на лечение с морска вода. Други двама пък получаваха по 2 портокала и един лимон на ден. Последниците бяха, че най-резки и видими бяха подобренията от употребата на портокали и лимони, като един от пациентите, който ги приемаше, беше готов за служба след 6 дни. Другият пациент се бе възстановил по-добре от всички в неговото състояние и лечението му беше дадено на всички останали болни“.*

Джеймс Линд публикува данните на  
20 май 1747 г. 20 май е официалния  
Ден на клиничните изпитвания.



***Корабът Салисбъри, на който д-р Джеймс Линд описва своите наблюдения***

От 1944 г. се въвежда провеждането на големи проучвания в различни центрове (болници), което представлява значима промяна в начина, по който се организират клиничните изпитвания. След тази година за първи път те се реализират, като се следва един и същ протокол, по едно и също време. Това позволява да се обработят данните на голяма група от пациенти, които са изследователски обект в даден момент, което верифицира научния метод, предварителния избор на дизайн, както и анализират данните. През 1943-1944 г. MRC (Medical Research Council) провежда изпитване, за да установи действието на Патулин (Patulin) при лечение на обикновена настинка. Това е първото двойно-сляпо контролирано изпитване с едновременна проверка в общата популация през това време. Това е едно от последните проучвания с нерандомизирано разпределение на пациентите. То обхваща цяла Великобритания, като се провежда сред хиляди британски служители в офиси и фабрики, което е изключително предизвикателно начинание по време на война. Изпитването е строго контролирано, като държи пациентите и лекарите заслепени за получаваното лечение. Лечението на отделните пациенти се разпределя чрез редуване. Медицинска сестра разпределя лекарствата в строга ротация в отделно помещение. Сестрата попълва документацията и откъсва етикета с кода от

опаковката на лекарството преди да покани пациента при лекаря. Статистиците считат това за ефективно, случайно, конкурентно разпределение. Въпреки това резултатите от изпитването са разочароващи, тъй като анализът на експерименталните данни не доказва защитен ефект на Патулин – екстракт *Penicillium patulum*, при настинка.



***Ябълка с *Penicillium patulum****

Идеята за рандомизацията при експерименти е представена през 1923 г. от поляка Йержи Нейман (Jerzy Neyman). Въпреки това първото рандомизирано изпитване на ефективността на стрептомицин при лечение на туберкулоза е проведено през 1946 г. от MRC във Великобритания. Поради ограниченото количество на стрептомицин от САЩ по това време е етично приемливо само определени субекти да бъдат лекувани с това лекарството. Това ключово изпитване е моделно по отношение на изискванията при проектиране и изпълнение на клиничните изпитвания, с точни включващи критерии и стандарти за събиране и обработка на данните, което е огромен напредък в сравнение с останалите ad-hoc проучвания, провеждани по това време. Ключово предимство на схемата на рандомизация пред процедурата с редуване на пациентите е това, че се заслепява по отношение на кое лечение е подложен пациента в момента на включването му в изпитването. Друга съществена характеристика на този тип изпитвания е, че се

използват обективни измерители, като например разчитането на рентгенови снимки от експерти, които са заслепени за лечението на пациента. След приемането на пациент в центъра и преди започване на терапия, съответният плик се отваря в централния офис, като картата вътре показва дали случаят ще е S или C и тази информация се дава на изследователя. Пациентите не са уведомявани, че ще получават особено лечение. C-пациентите не са информирани по време на целия си престой в болницата, че са контролни пациенти в клинично изпитване, като те всъщност са третирани, както биха били в нормална ситуация. Обикновено са настанявани в други отделения от S-пациентите, но спазват еднакъв болничен режим. Този тип процес бързо се превръща в модел на проектиране и провеждане на клинични проучвания и дава тласък на вижданията и разбирането на Д-р Хил, като води до сегашното повсеместно използване на рандомизирано разпределение в клиничните изпитвания (5).

В днешно време големите проучвания се провеждат в много центрове (болници) в глобален мащаб, което позволява и проследяването на големи групи пациенти - обекти, чиито данни могат да бъдат анализирани в един и същ момент след края на изпитването. През годините на Студената война 1944-1974 г., хиляди хора – американски граждани, без тяхно знание стават невинни жертви на над 4000 тайни експеримента, спонсорирани от правителството, с цел определяне на ефектите от атомната радиация върху човешкото тяло. Групите от хора включвали затворници, бременни жени, деца, както и инвалидизирани пациенти. Друг важен момент в историята на клиничните проучвания е Докторският процес, като част от Нюрнбергските процеси, провеждани в периода 1947-1949 г., когато членове на

Германската нацистка партия са осъдени за престъпления срещу човечеството във връзка с бруталните експерименти, проведени върху военнопленници и затворници. Резултатът е въвеждането на 10 етични принципа, които задължително се спазват при провеждането на експерименти с хора. Един от тях е т.нар. „информирано съгласие“, което се подписва от страна на пациента, за да докаже съгласието си, липсата на принуда, разбирането на точната научна формулировка на експеримента, както и ползите за пациентите - участници (6). Важна за развитието на клиничните изпитвания е 1964 г., тъй като тогава е подписана Декларацията от Хелзинки от ръководителите на 35 държави. Декларацията е разработена от Световната медицинска асоциация и се смята за основоположен документ при провеждането на клинични изпитвания. От момента на приемането ѝ през юни 1964 г. тя е претърпява 6 ревизии, като най-скорошната е през 2008 г. Фокусът на документа е уважаването на правата на участниците - обекти на изпитване, правото всеки пациент да се откаже във всеки момент на изпитването, както и да прави информирани решения, във връзка с участието му в клиничните изпитвания. Най-императивното твърдение е, че човешките права никога не трябва да бъдат компрометирани в името на науката. През 1990 г. много европейски държави, заедно с Япония и САЩ, започват хармонизирането на глобално ниво на регулаторните изисквания, с цел да намалят времеемките и скъпи процедури, необходими при провеждането на клинични изпитвания в международен мащаб, при условие, че се запазят гаранциите за качество, безопасност и ефикасност. Това е води до създаването на ICH Guidelines през април 1990 г. През 1996 г. Световната здравна организация публикува правилата

за Добра клинична практика (Good Clinical Practice) (7). Този документ се отнася до самото изпитване, неговия протокол, защитата на пациентите, отговорностите на изследователите, спонсорите, мониторите, подsigуряването на целостта на данните, както и проследяването на изследователския продукт, включително и ролята на регулаторите. Изследователите в едно клинично изпитване са лекарите, които провеждат изпитването. Обикновено в един екип за провеждане на изпитване има един главен изследовател, който е основният лекар, носещ отговорността за това изпитването да бъде правилно проведено, спазвайки основните изисквания от страна на протокола на изпитването и съобразявайки актуалната регулация и правилата за добра клинична практика. Изследователите следва да разпознават важността на добре водената документация при провеждането на изпитването и да се съобразяват с изискванията от страна на спонсора. Всички изследователи носят отговорност за наличността на изпитваното лекарство в съответния клиничен център, като следва да предприемат непрестанно съответните мерки да минимализират риска по отношение на загуба или повреда. Изследователите следва да информират Спонсора в случай, че има промяна по отношение на отговорниците при провеждане на изпитването, дори и след архивиране на изпитването в срок 25 години от датата на архивиране. Периодът на провеждане на клинично изпитване може да варира от няколко дни при фаза I изпитвания, до няколко години при изпитвания фаза III (8). По време на провеждане на изпитването изследователите следва да управляват материалите по изпитването, да провеждат процедурите по изпитването, както и да спазват конфиденциалност според изисквания, които обикновено присъстват в договорните им отношения с

възложителя на изпитването. Преди провеждане на всяко изпитване специално внимание се обръща на сигурността при съхраняване на материалите и документацията по изпитването; важно е мястото, където те ще се съхраняват. Проследява се кой има достъп до мястото на съхранение, както и достъпът от страна на представители на спонсора. Според 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 (9).

## **1.2. Цел на клиничните изпитвания**

Клиничните изпитвания най-общо тестват безопасността и ефективността на нова терапия или медицинско изделие. Те се провеждат съгласно стриктни научни стандарти. Така се гарантират защита на пациентските права на първо място, но и се дава достоверност на получените данни. Клиничните проучвания са заключителната част от последния етап на разработването на нови лекарства. Процесът на превръщане на лекарството от просто една молекула, до разрешение за употреба от регулаторен орган, може да бъде описан от следния модел с три нива:

- Откриване на молекулата и одобряване на дизайн;
- *Неклинично* разработване на лекарството (*предклинично*);
- *Клинично* разработване на лекарството (\*тук се включват и постмаркетинговите проучвания, които наблюдават живота на лекарствения продукт и след като се получи разрешението за употреба).

Самото откриване на молекулата започва от момента на идентифициране на терапевтична нужда за лечение на определено заболяване до момента, в който молекулата кандидат се счита, че е най-вероятно безопасно да повлиява болестта и да реализира желаните терапевтични ефекти (10). За да се постигне това, група от учени разработват и тестват нови молекули в обособени научни лаборатории. След като завърши процесът на синтезиране на лекарството, се преминава към друг ключов момент - започват т.нар. предклинични изследвания върху животни, а следващата стъпка е проучвания върху хора. *Неклиничното* разработване на лекарствения продукт се отнася по-скоро до периода, в който не се извършва тестване с хора, а с животни (11). Разбира се по-дългосрочните и комплексни изследвания с животни не се стартират, преди да се докаже, че изследваният лекарствен продукт има безопасен профил при употреба от хора. Веднъж открита, молекулата преминава в *неклиничната* фаза – доказването на безопасност и ефикасност в неклиничната фаза е от решаващо значение, за да може един лекарствен продукт да премине в следващата фаза (12). Терминът ефикасност се отнася до желаните терапевтични ефекти на кандидат-лекарството. *Неклиничната* фаза включва както *in vitro*, така и *in vivo* изпитвания и събира критична информация относно безопасността, дозата на лекарството, пътя на въвеждане и честотата на приложение.

След *неклиничната* фаза се достига и до клиничната, където се провеждат редица клинични изпитвания, с които се анализира безопасността и ефикасността при хора (13). Често участниците в едно клинично изпитване се наричат пациенти-обекти – *subjects*, а не регулярни пациенти по време на клиничното изпитване, независимо, че се намират под грижите на даден лекар. Разликата е в грижите, които получават – в единия случай определените брой пациенти (обекти) получават едни и същи грижи с цел доброто на популацията от пациенти, които страдат от дадено заболяване, докато при стандартната практика те получават грижи, които може да се различават (в определени случаи изследване на лабораторни показатели, ехокардиография, ЕКГ и т.н) и са с цел благополучието на отделния индивид. Участниците в клиничното изпитване или пациентите-обекти могат да се

облагодетелстват и от това, че веднъж получил разрешение за употреба, изследваният продукт може да им бъде предписан след като получи разрешение за употреба и съответно бъде регистриран с цена в съответната държава.

Обикновено клиничните проучвания върху хора се правят с времева последователност според фазата. Фазата дава груба представа докъде е стигнал даден лекарствен продукт, въпреки че често спонсорите имат много клинични проучвания в различни фази на един и същ лекарствен продукт. От фазата зависи и размерът на изпитването, като с нарастване на фазата се увеличава и размерът на извадката или броят на пациентите-обекти. Във Фаза I и II се включват средно от 10 до 100 участници-обекти, докато при фаза III и IV броят на пациентите е от 100 до 1000 и повече пациенти-обекти. Лекарства, които са получили разрешение за употреба, също подлежат на проследяване за сериозни нежелани ефекти. Това наблюдение най-често се нарича постмаркетингово проследяване – включва събиране на доклади за нежелани събития чрез спонтанно докладване на такива и/или чрез обсервационни проучвания.

Фармацевтичните и биотехнологичните компании често използват договорни организации (Contract Research Organizations/CROs), които изпълняват клиничните проучвания на изследователските продукти за тях. Това са специализирани компании, които провеждат проучвания за много компании и се занимават само с такава дейност. 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 изпитваният лекарствен продукт не покрива зададените от клиничното изпитване цели. CRO компаниите имат необходимия опит и време, за да направят правилната преценка дали дадено изпитване може да се случи в определена държава, или не. Обикновено тези компании имат задълбочени познания за динамиката на сайтовете (местата, където се извършват клинични проучвания), спазването на правилата от страна на изследователите лекари, натовареността, възможностите за набиране на пациенти и т.н. Консултирането и

наемането на CRO в повечето случаи може да доведе до промяна на първоначалните планове, както и до оптимизиране на резултатите.

Резултатите от клиничните проучвания са изключително важни, тъй като помагат за усъвършенстването на дадената терапия/медицинско изделие и подобряват значително грижата за пациента.

Дизайнът на всяко клинично изпитване се подбира изключително внимателно, за да предостави най-цялостна информация при възможно най-нисък риск. За да постигне това е необходимо създаването на специален план или т.нар. „протокол на клиничното изпитване“ (14).

Протоколът на клиничното изпитване описва какво трябва да бъде направено по време на изпитването, каква информация следва да бъде събрана и защо са необходими различните части на изпитването. Протоколът е план на клиничното изпитване, който трябва да бъде следван при провеждането. Това е документ, който се изготвя от екипа на възложителя на клиничното изпитване и обикновено е съобразен с добрата практика за провеждане на клинични изпитвания. Съдържа научните задачи на изпитването (цели), съображения за персонала и местата, където ще бъде провеждано клиничното изпитване, изследваните методи и всички приложими процедури, време на изпитването, използваните статистически и аналитични методи, включващи основание за очаквания брой пациенти, както и мерките за сигурност за защита на данните. Стриктното спазване на протокола е основно задължение на всеки член на изследователския екип, който провежда клиничното изпитване. Важно е да се отбележи, че веднъж приет, протоколът може да претърпява промени. Ако промяната касае състава на изследваното лекарство, дозировката, пътя на въвеждане, лекарствената форма или терапевтичната група пациенти, то се изисква ново разрешение за продължаване на изпитването от съответните регулаторни органи.

Съществуват критерии за подбор на пациенти, които са подходящи за участие в клиничното изпитване. Тези критерии се разделят условно на две големи групи:

включващи (на които е необходимо пациентите да отговорят) и изключващи (при чието наличие пациентът не може да участва) (Фиг.2). Повечето проучвания изискват наличието на определено заболяване. Някои обаче набират здрави доброволци, отговарящи на специфични критерии, като пол, възраст, тегло, начин на живот, навици и др. Стриктното спазване на критериите за включване и изключване на участниците в едно клинично изпитване е важен фактор за достоверността на данните и резултатите от него (15).



**Фигура 2. Подходящи пациенти за набиране в изпитвания**

Клиничните проучвания най-общо се делят на две групи – интервенционални и обсервационни. При интервенционалните проучвания участниците се третират спрямо разработен протокол, като резултатите обикновено се сравняват с данни, получени от пациенти, които са или на плацебо или на друг активен компаратор. При интервенционалните проучвания под интервенция се разбира приложението на нови лекарства или медицински изделия, нови процедури, или се налага промяна в поведението на пациентите – напр. в навиците, диетата, спорта или друго. При обсервационните проучвания, участниците са мониторирани, за да се оценят здравните резултати при определени условия.

Всяка година фармацевтичната индустрия развива и въвежда в медицинската практика много нови лекарства. Всяко от тях е преминало серия от

изпитвания, които са стрували на фармацевтичните компании огромни инвестиции от време, хора и пари. От близо 50 000 новосинтезирани съединения едва 5 достигат до етапа на приложение при хора, като само едно от тях доказва своята ефикасност и безвредност и получава разрешение за производство и употреба. Развитието на едно лекарство е процес на тясно взаимодействие между фармацевтичната индустрия и водещи научни лаборатории и клиники, регулаторни органи, здравни власти и т.н. В този процес могат да бъдат обособени два етапа – предклиничен и клиничен.

### 1.3. Определение на клиничните изпитвания

През 2009 г. се появява едно от първите определения за клинично изпитване, а именно: “Клиничното изпитване се свежда до всяко проучване, предприето с цел да се подобрят грижите, предоставяни към пациентите”. Смята се, че това определение обгръща неклиничната фаза, клиничните фази I-III, както и постмаркетинговото проследяване.

Друго определение е дадено от Националния институт по здраве – National Institutes of Health (NIH), Англия, публикувано и на техния сайт (<http://www.nih.gov>):

*NIH defines human clinical research as: (1) Patient-oriented research. Research conducted with human subjects (or on material of human origin such as tissues, specimens and cognitive phenomena) for which an investigator (or colleague) directly interacts with human subjects. Excluded from this definition are in vitro studies that utilize human tissues that cannot be linked to a living individual. Patient-oriented research includes: (a) mechanisms of human disease, (b) therapeutic interventions, (c) clinical trials, or (d) development of new technologies. (2) Epidemiologic and behavioral studies. (3) Outcomes research and health services research.*

*Превод: Националния институт по здраве определя клиничните изпитвания върху хора като: (1) Изпитвания, ориентирани към пациента. Изпитвания провеждани с хора като пациенти (или върху материал с човешки произход като тъкани, проби и познавателни феномени), за които изследовател (или колега) директно взаимодейства с пациент-обект. Изключение правят ин витро проучванията, в които се използват човешки тъкани, които не могат да бъдат свързани с жив индивид. Изпитвания, ориентирани към пациентите включват: (а) механизъм на заболяване, (б) терапевтични интервенции, (в)*

*клинични изпитвания, или (г) разработване на нова технология. (2) Епидемиологични и поведенчески проучвания. (3) Изследвания за резултати и изследвания в областта на здравните услуги.*

В самото начало на откриването на дадена молекула стои процесът на вземане на решение каква точно молекула да бъде търсена (16). Прогнозирането на честотата на заболявания, както и главните причини за смъртност са важни при вземането на това решение. Тези данни дават насока в кои терапевтични сфери ще има необходимост от нови лекарства, съответно в тези сфери се правят и проучвания. Поради тази причина сфери като онкология и кардиология в момента се оценяват с потенциал и привличат повече клинични проекти.

Когато говорим за безопасност е редно да споменем и термините „нежелано събитие“, „сериозно нежелано събитие“ и „сериозна нежелана реакция“. Нежеланото събитие е всяка неблагоприятна промяна в здравословното състояние на пациента или доброволеца, наблюдавана по време на употребата на отпусканото лекарство. Тази промяна може да няма задължителна връзка с лечението. По този начин нежелано събитие може да бъде всяка неблагоприятна и неочаквана промяна (вкл. абнормални лабораторни показатели), симптом или болест, съвпадащи по време с употребата на изпитваното лекарство. Точният превод от Правилата за добра клинична практика за определение за нежелано събитие е: „Всяко неблагоприятно медицинско събитие при пациент или участник в клинично изпитване, при когото е приложен фармацевтичен продукт и което няма задължителна причинно-следствена връзка с това лечение. Нежеланото събитие може да бъде всеки неблагоприятен или непредвиден симптом или заболяване, хронологично свързани с употребата на лекарствения (изследван) продукт, независимо дали са причинени от него“ (17). Според правилата за ДКП по време и след участието на лицата в клиничното изпитване, изследователят / институцията гарантира на пациентите предоставянето на адекватно медицинско лечение за всяко нежелано лекарствено събитие, свързано с клиничното изпитване. Някои категории нежелани събития се определят като сериозни. Изследователите в клиничните изпитвания трябва да докладват сериозните нежелани събития незабавно на възложителя, освен в случаите, когато е посочена друга процедура в

протокола на изпитването. Изисква се контакт по телефон или факс в рамките на 24 часа от научаването за сериозното нежелано събитие. Сериозното нежелано събитие е всяко неблагоприятно медицинско събитие, което при каквато и да е доза е довело до смърт / непосредствена опасност за живота / хоспитализация (или удължаване на срока на предшестваща хоспитализация), значително или трайно увреждане или инвалидизация / вродена аномалия или дефект при раждане. В последните години към изброените се прибавя и „съществено медицинско събитие“, което представлява състояние, което съгласно медицинска преценка би изисквало медицинска или хирургична намеса, за да се предотвратят посочените състояния. Сериозна нежелана реакция е нежелана реакция, която при каквато и да е доза е причинила някоя от по-горе изброените последици. Разликата между сериозното нежелано събитие и сериозната нежелана лекарствена реакция е, че сериозното нежелано събитие не е задължително свързано с приемане на изследваното лекарство (може да настъпи при група пациенти, които не са на терапия с изпитваното лекарство, а са на терапия с комператор или с плацебо), докато сериозната нежелана лекарствена реакция е проява на доза от дадено лекарство.

Основна цел на клиничните проучвания е да докажат, че разработваните маркетизираните лекарства са безопасни и ефективни. Всички лекарствени продукти имат странични ефекти, повечето от които са нежелани. Някои продукти могат да бъдат дори токсични. Нежелани странични ефекти, както и риск от токсичност, могат да бъдат приемливи за лекарствени продукти, които таргетират лечение на сериозни заболявания като рак или животозастрашаващи заболявания. При други заболявания същите тези нежелани ефекти и рискове са недопустими както при пациенти, така и от страна на регулаторите. Бременни или кърмещи жени, както и жени, които имат желание да забременеят, не се допускат до участие в клинично изпитване, с цел да се избегне рискът от неизвестни ефекти върху детето.

Клиничното изпитване започва с подробни лабораторни изследвания, които могат да включат години на експерименти с животни и човешки клетки. Ако

първоначалните лабораторни изследвания са успешни, то следват проучвания и тестове, провеждани върху хора.

#### 1.4. Фази на клиничните изпитвания

Веднъж получили разрешение за тестване върху хора, молекулите преминават през различни фази на изпитване. Всяка фаза се счита за отделен процес като след всеки такъв събраните данни се подават до регулаторните агенции за оценка. При получени задоволителни резултати, се преминава от една към друга фаза, като всяка следваща включва по-голяма популация от хора с дадена индикация.

Клиничните проучвания на дадена молекула преминават през 5 фази (Фиг.3).



**Фигура 3. Пациенти, участващи в изпитванията**

Клиничното изпитване е системно проведено изпитване при хора, което има за цел да определи клиничната ефикасност и безопасност на лекарствения продукт. Клиничното изпитване е също и метод за обективно сравняване на терапевтичните резултати при лечение с новото лекарство и при „стандартното лечение“ (Табл.1).

**Таблица 1. Етапи при създаването на нови лекарства**

➤ Дизайн и синтез;					
➤ Биологично изучаване;					
➤ Фармакокинетични проучвания;					
➤ Предклинична токсикология и избор на доза за I-ва фаза на клиничното изпитване;					
➤ Промисленост/Галеника – технология на БАВ;					
➤ Клинично изучаване					
0	I	II	III	IV фази	
/постмаркетингови проучвания и нови индикации/					

### **Фаза 0**

Фаза 0 не е задължителна в редица случаи. Във фаза 0 обикновено участват здрави доброволци. При нея се подбира правилната молекула на изследване от гледна точка на това дали да бъде етер или естер, също така се изследват най-добрите помощни вещества, които могат да се използват при приготвянето на лекарството.

Фаза 0 клинични изпитвания в областта на онкологията е изключение по отношение на здравите доброволци. Същите представляват нова стратегия с потенциална стойност за разработването на нови медикаменти в областта на онкологията (18). Много въпроси остават относно това дали фаза 0 изпитвания са подходящи за установяване на подходящата стартова доза, токсичността на изследователския продукт, както и реалната необходимост от тази фаза изпитвания (19).

### **Фаза I / Клинична фармакология и токсикология**

Фаза 1 представлява първото експериментално прилагане на изследователския продукт сред хора и се отнася главно до лекарствената безопасност, но не и до ефикасността. Поради този факт участниците в тази фаза обикновено са здрави доброволци. Първата цел на този тип проучвания е да се намери поносимата доза (или колко точно количество или активност от

изследователския продукт може да бъде приложен на пациентите-обекти в клиничното изпитване, без да доведе до сериозни странични реакции или по-точно казано – сериозни нежелани събития). Подобна информация може да бъде получена от експериментално приложение на изследователския продукт с повишаване на дозата, според предварително подготвен график. Фаза 1 са също и проучвания, които целят определянето на метаболизма на лекарствения продукт и бионаличността, като по-късно следват проучвания с много дози, прогнозирани за приемане през фаза 2. Съществуват и изключения - фаза 1 проучвания, при които пациентите-обекти не са здрави доброволци, а са пациенти с реално заболяване и тези проучвания са с по-тежки индикации - например онкологични заболявания, проучвания в областта на редките болести и други. Обикновено във фаза 1 се набират около 20 - 80 пациенти-обекти. В тази фаза се отговаря на въпросите: какво точно се случва, кога и при каква доза се случва и с каква честота се наблюдава. Данните сочат, че от 5000 активни съставки едва 5 преминават във Фаза 1 на клинични проучвания (20).

Широкоразпространени клинични изпитвания във фаза 1 са за определяне на фармакокинетичните параметри и биеквивалентност. Фармакокинетичните изследвания включват специална популация. Те следят взаимодействието с други активни вещества /взаимодействие тип лекарство-лекарство/, ефект при различни възрастови групи, ефект при различни полове, ефект и действие при прием с храна, ефект и действие при заболяване на бъбреците или черния дроб. Фармакокинетичните проучвания включват определяне на степента и скоростта на резорбция на веществото при различни пътища на въвеждане, начините за биотрансформация и екскреция, зависимостите между доза и ефект във времето (21). Овен това се проучват и факторите, които повлияват лекарствената бионаличност. Те не са задължителни на предклинично ниво, поради високата им цена и недостатъчната им прогностична стойност. Информацията за степен на резорбция, плазмен полуживот и пътища на елиминиране на лекарството е важна и необходима, особено когато се отнася до едно потенциално терапевтично средство. Биеквивалентните проучвания са необходими за сравняване на

фармакокинетиката на изпитвания продукт спрямо маркетингия или тези, които са вече достъпни на пазара.

### ***Фаза II / Първоначално проследяване за клиничен ефект***

Това са проучвания, които проследяват ефикасността и безопасността на изследователски продукт и изискват строг мониторинг по отношение на всеки един пациент. Фаза II клинични проучвания включват процес на скриниране на изследователски продукти, които имат потенциал на фона на големия брой продукти, които са неактивни или свръхтоксични, така че избраните или селектираните да продължат до фаза III. Средно фаза II проучвания се провеждат със 100 - 200 пациенти на всеки изследван лекарствен продукт. Целта на тази фаза проучвания е да се получи “доказателство за концепцията”. Класическите изпитвания фаза II са с дизайн, който оценява всеки експериментален режим индивидуално. Дизайн, включващ рандомизация, използващ контролно рамо, предлага по-добра възможност за сравняване и намалява възможността за объркване при разчитане на резултатите (22).

### ***Фаза III / Цялостно оценяване на изследваното лечение***

След като даден изследователски продукт се приеме за ефикасен, е важно да се направи сравнение с доказан стандарт на лечение/я за същата индикация в изпитване, което включва голям брой пациенти. За някои хора “клинично изпитване” е синоним точно на тези проучвания фаза III, които са най-често срещаните, като тип проучвания на ново лечение. В тази фаза се оценява по-дългосрочно безопасността и ефикасността при по-голям брой пациенти. В проучванията обикновено се сравнява изпитваното лекарство с плацебо или с активен компаратор, вече достъпен на пазара. Тези проучвания обикновено предоставят основните данни, необходими за получаване на маркетингово одобрение (23).

Клиничните изпитвания невинаги откриват ново и по-добро лечение. Някои от тях показват, че изследваният продукт няма по-добро действие, или че нежеланите лекарствени реакции, съпътстващи неговата употреба, са по-чести или

по-опасни от тези на съществуващото стандартно лечение. Но всичко това – както позитивните, така и негативните данни – представлява много важна информация, която е безкрайно ценна за развитието на нови методи на лечение и на медицинската наука сама по себе си.

Решението дали даден изследователски продукт да продължи през фазите на клиничните проучвания е толкова научно, колкото и икономическо и политическо. Разработването на изследователски продукт е тясно свързано с времевия период, както и с финансовите разходи, които са различни през различните фази. Фаза III проучвания са най-скъпи за провеждане, а в историята има примери за кандидат-лекарствени продукти, които са се провалили точно при провеждането на Фаза III. Затова за дадена компания е финансово най-изгодно да прекрати изпитване на нов продукт в по-ранна фаза, при първи индикации за това, че изследователският продукт може да не е толкова ефикасен, колкото първоначално се е очаквало или при някакви проблеми в профила на безопасност. Решения за бъдещето на всеки изследователски продукт е необходимо да бъдат взети в координирана последователност, като постоянно се взема предвид финансовият аспект при планирането на провеждането на отделните фази на изпитване (24).

#### ***Фаза IV / Постмаркетингово изпитване***

Това са постмаркетингови проучвания, които обикновено се провеждат след като лекарственият продукт получи одобрение за употреба в съответната терапевтична сфера за съответните индикации. Съществуват различни фази IV проучвания според дизайн и провеждане. Някои могат да си приличат по дизайн и да целят потвърждаване на терапевтичната ефективност на лекарствения продукт. Други включват т.нар. open-label (от англ. “отворени”) проучвания, при които едновременно и пациентите-обекти и изследователите знаят какво лечение се получава за всеки пациент. Целта на тази фаза проучвания е да представят повече данни за безопасността и ефективността, както и данни за това дали е необходимо да се разшири списъка с индикациите, за които се използва лекарствения продукт.

Обикновено критериите за включване са сведени до минимум, с цел да могат да се включат по-голям брой пациенти (25).

Въпреки че фазите на проучвания се прилагат от всички, то не винаги определянето на фаза се прави последователно. Съответно, две проучвания с еднаква цел могат да бъдат класифицирани в различни фази, както и обратното – две проучвания, класифицирани в една и съща фаза, могат да имат различна цел (26). Тази номенклатура понякога може да бъде объркваща. Поради това има различни предложения за класификация на проучванията – четири категории, които се доближават до фаза 1-4, но са по-дескриптивни (Табл. 2):

Фармакологични – целящи определянето на толеранс, описват или определят фармакокинетиката и фармакодинамиката, проследяват метаболизма и взаимодействието с други лекарства/терапии, определят активността на изпитвания продукт.

Терапевтично-проучвателни – това са изпитвания, които оценяват ефикасността, степента на отговор към дозата, както и продължителността на отговор към дозата, съчетани с мониторинг на безопасността. Някои специалисти определят фаза 2a и 2b като такива. Дизайнът на фаза 2a обикновено включва повишаване на дозата, за да се определи степента на отговора. Фаза 2a изпитвания се смятат още за “proof of concept” – концентрират се върху доказателство на хипотезата за механизъм на действие на изпитваното лекарство. 2a обикновено прогресират в 2b, които чрез паралелен дизайн целят определяне на максимална доза на толеранс.

Терапевтично-доказващи – това са изпитвания, които доказват или демонстрират ефикасността на изпитваното лекарство. При тях продължава да се изследва профилът на безопасност. Резултатите от тези изпитвания обикновено се използват като основа за оценяването на полза/риск съотношението, за да подкрепят регистрирането на изпитвания продукт.

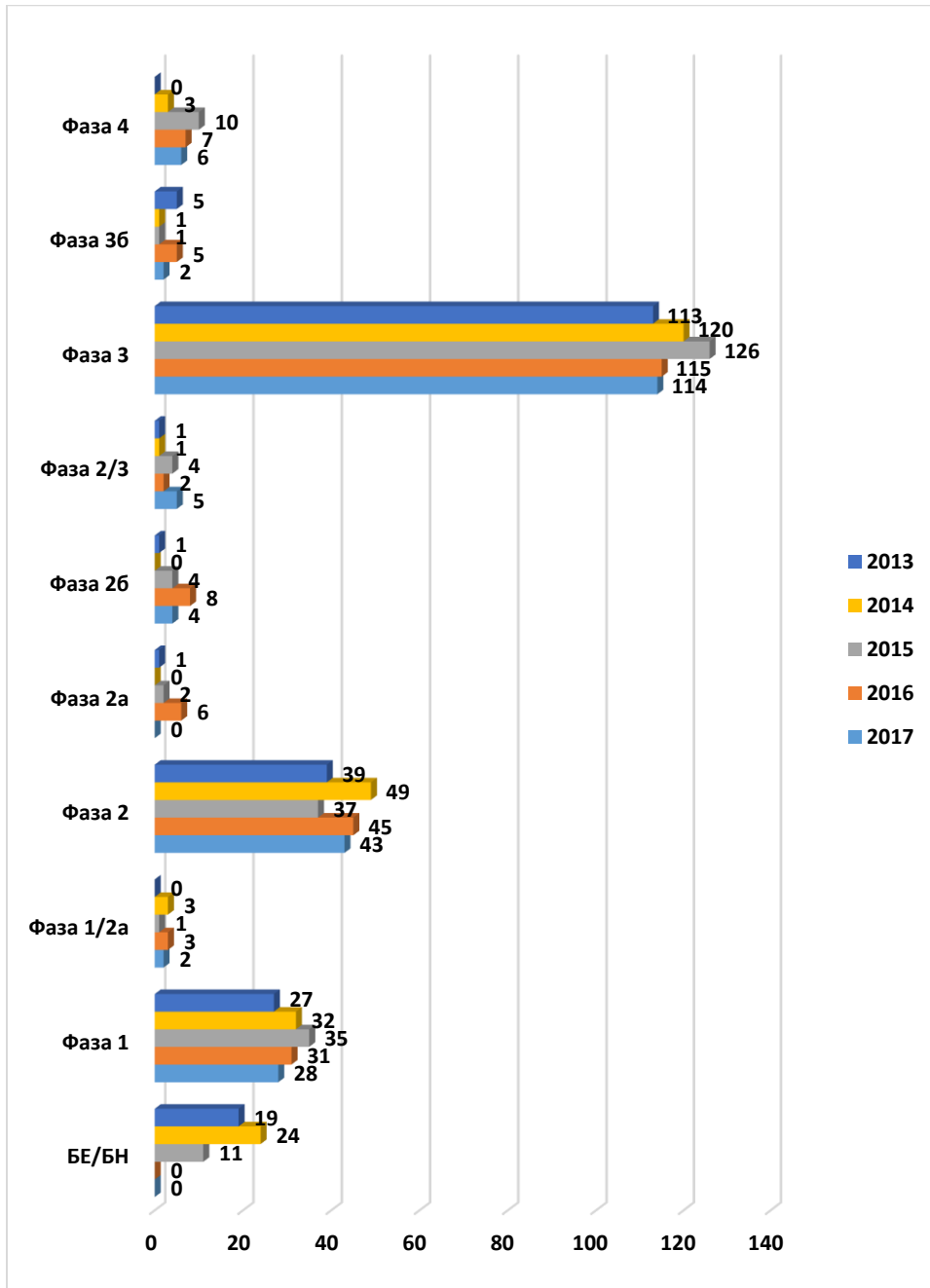
Терапевтична употреба – при тях продължава да се следи съотношението полза/риск и обикновено тези изпитвания се провеждат сред определена популация и/или среда. Откриват се по-малко общи нежелани реакции и се определя прецизно препоръчителната доза.

**Таблица 2. Дискриптивни видове изпитвания**

Вид изпитвания	Примери за изпитвания
<b>Фармакологични</b>	Дозово-зависими изпитвания Единични или многократни фармакокинетични или фармакодинамични изпитвания
<b>Терапевтично-проучвателни</b>	Ранни изпитвания с кратка продължителност сред добре подбрана малка пациентска популация. Изпитвания за проучване на доза-отговор
<b>Терапевтично-доказващи</b>	Адекватни и добре контролирани изпитвания за установяване на ефикасността Рандомизирани паралелни дозозависими изпитвани Изпитвания за клинична безопасност Сравнителни изпитвания
<b>Терапевтична употреба</b>	Сравнителни изпитвания по отношение на ефекта Изпитвания за резултатите от заболяемост /смъртност Фармакоикономически изпитвания Изпитвания за допълнителни резултати

Източник: ICH Topic E 8; General Considerations for Clinical Trials

Според Доклада за здравето - 2018 г., преобладаващите изпитвания на територията на Република България са от фаза 3. На фигура 4 може да се проследят одобрените клинични изпитвания от страна на Изпълнителната агенция по лекарствата.



**Фигура 4. Брой клинични изпитвания според фазата в България за периода 2013-2017 г.**

Източник: Доклад за здравето – 2018 г.

## 1.5. Структурно разпределение на клиничните изпитвания

Всяко клинично изпитване, независимо от фазата, има една по-обща структура, която следва при провеждането си, а именно:

- *Study design* / Дизайн на изпитването – избирането на подходящ дизайн, който да улесни събирането на необходимата информация;
- *Trial conduct* / Изпълнение на самото изпитване – отнася се до експерименталната методология и оперативната работа по изпълнението;
- *Statistical Analysis* / Статистически анализ на данните – обработването на всички данни и интерпретацията чрез числени данни в контекста на проучвания въпрос.

Доскоро фармацевтичните компании провеждаха клинични изпитвания с помощта на лекари от университети поради следните три причини :

- в компаниите нямаше специалисти за разработване на дизайн на клинично изпитване;
- въвличайки лекари от университети и университетски лечебни заведения се намираха и пациенти за участие в съответните клинични изпитвания ;
- компаниите се нуждаеха от “престижа” на академичните публикации, за да маркетират своите продукти (27).

През последните 20-тина години обаче, зависимостта на индустрията от академичните среди намалява значително и достоверен източник на информация се оказват всички медицински специалисти, независимо от това дали те са част от университет или университетско лечебно заведение (28). Често се случва и при желание от страна на индустрията за провеждане на изпитване да има забавяне от страна на университетското лечебно заведение, поради допълнително създадените пречки и необходимостта изпитването да бъде разрешено и утвърдено от много звена и органи към лечебното заведение, което води до

изключително забавяне за стартиране на изпитването. В България, откакто клиничните изпитвания навлязоха широко, голяма част от университетските болници създадоха вътрешни процедури за разглеждане, одобряване и провеждане на клинични изпитвания, въпреки че основните регулаторни органи, които имат право да вземат решение дали дадено изпитване да бъде проведено, или не, са Изпълнителната агенция по лекарствата и Комисията по етика за многоцентрови изпитвания. Тези вътрешни процедури обикновено са времеемки и е необходимо да се заплаща т.нар. такса за разглеждане на документи, което води до забавяне на изпитването. Точно поради тази причина все повече изпитвания, които са с доболично лечение, се провеждат в медицински центрове, които към момента са по-адаптивни и практиката показва, че започването на изпитване в подобно лечебно заведение е доста по-лесно.

За да се ускори провеждането на клиничните изпитвания, индустрията се преориентира от академичните среди към един по-голям пазар, където главните играчи са т.нар. Договорни изследователски организации (ДИО/Clinical Research Organizations/ CROs) и СМО ( Site Management Organizations/SMOs). Според изпитване на Томас Боденхаймер (Thomas Bodenheimer), публикувано в The New England Journal of Medicines през 1991 г., 80% от парите на индустрията за клинични изпитвания отиват в академични медицински центрове; до 1998 г. цифрата е спаднала на 40%. Доказателствата сочат, че търговският сектор завършва изпитванията значително по-бързо и по-евтино от академичните медицински центрове (28).

При провеждането на изпитване едно от важните финансовия решения е кой ще проведе клиничното изпитване. Едната възможност е компанията, разработваща изследователския продукт, сама да проведе изпитването в случай, че има отдел за Проучване и развитие (Research and Development). Тази възможност се смята за финансово по-неизгодна, тъй като по-трудно се планират разходите, поради факта, че това се прави от компанията спонсор, чийто основен бизнес не е проучвания и не разполага с опита на компания, занимаваща се само с това (29). Някои изпитвания също така включват стотици клинични центрове и лекари

изследователи, което също затруднява компаниите, защото това означава наемане на персонал, който да менажира изпитването, а след като изпитването завърши не се знае дали същият този персонал ще продължи да бъде необходим. Другата възможност е изпитването да бъде дадено за изпълнение (аутсорснато) на Договорна изследователска организация (Contract Research Organization/CRO). Тук е моментът да се засегне и етичната страна на въпроса, а именно – докладване на резултатите (30). Етичният въпрос се свежда до това, че е напълно нормално дадена компания да се стреми да достигне положителен резултат при провеждането на изпитване и едва ли би докладвала отрицателен такъв, след като е инвестирала време и средства, независимо на каква фаза е изпитването. Смята се, че е по-етично изпитването да бъде дадено за провеждане на външна компания – договорна изследователска организация, която би докладвала реалния резултат. От финансова гледна точка възлагането на изпитване на външна договорна организация е доста по-евтино. Външната договорна организация е компания, която се занимава с осигуряването на необходими услуги по отношение на фармацията, биотехнологията и медицинските изделия, под формата на проучвания, които се провеждат според договорни отношения. ДИО може да се занимава с биофармацевтично разработване, комерсиализация, предклинични изследвания, клинични изследвания и проследявана не лекарствената безопасност /или т. нар. фармаковиджилънс/. Целта на ДИО е да опрости разработването на проучванията и да предостави възможността големите фармацевтични компании да не се занимават вътрешно с провеждане на мащабни проучвания. Съществуват много такива компании и големината им варира от малки и локални такива в отделните държави, до глобални компании с локални офиси. Локални компании в България са БалканТрайълс, Комак, Ресбиомед и други. Големи глобални компании с локални офиси в България са – LabCorps, IQVIA, Icon, PRA, PPD, Syneos Health и други.

Rank	Company	Revenues, 2017 (USD billions)	Income Ratio, 2017	Expense Ratio, 2017	Service portfolio (units)
01	LabCorp Laboratory Corporation of America Holdings (Covance)	10,441	12,14%	87,86%	31
02	IQVIA Quintiles IMS Holdings, Inc	9,739	13,44%	86,56%	92
03	Syneos Health Syneos Health	2,672	8,90%	91,10%	42
04	PAREXEL Paraxel International Corporation	2,441	4,40%	95,60%	79
05	PRAHEALTHSCIENCES PRA Health Sciences	2,259	9,69%	90,31%	27
06	PPD Pharmaceutical Product Development (PPD)	1,900	5,00%	95,00%	44
07	charles river Charles River Laboratories International Inc (CRL)	1,857	6,65%	93,34%	4
08	ICON ICON Public Limited Corporation	1,758	16,84%	83,16%	15
09	WuXi AppTec Wuxi Apptec	1,011	12,00%	88,00%	5
10	MEDPACE Medpace Holdings, Inc	0,436	8,96%	91,03%	2

**Топ 10 договорни изследователски организации в глобален мащаб, според деклариран приход за 2017 г.**

Тенденция в провеждането на проучвания напоследък е спонсорът да използва избрани услуги на договорната организация, изразяващи се в това да наема под наем някои от услугите при провеждането на изпитване – специалисти, които имат опит и се занимават с провеждането, бюджетирането, мониторирането и други услуги в хода на проучването. Така провеждането на изпитването се разделя между външната компания и спонсора, като отговорността се носи и от двете страни. Определението според International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use за Договорна изследователска организация е „Човек или организация, договорена от страна на спонсора, за да проведе едно или повече задължения и функции с насоченост клинични проучвания“.

Задълженията от страна на спонсора са разгледани в повече детайли в Правилата за добра клинична практика, а именно: 5.2.1. Спонсорът може да прехвърли част от задълженията и функциите или всички такива на Договорната изследователска организация (ДИО), но крайната отговорност във връзка с

качеството и интегритета на данните от изпитването винаги остават отговорност на спонсора; 5.2.2. Всички задължения и функции, които се прехвърлят и предполагат да бъдат задължение на ДИО, следва да бъдат разписани (Фиг.5). Спонсорът следва да осигури надзор над всички, свързани с изпитванията задължения и функции, изпълнявани от негово име, включително такива, които се превъзлагат на трета страна от ДИО; 5.2.3. Всички задължения и функции, свързани с провеждането на клиничното изпитване, които не са изрично посочени като прехвърлени към ДИО се смята, че остават като задължение на спонсора; 5.2.4. Всички референции към спонсора в ДКП също се отнасят до ДИО, доколкото ДИО е поела задължение по отношение на изпълняване на задължения и функции, свързани с провеждането на клинично изпитване (31).



**Фигура 5. Основни услуги на договорната изследователска организация**

При провеждането на клиничните изпитвания главно място заема мониторът, който е част от компанията за провеждане на клиничните проучвания. Важен момент при провеждането на клинични изпитвания е това да има доказателство, че изпитваните лекарства са максимално безопасни и ефикасни. Когато обещаваща

молекула бива открита, фармацевтичната компания планира развитието ѝ чрез преминаването през фазите на изпитването. Във всяка фаза се провежда минимум едно клинично изпитване, спонсорирано от фармацевтичната компания, отговорна за разработването на изпитваното лекарство.

### **1.6. Дизайн на клиничните изпитвания**

След като дадена компания реши да започне провеждането на клинично изпитване следва изготвяне на протокола, спрямо който ще се провежда. Протоколът се подготвя с помощта на регулаторни експерти, специалисти в областта на клиничните изпитвания, лекари, статистици и биолози. Управителен комитет (steering committee) може да бъде свикан с цел да вземе решение – кой дизайн за изпитването е най-подходящ и съответно би предоставил необходимата информация от изпитването. Научната стойност на клиничното изпитване и достоверността на данните съществено зависят от дизайна на клиничното изпитване (32).

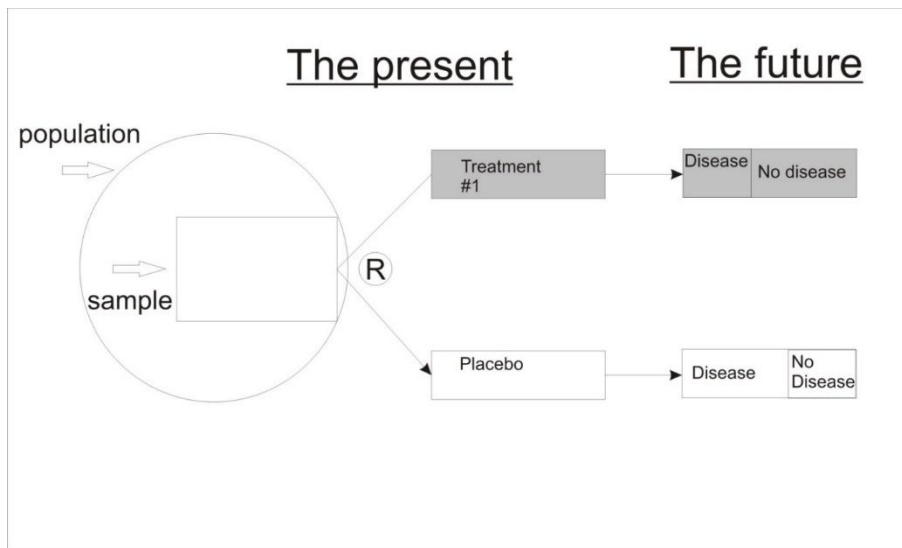
Описанието на дизайна включва:

- Определяне на първичните и вторичните крайни точки, които ще се използват като показатели за ефикасност и безопасност и ще бъдат измервани и оценявани в рамките на клиничното изпитване;
- Описание на типа клинично изпитване, придружено от схематична диаграма на дизайна, процедурите и етапите на клиничното изпитване;
- Описание на приложимите подходи за намаляване на възможните отклонения;
- Описание на изпитвания лекарствен продукт – доза, дозов режим, опаковка, съхранение, етикетиране и др.;
- Очаквана продължителност на участието на пациентите и описание на последователността и продължителността на всички периоди на клиничното изпитване, включително проследяване на пациентите за продължителен период, ако е предвидено такова;

- Описание на правилата и критериите за изключване на пациенти от клиничното изпитване;
- Процедури за отчетност на изпитвания продукт и сравнителния продукт в контролната група;
- Съхраняване на рандомизационните кодове в процеса на клиничното изпитване.

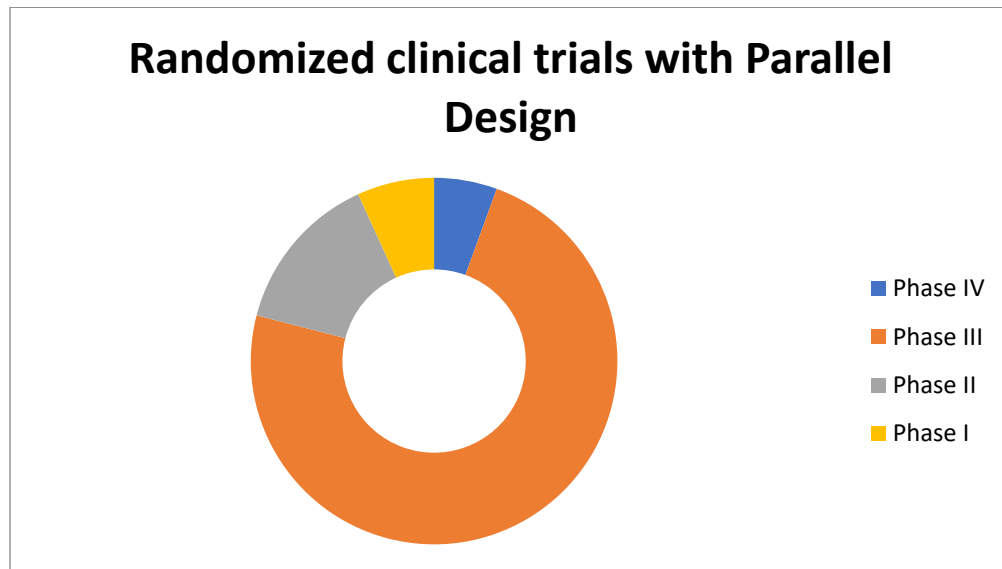
Дизайнът може да бъде открит (без заслепяване към нито една страна), единично сляп, двойно сляп (33), с компаратор плацебо или активна съставка, както и паралелно (parallel) или прехвърлящо (cross-over) се лечение. „Единично сляпо“ е клинично изпитване, при което само участниците не знаят кой вид лекарствен продукт получават – изследваното лекарство, лекарствения продукт при стандартното лечение или плацебо. Всеки участник е получава еднаква форма на лекарствен продукт, за да не може да се направи разлика. Изследователят обаче е наясно какво получава всеки от участниците. „Двойно-сляпо“ или „Двойно-замаскирано“ е клинично изпитване, при което изследователите не знаят кой вид лекарствен продукт назначават на пациентите, както и самите пациенти не знаят какъв лекарствен продукт приемат. Опаковките на лекарствата са с предварително назначени кодови номера и се предоставят директно на изследователя. За да се гарантира безопасността на участниците, винаги съществува процедура, по която може да се разбере какво точно получава всеки отделен участник в изпитването. Тази процедура се нарича „разслепяване“ или „разкриване“ на кода и е изцяло в сферата на отговорност на изследователския екип. Във всеки случай, независимо дали изпитванията са заслепени, или не – най-общо се делят на рандомизирани и нерандомизирани (34). Рандомизираното изпитване се определя като експеримент при пациенти, при които терапиите, които са изследвани се предоставят чрез механизъм на “случайност”. При рандомизираните изпитвания се сравняват две или повече терапии. При нерандомизираните изпитвания обикновено се изследва една терапия, при която се събират данни проспективно. Оценката се прави на база на сравнението между новополучените данни и данни събрани чрез исторически анализ, неспецифично събрани за целите на изпитването (35).

Обикновено рязкото влошаване на здравето на участника в клиничното изпитване е абсолютна индикация за разкриване на кода, особено когато е налице антидот срещу ефектите на приеманото вещество. Най-често това става с помощта на системата за рандомизиране на пациента (36). При паралелния дизайн изпитването има две рамена – група на изпитваното лечение и контролна група. Двете групи не изискват еднакъв брой пациенти, за да бъде направена обработката (Фиг.6).



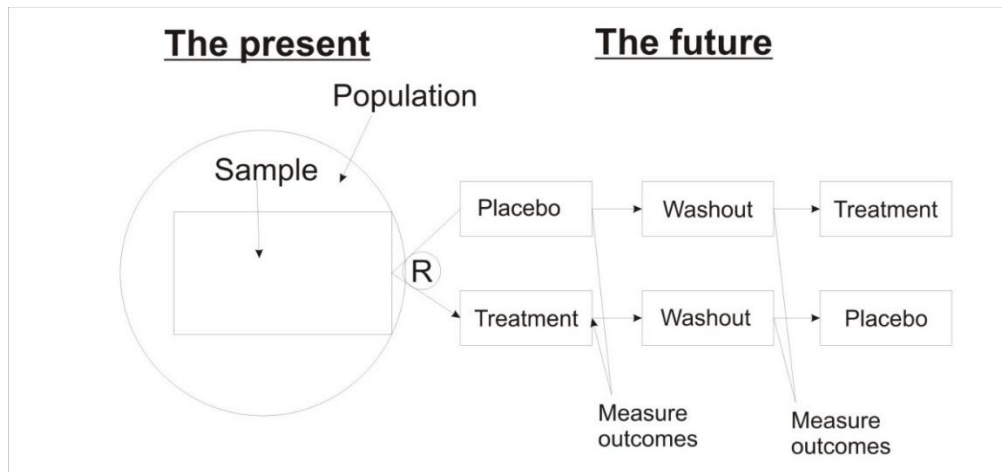
**Фигура 6. Паралелен дизайн на клинично изпитване**

Справка, направена в базата данни ClinicalTrials.gov, показва, че към 2015 година в България се провеждат 171 броя проучвания в активен статус с паралелен дизайн - като от тях 171 са фаза IV, 108 са фаза III, 47 - фаза II, 5 - фаза I (Фиг.7).



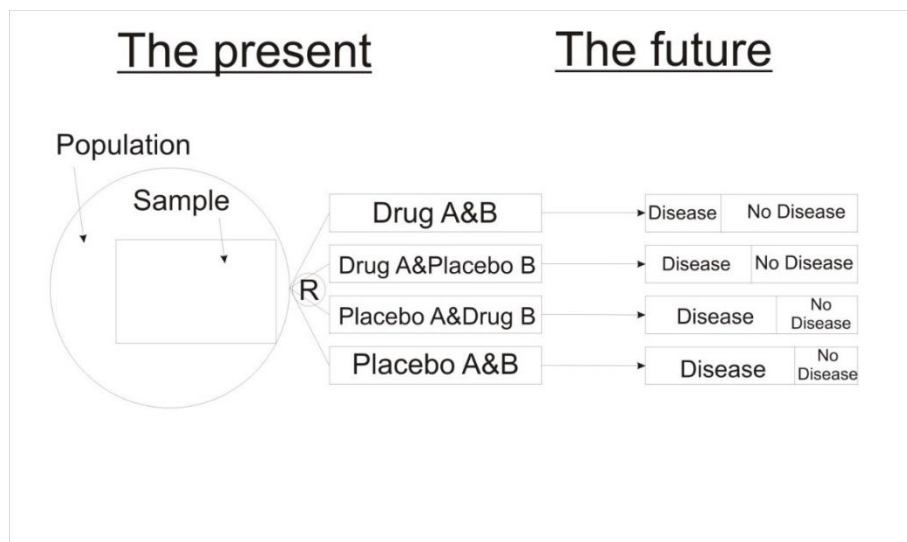
**Фигура 7. Рандомизирани клинични изпитвания с паралелен дизайн**

При прехвърлящ се дизайн даден пациент получава различно лечение през различен период от време, т.е. пациентите се прехвърлят от едно лечение към друго по време на изпитването (Фиг.8). Недостатък на този тип проучвания е т.нар пренасящи се ефекти, които могат да доведат до отклонение на статистическите данни. Пренасящите ефекти са тези, които са остатъчни от предходното лечение, което е прилагано на пациента. Към 2015 г. според базата данни ClinicalTrials.gov в България се провеждат само 2 проучвания с прехвърлящ се дизайн. Едно от двете проучвания е рандомизирано и България е единствената държава, в която изпитването се провежда.



**Фигура 8. Прехвърлящ се дизайн на клинично изпитване**

Рядко срещан е и т.нар. факториален дизайн при проучванията (factorial design). При този тип дизайн съществува определен фактор, на база на който пациентът се разпределя на определено рамо (Фиг. 9). Факториален дизайн често се използва при изпитване на повече от едно лекарство. Към 2015 година в базата данни ClinicalTrials.gov не се откриват активни проучвания с факториален дизайн на протокола.



**Фигура 9. Факториален дизайн на клинично изпитване**

Според изпитване на д-р Робърт Калиф (Robert M. Califf, MD) броят регистрирани интервенционални изпитвания за периода от октомври 2004 -

октомври 2007 е нараства от 28881 до 40971. Повечето интервенционални изпитвания, регистрирани за периода 2007-2010 г., са малки – като 62% от тях са целят набирание на 100 или по-малък брой пациенти участници. Много от изпитванията са едноцентрови – около 66% и финансирани от организации, различни от индустрията или националните здравни институти и организации. По отношение на използваните методи за подход, включително метода на рандомизация, заслепяване и други – при регистрираните изпитвания се наблюдава значителна хетерогенност (37).

Съдържанието на финалния протокол обикновено е огледално на дизайна на формулярите за докладване (Case Report Forms/CRFs), които се използват, за да документират данните, събрани по време на проучването. Протоколът и формулярите за докладване, както и всички по-нататъшни промени преминават през строги вътрешни и външни процеси на одобрение (38).

След като се финализира протоколът, се избират центрите, които се включват, за да проведат самото изпитване. Центровете или сайтовете се подбират внимателно, като е необходимо да се уточни и потвърди, че всеки център има адекватна апаратура и достатъчно служители, които имат достатъчно време и ентузиазъм, за да извършват всички процедури по протокола. Списъкът на избраните центрове трябва да бъде съобразен още с това дали в дадени центрове има необходимата популация от пациенти, които са подходящи за включване в изпитването. За всеки център се осигуряват адекватни материали по изпитването, включително изпитваното лекарство, адекватно етикетирани активен компаратор, ако е приложим, както и процедури за спазване на заслепяването и подsigуряване на правилната отчетност на изпитваното лекарство (39).

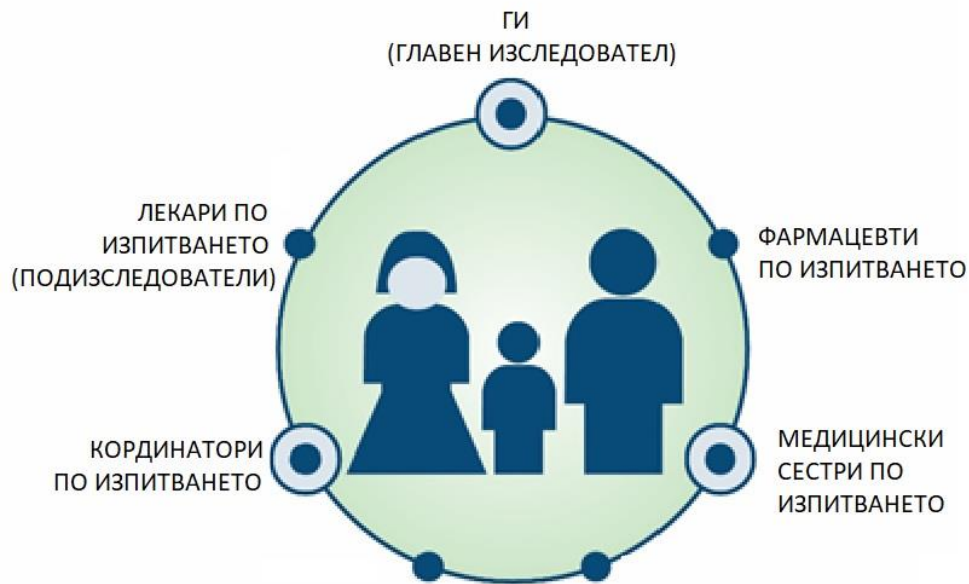
### **1.7. Изпълнители на клиничните изпитвания**

Сайтовете или центрите, избирани за провеждане на клинични изпитвания, се намират на територията на лечебно заведение. Специалистите, работещи за целите на клиничното изпитване, се наричат изследователски екип по изпитването. Всеки изследователски екип задължително има главен изследовател,

който носи основната отговорност по изпитването (40). Останалите лекари в екипа са подизследователи, като изпълняват това, което главният изследовател е делегирал в документ, който се нарича Delegation Log<sup>2</sup> (41). Основните задължения на изследователите или лекарите в екипа са: взимане на информирано съгласие и подходящото му описване; поддържане на пациентските досиета и водене на подробни записки, описващи процедурите, прилагани на пациента; описание на нежеланите събития, които се случват на пациентите; надзор на приема на изпитваното лекарство. В изследователския екип може да има и сестри по изпитването, които отново изпълняват делегираните функции, както и координатор, който се занимава с административната работа по изпитването. В екипа се включва и фармацевт, който да отговаря за правилното съхранение на изследователския продукт според изискванията, както и за проследяване на пратките и отпускането на изпитваното лекарство. Координаторът обикновено подпомага и координира ежедневната работа по клиничното изпитване. Може да бъде отговорен за планирането на пациентските визити по изпитването, за проследяването на материалите, за въвеждането на данните в електронната/хартиената система за докладване, комуникирането с лаборатории и други звена, въведени в провеждането на проучването и други дейности, които главният изследовател е преценил и делегирал на координатора. Често координаторите са медицински сестри, бакалаври по фармация или с друга професионална квалификация и образование (Фиг.10).

---

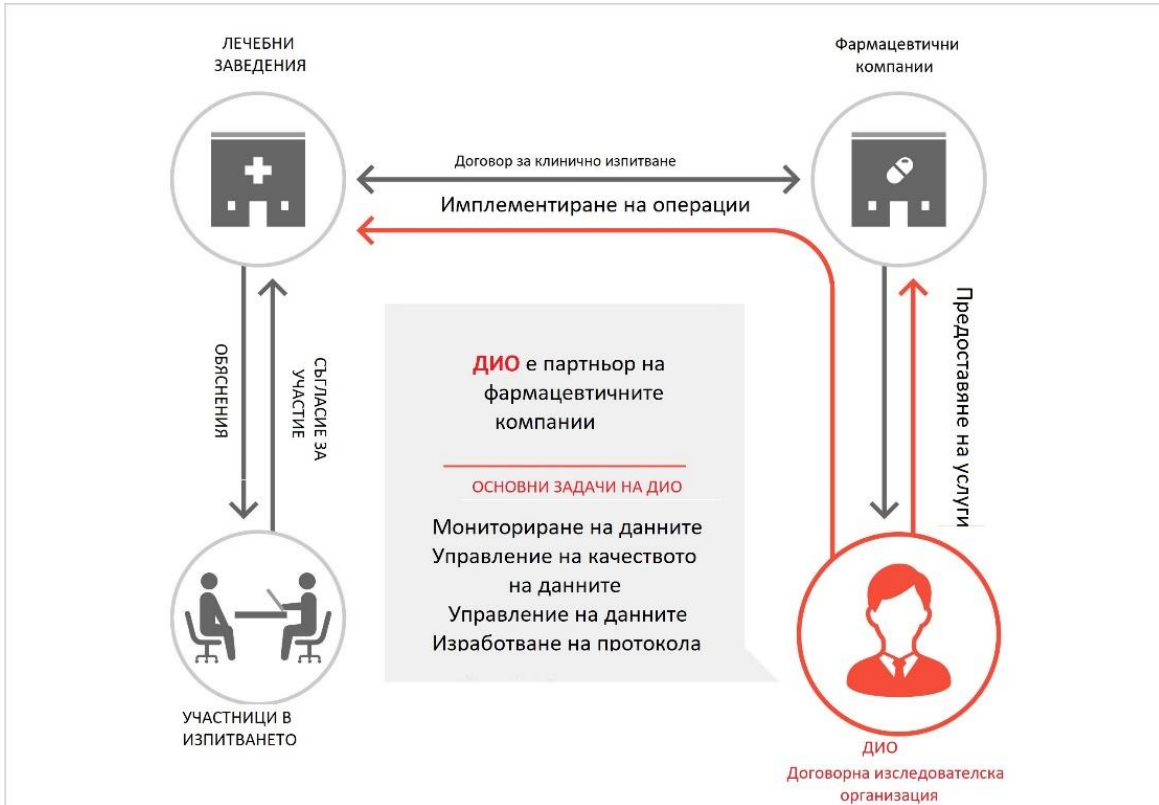
<sup>2</sup> Това е списък с упълномощени лица, които участват в провеждането на изпитването в дадения център; в него Главния изследовател делегира приложимите права и задължения на всеки член на екипа индивидуално



**Фигура 10. Изследователски екип от център на клинично изпитване**

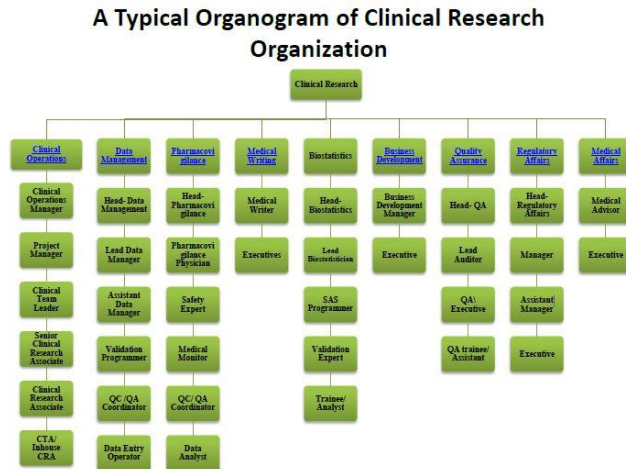
На българския пазар има компании, които предоставят услуга – предоставяне на обучен координатор на болници, в които се провеждат клинични изпитвания или на изследователи, с цел да се улесни процесът по провеждане на клиничното изпитване. Тези компании се наричат Site Management Organization / SMO, но дейността им значително се различава от Clinical Research Organization (CRO – Договорна организация). Структурата на подобни компании не е идентична – обикновено развиват отдел, който да се занимава с проследяване на качеството на работа на координаторите, както и провеждане на специфични обучения и подготвяне на нови кадри. Ролята на SMO е административна подкрепа, оказана на изследователите, които провеждат изпитванията. Голяма част от SMO компаниите в САЩ обаче са силно критикувани, че качеството на данните от изпитвания, провеждани с тяхно участие, е лошо, както и, че лекарите, с които работят, не са достатъчно подготвени (28).

Договорните организации / CROs, които организират провеждането на изпитването, обикновено ангажират цял екип от професионалисти в областта на клиничните изпитвания, които се занимават с проекта (Фиг.11).



**Фигура 11. Организация и взаимоотношения на ДИО**

При тях се среща известна идентичност в структурата. Задължително се срещат следните отдели: „Клинични операции“ - където са мениджърите на проучванията, специалистите по мониториране, асистентите, в този отдел се случва практическото изработване на изпитването; „Мениджмънт на данните“ – отдел, който се занимава с менажирането на данните от изпитването и проследява това, което се рапортува от страна на лекарите-изследователи; *Отдел за лекарствена безопасност*, който се занимава с проследяване на нежеланите събития / сериозните нежелани събития; *Регулаторен отдел* – който се занимава с подаването (входирането) на изпитванията към регулаторните органи или промените по изпитванията, както и всякаква комуникация с регулаторните органи; *Медицински отдел*, както и *Отдел по качество*, където има одитори, проследяващи качеството на база на проверяващи визити. Някои CRO компании имат собствени отдели с биостатистици, които се включват при планирането на протокола и обработката на резултатите (42).



**Фигура 12. Структура на ДИО**

В самия център, където се провежда изпитването от страна на медицинските специалисти, проверката на изпълнението на клиничното изпитване се извършва от страна на специалистите по мониториране на клинични изпитвания.

Специалистите по мониториране на клинични изпитвания участват в мониторирането на клиничните проучвания във всички фази и мениджмънта на центровете, където дадено изпитване се провежда, както и по време на всички етапи на дадено изпитване. Изхождайки от това, възможните задължения на специалистите по мониториране на клиничните изпитвания включват повечето от активностите, необходими при стартиране, мониториране и завършване на дадено изпитване. Набирането (подбора) на специалисти по мониториране на клинични изпитвания може да стане директно от страна на фармацевтичната компания или през договорна организация, която от своя страна може да планира, организира или провежда клинични проучвания от името на даден спонсор. Характеристиката на длъжността „Специалист по клинични проучвания“ е: „Изследователска професия, която с занимава с дейности, които могат да включват избор на изследователски сайт, създаването му, иницирането му, мониторирането му, затварянето му, както и всички оперативни аспекти при провеждането на клинични проучвания във всички фази при разработването на нови лекарства“. Специалистите по клинични изпитвания или Clinical Research Associate/CRA/Clinical

Research Monitors, Clinical Trial Monitors, Clinical Research Scientists и т.н. могат да бъдат позиции, които са почасови или на пълен работен ден, базирани както в офис (на договорната организация или на спонсора), така и в дома на лицето или в изследователския център. Широко срещано е след като натрупат достатъчно опит специалистите по мониториране на клинични изпитвания да предпочитат да работят като фрийлансъри (буквално „свободно копие“ – в смисъл, че могат да бъдат наети) (43). Предимствата на свободната практика са много – свобода, гъвкавост за използване на свободното време, възможност за повече време, посветено на лични интереси и други.

CRA може да участва във всякакви фази на клиничните изпитвания, както и във всякакви етапи на дадено изпитване в различни терапевтични области. Често ролята и функциите на CRA варират от компания до компания, но най-общо следните активности са типични за започването, провеждането и приключването на клинично изпитване:

- Избиране на изследовател и селектиране на изследователски център;
- Координиране на етичните комисии и регулаторните органи по отношение на заявление и разрешения за провеждане;
- Процедури преди започването на изпитването, включващи проверка и сверяване на необходимите документи. Това обикновено включва и посещаването на изследователския център, за да се определи дали центърът е подходящ за провеждането на изпитването;
- Организиране, присъствие и презентирание по време на изследователската среща;
- Инициране, мониториране и затваряне на изследователските центрове;
- Обучение на изследователския екип на спецификите на изпитването, както и на стандартите, приети в индустрията;
- Проследяване и/или дистрибуция на материали по проучването, вкл. изпитвания лекарствен продукт (Investigational Medicinal Product/IMP);
- Протокол и разработване на формулярите за докладване;
- Архивиране на документите по изпитването и кореспонденция;

- Предоставяне на Доклад от проведеното клинично изпитване.

Целта на посещението на специалистите по мониториране на клинични изпитвания се определя от типа на визитата. Съществуват следните основни типове визити: селектираща, иницираща, мониторираща, визита за затваряне на изпитването.

Селектиращата визита се провежда при избора на клинични центрове – болници, където да се провежда изпитването. Целта на този тип визита е да се оцени потенциалът на центъра за изпълнение на протокола и набиране на пациенти; да се проведе опитът на изследователския екип; да се установи дали даденият център разполага с необходимото техническо оборудване; дали началникът на клиниката, където ще се провежда изпитването, е съгласен; и дали управителят на съответното лечебно заведение е съгласен за провеждането на изпитването.

Инициращата визита се провежда в началото на изпитването и цели да потвърди, че всички от изследователския екип са наясно с изпитването, процедурите, ICH GCP и логистичните аспекти при протичането на изпитването. По време на инициращата визита главният изследовател делегира основните функции по изпитването на екипа (предварително екипа по изпитването бива обучен за работа) си спрямо квалификацията, опита и възможността за извършване на процедурите по протокола.

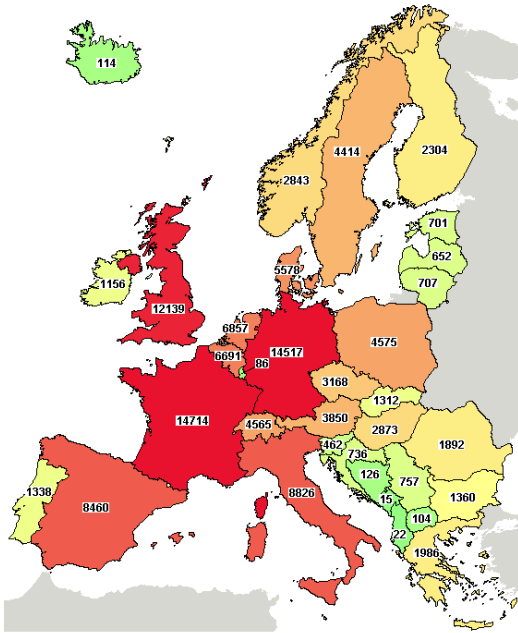
Мониториращите визити/ визити за мониториране, се провеждат по време на самото изпитване. Честотата им е различна и се определя от документ, който се нарича Мониторинг план (44). Целта на визитите е да се направи проверка (верифициране) на наличната документация и въведените данни във формуляра за докладване, както и да се проследи наличността на изпитваното лекарство, да се увери специалистът по мониториране, че се спазва протокола, добрата клинична практика (ДКП), както и стандартните оперативни процедури, в случай че е

необходимо – да се мотивира центърът за повишаване на рекрутмънта, да се идентифицират и решат проблеми.

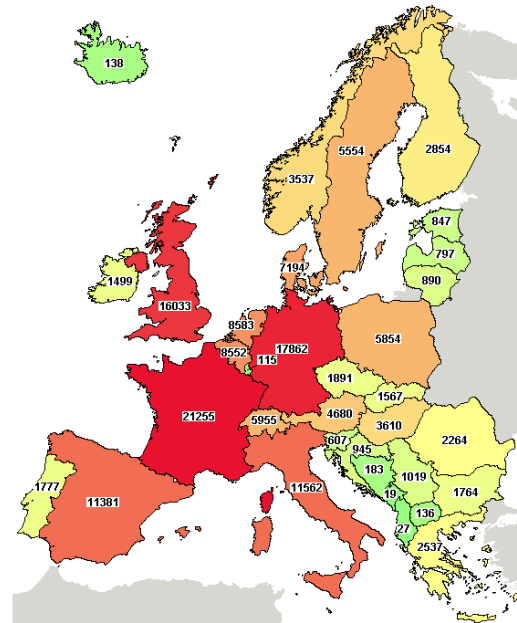
По време на затварящите визити, които се провеждат в края на изпитването, се прави пълна проверка на изпитваното лекарство, проверка на документацията по изпитването и придвижването ѝ за съхранение, както и унищожаване на материали, които са използвани за целите на изпитването. По време на затварящата визита задължително се провежда разговор с главния изследовател за изискванията за съхранение на документацията в центъра/институцията, спрямо локалното законодателство и ДКП.

### **1.8. Анализ на клиничните изпитвания в България за периода 2008-2017 г.**

На фигура 13 и фигура 14 е показан броят клинични изпитвания от базата данни [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) в България. За 2016 г. те са 1360, но този брой не се отнася само за изпитванията, които са във фаза на набиране на пациенти, а включва изпитвания, които тепърва ще се провеждат, както и такива, които вече са приключили. За януари 2019 г. (Фиг.14) в България вече има 1764 изпитвания, включващи изпитвания във фаза на набиране на пациенти, изпитвания, които тепърва ще започват и такива, които вече са приключили. За период от около 2 години и 5 месеца броят на изпитванията е нараснал с 404 (близо 30%).



**Фигура 13. Изпитвания, провеждани на територията на Европа – юли 2016 г.**



**Фигура 14. Изпитвания, провеждани на територията на Европа – януари 2019 г.**

Анализът на клиничните проучвания

в България е направен на база на официалните доклади от KPMG, представени по време на годишните срещи на Българската асоциация по клинични проучвания. В докладите са разгледани фактори, които могат да имат влияние върху развитието на клиничните проучвания в по-глобален мащаб.

## КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ ОДОБРЕНИ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ



**Фигура 15. Одобрените клинични изпитвания от ИАЛ през годините 2008 – 2017 г.**

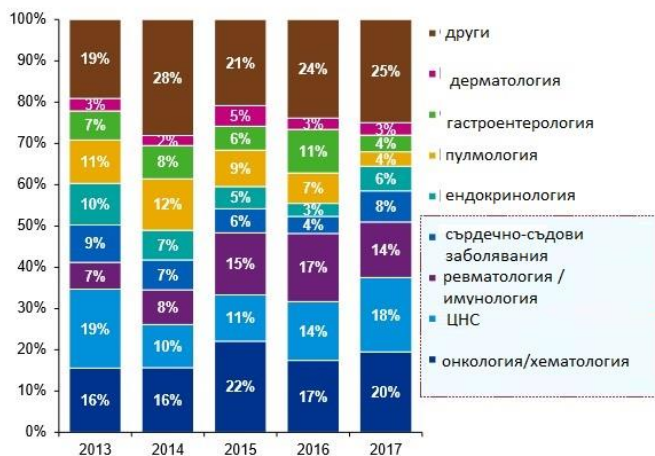
Източник: Доклад KPMG – клинични изпитвания 2018 г.

Според данни от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) най-голям брой клинични изпитвания са одобрени пред 2015 г., като от диаграмата по-горе се вижда, че за периода 2013-2015 г. се наблюдава тенденция на повишаване на броя на одобрените проучвания. За периода 2016- 2017 г. обаче, се вижда спад на броя одобрени проучвания. На диаграмата може да се проследи и броят на одобрените изпитвания по фази. Фаза I и фаза III клинични изпитвания следват и основната тенденция – за периода 2013-2015 г. броят на проучванията се увеличава, докато за 2016-2017 г. има спад. Предоставени данни в доклада на KPMG за клиничните изпитвания в България – през 2012 г. са подадени 241 заявления за клинични изпитвания, а 194 от тях са одобрени. Анализът на броя на клинични изпитвания за периода 2008-2017 г. показва , че се наблюдават два подпериода – от 2008 до 2015 г. съществува ръст от 2,8% на годишна база, като от 2015 г. към момента броят на клиничните изпитвания намалява с 3,7% (Фиг.15).

Моделите на заболяемост играят важна роля за клиничните изпитвания, защото е логично, че където има висока заболяемост, се разработват нови лекарства в съответната терапевтична сфера. Съществуват т.нар. прогнозни данни, които предоставят определена информация и оказват влияние върху разработването на нови лекарства. В България през 2015 г. основните терапевтични групи, в които има провеждани клинични проучвания, са: 20% - ЦНС, 16% - онкология, 11% - респираторни заболявания и 11% - ендокринни заболявания. Към 2017 г. четирите водещи терапевтични групи са: сърдечносъдови заболявания (8%), ревматология и имунология (14%), ЦНС (18%) и онкология и хематология (20%). Интересно е, че клиничните изпитвания, провеждани в областта на сърдечносъдовите заболявания са сравнително малко (на четвърто място), като се има предвид, че България е на първо място по отношение на смъртност, причинена от сърдечносъдови инциденти (Фиг.16).

## Клинични изпитвания в България

### клинични изпитвания по терапевтични групи



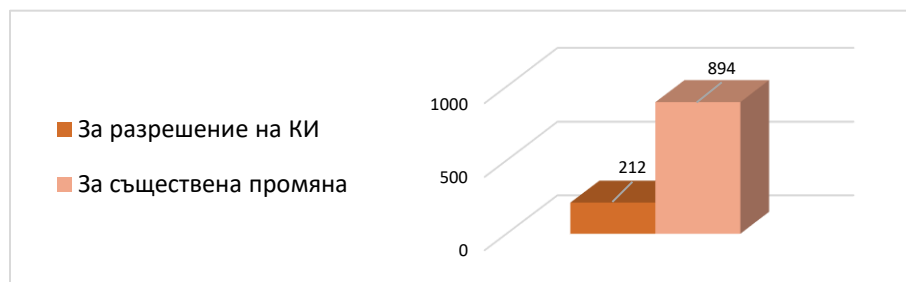
Информацията, предоставена от ИАЛ, показва, че Онкология/Хематология, Ревматология/Имунология, ЦНС и сърдечно-съдови заедно представляват 60% от клиничните изпитвания в България за 2017

**Фигура 16. Разпределение по брой, спрямо терапевтични индикации на клиничните изпитвания в България за периода 2013-2017 г.**

Източник: Доклад KPMG – клинични изпитвания 2018 г.

Към 2015 г. се наблюдава ясна тенденция за увеличаване на броя на новите изпитвания при заболявания на ЦНС, онкологични и респираторни заболявания, като те представляват близо 50% от всички изпитвания. По отношение на подаването на документи за разрешаване на клинично изпитване – най-голям брой подадени заявления за проучвания има през 2015 година, когато са подадени 240 заявления за провеждане на изпитвания.

Според Доклада за здравето на нацията през 2017 в ИАП са постъпили 212 заявления за разрешаване на клинични изпитвания и 894 заявления за одобрение на съществена промяна, като общият брой заявления е 1 106 (Фиг.17).



**Фигура 17. Брой на постъпили заявления за клинични изпитвания към ИАП според вида (за първоначално разрешаване или за съществена промяна)**

*Източник: Доклад за здравето 2017 г.*

Продължава тенденцията за най-голям брой изпитвания в областите онкология, неврология, хематология и психиатрия (Фиг.18).



**Фигура 18. Клинични изпитвания по терапевтични области според Доклад за здравето, 2017**

Източник: Доклад за здравето - 2017

След провеждането на селектиращи визити се прави избор на центрове, които да участват при провеждане на изпитването. Според доклад на KPMG за клиничните изпитвания в България за 2018 г. – основните параметри, които се оценяват, когато се взема решение кои държави да участват (респективно – клинични центрове), са: техническо оборудване, реимбурсиране от страна на съответната здравна система, качество на данните, спазване на правилата за ДКП, както и съответните стандарти, конкурентни разходи, сложност и продължителност при издаване на разрешение за провеждане на изпитването, пациентска популация и бързина на набиране на пациенти (параметрите са изброени по значимост – от най-малко значимото към най-значимото). Това донякъде обяснява потенциала и големия брой клинични изпитвания, които се провеждат напоследък в България, по отношение на оборудването – обикновено изискванията са за оборудване, което е задължително и налично в лечебните заведения, тъй като практиката е по-специфичното оборудване, необходимо за дадено изпитване, да бъде осигурено от спонсора за целите на изпитването (специфични ехокардиографски апарати,

холтери, таблетки и телефони – дневници с цел рапортуване и др.). В лечебните заведения в България има минимално необходимо оборудване, което все пак за повечето изпитвания е достатъчно. Нивото на реимбурсиране на лекарствени продукти (особено що се отнася до нови и иновативни такива) от страна на Националната здравноосигурителна каса е ниско, което предполага за това пациентите да търсят алтернативи. Според информацията от доклада на KPMG – събраните данни от клинични изпитвания в България надминават средното качество на данните от държавите в Централна и Източна Европа. На база на информацията от различни одити и инспекции също така може да се каже, че при провеждането на изпитвания в България определено се спазват стандартите за ДКП, както и изискванията на европейската и локалната регулация. Отново според доклада – съществува конкурентност на разходите за клинични изпитвания, но цените са почти изравнени с другите държави от Централна и Източна Европа. По отношение на получаване на разрешение за провеждане на клинични изпитвания, условията в България са благоприятни на фона на другите страни от Централна и Източна Европа. През октомври 2016 г. Наредба 31 към ЗЛПХМ е изменена и вместо договори вече се подават проектодоговори към КЕМИ и ИАП. Това е значително улеснение при подаване на документация за провеждане на клинични изпитвания, тъй като голям брой лечебни заведения имат процедури, които са времеемки при подписване на договорните отношения (45). Според доклада на KPMG от 18 септември 2018, периодът на договаряне с лечебните заведения е средно 51 дни. За центровете, които са разположени в държавни болници, този период е средно около 2 месеца, докато в частните медицински центрове и болници, той е значително по-къс. Това е предпоставка клиничните изпитвания, които предполагат доболнично лечение, т.е. не включват период на пролежаване, да бъдат изтегляни и провеждани главно в медицински центрове, което ще доведе до по-малък брой изпитвания в държавни болници. С най-голяма значимост при избор на държави, в които да се провежда дадено клинично изпитване и съответно центрове, е набирането на пациенти. Към момента в България се наблюдава сравнително бързо набиране на пациенти.

България определено има силни страни при провеждането на клиничните изпитвания. Към момента съществуват относително достъпни нива на разходи за изследователите, които провеждат клинични изпитвания. Качеството на събраните данни е високо, регулаторната среда е благоприятна и хармонизирана с европейското законодателство, като спомага за развитието на сектора на клиничните изпитвания. Най-важното предимство на страната е високоефективното набиране на пациенти, което е положителна характеристика на местния сектор на клиничните изпитвания.

### ***Брой специалисти по мониторинг на клиничните изпитвания***

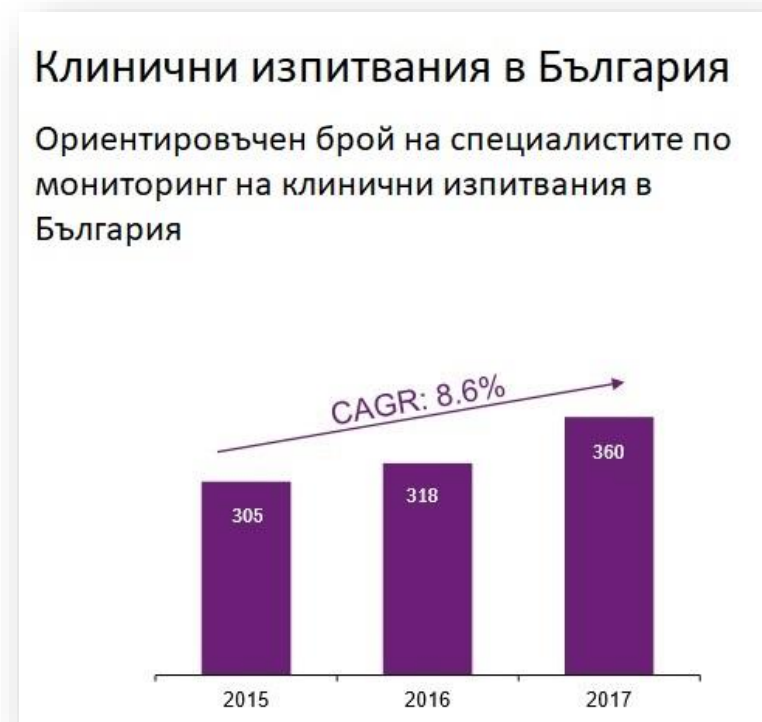
Провеждането на клинични проучвания дава редица ползи на държавите, в които се провеждат – както материални, така и такива без директен финансов измерител. Според официални данни на KPMG – анализът на пазара към 2015 г. показва, че секторът осигурява на българската икономика 151,5 млн. лева годишно под формата на преки разходи като заплати, възнаграждение за лечебни заведения и изследователи, законоустановени такси и други. Освен медицинските специалисти, които провеждат изпитванията, от страна на договорните организации или спонсорите се наемат CRA – Clinical Research Associates / специалисти по мониторинг на клинични изпитвания, които следят за спазването на GCP правилата, регулацията, както и на протокола и проверяват данните по изпитванията. В Правилата за ДКП има глава, в която ясно и точно са изброени задълженията и правата на монитора. Важно за участниците в клиничните изпитвания е да знаят, че за тяхното здраве и безопасност се грижат и отговарят и други специалисти, много често притежаващи медицинско образование, които внимателно следят действията на лекари-изследователи и служат за предотвратяването на възможни неточности или грешки в хода на изпитването. Мониторът изготвя писмен доклад до възложителя на изпитването след всяко посещение на мястото на провеждане и/или всяка свързана с изпитването комуникация съгласно стандартните оперативни процедури на възложителя (46). Докладите включват датата, името на центъра, името на лицето, извършващо мониторирането, името на изследователя или на други лица, с които е контактувал

(47). Докладите също включват резюме за това, което е било разгледано по време на визитата, становището на монитора по отношение на важни факти и евентуални проблеми, отклонения, непълноти, заключения, както и действия, които са предприети или ще бъдат предприети – действия за коригиране и превенция на повторение (Corrective Actions and Preventive Actions – CAPA) (48). Най-широко разпространения вид мониторинг е т.нар. “on site” (на място). С прилагането на този метод в практиката се откриват редица негативи, които създават предпоставки за неефективност по отношение на управлението и контрола на качеството на събраните данни. Тези неблагоприятни карат регулаторните органи да стимулират фармацевтичните компании в използването на по-ефективни мониторинг модели. Вниманието е насочено към централизиран метод, базиращ се на мониторинг, основан на оценка на риска (49). Този метод представя гъвкав модел, фокусиран върху данни, документи и процеси, които са критични и важни за провеждане на изследването. Мониторинг моделът зависи от три основни фактора: хора, процеси и технологии. Адекватният анализ (под формата на оценка на риска) във фаза на планиране и стриктно спазване на заложените процедури във фаза прилагане гарантират успешното прилагане на модела (50). Може да се посочат редица предимства на мониторинг модела, основан на риска, пред мониторинга на място, за постигане на по-високо качество в клиничните изпитвания. В настоящата регулаторна рамка този модел има препоръчителен характер, но тенденцията е да придобие задължителен характер и да бъде използван винаги, когато това е възможно, предвид поставените цели за оптимизиране на процесите, завършване на клиничните изпитвания в кратки срокове с по-малко ресурси, за сметка на постигане на по-високо качество и гарантиране безопасността на пациентите (51).

Методиката на провеждане на клинични изпитвания е динамичен процес, който излиза извън научната рамка и се развива непрестанно, поставяйки нови цели. Промените в провеждането на клинични изпитвания и развитието на регулаторните изисквания позволяват значимо подобрене на грижите за пациентите, безопасността и клиничните резултати (52).

Непрекъснатият мониторинг от страна на специалиста по мониториране е вид контрол, провеждан върху клиничните изпитвания. Контролът може да се осъществи и под формата на периодичен одит. ДКП изисква от възложителя на клиничното изпитване да прилага и поддържа система за контрол на качеството, съгласно изготвени писмени стандартни оперативни процедури, които следва да удостоверяват, че клиничното изпитване е проведено и данните са получени, документирани и докладвани в съгласие с изискванията на протокола, ДКП и приложимите регулаторни изисквания. Тази система за контрол на качеството следва да се прилага по време на всеки стадий от събирането на данните, за да се удостовери тяхната достоверност и коректна обосновка (53). Когато възложителят на клиничното изпитване планира провеждането на проверка - одит, той трябва да вземе под внимание, че одитът от страна на възложителя е независим и се извършва отделно от обичайния мониторинг или рутинния контрол на качеството на данните по време на изпитването. Назначават се одитори, които са независими от клиничното изпитване и притежават съответната квалификация за провеждането на одита. Квалификацията и обучението следва да бъдат документирани, а одитът следва да бъде проведен и да осигури документиране на наблюденията и констатациите от него. Според проучване на KPMG служителите на длъжност „специалист по мониторинг на клинични изпитвания“ в България са нараснали от 305 човека през 2015 г., до 360 - през 2017 г. За съжаление, все по-малко служители на тази длъжност са с образование в сферата на медицината, фармацията или биологията. Едно от големите предимства на България е, че страната има добра репутация и се представя добре по отношение на качеството на данните както за големи, така и за трудни проекти. В глобален мащаб проучванията стават все по-сложни за изпълнение, имайки предвид, че проучването и създаването на нови лекарствени продукти става все по-голямо предизвикателно. Отново според официална анкета, направена от KPMG – CRA – служителите са нараснали с над 10% за последните три години (Фиг.18). Анализаторите в сектора предсказват, че процесът на разработване на нови лекарства ще претърпи значителни промени – очаква се все повече мобилни технологии да бъдат използвани, “big data” анализи и възприемане на адаптивни модели на изпитванията. Тези промени от своя страна

ще дадат възможност за развитие в глобален план, но носят и много предизвикателства за заинтересованите лица по отношение на модернизация и комплексност на процесите.

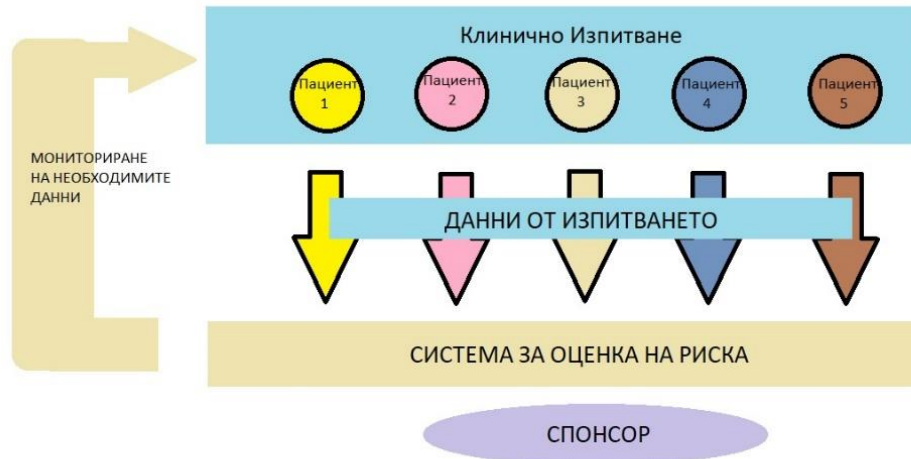


**Фигура 18. Брой на специалистите по мониторинг на клиничните изпитвания за периода 2015 – 2017 г.**

*Източник: Доклад на KPMG – клинични изпитвания, 2018 г.*

Доскоро практиката при извършване на мониторирането беше всички данни от водените пациентски досиета за всички участници да бъдат сравнявани изцяло (на 100%) с електронната клинична карта. Напоследък обаче все повече навлиза тъй нареченото мониториране, базирано на риска ('risk based monitoring') (Фиг.19). Целта на подобен вид проверка е мониториране на случаен принцип на определени данни при дадени пациенти, т.е. данните не се сравняват изцяло с електронната клинична карта. За да се определи данните на кой точно пациент е необходимо да бъдат сравнени, се използват различни системи, които изчисляват риска при всеки

един пациент, на база на броя рапортувани нежелани събития и сериозни нежелани събития за съответния пациент, както и други критерии (54).



**Фигура 19. Тип мониторинг, базиран на риска**

### 1.9. Ролята на пациентите в клиничните изпитвания и етичните въпроси

Човешкото здраве е признато като висша ценност – това е хармония между физическите, духовни, интелектуални и социални качества на живота (55). Разработването на нови, ефикасни и безопасни лекарствени продукти играе важна роля за защитата на човешкото здраве (56). Най-важното от всички правила при производството, разпространението и употребата на лекарствените продукти обаче остава защитата на човешкото здраве. Това се отнася и за провеждането на клиничните изпитвания (57).

Провеждането на изпитвания изисква по-голяма внимание от страна на изследователите от обикновената изследователска дейност. Преди провеждането на изпитвания, пакет от документи бива прегледан от съответните регулаторни органи, за да се гарантира, че включените процедури, част от изследването, отговарят на нормативните изисквания за неприкосновеност на личния живот,

информирано съгласие, спазване на добри практики, мониторинг на безопасност, докладване на нежелани събития и липса на конфликт на интереси (58).

Участниците в клиничните изпитвания се наричат участници-обекти. Веднъж дали своето съгласие, те са подложени на интервенция съгласно протокола на изпитването (59). Интервенцията може да бъде свързана с прием на лекарство, употреба на медицинско устройство, медицинска процедура, промяна в поведението на участника или други. Обикновено в началото на изпитването не е известно дали новият медицински подход ще даде ползи, ще навреди, или ще бъде равностоен на стандарта в момента. Клиничното изпитване винаги е насочено към специфична пациентска популация, която се определя на база на т.нар. включващи и изключващи критерии. Във времето на персонализираната медицина, клиничните проучвания стават все по-взискателни по отношение на специфичния избор на участващата пациентска популация въз основа на десетки критерии, маркери и други. Главният изследовател или делегиран подизследовател от екипа прави оценка и съобразява всички тези фактори, като взима решение дали даден пациент е подходящ, или не за конкретното изпитване.

Участникът – обект в клиничното изпитване от своя страна поема рискове при участието си, но разбира се може да вземе и ползи от клиничното изпитване. Рисковете обикновено са свързани с тестването на подход, който може да не е достатъчно ефикасен или достатъчно безопасен. Изпитването може да е свързано с неприятна диагностична процедура; възможно е компрометиране на репродуктивната функция, възможно е негативно повлияване на работоспособността, изпитване на нежелани или сериозни нежелани реакции и други (60). Ползите са свързани с това, че пациентът получава равен достъп до иначе недостъпни нови терапии или медицински подходи. В рамките на изпитването често се осигуряват скъпоструващи, непокрити от Националната здравноосигурителна каса изследвания (напр. Генетични), които спомагат за изчерпателното диагностициране и мониториране на заболяването. Участието в клиничното изпитване често е свързано и с осигуряване на достъп до топ експерти в дадена терапевтична област, чести изследвания и прегледи и други (61).

Една от основните цели на регулацията на клиничните изпитвания в глобален мащаб е защитата на интересите на пациентите - обекти в клиничните изпитвания. Първият и основен документ, който защитава интересите на пациентите, е т.нар. Информирано съгласие (62). Това е процес, при който изследователите-лекари, част от екипа по изпитването, предоставят на потенциалния участник в изпитването достатъчно подробна информация относно евентуалните рискове и ползи от изпитваното лечение, както и наличните към момента терапевтични алтернативи извън изпитването. Информираното съгласие е документ, но не е обвързващ договор за участие. Това е лично и писмено волеизявление, което се подписва от страна на пациента, за да докаже, че решението за участието в клиничното изпитване е взето от него/нея без да бъде принуден от никой, но и след като пациентът е получил достатъчно информация за рисковете и ползите. За пациенти, които не са способни да дадат съгласието си и имат законен представител, съответното решение може да се вземе от законния представител (63). Пациентът си запазва правото да прекъсне участието си в изпитването по всяко време, без да е нужно да обяснява мотивите си. При започването на дадено изпитване главният изследовател може да участва при вземането на информирано съгласие, но може и да делегира процеса, т.е. да даде право и на подизследователите, които реши, също да изпълняват тази процедура. Изследователят трябва да бъде сигурен, че обстоятелствата, при които е получено информираното съгласие, не са включвали принуда или непозволено влияние върху тях. Има различни виждания по отношение на вида и обема на информацията, която трябва да бъде предоставена на участниците, за да се изпълнят изискванията за информирано съгласие. Съществуват т.нар. задължителни елементи на документа, въпреки че всяко изпитване е уникално по своя замисъл. В информацията за участващия в клиничното изпитване трябва да присъстват следните т. нар. информационни елементи: встъпително обръщение към участника; обяснение на термина клинично изпитване; цел на изпитването; описание на процедурите по изпитването; продължителност на участието в изпитването; потенциални рискове или неудобства, свързани с участието; потенциални ползи; възможности за алтернативно лечение; декларация за

поверителност на данните; информация за компенсация при възникване на увреда, свързана с участието в изпитването; информация и данни за хората, с които участникът може да се свърже при възникване на проблем; както и декларация за доброволността на участието (64). Включват се още – информация за възможни неочаквани рискове, причини за прекратяване на участието, без да се иска съгласието на участника, евентуално реимбурсиране на допълнителни разходи за участие в изпитването, последици от оттеглянето от изпитването, декларация от страна на спонсора, че на участника ще бъде предоставена всяка нова информация, която стане известна по време на изпитването, очакван брой на участници в изпитването (65). Целта на процеса на информирано съгласие е да защити участниците в клиничното изпитване, като им предостави достъп до информация, която ще им помогне да направят доброволен избор. Този процес разкрива и правата и задълженията на участниците в клинични изпитвания. Най-важният момент в процеса на информирано съгласие е дискусията с изследователския екип / представител на изследователския екип. По време на дискусията е редно изследователят да отговори на разбираем език на всички зададени въпроси от страна на участника и да изясни всичко, което участникът не е разбрал при прочитането на документа. Изследователите (лекари) са надежден източник за съвет и информация, но решението за участие се взема единствено и само от участника в изпитването. Процесът на информирано съгласие е предназначен да помогне на участника да прецени ползата и риска от участието си и да направи самостоятелен избор. Важно е да се отбележи пред участника, че след края на изпитването (независимо дали самият участник е напуснал по-рано, поради негово желание) пациентът имат право да продължи да получава лечение за своето заболяване съгласно утвърдената медицинска практика.

От друга страна, всяко изпитване подлежи на подробно разглеждане и одобрение от страна не само на регулаторния орган в съответната страна, но и на етични комисии (в някои държави е централна, а в други – локални към съответните лечебни заведения, където се провеждат проучванията) (66). В състава на комисиите обикновено влизат лекари, изследователи и граждански и/или

религиозни представители. Ролята на етичните/етичната комисия е да се гарантира, че предложеното клинично изпитване е етично, правата и благополучието на участниците в него са защитени и потенциалните рискове за пациентите са минимализирани и оправдани в сравнение с потенциалните ползи (67).

Спонсорите и изследователите, ангажирани в клиничното изпитване, имат етични задължения към участниците - обекти в клиничните изпитвания, от една страна и от друга страна - към медицината и науката въобще. Етичните проблеми възникват във всички фази на клиничното изпитване. Те включват задълженията на лекаря към отделния пациент и общественото добруване, съображенията, свързани с рандомизацията и избора на контролна група, използването на плацебо, информираното съгласие, провеждането на изпитвания в по-слабо развити райони, конфликта на интереси, поверителността на личната информация и споделянето на данни, публикуването на резултатите от изпитването и др.

Рандомизацията е процес, при който пациентите – обекти в клиничното изпитване, са прехвърляни към различни интервенции по време на дадено изпитване. Чрез рандомизацията всеки участник има определен шанс да бъде прехвърлен към дадена или сравнителна група, като при плацебо контролирани проучвания чрез процеса на рандомизация се определя дали даден пациент ще получава плацебо или изпитваното лекарство. Терминът рандомизация произлиза от английската дума „random“ – случаен, произволен и означава разпределяне на участниците в клиничното изпитване на групи по случаен принцип (68). Една от групите получава изпитваното лекарство, докато другите получават плацебо или стандартна терапия. Възможно е пациентите, попаднали в групата с изследваното лекарство, да бъдат допълнително рандомизирани по отношение на прилаганите дози. Често тази група се нарича „експериментална“ група. В зависимост от това по какъв начин става рандомизацията изпитванията биват открити, единично и двойно-слепи (69). Случайността на рандомизиране се постига с използването на мощни компютри, в които предварително са въведени номерата на лекарствените китове, предназначени за използване по време на изпитването. По време на

рандомизацията изследователят изтегля номера на кита от паметта на компютъра и следва да отпусне лекарството със същия номер на участника в изпитването. Рандомизацията се прави, защото възложителите на клиничното изпитване искат да бъдат сигурни, че резултатите, които получават, са точни и не са предубедени по никакъв начин, т.е. че изследователите са избегнали субективния момент при включването на пациенти в изпитването. Малка е възможността за предубеденост от страна на изследователя, но може да е факт. Такова е предубеждението, че новото лекарство няма да покаже желания лечебен ефект в сравнение със съществуващото стандартно лечение. Често в рамката на процедурата по рандомизация се извършва т.нар. стратификация (разслояване) на участниците (70). Съществуват три основни предимства на рандомизацията. Първото е, че чрез рандомизацията се елиминира възможното отклонение при назначаването на типа терапия, на която се пада пациентът в изпитването (по този начин сравнението на терапиите няма да бъде спазвайки определена селекция на пациенти). Второто предимство е, че процесът на рандомизация води до балансиране на групите пациенти на различно лечение по отношение на прогностични фактори. Този баланс означава, че групите на лечение ще могат статистически да бъдат наистина сравнени. Третото предимство се отнася до това, че рандомизацията гарантира валидността на статистическите обработки (71). Стратификацията е по-сложна форма на рандомизация, която се използва, ако се очаква различен ефект при прилагането на изпитваното лекарство при лица, различаващи се по определен признак – възрастов интервал, пол и др. По този начин се гарантира включване на равен брой индивиди, като се изключва неравномерното разпределение на популациите в отделните групи. Качеството на контролираните клинични изпитвания е от голямо значение при систематични прегледи, защото ако първоначалните данни са погрешни или има възможност да има известно отклонение в тях, то заключенията и изводите не могат да бъдат достоверни (72).

Изборът на контролна група при провеждането на клиничните проучвания е важна стъпка при съставянето на дизайна на дадено клинично изпитване. Основни дебати в тази насока се отнасят до използването на плацебо – т.нар. плацебо-

контролирани изпитвания. Плацебото, известно още като захарната таблетка, е алтернатива, която се използва при провеждането на клинични изпитвания от дълго време. Ефектът на плацебото се наблюдава, когато пациент има положителен резултат при провеждането на лечение, докато взима таблетки плацебо. Резултатът може да се дължи на заблуждаването на пациента, че взима лекарство. Изследователите често не са склонни да включват пациенти в терминален стадий на заболяването в плацебо-контролирани проучвания. Като допълнителен резултат прилагането на плацебо може да се използва и за премахване или намаляване на отклонението при провеждане на самото изпитване. Често нови интервенции се сравняват първо с плацебо вместо с друга интервенция, след което в допълнителни изпитвания се сравнява с вече съществуваща алтернатива (напр. вече регистриран продукт, който е доказан стандарт за проучваната индикация). Точно излагането на пациентите на риск с прекратяването на лечението или използването на плацебо, независимо от периода, противоречи на етичните принципи. Затова и подобни проучвания, които са плацебо-контролирани, не се приемат вече с тежест при регистриране на продукт или процедура за оценка на здравни технологии.

Голям брой изследователи – специалисти считат употребата на плацебо като сравнително рамо в клиничните изпитвания за неетично. Вероятно това ще доведе и до по-малък брой изпитвания в бъдеще, които в дизайна си ще включват плацебо, но е доказано, че точно в минали изпитвания поради сравнение с плацебо по-бързо и по-точно са се проявявали страничните ефекти на изпитваните лекарства.

Изборът на пациентската популация, както и размерът на извадката също попадат във важните параметри при определянето на дизайна на изпитването и спазването на етичност. В по-ранните фази на изпитванията се избира по-малка група пациенти, които да участват и сред които лечението ще бъде полезно. От другата страна, дори проучвания фаза III не са с големина на пациентската популация, която да бъде близка до броя пациенти, които биха ползвали лечението, веднъж получило разрешение за употреба. Затова се смята, че пациентската извадка по време на изпитването не представя бъдещите

ползватели, поради няколко фактора: географското разположение – понякога изпитванията се провеждат в голям брой държави, но все пак не във всички, в които лекарството би могло да бъде регистрирано; лекарите и болничните заведения, където се изпитва лекарството – вариациите, които биха възникнали вследствие на този фактор се намаляват с многоцентровите изпитвания, но обикновено медицинските заведения имат определени популации от пациенти.

По време на провеждане на проучванията се спазва т.нар. Принцип на прозрачността – това е стриктното изпълнение с предварително одобрен от регулаторните органи протокол (73). Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции на участниците в клиничните проучвания регулярно се докладват на регулаторните органи и всички изследователи, част от екипите на изпитването. Резултатите от клиничните изпитвания – независимо от това дали са добри или лоши – задължително се оповестяват в определените от регулаторните органи срокове. При неинтервенционалните изпитвания отново се следва план на изпитването, наречен протокол, но на участниците не се назначава специфична неутвърдена терапия (или интервенция) в рутинната медицинска практика. При неинтервенционалните проучвания изследователите наблюдават и анализират явления, които се случват при прилагане на стандартните медицински практики към дадения момент. Провеждането на неинтервенционални изпитвания играе важна роля за общественото здраве. Тези изпитвания дават възможност за получаване на нови данни за безопасност и ефикасност на лекарствени продукти, изследвани сред големи групи пациенти, използвани в рутинната практика и за по-дълги периоди от време. Основна и важна характеристика на тези изпитвания е, че няма намеса в рутинната клинична практика, продиктувана от протокола на проучването, а решението за предписването на лекарствените продукти се взема самостоятелно и преди включването на пациентите в съответните неинтервенционални проучвания (74).

Конфликтът на интереси е широко обсъждан етичен въпрос при клиничните изпитвания, като най-често се взема предвид финансовият контекст (75). Поради финансовия интерес на спонсорите от резултатите от изпитването, събирането и

анализирането на данните трябва да се извършва от независими експертни екипи. Изследователите също имат финансов интерес при провеждане на изпитването, както и от изхода на изпитването – поради пряката възможност да повлияят на резултатите, практиката е да са лишени от възможността да публикуват данни от изпитвания, които провеждат.

Набирането на участници е едно от най-големите предизвикателства при клиничните изпитвания поради стремежа да се осигурят възможно най-бързо и достатъчен брой участници. Използването на някои финансови стимули, като осигуряването на хонорари за лекарите, насочващи пациенти към клиничното изпитване, е неуместно, тъй като може да доведе до неправомерен натиск върху потенциалните участници (76). Това се различава от общоприетата практика да се заплаща на изследователите за разходите и усилията при включване на всеки участник. И тази практика обаче е под въпрос, ако размерът на заплащането е толкова голям, че подтиква изследователя към подбор на неподходящи пациенти (75).

Съвременните изисквания и регулации за медицина, основана на доказателствата, определят клиничните проучвания като единствен метод за въвеждане на нови терапии и медицински подходи в лекарската практика. Без заинтересоваността на фармацевтичната индустрия да инвестира в дългия, ресурсоемък и свръхрегулиран процес на създаване на нови лекарства и съгласието на пациентите с различни заболявания да участват в клиничните им изпитвания, напредъкът на медицината ще спре.

### **1.10. Регулаторна рамка при провеждането на клинични изпитвания – обзор**

В днешно време провеждането на клинични изпитвания следва да бъде „етично“. „Етично“ означава, че трябва да отговаря на важните етични кодекси, създадени през годините, като Нюрнбергския кодекс, Декларацията от Хелзинки, доклада „Белмонт“, Правилата за добра клинична практика, доклада на

Националната консултативна комисия по биоетика за защита на умствените заболявания и други документи. Клиничните изпитвания се смятат за сравнително скорошен напредък в практиката на медицината, който се изразява в еволюция на процеса на създаване на нови лекарствени продукти.

Историята е богата на примери, в които поради липса на регулация се наблюдават трагедии при провеждане на клинични изпитвания. Първият известен проблем в съвременната история на лекарствата е от началото на ХХ век, когато няма регулация на производството и търговията с тях. Тогава в САЩ хирурзите прибавят етиленгликол, вещество, което се съдържа в антифриз, към упойката на пациентите. Много от болните умират на операционната маса, но никой не посочва като причина употребата на антифриз. Година след това етиленгликолът започва да се прибавя и в сиропи за кашлица. Следват редица необясними случаи на отравяне и внезапна смърт. Надига се недоволство и за пръв път обществен съвет започва разследване на подобен случай (77). През 1938 г. е написан федералният Закон за храните, лекарствата и козметиката в САЩ, с което реално стартира регулация по отношение на изискванията към лекарствата в света.

Регулацията в Европа, от друга страна, става по-строга вследствие на една от най-известните и ужасяващи лекарствени истории – т.нар. талидомидна криза. Заради недостатъчни проучвания за странични ефекти преди пускането му на пазара през 50-те и 60-те години на миналия век, лекарството става причина за раждането на хиляди деца с малформации (78).

През 1957 г. немската фармацевтична компания “Хеми Грюнентал” пуска на пазара “Контерган”, съдържащ веществото талидомид. Лекарството е успокоително, предназначено за бременни жени и препоръчвано срещу сутрешно повръщане и неразположение при бременност. Малко след това започва “епидемия” сред новородените деца, които се появяват на бял свят с увреден слух или мускули на лицето, с недоразвити ръце, малформации на сърцето, жлъчката и др.. Около 100 000 загубват децата си преди раждането. Лекарите установяват, че майките са приемали талидомид в ранна бременност и се смята, че общо по света

са родени 10 000 – 12 000 увредени от лекарството деца. В Германия талидомид е спрян от продажба през 1961 г.. По-късно примерът е последван и от другите държави, където бива разпространен – Англия, Италия, Япония, Канада, Швеция. Процесът в Германия срещу 7 представители на компанията започва през 1968 г. Обвинението е, че са пуснали в продажба лекарство, което причинява неприемливи щети, без да е тествано. Освен това, вместо да информират за страничните му ефекти навреме, представителите на компанията са се опитали да скрият информацията. През 1970 г. е постигнато извънсъдебно споразумение за компенсация на жертвите. “Хеми Грюнентал” се съгласява да плати 100 милиона марки на децата с малформации, а до 1991 г. сумата се покачва на 538 милиона марки и покрива обезщетенията на 2866 пострадали в Германия. Подобни компенсации получават и пострадалите в Англия, Япония, Канада и Швеция. Заради трагедията с талидомид се надигат гласове, които призовават за промяна на цялата система на разработване, реклама и продажба на лекарства (79).

### ***Лекарственият продукт Контерган***



Въпреки трагедията от 50-те и 60-те години, лекарството отново бива разрешено за употреба в Европа, но за лечение на една от най-тежките форми на рак на костите. Този вид рак е бърза смъртна присъда, но се оказва, че талидомид е единственият препарат, който облекчава и дори удължава живота на болните. Препаратът не е спиран от употреба в Австралия, САЩ и Израел. Благодарение на това в средата на 60-те години се оказва, че талидомид помага за намаляване на болките и лечение на кожните възпаления при проказа. Лекарството се използва за

лечение на болестта, макар че в развиващите си страни първоначално това води отново до същите ужасяващи последствия – раждат се около 1000 деца с увреждания, заради страничните му ефекти (80).

Талидомидната трагедия кара хората да разберат, че лекарството е продукт, които изисква задължителен, непрестанен и все по-строг контрол, както и необходимостта от провеждане на изпитвания преди допускането на лекарствени продукти до пазара. За да може данните от провеждането на клинични изпитвания да са достоверни и качествени, е редно да съществува адекватна регулация (81).

### ***1947 г. - Нюрнбергски кодекс***

Предхождащите документи, които исторически може да се смятат като основите на добрата клинична практика, са Нюрнбергският кодекс, както и Декларацията от Хелзинки. Нюрнбергският кодекс е създаден през 1947 г., скоро след зверствата, извършени от лекарите на нацистка Германия по време на т. нар. Докторски процес. Подсъдимите по Докторския процес са съдени от САЩ, като голяма част от 23-мата съдени получават присъди (82). Основните обвинения са военни престъпления, свързани с провеждането на медицински експерименти, без съгласието на субектите пациенти, както и престъпления срещу човечеството. Подписан от Нюрнбергския военен трибунал, Нюрнбергският кодекс представлява 10-точково изявление, което има за цел да предотврати бъдеща злоупотреба с човешки същества (83):

1. Резултатите от изпитването трябва да бъдат полезни и да не могат да се набавят посредством други начини.
2. Изпитването трябва да се основава на рационално познаване на болестта или състоянието, което следва да се изследва.
3. Изпитването следва да избягва ненужно страдание.
4. Изпитването не може да включва смърт или да води до трайно увреждане като резултат.
5. Ползите трябва да надвишават рисковете.

6. Изследването трябва да използва подходящи средства за защита на участниците.
7. Изпитването трябва да се проведе от квалифицирани лица.
8. Участниците могат да се оттеглят от изпитването, ако желаят.
9. Изследователите трябва да са готови да спрат изпитването, ако участниците умират или станат инвалиди в резултат на участието.
10. Участието в изпитването е доброволно.

Въпреки че Нюрнбергският кодекс е създаден по конкретен процес и никога официално не е приет от нито една държава или международна агенция, той има огромно влияние, като се превръща в основата на по-късни документи, които са много важни за научните изследвания днес (84).



***Докторският процес, 1946 г.***

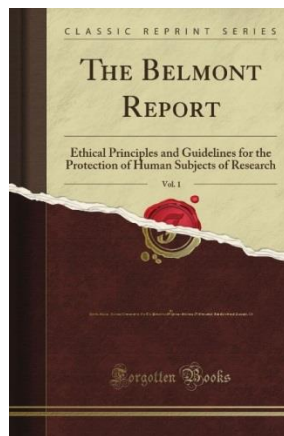
### **1949 г. - Декларациите от Женева и Хелзинки**

През 1949 г. е подписан Кодекс на медицинската етика от страна на Световната медицинска асоциация (СМА), чиято основна цел е да осъди действията на лекарите от нацистка Германия. Този кодекс впоследствие става известен като Декларацията от Женева, носейки името на града, където е официално приет. В него СМА посочва главните принципи, които трябва да бъдат спазвани от страна на лекарите. Независимо от благородната цел на Декларацията от Женева, неясният език на който е написана не позволява точна интерпретация в областта на медицинската етика. За да поясни задълженията на лекарите, СМА започва преосмисляне на езика на документа през 1953 г. Декларацията от Женева е обект на сериозна дискусия в продължение на няколко години преди да се появи резултатът, а именно – Етични принципи при медицински проучвания с хора, одобрени през 1964 г. Отново документът е известен като Декларация от Хелзинки с името на града, където е подписан (85).

Самият документ е ревизиран няколко пъти – последно през 2000 г., а малки пояснения са добавени през 2002 г. и 2004 г.. В момента е изграден от 32 отделни параграфа на различни теми, разделени в 3 секции. Секция А се отнася до основата на клиничните проучвания и защо са необходими, подчертава задълженията на лекарите и приоритизира здравето на участниците. Секция В разглежда базовите принципи при провеждането на медицински изпитвания и потвърждава основните точки от Нюрнбергския кодекс. Секция С разисква въпроса за комбиниране на медицинските грижи и проучвателната цел и това, че комбинирането на двете дейности е възможно само, когато резултатът е профилактика, диагностициране или лечение. Двата най-важни параграфа в целия документ се намират в секция С – параграф 29 и 30. Параграф 29 се отнася до това, че новите лечения е необходимо да бъдат сравнявани с вече приет стандарт, като целта е да се избегне сравняването с плацебо, когато има такъв стандарт. Параграф 30 посочва, че в края на дадено изпитване, участниците-обекти следва да получат сигурен достъп до най-доброто лечение, което изпитването докаже (86).

## **1979 г. - Докладът Белмонт**

„Причината“ за създаването на доклада Белмонт е изследването Tuskegee за сифилис. През 1932 г. голяма група чернокожи мъже, болни от сифилис, са включени в изпитване, като всички те били от района около Tuskegee, Алабама, САЩ. От самото начало изпитването е предназначено за събиране на данни и документиране на историята на заболяване. Въпреки това на участниците се заявява, че имат „лоша“ кръв и им се предлага лъжливо лечение, което е неефективно, т.е. те биват лъгани, за целта на изпитването (87). При провеждането на изследването участват десетки лекари, като сред тях има и чернокожи, които са наясно за измамата към пациентите. В средата на 1960 г. докато изпитването е в своя ход се повдига скандал за моралната страна на изпитването и „заблуждаването“ на участниците-обекти за това, че им се предоставя лечение. В резултат на скандала, се свиква комисия от независими лица и стартира проверка на етичните принципи на изследването (83).



## **Докладът Белмонт**

През 1974 г. се създава Националната комисия за защита на човешки същества в биомедицински и поведенчески изследвания, чиято основна цел е да посочи етичните принципи и да разработи ръководства, за да бъдат спазвани тези принципи. През 1979 г. се публикува следният документ – Етични принципи и практики за защита на човешки същества в изпитвания, който впоследствие става известен като Доклада от Белмонт. Комисията заключава, че най-важните

принципи, които следва да се спазват при провеждане на изпитвания с човешки същества, са уважение към участниците-обекти, благотворителност и правосъдие. Методите, които се използват, за да се подчертаят принципите, са прилагане на информирано съгласие, риск/полза анализ и подходящо селектиране на участници-обекти (88).

Прилагането на информирано съгласие изисква дадена информация, свързана с изпитването, да бъде предоставена на участниците-обекти, информацията да бъде разбрана от страна на участниците и доказателство за това, че обектът е дал доброволно съгласие да бъде налична (в последствие доказателството представлява ръчно поставяне на имена на участниците, подпис и дата). Информацията, свързана с изпитването, се отнася до процедурите, които следва да бъдат извършени, целта на изпитването, рисковете, както и очакваните ползи, прилагането на терапия, както и задължителен текст, в който се посочва правото на участника да задава въпроси по всяко време и да може да оттегли съгласието си във всеки един момент (89).

Оценката на рисковете и ползите започва с определянето на дизайна на изпитването, като е необходимо те да бъдат проучвани по време на цялото изпитване. Счита се, че само обоснован риск е позволен по време на дадено изпитване и ще бъде толериран.

Селектирането на пациенти изисква подбиране на потенциална група от пациенти, които да бъдат включени с едно и също заболяване и да имат еднакво право да бъдат включени в дадено изпитване (90).

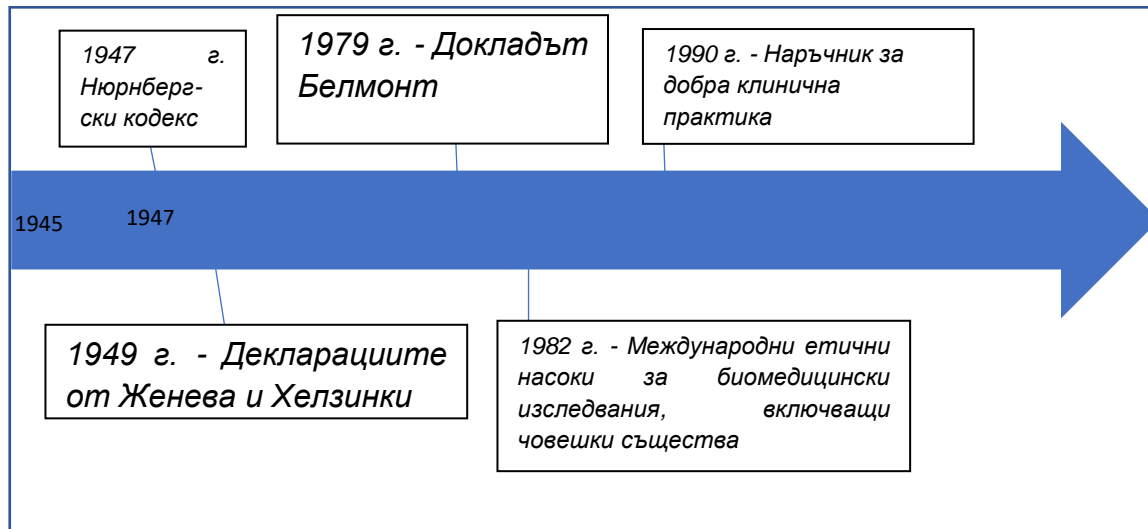
Докладът Белмонт е критичен документ, който засяга всички участници в клиничните изпитвания. Въпреки че докладът се отнася също до клиничната практика, главната му цел е защита правата на участниците в клиничните изпитвания. Може да се каже, че докладът Белмонт очертава етичната рамка при провеждането на клинични изпитвания. Изграден е на базата на 3 основни компонента – уважение към хората, благотворителност и справедливост (91).

След като излиза докладът Белмонт, в САЩ се въвежда и концепцията на Независимите комисии (IRB – Institutional Review Board), които се сформират към всяко лечебно заведение и имат право да взимат решение дали дадено изпитване да бъде провеждано в съответното заведение, или според тях не отговаря на основните принципи за провеждане на изпитвания до момента. Практиката е членовете на Независимата комисия да са от лечебното заведение с образование, което им позволява да направят съответната оценка, като само един от петима е необходимо да бъде независим от институцията. Аналог на независимите комисии в България, появили се доста по-късно, са т.нар. Комисии по етика към лечебните заведения (известни и като локални или местни комисии по етика), които нямат права за одобряване или издаване на разрешение за дадено изпитване, но е необходимо да бъдат уведомявани и съответно регулярно да се подава информация за хода на клиничното изпитване към тях. Към документа, който въвежда учредяването на независимите комисии в САЩ, наречен Общи правила – Национален акт за изследвания от 1974 г. (допълнен 1978 г.), съществува и секция, която се отнася до бременните жени, фетусите и новородените, затворниците и децата (92).

### ***1982г. - Международни етични насоки за биомедицински изследвания, включващи човешки същества***

Съветът на международните организации на медицинските науки (CIOMS) е учреден през 1949 г., с цел да колаборира между Организацията на обединените нации (ООН) и подгрупи, като Световната здравна организация. След като Световната медицинска асоциация приема Декларацията от Хелзинки от 1964 г., Световната здравна организация от своя страна изисква от Съвета на международните организации на медицински науки да преведат и пригледат декларацията в документ, който може да се използва като ръководство за страните-членки. Резултатът е публикуването на наръчник през 1982 г. – предложени международни етични насоки за биомедицински изследвания включващи човешки същества (93). Този документ въвежда необходимостта дадено научно изпитване

да бъде одобрявано от страна на етична или независима комисия – със съответните еквиваленти в държавите- членки (94).



**Фигура 20. Хронология на важните документи в историята, свързани с провеждане на клинични изпитвания**

### ***Добра клинична практика***

Добрата клинична практика (ДКП/GCP) е стандарт, който се прилага при дизайна, провеждането, изпълнението, мониторирането, одитирането, записването, анализа и докладването на клинични изпитвания. Целта му е да осигури точност на резултатите, достоверност, както и че правата, интегритетът и конфиденциалността на обектите- пациенти на клиничното изпитване са запазени (95). ДКП съдържа международно утвърдени принципи. На територията на Република България правилата за ДКП са нормативно въведени в националната клинична практика с Наредба №31/12.08.2007 г. на Министерството на здравеопазването.

**Таблица 4. Документите, довели до създаването на правилата за добра клинична практика**

1947 г.	Нюрнбергски кодекс
1949 г.	Декларациите от Женева и Хелзинки
1979 г.	Докладът Белмонт
1982 г.	Международни етични насоки за биомедицински изследвания включващи човешки същества
1996 г.	Издадени са правилата за добра клинична практика
1997 г.	Правилата за добра клинична практика са приети в националното законодателство в голям брой държави

ДКП е международен стандарт, който гарантира качество по отношение на етика и наука. В днешно време правилата ICH-GCP се използват при провеждането на клинични изпитвания в световен мащаб, с цел защита и запазване на човешките права (96).

**Таблица 5. Причините за създаване на правилата за добра клинична практика**

<i>Повишена етична осведоменост</i>
<i>Подобри методи при провеждане на изпитването</i>
<i>По-добро разбиране на концепцията за клинично изпитване</i>
<i>Публичен/политически интерес по отношение на безопасността</i>
<i>Измами и инциденти при провеждането на клинични изпитвания</i>
<i>Непрестанно увеличаващи се разходи за провеждане на клинични изпитвания</i>
<i>Увеличаваща се конкурентна среда</i>
<i>Признаването на данни</i>
<i>Нова маркетингова структура</i>

Стандартът е първоначално съгласуван между регулаторните агенции и фармацевтичната индустрия. Придържането към него при провеждането на клиничните изпитвания осигурява сигурността на получените данни, които се използват при регистрирането на изследвания продукт. ДКП може да се прилага и

при чисто научните клинични изпитвания, непредназначени за използване при регистрация на продукти, защото основната цел на ДКП е да защитава правата на пациентите-обекти на клиничните изпитвания и да подсигурава качеството и довереността на данните.

В историята има много примери за неспазване на етични кодекси при провеждането на клинични изследвания, както и неадекватното им провеждане. Това е и причината за въвеждането на GCP международните ръководства. В Европейския съюз ДКП е приета като стандарт от Комитета за патентовани лекарствени продукти (Committee for proprietary medicinal products) през 1990 г. и става официален за всички страни-членки през 1991 г. На база на Европейската директива 91/507/ЕЕС Световната здравна организация също издава GCP правила през 1995 г.. Тези два стандарта заедно служат и за най-скорошните и най-широко разпространени ДКП гайдлайни, издадени от Международната конференция по хармонизация (International Conference on Harmonization/ ICH) през 1996 г. Същите са официално приети от Европейския съюз на 17 януари 1997 г. Официално са публикувани и от САЩ и Япония.

ДКП съдържа 13 официални принципа, показани по-долу:

1. Клиничните изпитвания трябва да се провеждат в съгласие с принципите, които произтичат от Декларацията от Хелзинки и които са съвместими с ДКП и приложимите регулаторни изисквания.
2. Преди да започне клинично изпитване, предвидимите рискове и неудобства трябва да бъдат съпоставени с очакваната полза за индивидуалния участник в изпитването и за обществото. Изпитването може да бъде започнато и продължено само ако очакваните ползи оправдават възможните рискове.
3. Правата, безопасността и благополучието на участниците в изпитването са най-важните съображения и трябва да преобладават над интересите на науката и обществото.

4. Достъпната предклинична и клинична информация за изследвания продукт трябва да бъде адекватна в подкрепа на предложеното клинично изпитване.
5. Клиничните изпитвания трябва да са научно обосновани и описани в ясен и подробен протокол.
6. Изпитването трябва да бъде проведено в съгласие с протокола, който е получил предварително одобрение от независима комисия по етика.
7. Прилаганите медицински грижи върху и вземането на решения от името на участника винаги трябва да са отговорност на квалифициран лекар или ако е уместно, на квалифициран лекар по дентална медицина.
8. Всеки участник в провеждането на клинично изпитване трябва да бъде квалифициран посредством обучение, квалификация и опит, за да изпълни своите задачи.
9. Преди участието на всеки пациент в клиничното изпитване, трябва да се получи доброволно информирано съгласие.
10. Цялата информация за клиничното изпитване трябва да бъде записана, обработена и съхранена по начин, който позволява точното докладване, интерпретация и верификация.
11. Поверителността на документите, които биха могли да идентифицират участниците в клиничното изпитване трябва да бъде защитена съобразно правилата за неприкосновеност и поверителност, както и в съответствие с приложимите регулаторни изисквания.
12. Изследователският лекарствен продукт трябва да бъде произведен, разпределен и съхраняван съгласно изискванията на Добрата производствена практика (ДПП) и Добрата дистрибуторска практика (ДДП). Той трябва да бъде използван съгласно одобрения протокол.
13. Трябва да бъдат прилагани системи, които осигуряват качеството на всеки аспект от клиничното изпитване.

- 1** **Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).**
- 2** **Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.**
- 3** **The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.**
- 4** **The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.**
- 5** **Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.**
- 6** **A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC) approval/favourable opinion.**
- 7** **The medical care given to and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist.**
- 8** **Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training and experience to perform his or her respective task(s).**
- 9** **Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation.**
- 10** **All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.**
- 11** **The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).**
- 12** **Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable good manufacturing practice (GMP). They should be used in accordance with the approved protocol.**
- 13** **Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.**

### ***Основните 13 принципа на добрата клинична практика***

### **1.11. Клиничните изпитвания и общественото здравеопазване**

Провеждането на клинични изпитвания дава редица ползи на държавите, в които се изпълняват дейностите – както материални, така и такива без директен паричен измерител. Според доклад на KPMG и анализ на пазарното проучване – към 2013 г. секторът на клиничните изпитвания осигурява на българската икономика 151.5 млн. лева годишно под формата на преки разходи, като заплати на служители, работещи в сферата, възнаграждения на лечебни заведения и изследователи, законоустановени такси и други. Тези суми допринасят за държавния бюджет чрез данъците, генерирани във връзка с посочените парични разходи. Отново според доклад на KPMG от 2015 г. – директният принос към държавния бюджет за 2013 г. е 11.5 млн. лева под формата на данъци, заплатени от CRO компаниите/ фармацевтичните компании. Държавният бюджет допълнително печели от такси към КЕМИ и ИАЛ. Според KPMG анализа (2015 г.) таксите заплатени към ИАЛ и КЕМИ за 2013 г., са в размер на 1.1 млн. лева.

Според доклада на KPMG от 18 септември 2018 г., благодарение на провежданите клинични изпитвания в България са създадени над 3000 работни места в сферата, над 10 000 пациенти са лекувани в клиничните изпитвания, а общата инвестиция възлиза на над 300 млн. USD.

Един от големите плюсове на клиничните проучвания по отношение на общественото здраве е възможността за достъп до по-висококачествено лечение за пациентите (97). България изостава от развитите пазари по отношение на качеството на здравни услуги. Провеждането на клинични изпитвания дава възможност за осигуряване на по-висококачествено лечение и достъп до нови терапии за пациентите. Според предоставени данни от интервю, изготвено от KPMG за годишния (2015 г.) доклад, интервюираните участници са на мнение, че стандартното за развитите пазари лечение е твърде скъпо и в някои случаи недостъпно за пациентите в България. Участието в клиничните изпитвания е начин за пациентите да получат съответно както безплатни услуги, свързани с прегледи

и лабораторни изследвания, така и достъп до безплатни нови и иновативни терапии (98).

Клиничните изпитвания дават възможност за усъвършенстване стандартите за качество в ежедневната работа на медицинските специалисти, които участват в провеждането на изпитванията. Често преди провеждане на дадено изпитване се организира среща от страна на спонсора, на която се канят всички лекари, които ще участват в изпитването (или даден брой представители на отделните клинични центрове от всички държави, или част от държавите, където ще се провежда изпитването). По време на тези срещи се провеждат обучения, свързани както с процедурите по изпитването, така и с дадената терапевтична сфера и др.. В България в момента съществува търсене на обучителни курсове, свързани с нови технологии, биоинформатика и др., които да скъсат дистанцията между иновациите в областта на научните изследвания, практиката и ежедневната работа (99). Медицинският персонал и здравната система, като цяло, подобряват практиката си чрез уменията, които се придобиват в процеса на изследване. Интервю, проведено през 2015 г. от KPMG, показва, че медицинските специалисти смятат, че това е от голямо значение. Като се има предвид, че клиничните изпитвания сами по себе си са процес, воден от иновациите, в който често се използват най-нови методи на лечение, провеждането на изпитвания неминуемо води до трансфер на ноу-хау от спонсори и организации за клинични изпитвания към лечебни заведения и изследователи.

Глобалната фармацевтична индустрия се стреми да ревизира иновативността в процеса на откриване и доказване на нови лекарствени продукти чрез общо повишаване на ефективността и фокусирани проучвания. Тенденцията предоставя възможности за растеж в гъвкави и развиващи се пазари. Навлизането на клиничните изпитвания в България е на средно ниво в сравнение с регионалните и не толкова развити пазари, измерено в брой пациенти, клинични центрове и изпитвания към брой население. В тази връзка е възможно да има неизползван потенциал за растеж като част от общия процес на конвергенция.

## **II. ГЛАВА: МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО**

### **2.1. Цел**

Да се проучат, анализират и систематизират регулаторната рамка и различни социално-медицински индикатори, които могат да имат отношение към провеждането на клинични изпитвания, като се покаже влиянието им върху процесите на реализиране на изпитванията.

### **2.2. Задачи**

За изпълнението на целта си поставихме следните задачи:

1. Да се направи исторически преглед на законодателната рамка в областта на клиничните изпитвания в България и в Европейския съюз.
2. Да се направи преглед на актуалното законодателство в областта на клиничните изпитвания на територията на Република България и анализ на законодателните промени, свързани с включване на болнични фармацевти при провеждане на клинични изпитвания на територията на Република България и ролята на местните етични комисии към лечебните заведения.
3. Да се анализират демографски, икономически и други индикатори, и отношението им към провеждането на клиничните изпитвания.
4. Да се разглежда частен случай – достъпът на лекарства сираци на територията на Република България и проведените изпитвания на лекарства сираци в България

**ХИПОТЕЗА:** Действащата регулаторна рамка в областта на клиничните изпитвания в България е напълно хармонизирана с правото на Европейския съюз и създава благоприятни възможности за провеждане на клинични изпитвания, водени от индустрията.

### **2.3. Материали и методи**

За решаване на поставените задачи са използвани следните методи за научното изследване:

### 2.3.1. Общи методи:

➤ Исторически метод

При преглед на литературата е следвана историческа хронологичност, свързаност и надграждане на информационния масив – методът е използван при преглеждане на регулаторните документи в България и на територията на ЕС; за проследяване на някои тенденции в броя на клиничните изпитвания, отворени за набиране и някои демографски и икономически фактори.

➤ Документален метод

Изследвани са документи в България за регулацията на клиничните изпитвания от момента на издаването на първия такъв до съвременната законодателна рамка.

➤ Таблично-графичен метод

Използването се свежда до таблично илюстриране на резултатите от изследването и тяхното графично изобразяване (Приложение 1).

➤ Сравнителен анализ

Съпоставяне и сравняване на няколко избрани показателя, с цел разкриване на връзки и зависимости.

➤ Метод за систематизиране на информацията

За предоставяне на най-важните факти, съобразно целта на проучването в дисертационния труд.

➤ Интернет справка и преглед на съдържанието на официални уеб-сайтове, посочени в използваната литература

### 2.3.2. Специфични методи:

➤ Метод на еднократното интервю

Данните за анализа на участието на магистър-фармацевти (управители на болнични аптеки) в клинични изпитвания са набрани чрез метода на еднократното интервю. През 2014 г. е подготвен въпросник на база, на който са интервюирани 30 магистър-фармацевти по телефона. През 2017 г. е подготвен въпросник

(Приложение 2), на база на който са интервюирани 50 магистър-фармацевти, управители на болнични аптеки, като методът на провеждане бе “лице в лице”, което даде възможност за по-добър контакт между интервюиращия и интервюирания.

➤ **Статистически методи – описателни и аналитични**

Данните от анкетните карти са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences). За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е прието  $p < 0.05$ . Основният използван статистически метод е обработка на данните с рангова корелация на Спирман.

➤ **Анализ на база данни**

Проведен е ретроспективен анализ на база данни – Местни етични комисии към лечебни институции, публикуван на страницата на ИАЛ (май 2016 г. и август 2018 г.). Проведен е и анализ на база данни – ClinicalTrials.org и Приложение 1 и 2 и списъка на пределните цени, публикувани на сайта на Националния съвет по цени и реимбурсиране.

## **2.4. Обект на проучването**

Обект на проучването са клиничните изпитвания, отворени за набиране на пациенти през периода 2007-2016 г., както и тяхната регулация в България и Европейския съюз.

## **2.5. Признаци на наблюдението**

Признаци на наблюдението са:

- брой отворени за набиране на пациенти клинични изпитвания;

- брой местни етични комисии към лечебни заведения;

- демографски показатели – брой на населението на ЕИП, продължителност на живота на ЕИП, очаквана продължителност на живота в години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност за ЕИП;

- икономически показатели - брутен вътрешен продукт в паритет на покупателна способност на ЕИП, инвестиции в здравеопазването като % от брутния вътрешен продукт на ЕИП;

- други показатели - стандартизирана честота на наднормено тегло (определено чрез BMI = 25 kg/m<sup>2</sup>) при хора на възраст над 18 години за ЕИП, стандартизирано възрастово разпределение на тютюнопушенето към момента сред хора на възраст 15 и повече години за ЕИП.

## **2.6. Времеви обхват на проучването:**

- за документалния анализ на законодателната рамка на България и на Европейския съюз са разгледани всички документи, уреждащи провеждането на клинични изпитвания от 1995 г. до 2018 г.;

- за анализа на публични база-данни за оценка на готовността за провеждане на клинични изпитвания времевият обхват на проучването е от май 2016 г. до август 2018 г.;

- за проучването сред магистър-фармацевтите, управители на болнични аптеки – еднократно интервю през 2014 г., последвано от интервю по време на Единадесетата конференция по болнична фармация през октомври 2017 г. ;

- за проучването на връзката между броя на клиничните изпитвания и някои основни демографски и икономически фактори от страните на ЕИП е използван периода от 2007 г. до 2016 г. (периода от влизането на България в ЕС);

- Проучването на лекарствата сираци и проведените клинични изпитвания с тях на територията на Република България е направено към дата септември 2018 г. и са анализирани всички данни от публикуваните списъци – Приложение 1 и Приложение 2 към ПЛС и списък на пределните цени на страницата на Националния съвет по цени и реимбурсация.

## **2.7. Териториален обхват на проучването:** Европейско икономическо пространство (ЕИП) и Република България

## **2. 8. Методика на регистрацията:**

За целите на първото изследване са използвани данни от регулаторни документи, които са били действащи или са действащи на територията на Република България и на територията на Европейския съюз.

За целите на второто изследване са използвани данни, публикувани в базата данни на официалната страница на Изпълнителната агенция по лекарствата – списък на местните етични комисии, регистрирани към съответните лечебни заведения.

За целите на третото изследване са използвани собствени данни, които са събрани по метода на прякото интервю. Проучването е направено с цел изследване на локалните резултати от промяната в Наредба 28, ЗЛПХМ за болничните аптеки и съответно върху магистър-фармацевтите. Интервюираните магистър-фармацевти са избрани на случаен принцип, управители на болнични аптеки, по време на Единадесетата конференция по болнична фармация, октомври 2017 г.

За целите на четвъртото изследване са използвани данните от Eurostat, ClinicalTrials.gov и публикуваните данни на СЗО. Данните са обработени статистически.

Ограничения на четвъртото изследване: анализирани са данни за годините, за които е имало публикувани данни до момента.

За целите на изследването на частния случай са използвани базите данни – Приложение 1 и Приложение 2 към ПЛС и списъка на пределните цени, публикувани на уеб страницата на Националния съвет по цени и реимбурсация, както и базата данни, публикувана на уеб страницата на Европейската агенция по лекарствата, с лекарства сираци, които са кандидатствали за получаване на разрешение за употреба по централизирана процедура.

### **III. ГЛАВА: РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

#### **3.1. Документен анализ на регулацията на клиничните изпитвания в България**

Въвеждането на изискванията за ДКП в България става възможно след 1964 г., след приемането на Декларацията от Хелзинки, но законодателен контрол се създава след 1995 г., когато е обнародван Закона за лекарствените средства и аптеките в хуманната медицина (ЗЛСАХМ). С този закон и Наредба 14/1996 г. за условията и реда на провеждане на клинични изпитвания на лекарствени средства върху хора за първи път се регламентират правата на пациентите и здравите доброволци. През 1997 г. Националният институт по лекарствени средства издава ръководство за ДКП. От гледна точка на прилагане на европейските изисквания, най-важният нормативен акт е Законът за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ЗЛАХМ) от 2000 г. – Глава 4. “Клинични изпитвания”, като през 2000 г. се прилага официално първият превод на ДКП като приложение №1 от Наредба 14/2000 за условията и реда за провеждане на клинични изпитвания на лекарства върху хора. Новата наредба разширява обхвата на предишната и включва нова глава “Контрол на клиничните изпитвания”. Наредба 14/2000 г. въвежда и ръководство за ДКП (59).

Основните нормативни документи, свързани с провеждането на клинични проучвания, са: Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), Наредба № 31 от 12 август 2007 г. 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. В ЗЛПХМ право за издаване на разрешение и контрол на клиничните проучвания се вменява на Изпълнителната агенция по лекарствата (100). ЗЛПХМ има за цел да създаде условия, които осигуряват пускането на пазара на лекарствени продукти, отговарящи на изискванията за качество, безопасност и ефикасност. Лекарствената безопасност се обозначава

като съвкупност от мерки и дейности, предприети в процеса на разработването, разрешаването и постмаркетинговата употреба на лекарствените продукти, целящи постигане на най-ниското ниво на риска, поет за постигане на дадена полза (60). Качеството е степента до която вътрешно присъщите характеристики на продукта, системата или процеса изпълняват определени изисквания. Изискванията за качеството на лекарствените продукти се определят от Европейската фармакопея или други стандартизационни документи. Ефикасността е мярка за клиничните резултати при лечение на заболяване или състояние (61). Чл. 9 от ЗЛПХМ забранява лечение на пациенти с неразрешени лекарствени продукти. Това разрешение се издава, след като съответните фармацевтични, предклинични и клинични изпитвания са проведени, а резултатите са представени в заявлението за разрешение. Цел на клиничните изпитвания е и да се определят основните индикации/заболявания, които ще се лекуват с изпитваното лекарство. Глава четвърта от ЗЛПХМ разглежда в детайли провеждането на клиничните проучвания. Общите разпоредби се отнасят до целта на клиничните изпитвания, правят се препратки към Декларацията от Хелзинки и Добрата клинична практика, поставят се главните условия за провеждане на клинични изпитвания (провеждането на клинични изпитвания се извършва само от лица, притежаващи съответната професионална квалификация, обучение и опит. Главният изследовател винаги е лекар или лекар по дентална медицина с призната медицинска специалност в съответната област и др.). Клиничното изпитване е дефинирано като изпитване, предназначено:

- Да се открият или потвърдят клиничните, фармакологичните и/или други фармакодинамични ефекти на един или повече изпитвани лекарствени продукти, и/или

- Да се определят нежеланите реакции към един или повече изпитвани лекарствени продукти, и/или

- Да се изследва абсорбцията, разпределението, метаболизмът и екскрецията на един или повече изпитвани лекарствени продукти, с цел да се установи тяхната безопасност и/или ефикасност.

Засегнати са и основните документи в клиничното изпитване: информирано съгласие, информирано съгласие при малолетни или непълнолетни пациенти. Раздел II се отнася до уязвимите групи пациенти – при малолетни и непълнолетни, както и при лицата по чл. 96, ал. 4 и 5, които не са в състояние да дадат информирано съгласие. Ясно е записано, че върху бременни жени и майки не може да бъде извършвано клинично изпитване. При повечето клинични изпитвания бременността е изключващ критерии, поради възможност от неблагоприятни потенциални ембрионални и/или фетални ефекти (62). Все повече дискусии се провеждат между спонсори, изследователи и регулатори по отношение на възможността за включване на бременни жени в клинични изпитвания, тъй като избягването на включване на бременни създава и предпоставка за недостатъчно данни и неизвестност дали даден лекарствен продукт би навредил на тази пациентска популация и наистина ли е необходимо дадено лечение да бъде забавено след бременността (63). Много изследвания са правени с цел да се установи дали бременните жени следва да бъдат изключвани от популацията за включване на пациенти в клинични изпитвания – още през 1994 г. Според учените в Института по медицина в Англия бременните жени отговарят на условията за включване и следва да не биват изключвани от изпитвания. През 2009 г. стартира друга инициатива, за да се даде отговор и да се увеличат знанията за лечение на бременни и кърмещи с изпитвани медикаменти (64). Важно е да се отбележи, че бременните жени спадат към т. нар. “уязвимо население”, поради това че имат непрестанна връзка с плода и съответно всичко, което те приемат, се приема и от плода. По отношение на етичните аспекти – бременните жени могат да дадат съгласие, но плодът не може да даде съгласие. При подаване на малкото изпитвания, които включват популация от бременни жени, етичните комисии изискват формулярът за информирано съгласие да бъде разписван и от двамата родители, тъй като винаги съществува риск за плода. През юли 2017-та са публикувани Препоръки за провеждане на клинични изпитвания с бременни жени от Инициативния комитет за трансформация на клиничните изпитвания, като те са разделени за спонсори и изследователи, а един отделен раздел разглежда и изискванията за формуляра за информирано съгласие (101). През април 2018 г.

Американската агенция за храни и лекарствени продукти също публикува Ръководство за индустрията, свързано с включването на бременни жени в клинични изпитвания (102). Провеждането на клинични изпитвания с деца отново е ограничено и се прави само в случай, когато наистина има необходимост да бъде извършено. Признанието за необходимостта от този тип изпитвания се прави още през 60-те години на миналия век, с цел подобряване здравето на децата (103). Смята се, че значителният напредък в областта на детското здраве е резултат точно от провеждането на педиатрични изпитвания. Началото на педиатричните изпитвания се поставя, защото към определен момент предписването на лекарствени продукти при деца се прави изцяло на данните за ефикасност и безопасност на лекарствата, изпитвани при възрастни (104). Съществуват различни локални разпоредби за провеждането на клинични изпитвания с деца, като основната им задача е да регулират процеса на взимане на информирано съгласие. Провеждането на изпитвания при деца се прави със съгласието и на родителите им (в голяма част от страните и от двамата родители), като обикновено основният формуляр за информирано съгласие се подписва от двамата родители, а отделна форма за съгласие се предоставя и на детето, като езикът е съобразен със съответната възраст на детето (105). В случай, че единият от двамата родители не е съгласен детето му да участва в даденото изпитване, детето не може да бъде включено в изпитването. Практическо доказателство за необходимостта от педиатрични изпитвания са проведените изпитвания на ваксината за полиомиелит и бързото разпространение в практиката, което довежда до почти напълното изчезване на полиомиелита като заболяване (106). Педиатричните изпитвания се оказват и от съществено значение за редките заболявания, които засягат главно деца (107). Едно от основните изисквания за етично утвърждаване при провеждане на педиатрични изпитвания е свързано с потенциалните ползи и ниските нива на риск. Следните примери се считат за равновесни по отношение на полза/риск при педиатрична популация (108):

- Минимален риск, който би довел до вероятност от увреждане или дискомфорт, не по-голям от наличния в ежедневието или по време на рутинни физически или психологически активности;

- Незначително увеличение на минималния риск, с полза за индивида или полза за групата, като съотношението полза/риск е необходимо да бъде поне толкова благоприятно, колкото и наличните алтернативни подходи;
- Малко увеличение на минималния риск, с налична полза за индивида или полза за групата, в сравнение с алтернативните подходи.

Раздел III на ЗЛПХМ се отнася до комисиите по етика на територията на България, а именно Комисията по етика за многоцентрови изпитвания (КЕМИ), която издава разрешения за провеждане на проучвания с повече от един сайт или такива, които се провеждат в повече от едно медицинско заведение. Раздел III е разгледан преди последните промени и описаното законодателство е актуално преди въвеждането на Регламент 536/2014. По-надолу са разгледани основните промени, които са нанесени с цел хармонизиране на българското законодателство с европейското. Основната задача на КЕМИ е да разгледа и оцени научните, медицинските и етичните аспекти на предложеното клинично изпитване и даде мотивирано решение за това. Когато одобрява клинично изпитване, КЕМИ трябва да определи дали са изпълнени следните изисквания: рисковете за участниците да са минимализирани чрез използването на процедури, които са в съгласие със замисъла на изпитването и не излагат на риск участниците; използваните процедури да са вече прилагани върху хора за диагностични и лечебни цели; рисковете да са приемливи по отношение на очакваните ползи за участниците, ако имат такива, и по отношение на очакваното познание; при оценката на рисковете и ползите да се вземат предвид само тези, които могат да произлязат директно от клиничното изпитване; изборът на участници да е безпристрастен; от всеки участник да бъде получено информирано съгласие и това да бъде документирано чрез подписване на формуляр за информирано съгласие; планът на клиничното изпитване да предвижда възможност за наблюдаване на пациентите при събирането на данните, за да се гарантира безопасността на участниците; да са предвидени възможностите за защита на личните данни на участниците и запазването на конфиденциалост; ако протоколът на изпитването предвижда участие на т. нар. уязвими участници (деца, хора с физически или умствени увреждания, представители на етнически групи в неравностойно икономическо и

социално положение) – да са взети допълнителни мерки за защита на техните права и достойнство и да бъде изключена всяка възможност за неправомерно въздействие върху тях. След първоначално издаденото разрешение за провеждане на клинично изпитване КЕМИ продължава да упражнява надзор, за да се подсигури, че отношението риск/полза за участниците остава приемливо, че процесът на информирано съгласие се провежда съгласно изискванията, както и че включването на участници в изпитването е справедливо и безпристрастно. Като част от този надзор КЕМИ продължава да получава информация за хода на изпитването чрез годишни доклади за състоянието на участниците в изпитването, чрез доклади за безопасност и тази информация се подава от страна на спонсора.

Съществуват и локални етични комисии, които са локализиращи в съответните заведения, където се извършват клинични изпитвания. Те само са уведомявани при провеждането на клинично изпитване в даденото заведение. Въпреки че локалните комисии нямат големи правомощия, за да се провежда клинично изпитване в дадена институция е задължително да има регистрирана локална етична комисия към съответната институция. Локалните етични комисии издават разрешение само в случаите, когато се извършва изпитване само в едно медицинско заведение (едноцентрово изпитване). ИАП поддържа регистър на локалните етични комисии.

Локалните етични комисии нямат реални права да разрешат или отхвърлят дадено клинично изпитване. В държави като Италия, локалните етични комисии имат правомощия да одобряват/разрешават дадено клинично изпитване в съответната институция, към която са сформирани. Предвид наличието на Комисията за многоцентрови клинични изпитвания – локалните комисии създават условия за административно усложняване и забавяне на провеждане на дадено клинично изпитване. С промените, публикувани на 12.10.2018 г. в Държавен вестник, се предвижда с въвеждането на ново законодателство по отношение на клиничните изпитвания – локалните етични комисии да отпаднат, като документацията за едноцентровите клинични изпитвания да се подава отново към

една етична комисия за клинични изпитвания, която да бъде правоприемник на КЕМИ.

До 2018 г. съществува и т.нар. Централна етична комисия, която е подчинена на Министерски съвет. Тя може да бъде сезирана и издава становища по деонтологични и етични въпроси. Раздел IV от ЗЛПХМ се отнася до разрешението за провеждане на клинично изпитване, а именно след получаване на разрешение от страна на ИАП и от страна на съответната комисия по етика – многоцентровата или локална. Подробно са изброени и съдържанието, формата и изискванията към документите, които се подават за получаване на разрешение, както и сроковете за получаване на отговор. Раздел IV разглежда въпроса с промените по време на клинично изпитване. Съществени промени по време на изпитването се правят в случай, че това повлиява безопасността или физическата и психическата неприкосновеност на участниците, научната стойност на изпитването, провеждането или организацията на изпитването, качеството или безопасността на някои от изпитваните лекарствени продукти. Раздел VI разисква и спирането на клиничното изпитване – уведомяване на ИАП и съответната комисия по етика. Раздел VII проследява безопасността по време на клиничните изпитвания – задълженията на главния изследовател при провеждането на клиничните изпитвания – незабавно съобщаване на всички сериозни нежелани събития. Възложителят на клиничното изпитване от своя страна също има задължения да уведомява ИАП както и регулаторните органи на всички държави-членки, в които се провежда изпитването в съответните срокове. Възложителят информира и всички изследователи, провеждащи клиничното изпитване с изпитвания лекарствен продукт, за всяка подозирана неочаквана сериозна нежелана лекарствена реакция, независимо от произхода ѝ. Раздел VIII се спира на уведомлението за приключване на клиничното изпитване – подава се писмено до съответната комисия по етика, както и до ИАП в определените срокове, както и окончателния доклад от провеждането на даденото изпитване (65).

Глава четвърта «а» от ЗЛПХМ в детайли разглежда неинтервенционалните проучвания. Неинтервенционалните проучвания се провеждат с разрешени за

употреба лекарствени продукти в България, като целта е получаване на допълнителна информация за продукта, предписан в съответствие с условията, определени в разрешението за употреба. На пациентите-обекти в изпитването не се прилагат диагностични или проследяващи процедури, различни от обичайната лекарска практика, като за анализа се използват епидемиологични методи. За разлика от интервенционалните клинични изпитвания (фаза 1-3 най-често), където за изпитването, провеждането и спазването на процедурите по протокол се заплаща, при неинтервенционалните изпитвания медицинските специалисти не получават финансови или други стимули освен компенсации за изразходването на време и средства. Главата от закона разглежда документацията, която се отнася до провеждането на изпитвания, (не)одобрението им, както и проследяването им, рапортуването им към ИАП, промените, както и окончателния доклад, придружен с резюме (65).

ЗЛПХМ въвежда контрол по отношение на предписването на лекарствените продукти. Лекарите не би трябвало да предписват лекарства за показания, които не са посочени в кратката характеристика на продукта към разрешението за употреба. При подобен случай юридическата отговорност се носи от лекаря, предписал лекарството, тъй като нарушава утвърдените фармако-терапевтични ръководства. За да бъдат добавени допълнително индикации към вече регистриран лекарствен продукт, е необходима цялата процедура по провеждане на клинични изпитвания, тестване на ефективност и безопасност на лекарството при лечение на новите индикации и подаване на заявление за ново разрешение за употреба, с което се иска добавяне на ново или промяна на съществуващо показание за лечение.

В Глава четвърта „Клинични изпитвания“ на ЗЛПХМ последните промени са нанесени и обнародвани в ДВ, бр. 84 от 12.10.2018 г. Промените в закона са първоначално планирани и представени за публично обсъждане още през 2017 година. 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 2014 за клиничните изпитвания на лекарствени продукти за употреба от хора, както и отмяната на Директива 2001/20/ЕП, е задължително според правото на Европейския съюз. Регламент №536/2014 влиза в сила от 28 май 2016 г., което практически я прави част от българското законодателство, предвид това, че България е част от Европейския съюз.

Пряко свързаните с прилагането на Регламент (ЕС) №536/2014 промени влизат в сила 6 месеца след публикуването в Официалния вестник на ЕС, с което ще се потвърди, че порталът на ЕС и базата данни на ЕС са постигнали пълна функционалност (това е Съобщението по чл. 82, Параграф 3 от Регламент (ЕС) №536/2014). Шест месеца след публикуването на това съобщение Регламентът влиза в сила (планира се за втората половина на 2019 година).

Главните аспекти на промените на ЗЛПХМ са:

- Създава се нова Етична комисия по клинични изпитвания (ЕККИ) към Министерството на здравеопазването, която да замени съществуващите Комисия по етика за многоцентровите изпитвания (КЕМИ) и Централната комисия по етика (ЦКЕ) към Министерски съвет. ЦКЕ прекратява дейността си след приключването на всички производства, образувани към нея. КЕМИ продължава да осъществява дейността си по досегашния ред, докато нов състав на новата ЕК не бъде определен от Министъра на здравеопазването.
- Локалните етични комисии към лечебните заведения ще бъдат заменени от контактното лице. Като резултат, само едно административно лице ще бъде отговорно да преглежда заявленията за провеждане на клинични изпитвания локално в лечебните заведения и няма да има необходимост от събиране на локални етични комисии. Контактното лице трябва да бъде квалифицирано, за да може да разглежда документацията и да проследява етичните въпроси в съответните лечебни заведения.
- Документацията, подавана за разрешаване на клинично изпитване, е напълно хармонизирана с изискванията на Регламент №536/2014, с директна

препратка към самата регулация. При промените в закона не са копирани определенията за ключовите термини в клиничните изпитвания, а е въведена директна препратка към съответните клаузи на Регламент №536/2014. Съгласно Регламент (ЕС) №536/2014 разрешаването на клинични изпитвания, както и на последващи съществени промени, ще бъде организирано в една административна процедура, като цялата документация ще се подава чрез портала на ЕС за разглеждане от агенциите и етичните комисии на държавите-членки на ЕС, участващи в съответното клинично изпитване, т.е. въвежда се централизиран принцип на комуникация и оценка чрез единен европейски портал и база данни. В тази връзка, съгласно промените в чл.85 от ЗЛПХМ, с Наредба на Министъра на здравеопазването трябва да се определят условията и редът за подаване на данни и информация от ИАЛ и ЕККИ в Портала на ЕС, както и достъпът до базата данни на ИАЛ и ЕККИ до базата данни на ЕС; редът за взаимодействие между ИАЛ и ЕККИ по време на процедурите за разглеждане на заявления за първоначално одобрение на клиничните изпитвания и съществени промени, подадени съгласно регламент (ЕС) № 536/2014; документите и данните от Досието на заявление при първоначалното подаване и Досието на заявление за съществена промяна, които се оценяват от страна на ИАЛ и ЕККИ, както и езикът, на който се представят.

- Апликационната форма за провеждане на клинично изпитване и всички свързани документи и данни следва да бъдат подавани директно към Европейския портал, посочен в чл. 80 от Регламент №536/2014. Като резултат, документацията за клинични изпитвания в България става напълно идентична с документацията, необходима за провеждане на клинично изпитване във всички страни от Европейския съюз. Целта на редуцирането на броя на етичните комисии, както и ревизираните изисквания по отношение на документацията, е да се постигне подобряване на сроковете за ревюиране на документи и издаване на разрешение за провеждане на клинично изпитване, което е един от големите проблеми, наблюдавани към момента в България.

- Нова регулация се очаква да определи как ще се провеждат неинтервенционални клинични проучвания, спонсорирани от индустрията. Важно е

да се отбележи, че неинтервенционалните проучвания не попадат в обхвата на Регламент №536/2014. Спрямо регламента неинтервенционалните изпитвания придобиват нова интерпретация и отделна регулация се предвижда да определя реда за провеждането им.

- Промените в законодателството позволяват провеждането на клинични изпитвания в диализни центрове, както и в индивидуални и частни практики за първична и специализирана медицинска помощ. Като резултат в по-голям брой центрове могат да се провеждат клинични изпитвания. Това води и до възможността по-голям кръг от лекари да могат да провеждат клинични изпитвания.

- Промените в ЗЛПХМ също рестриктират и потенциалните центрове, в които могат да бъдат провеждани клинични изпитвания с лекарства, съдържащи наркотични вещества. Подобни изпитвания могат да се провеждат само в лечебни заведения за болнична помощ, центрове за психично здраве, центрове за кожно-венерически заболявания и комплексни онкологични центрове, в структурата на които е разкрита аптека, притежаваща необходимата лицензия съгласно чл. 33, ал. 1 от Закона за контрол върху наркотичните вещества и прекурсорите, или които са сключили договор с друго лечебно заведение, в структурата на което има аптека със съответния лиценз. Целта е да се осигури по-голяма безопасност при лекарства, съдържащи наркотични вещества, по отношение на организацията и съхранението им.

В преходните и заключителни разпоредби на ЗЛПХМ е регламентирано, че клиничните изпитвания, които са разрешени по стария ред (Директива 2001/20/ЕО), продължават да се провеждат по същия ред до 3 години след влизането в сила на новия Регламент (ЕС) №536/2014.

Промените в ЗЛПХМ засягат много аспекти и тепърва е необходимо внимателно анализиране от страна на договорните организация (Clinical Research Organizations) и други организации, подпомагащи провеждането на клиничните изпитвания (Site Management Organizations). Намерението на управляващите е с промяната на законодателството да постигнат облекчаване на бизнеса по

отношение на административната тежест. Практически някои промени разрешават част от проблемите като редуцират броя административни органи, свързани с регулацията на клинични изпитвания, намаляват таксите по отношение на получаване на разрешение за клинични изпитвания, създават съществена разлика между интервенционални клинични изпитвания и неинтервенционалните проучвания.

Друг документ, определящ регулаторната рамка на клиничните изпитвания, е Наредба №31 от 12 август 2007 г. за определяне правилата за добра клинична практика, обнародвана и влязла в сила на 17 август 2007 г. С наредбата се урежда контролът върху клиничните изпитвания, както и изискванията към съдържанието и формата на документацията, която се подготвя и подава за разрешение (вкл. неинтервенционалните проучвания). Контролът на клиничните изпитвания в България се провежда от длъжностни лица – инспектор и експерти, определени със заповед на директора на ИАП или на директора на съответната РЗИ. Контрол може да се осъществява и от длъжностни лица на държави-членки на Европейския съюз, както и от такива, определени от Европейската агенция по лекарствата (EMA), както и от научните й комитети. Контрол на клиничните проучвания може да бъде осъществен в различни фази на изпитването – както предварителен, така и в хода на провеждането на клиничното изпитване, както и като последваща мярка след края на изпитването, след регистрацията на продукта. На контрол подлежат възложителят (спонсорът), главният изследовател, подизследователите, договорната изследователска институция (Clinical Research Organization), комисиите по етика, сайтовете по изпитването, местата на производство и контрол на изпитвания лекарствен продукт, лабораториите, които се използват в хода на изпитването, както и цялата документация на изпитването. В наредбата има и подробно преведени Правила за добра клинична практика в Приложение №1 към чл. 1, ал. 1. В Държавен вестник, брой 25 от 20 март 2018 г. е въведена последната промяна в Наредба №31 от 2007 г. за определяне на правилата за Добра клинична практика. Главните изменения се отнасят до възможността Изпълнителната агенция по лекарствата да извършва проверка по служебен път за наличие на обстоятелствата по чл 87, ал. 1 от ЗЛПХМ – „Клинично изпитване може да се

провежда в лечебни заведения за болнична помощ, центрове за психично здраве, центрове за кожно-венерически заболявания, комплексни онкологични центрове, диагностично-консултативни центрове, медицински центрове, дентални центрове и медико-дентални центрове, получили разрешение за дейност/удостоверение за регистрация по реда на Закона за лечебните заведения“, както и възможността Изпълнителната агенция и комисията по етика да извършват проверка по служебен път на актуалната кратка характеристика на наблюдавания/те лекарствен/и продукт/и за неинтервенционално изпитване (66).

На 21 октомври 2015 г. са обнародвани и промени в Наредба №28 за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, отнасящи се до клиничните изпитвания. В чл. 35 ал. 2 са посочени дейностите, в които се включва магистър-фармацевт или посочено лице от тях в разработването на лекарствената стратегия на лечебното заведение, като е добавена т. 7, според която магистър-фармацевтите в лечебните заведения или посочени от тях лица “участват в клинични изпитвания с лекарствени продукти и/или медицински изделия, съгласно т.4.6 от приложение №1 към чл.1, ал. 1 от Наредба №31 от 2007 г. за определяне на правилата за добра клинична практика. Друга промяна в чл 39., ал. 4 се отнася до това, че “всички лекарствени продукти и медицински изделия, предназначени за клинични изпитвания, провеждани на територията на лечебното заведение, се получават и отпускат от болничната аптека съгласно протокола на клиничното изпитване, а когато лечебното заведение не разполага със собствена аптека, съгласно т. 4.6 от Приложение № 1 към чл. 1, ал. 1 от Наредба № 31 от 2007 г. за определяне на Правилата за добра клинична практика” (66). За оценка на ефекта на тази важна промяна в Наредба №28 изготвихме въпросник, резултатите от който може да бъдат намерени в раздел „Собствени проучвания на дисертационния труд“.

На 26 ноември 2018 г. е въведена нова промяна в Наредба №28 за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, отнасяща се до клиничните изпитвания и болничните аптеки. Съхраняването, приготвянето и отпускането на лекарствени продукти и

медицински изделия по клинични изпитвания може да става не само в болнични аптеки, но и в подходящи за целта помещения, след одобрение на фармацевта, член на изследователския екип.

Чл. 39. (1) (Изм. – ДВ, бр. 81 от 2015 г., изм. – ДВ, бр. 95 от 2018 г.) Лекарствените продукти и медицинските изделия, предназначени за клинични изпитвания, се получават, съхраняват, приготвят и отпускат от аптеката на лечебното заведение отделно от другите лекарствени продукти и медицински изделия, с обозначение за статута им, съгласно протокола на клиничното изпитване, а когато лечебното изпитване не разполага със собствена аптека или аптеката не работи – в подходящи за целта помещения, след одобрение на фармацевт, член на изследователския екип (109).

Както е посочено и в текста промяната се отнася за лечебни заведения, към които няма обособена аптека и съответно болничен фармацевт. Към момента на промяната нямаше яснота как могат да бъдат провеждани лекарствени изпитвания в малки болнични заведения, към които няма обособена аптека и ползват услугите на външна аптека. Тази малка промяна е част от постоянното подобряване на регулацията и разширяването на възможностите за провеждане на клинични изпитвания.

Главната цел на клиничното изпитване не е да предостави лечение за пациентите. Лечението, предоставяно от лекарите, когато не говорим за клинични изпитвания, има по-скоро индивидуална насоченост към отделния пациент, като на него му се дава възможност да избира между отделни терапии, да прецени дали иска по-скъпа (оригинален продукт) или по-достъпна терапия (генерик). От друга страна, повечето клинични изпитвания са многоцентрови, но макар и рядко има едноцентрови.



**Фигура 21. Принципите, които се спазват при провеждането на клинични изпитвания**

На 5 февруари 2019 г. е входирано писмо от страна на Българската асоциация по клинични проучвания до Министъра на здравеопазването относно предложение за изменения в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина. Предложението е във връзка с измененията в ЗЛПХМ, обнародвани в Държавен вестник, бр. 84 от 12 октомври 2018 г., отнасящи се до структурните промени в комисиите по етика в Република България, създаващи възможност за противоречиво тълкуване. БАКП предлага следното изменение, касаещо влизането в сила на чл. 107а, отменящ локалните етични комисии в лечебните заведения, както и изменение на чл. 91 от ЗЛПХМ, с оглед яснота и избягване на противоречиво тълкуване. По отношение на предложението за промяната на чл. 107а БАКП посочва, че според Закона за изменение и допълнение на ЗЛПХМ, чл. 103, ал. 2, който преди измененията урежда създаването на комисии по етика към лечебните заведения, в които се извършват клинични изпитвания, се отменя, като отмяната влиза в сила от 12.10.2018 г. С новоприетия текст на чл. 103, съществуващата Комисия по етика за многоцентрови изпитвания ще бъде заменена с Етична комисия за клинични изпитвания (ЕККИ), като новата комисия ще поеме правомощията на старата. Също така според промените в чл. 106 частта, уреждаща правилата за работа на местни комисии, също се отменя, считано от 12.10.2018 г.. От друга страна обаче, местните етични комисии се очаква да продължат дейността си до определяне на лице за контакт по чл. 107а, ал. 1, но уреденото в чл. 107а влиза в сила 6 месеца след публикуването на съобщението

по чл. 82 от Регламент 536/2014 г., а не с обнародване на промените. Това води до объркване от страна на лечебните заведения и компаниите, които провеждат клинични изпитвания. Предложението на БАКП е да се посочи кои точно от измененията влизат в сила 6 месеца след публикуването на съобщението по чл. 82, Параграф 3 от Регламент (ЕС) №536/2014. Другото изменение, което се предлага, е да се приеме, че до утвърждаване от страна на министъра на здравеопазването на правилника по чл.106 ръководителите на лечебните заведения, в които се извършват клинични изпитвания по реда на закона, ще определят лица за контакт по чл. 107а, съобразно вътрешните си правила, до 1 месец след обнародването в „Държавен вестник“ на съответното изменение. Другото изменение, предложено от БАКП, е с оглед яснота и избягване на противоречиво тълкуване на действащата разпоредба, според която възложителят и главният изследовател следва да сключат застраховка, покриваща отговорността им за причинени вреди при провеждане на клиничното изпитване. Трайната практика, която се прилага, е възложителят да сключва застраховка, в която като застрахован се посочва и главният изследовател. Поради тази причина и с оглед на избягване на противоречиво тълкуване от страна на различните участници, БАКП предлага в чл. 91 да бъде посочен само възложителят като длъжен да сключи застраховка.

### **3.2. Проследяване и анализ на регулацията на клиничните изпитвания в правото на Европейския съюз**

В рамките на Европейския съюз съществуват редица общностни и национални нормативни документи, които прилагат и регулират правата за добра клинична практика.

Първият и самостоятелен документ е Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001г. (Директива за клиничните проучвания) относно сближаване на законовите, подзаконовите и

**административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба.**

Директивата има за цел да се опростят и хармонизират административните разпоредби за тези изпитвания посредством ясна и прозрачна процедура и създаването на благоприятни условия за ефективното координиране на клиничните изпитвания от съответните органи на Общността. Няколко са основни цели, свързани със защита правата на човека и човешкото достойнство, закрила на лица, които не могат да дадат законово съгласие, за да участват в изпитването, спазване на принципите за добра производствена практика, етикетиране, съответствие с добрата клинична практика, наблюдение на нежелани реакции, както и гарантиране на високо качество (67). Директивата изисква защитата на правата на човека и човешкото достойнство да бъде спрямо отразеното в Декларацията от Хелзинки, както и провеждането на изпитванията да бъде извършвано чрез контрол, осъществяван от комисиите по етика и съответните компетентни органи на държавите-членки, спазвайки и правилата за защита на личните данни. Особена закрила следва да получават лицата, които не са дееспособни да дадат законово съгласие, за да участват в клинични изпитвания. Същите лица не могат да бъдат включвани в изпитвания, ако резултатите от изпитванията могат да бъдат получени и от лица, които са дееспособни да дадат съгласието си. Недееспособни лица следва да участват в клинични изпитвания само в случаи, когато има основание да се очаква, че прилагането на лекарствения продукт би осигурило на пациента пряка полза, която е по-голяма от рисковете. Децата също следва да бъдат третирани като уязвима популация, различаваща се от възрастните по отношение на тяхното физиологично и психологично развитие, което определя важността на изпитванията, свързани с възрастта и развитието, в тяхна полза. Необходимо е да бъдат провеждани клинични изпитвания с деца, защото това е начинът да се изследва първоначално или да се подобри вече съществуващо за тях лечение. Лекарствените продукти за деца, включително и ваксините, трябва да бъдат научно тествани и доказани преди да бъдат широко използвани. Необходимите за тази цел клинични изпитвания следва да се провеждат в условия, при които се осигурява

оптимална защита на децата по време на клиничните изпитвания. В случаите на лица, които не са способни да дадат съгласието си поради различни здравословни състояния, като деменция, пациенти, подложени на психиатрично лечение и др., включването им следва да бъде на по-ограничена основа. Лекарствени продукти за изпитване могат да се прилагат на такива отделни лица, само когато има основание да се предполага, че пряката полза за пациента е по-голяма от рисковете. В такива случаи е необходимо, преди участието във всяко такова клинично изпитване, да бъде дадено писмено съгласие на законовия представител на пациента в сътрудничество с лекуващия лекар.

Директивата се отнася още и до хармонизирането на изискването държавите-членки, в които се провежда клиничното изпитване, да разполагат с информация за съдържанието, началото и края на посоченото изпитване, като всички останали държави-членки могат да разполагат със същата информация. Целта е създаване на европейска база данни, в която да се събира тази информация при надлежно спазване на правилата за поверителност. Директивата изисква още спазване на принципите на добра производствена практика по отношение на изпитваните лекарствени продукти. Съществуват и специфични разпоредби, свързани с етикетването на лекарствените продукти, предназначени за клинични изпитвания. Част от Директивата е насочена към контрола и проверката на съответствието с добра клинична практика, контрол на данните, информацията и документите, с оглед да се потвърди, че са правилно получени, записани и докладвани. Използването на личните данни на пациентите също е засегнато в директивата. Те могат да бъдат проверявани по време на проверките от компетентните органи и от надлежно упълномощени лица, при условие, че тези данни се разглеждат като строго поверителни и не могат да бъдат направени публично достояние. Всички цели, които са поставени от Директивата, следва да бъдат спазвани с едновременното гарантиране на високо качество при провеждането на клинични изпитвания на територията на ЕС. Директивата установява специфични разпоредби относно провеждането на клинични изпитвания, вкл. многоцентровите изпитвания върху хора, включващи лекарствени продукти във връзка с прилагането на добрата клинична практика. Всички клинични

изпитвания, вкл. изследвания за бионаличност и биоеквивалентност, се планират, провеждат и докладват в съответствие с принципите за добрата клинична практика. Директивата следва да се прилага, без да се засягат националните разпоредби за защита на участниците в клиничните изпитвания, ако те имат по-голям обхват от разпоредбите на настоящата директива и съответстват на процедурите и сроковете, предвидени в настоящата директивата. Директива 2001/20 е отменена с Регламент №536/2014 като основните постижения на правото в сферата на клиничните изпитвания са залегнали в регламента.

*Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005 година относно определяне на принципи и подробни насоки за добра клинична практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изследване, както и изискванията относно издаването на разрешително за производството или вноса на такива продукти*

След влизането на Директивата за клинични изпитвания, тя е допълнена с Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005 година относно определяне на принципите и подробни насоки за добра клинична практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изследване, както и изискванията относно издаването на разрешително за производството или вноса на такива продукти (Директива за добра клинична практика). Директивата предвижда клиничните изпитвания да се извършват, като се спазват Декларацията от Хелзинки относно етичните принципи за медицинските изследвания, провеждани с участието на хора, приета от Общото събрание на Световната медицинска асоциация през 1996 г. Директивата е насочена към въвеждане на подробни насоки по отношение на добрата клинична практика, като напр. – защита на здравето и безопасността на пациентите-участници, осигуряването на достоверни и достъпни данни, събрани в хода на изпитването, провеждането на изпитванията да бъде документирано по един и същ начин, спазвайки едни и същи стандарти на добра клинична практика, уеднаквяване и опростяване на административните разпоредби относно провеждането на клиничните изпитвания, подробни насоки относно

минималните изисквания за квалификацията на инспекторите и по-конкретно относно тяхното обучение и професионалната им подготовка, подробни процедури при инспектиране и проследяване на резултатите от инспекциите. Директивата включва и разпоредби, които се отнасят до лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изпитвания – спазването на принципите за добра клинична практика по отношение на разработването, провеждането и отчитането на клинични изпитвания с изследователски продукт; изисквания за издаване на разрешително за производство и внос на такива продукти, съгласно разпоредбите на член 13, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕС; подробни насоки съгласно член 15/параграф 5 от Директива 2001/20/ЕС относно документацията, свързана с клиничните изпитвания и архивирането (67). Директивата също така изисква всяка държава-членка да разработи и приеме разпоредби за дейността на комитетите по етика (в България – респ. Комисия по етика за многоцентрови изпитвания), които да се основават на общи подробни насоки, гарантиращи хармонизирано приложение на процедурите, използвани от комитетите по етика в отделните държави-членки (68).

*Регламент (ЕО) №1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004*

Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 762/2004 има за цел да улесни разработването и достъпността на лекарствените продукти, предназначени за употреба от детско население. Този документ цели да гарантира, че лекарствените продукти, използвани от детското население, са преминали висококачествени изпитвания при спазване на етичните принципи и са съответно одобрени за употреба от деца, както и да подобри наличната информация за използването на лекарствените продукти

при деца в различни възрастови групи. Регламентът посочва, че тези цели трябва да бъдат постигнати без детското население да бъде подлагано на ненужни изпитвания и без да се забавя одобряването на лекарствените продукти от други възрастови групи (69).

Регламентът се прилага за всички лекарствени продукти, които се използват в педиатричната практика. Следователно неговият обхват покрива продукти, които се разработват и още не са разрешени за употреба, както и такива, които са разрешени за употреба, но са предмет на права върху интелектуалната собственост и разрешени за употреба продукти, които вече не са предмет на права върху интелектуалната собственост.

При провеждането на клинични изпитвания с деца следва да се спазва морална загриженост за използване на лекарствените продукти, които не са били подходящо тествани върху населението от целевата група. Директива 2001/20/ЕО и Директива 2001/83/ЕО са съответно изменени от Регламента по отношение на разработването на лекарствени продукти за хуманна употреба, за да се отговори на специфичните терапевтични нужди на детското население, без да се подлага детското население на ненужни клинични или други изпитвания.

*Регламент 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукт за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО*

Регламент (ЕС) 536/2014 относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба отменя Директива 2001/20/ЕО. Той е със задължителен в своята цялост характер и се прилага пряко във всички държави-членки. Влиза в сила 6 месеца след публикуването на съобщението, посочено в чл. 82, Пар. 3 – публикуване на съобщението в Официален вестник на Европейския съюз: Порталът на ЕС. Според доклад на Европейската агенция по лекарствата броят на подадените заявления за провеждане на клинични изпитвания на територията на Европейския съюз е спаднал с 25% за периода 2007 – 2011 г.

Разходите за провеждане на клинични изпитвания са нараснали средно с 90%, а времето за получаване на разрешение за провеждане на изпитване сред държавите-членки е стигнало средно до 152 дни (70). Това води до въпроса дали Директива 2001/20/ЕС възпрепятства провеждането на клинични изпитвания на територията на Европейския съюз. Във връзка с това на 17 юли 2012 г. Европейската комисия за първи път излиза с предложение за нов регламент, касаещ провеждането на клинични изпитвания, тъй като регламентът е най-добрият инструмент за насърчаване на събирането на данни от клинични изпитвания. Предложението се прави в съответствие с изискванията за провеждане на клинични изпитвания, като взема предвид глобализацията, както и евентуалната загуба на привлекателност от страна на Европа по отношение на клинични изпитвания (110). Тази евентуална загуба на привлекателност би възпрепятствала възможността за икономическо развитие, както и равния достъп до иновативни лекарства при гарантиране на максимален профил на безопасност за пациентите, както и спазване на етичните принципи и защита на индивидуалните права и личните данни. След сложен, дългогодишен и противоречив процес регламентът е приет през април 2014 г. от Европейския парламент и публикуван на 27 май 2014 г. в Официалния вестник на ЕС, като влиза в сила от 2017 г. Регулацията цели постигане на пълна хармонизация сред всички страни-членки по отношение на процеса за получаване на разрешение за провеждане на клинични изпитвания, както и прилагане на общата оценка по отношение на провеждането на многоцентрови клинични изпитвания. Един от резултатите е намаляване на автономността на регулаторния обхват на национално ниво, с цел да се подобрят условията за провеждане на клинични изпитвания на територията на Европейския съюз (респ. Европа), като едновременно я направят конкурентна и гарантират надеждни, точни и висококачествени научни данни (71). Най-общо аспектите по отношение на хармонизацията включват: хармонизирани изисквания по отношение на пакета документи, който се подава за провеждане на клинично изпитване, процедура за бърза оценка, включваща всички държави-членки, в които спонсорът възнамерява да проведе изпитването, както и прецизни срокове за получаване на евентуално разрешение. Датата на първото прилагане на регламента е септември

2018, като първоначално се очаква да има пилотни проекти, които компаниите доброволно да посочат и подадат по новите изисквания по време на т. нар. Преходен период. Директива 2001/20/ЕО остава валидна максимум 3 години след прилагане на регламента за довършване на вече одобрените клинични изпитвания (Фиг.22). (33).



**Фигура 22. Срокове за влизане в сила на Регламент 536/2014**

Основните промени по отношение на терминологията целят регулацията да постави ясна разлика и отдефиниране на термина „клинично изпитване“, като се подчертава, че дизайнът на същото трябва да:

- проучи или потвърди клиничните, фармакологичните или други фармакодинамични ефекти на един или повече лекарствени продукти;
- открива всякакви странични ефекти на едно или повече ефекти или
- проучва абсорбцията, разпределението, метаболизма или екскрецията на един или повече лекарствени продукти, за да се установи безопасността и/или ефикасността на тези лекарствени продукти.

Клиничното изпитване може да бъде интервенционално и неинтервенционално. Класифицира се като интервенционално, в случай, че отговаря поне на един от следните критерии:

- Изпитваният продукт следва да бъде назначен за лечение по схема, която не съответства с нормалната, приета в клиничната практика до момента в държавите членки;
- Решението за предписване на изследователския продукт се взема заедно с решението от страна на пациента (Информираното съгласие) да участва в даденото изпитване;
- Пациентите са подложени на диагностични или мониторингови процедури, които са повече от очакваните при нормалната клинична практика.

Съществуват и неинтервенционални проучвания, при които съответната регулация не е приложима. Противоречащо с досегашната директива, дефиницията за неинтервенционалните проучвания няма да има общо с новия регламент и съответно новите процедури няма да бъдат приложими за подобни изпитвания. С регламента се въвежда нова концепция за провеждане и регулиране на клиничните изпитвания на ниско ниво: експерименталното изпитвано лекарство е разрешено и използвано в съответствие с разрешението за употреба или на базата на научни доказателства. Също така се засяга темата, че клиничните изпитвания не винаги имат допълнителен риск за участниците в сравнение с лечението, прилагано при нормалната клинична практика. Запазват се правилата за защита на лицата и информираното съгласие, както е според изискванията на Директива 2001/20/ЕО, като някои разпоредби са преформулирани или синтезирани, за да се улесни тяхното разбиране. За разлика от Директива 2001/20/ЕО, регламентът конкретно урежда случаи, при които поради спешни условия не е възможно предварително да се получи информирано съгласие. Друго различие, което е съществено, е по отношение на уведомяването за нежелани събития – ако това не е предвидено в протокола, има възможност експериментаторът да не уведоми спонсора за нежелани събития (72).

Порталът на ЕС е ключово постижение като център за всички комуникации за клинични изпитвания в Европа. Същият се създава и поддържа от ЕМА, като се очаква той да надгради EudraCT. Към портала ще бъде подавано всяко досие за

кандидатстване от страна на спонсора към държавите-членки. Данните и информацията, получени чрез портала, ще бъдат включвани в европейска база данни. От страна на ЕС ще бъде предоставян Единен номер за всяко клинично изпитване. Базата данни ще бъде непрекъснато актуализирана и достъпна за обществеността (73).

Част 1 към порталът на ЕС	Част 2 към националния регулаторен орган
A. УВОД И ОБЩИ ПРИНЦИПИ	A. МЕРКИ ПО НАБИРАНЕТО НА УЧАСТНИЦИ (ОПИСАНИЕ НА ПРОЦЕДУРИТЕ ЗА ВКЛЮЧВАНЕ НА УЧАСТНИЦИ, КОПИЯ ОТ ОБЯВИ, ВКЛ. ПЕЧАТНИ МАТЕРИАЛИ, АУДИО ИЛИ ВИЗУАЛНИ ЗАПИСИ)
B. ПРИДРУЖИТЕЛНО ПИСМО	B. ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ПРЕДОСТАВЯ НА УЧАСТНИЦИТЕ (ИС)
C. ФОРМУЛЯР НА ЗАЯВЛЕНИЕ НА ЕС	C. ПРИГОДНОСТ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ (ВКЛ. АВТОБИОГРАФИИ, СПИСЪК НА ПЛАНИРАНИТЕ ЦЕНТРОВЕ, ИМЕ И ДЛЪЖНОСТ НА ГЛАВНИТЕ ИЗСЛЕДОВАТЕЛИ, ПЛАНИРАН БРОЙ НА УЧАСТНИЦИТЕ В ЦЕНТРОВЕТЕ; УСЛОВИЯ, НАПРИМЕР ИКОНОМИЧЕСКИ ИНТЕРЕСИ И ИНСТИТУЦИОНАЛНА ПРИНАДЛЕЖНОСТ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛИТЕ)
D. ПРОТОКОЛ	D. ПРИГОДНОСТ НА СЪОРЪЖЕНИЯТА (ПИСМЕНА ДЕКЛАРАЦИЯ ОТНОСНО ПРИГОДНОСТТА НА СЪОРЪЖЕНИЯТА, ОБОРУДВАНЕТО, ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ И ЕКСПЕРТНИЯ ОПИТ В ЦЕНТРОВЕТЕ)
E. БРОШУРА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ („БИ“)	E. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА НАЛИЧИЕ НА ЗАСТРАХОВАТЕЛНО ПОКРИТИЕ
F. ДОКУМЕНТАЦИЯ, ОТНАСЯЩА СЕ ДО СПАЗВАНЕТО НА ДПП ЗА ИЗПИТВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	F. ФИНАНСОВИ И ДРУГИ ДОГОВОРЕНОСТИ
G. ДОСИЕ НА ИЗПИТВАНИЯТ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ (ДИЛП)	G. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА ПЛАЩАНЕ НА ТАКСА
H. ДОСИЕ НА ДОПЪЛНИТЕЛЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	H. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА ТОВА, ЧЕ ДАННИТЕ ЩЕ БЪДАТ ОБРАБОТВЕНИ В СЪОТВЕТСТВИЕ С ПРАВОТО НА СЪЮЗА ЗА ЗАЩИТА НА ДАННИТЕ
I. НАУЧНИ КОНСУЛТАЦИИ И ПЛАН ЗА ПЕДИАТРИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ (ППИ)	
J. СЪДЪРЖАНИЕТО НА ЕТИКЕТА НА ИЗПИТВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	

Паралелното подаване на Част I и Част II на досието е препоръчително, като възможността за подаване на Част II към локалния регулаторен орган е не по-късно от 2 години след подаване на Част I

### **Фигура 23. Изисквана документация за първоначално подаване за разрешаване клинично изпитване**

Регламентът от 536/2014 е много подробен и структуриран. Процесите на одобрение, описани в регламента, засягат много национални процедури. В бъдеще бързото обработване на процесите на одобрение и задълженията за комуникация чрез портала на ЕС ще предостави помощ на спонсори, национални органи и комисии по етика. В бъдеще оценката на документите за кандидатстване по част I от доклада на оценка ще се извършва в голяма степен съвместно с комисиите по етика. Кратките срокове за обработка и сложната процедура за оценка изискват, от една страна, високо ниво на човешки ресурси и, от друга страна, високо ниво на техническа компетентност и представляват основно предизвикателство за всички държави-членки. Новите правила трябва да гарантират, че ЕС ще остане привлекателна възможност за провеждане на клинични изпитвания. Това е важно

за конкурентоспособността и за иновациите в Европа. Фактът, че новите правила са включени в регламент, а не в директива, ги прави пряко приложими в целия Европейски съюз.



**Фигура 24. SWOT анализ за въвеждането на Регламент 536/2014**

### 3.3. Преглед и анализ на съдържанието на Етичен кодекс на Българската асоциация по клинични проучвания, 2008 г.

Етичният кодекс на Българската асоциация по клинични изпитвания, приет през май 2008 г., определя принципите и правилата, които членовете на асоциацията са длъжни да спазват при осъществяването на своята дейност по планиране, провеждане и докладване на клинични изпитвания и биоеквивалентност, в съответствие с изискванията на закона и с правилата за добра клинична практика. Следните отношения са разгледани в Етичния кодекс:

- лекар (изследовател) – пациент / участник в клинично изпитване;

- договорна изследователска организация (ДИО/CRO) – лекар (изследовател);
- възложител – договорна изследователска организация (ДИО/CRO);
- договорна изследователска организация (ДИО/CRO) и или възложител – регулаторни власти (111).

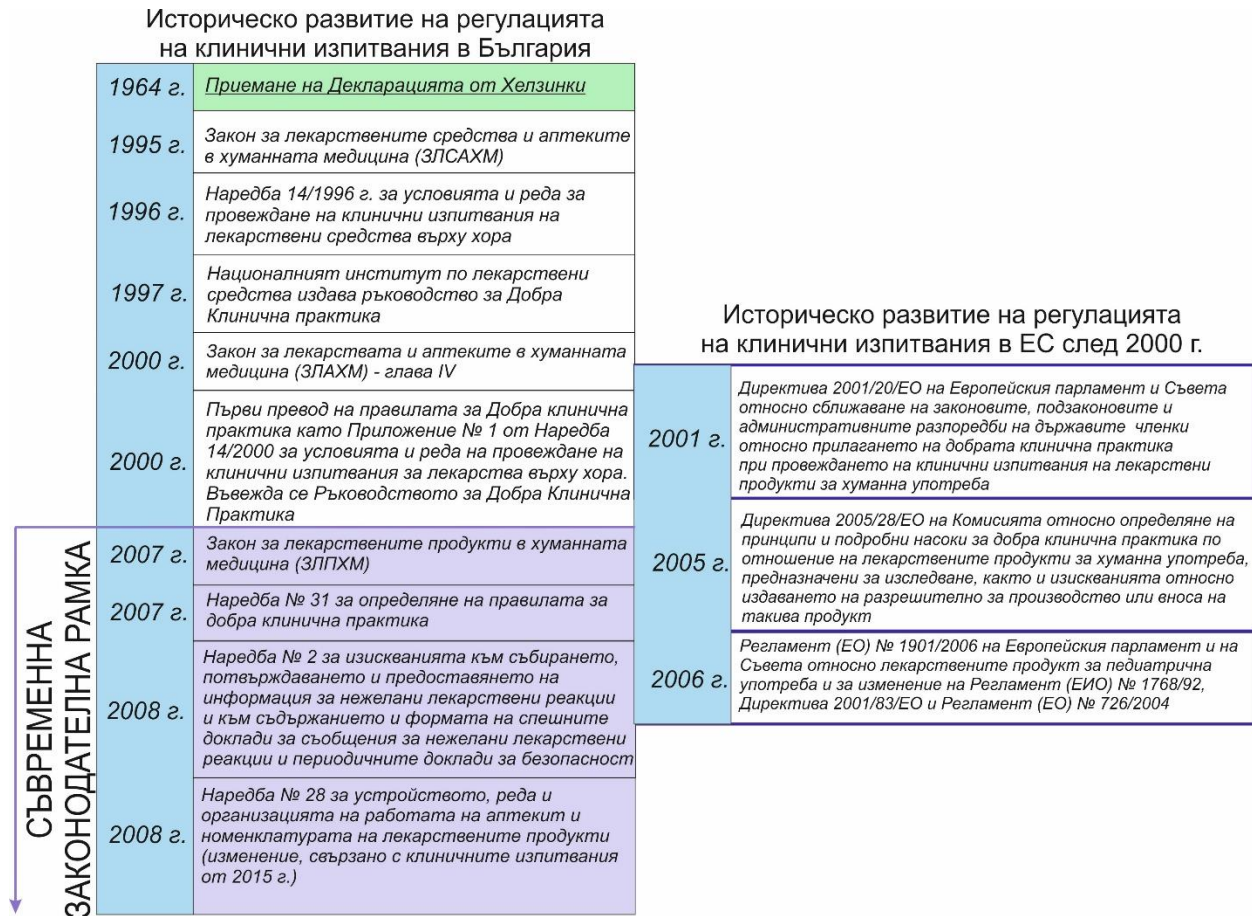
Въпреки че посочените отношения между участниците в клинични изпитвания предполагат дейности, основани на стриктни регулации и законодателство, нормативните актове не могат да учредят във всички аспекти етичните проблеми, които възникват в отношенията между участниците. Чрез етичния кодекс, Асоциацията се стреми да създаде основа, на която етичните аспекти на взаимоотношенията да бъдат проследявани и контролирани на различни нива (112).

В общите правила в първата част на документа се посочват основните страни, които участват при провеждането на клинични изпитвания. Втората глава поставя основните задължения на лекарите, които следва да бъдат спазвани при провеждането на клиничните изпитвания – подчертани са понятията добросъвестност и добронамереност, които следва да се спазват при провеждане на клиничните изпитвания. Глава III на документа разглежда подаръци, стимули, дарение, организиране и финансиране на срещи на изследователите. Срещите на изследователите най-често се провеждат в началото на изпитването, след като центровете са избрани, но преди самото започване на набиране на пациенти. Целта на тези срещи е да бъдат обучени на Протокола и специфичните процедури част от екипите от съответните лечебни заведения, избрани да участват в провеждането на изпитването. Подчертано е, че на участниците, които изпълняват процедурите, от страна на спонсора не трябва да бъдат предоставени подаръци, парични суми или други облаги, които могат да стимулират предписването на даден продукт или да препоръчват дадено лекарство. Четвърта глава разглежда обучението на всички членове, участващи в провеждането на клинични изпитвания. Такива обучения следва да бъдат провеждани не само на членовете и на сайта от

съответното медицинско заведение, но и на мониторите, които работят по изпитването. Следващата глава разглежда и взаимоотношенията на членовете на БАКП – правила, изисквания, конкуренция. Към БАКП е създадена и Етична комисия, която да следи, контролира и съдейства за спазването на съответния документ (етичен кодекс).

Целта на създаването на Българската асоциация по клинични проучвания е подпомагането на провеждането на изпитвания на територията на Република България, споделяне на опит, организиране на обучения, следене на сферата, подпомагане и участие в актуализирането на регулаторната рамка по отношение на провеждането на изпитвания.

На базата на извършения преглед на всички регулаторни документи, свързани с провеждането на клинични изпитвания в България, е направен схематичен модел на историческото развитие на българското законодателство в областта на клиничните изпитвания (Фиг.25).



**Фигура 25. Проследяване на Българската законодателна рамка по отношение на клинични изпитвания**

### Изводи:

1. Законодателната рамка на клиничните изпитвания в България се заражда сравнително рано и се развива достатъчно интензивно в съответствие с конкретните обществено-икономически условия.

2. С последните промени на съвременната законодателна рамка в България се постига и хармонизиране с европейското законодателство, което е положително за развитието на сектора.

### 3.4. Анализ на публични база-данни (регистър) за оценка на готовността за провеждане на клинични изпитвания от страна на лечебните заведения

При провеждането на анализа е използван метод на измерване: определени са количествените стойности на показател, преброени са локалните етични комисии (ЛЕК)<sup>3</sup> за всеки град и е изчислено процентно разпределение по градове (населени места), в които се намира съответното лечебно заведение, към което е регистрирано ЛЕК.

През май 2016 г. е проведено собствено проучване за важноста на локалните етични комисии (наричани още местни етични комисии) в България. Към съответната дата в регистъра на ИАП съществуват 305 локални етични комисии, регистрирани към институции, като разпределението по отношение на градове е показано на таблица 6.

**Таблица 6. Брой и разположение на местните етични комисии на територията на България към май 2016**

Град	Брой етични комисии, към съответни заведения	% разпределение
София	114	37.38%
Варна	23	7.54%
Пловдив	22	7.21%
Стара Загора	16	5.25%
Бургас	11	3.61%
Велико Търново	10	3.28%
Благоевград	6	1.97%
Плевен	6	1.97%
Хасково	6	1.97%
Пазарджик	5	1.64%
Шумен	5	1.64%
Разград	4	1.31%
Ямбол	4	1.31%
Видин	4	1.31%
Враца	4	1.31%
Севлиево	4	1.31%
Сливен	4	1.31%
Габрово	3	0.98%
Лом	3	0.98%

<sup>3</sup> Терминът „локална етична комисия“ е идентичен с „местна етична комисия/местна комисия по етика“ и са взаимозаменяеми.

Град	Брой етични комисии, към съответни заведения	% разпределение
Сандански	2	0.66%
Козлодуй	2	0.66%
Ловеч	2	0.66%
Кюстендил	2	0.66%
Монтана	2	0.66%
Панагюрище	2	0.66%
Перник	2	0.66%
Троян	2	0.66%
Търговище	2	0.66%
Кърджали	2	0.66%
Добрич	2	0.66%
Ботевград	1	0.32%
Горна Оряховица	1	0.32%
Гулянци	1	0.32%
Дупница	1	0.32%
Димитровград	1	0.32%
Карлово	1	0.32%
Карнобат	1	0.32%
Асеновград	1	0.32%
Велинград	1	0.32%
Чирпан	1	0.32%
Петрич	1	0.32%
Своге	1	0.32%
Бяла	1	0.32%
Банкя	1	0.32%
Червен бряг	1	0.32%
Тутракан	1	0.32%
Тетевен	1	0.32%
Луковит	1	0.32%
Казанлък	1	0.32%
Раднево	1	0.32%
Разлог	1	0.32%
Силистра	1	0.32%
Смолян	1	0.32%
Белене	1	0.32%
Царев брод	1	0.32%
Церова кория	1	0.32%
Мадан	1	0.32%
Ихтиман	1	0.32%
Нови Пазар	1	0.32%

Както се вижда от разпределението, най-много етични комисии към съответните институции са регистрирани логично на територията на град София, на база на което може да се направи изводът, че в София се провеждат и най-голям брой клинични изпитвания.

Разпределение на локалите етични комисии е направено и на база на типа лечебно заведение, в което са открити. По-големите групи, на които се извърши разпределението са: многопрофилни болнични заведения – 86 локални етични комисии, открити към тях; специализирани лечебни заведения за лечение на специфично заболяване – 49 локални етични комисии, открити към тях; медицински центрове – 98 локални етични комисии; диагностично-консултативни центрове – 43 локални етични комисии; университетски болници – 10 локални етични комисии, открити към тях. Резултатите са логични, тъй като в многопрофилните болници за активно лечение работят голям брой специалисти и това създава благоприятни условия за провеждане на по-голям брой изпитвания в различни терапевтични сфери.

**Допускане:** за да се провеждат клинични изпитвания в дадено лечебно заведение е необходимо да бъде регистрирана местна комисия по етика. При регистрирането на комисията документи се подават към ИАП заедно със съответните СОП-ове на комисията. С увеличаване на броя на местните етични комисии в регистъра към ИАП се увеличава и желанието за провеждане на клинични изпитвания от страна на лечебните заведения.

**Резултати:** С цел да се изследват тенденциите в броя и разпределението на местните етични комисии бе направена справка и през август 2018 г.. Към съответния момент в регистъра на ИАП регистрираните местни етични комисии са вече 482, което означава, че за периода от май 2016 до август 2018 са регистрирани още 177 местни етични комисии към лечебни заведения (Табл.7).

**Таблица 7. Брой и разпределение на местните етични комисии на територията на България към август 2018**

Град	Брой етични комисии, към съответни заведения	% разпределение
София	170	35.27%
Пловдив	32	6.64%
Варна	31	6.43%
Стара Загора	19	3.94%
Плевен	18	3.73%
Бургас	14	2.90%
Русе	13	2.70%

Град	Брой етични комисии, към съответни заведения	% разпределение
Велико Търново	11	2.28%
Сливен	10	2.08%
Враца	8	1.66%
Севлиево	8	1.66%
Ямбол	8	1.66%
Благоевград	7	1.45%
Хасково	7	1.45%
Шумен	6	1.24%
Пазарджик	5	1.04%
Видин	5	1.04%
Монтана	5	1.04%
Габрово	4	0.83%
Добрич	4	0.83%
Кърджали	4	0.83%
Разград	4	0.83%
Сандански	4	0.83%
Лом	3	0.62%
Велинград	3	0.62%
Доганово село	3	0.62%
Дупница	3	0.62%
Ловеч	3	0.62%
Смолян	3	0.62%
Перник	3	0.62%
Казанлък	3	0.62%
Търговище	2	0.41%
Баня	2	0.41%
Карнобат	2	0.41%
Козлодуй	2	0.41%
Кюстендил	2	0.41%
Троян	2	0.41%
Балчик	2	0.41%
Бяла	2	0.41%
Самоков	2	0.41%
Белене	2	0.41%
Асеновград	2	0.41%
Луковит	2	0.41%
Димитровград	2	0.41%
Силистра	2	0.41%
Петрич	2	0.41%
Гоце Делчев	2	0.41%
Панагюрище	1	0.21%
Исперих	1	0.21%
с. Браниполе	1	0.21%
Червен бряг	1	0.21%
Левски	1	0.21%
Раковски	1	0.21%
Айтос	1	0.21%
Ихтиман	1	0.21%
Трявна	1	0.21%
Горна Оряховица	1	0.21%
Мадан	1	0.21%

Град	Брой етични комисии, към съответни заведения	% разпределение
Своге	1	0.21%
Роман	1	0.21%
Пирдоп	1	0.21%
Пещера	1	0.21%
Нови Пазар	1	0.21%
Бяла Слатина	1	0.21%
Чирпан	1	0.21%
Девин	1	0.21%
Гулянци	1	0.21%
Тутракан	1	0.21%
Разлог	1	0.21%
Ботевград	1	0.21%
Царев брод	1	0.21%
Карлово	1	0.21%
Тетевен	1	0.21%
Раднево	1	0.21%
Церова Кория	1	0.21%
Нови Искър	1	0.21%

На база на проучването, направено през годините, може да се проследи къде има най-голям брой новосъздадени локални етични комисии. На територията на град София от 114 локални етични комисии за периода от 2 години и 5 месеца се създават още 56 локални етични комисии, като град София продължава да бъде с най-много ЛЕК. Следователно може да се твърди, че София продължава да бъде градът с най-много провеждани изпитвания. Интересното е, че броят на градовете с регистрирана поне 1 локална етична комисия към лечебно заведение е 29 и в двете направени справки с регистъра, публикуван на официалната страница на Комисията по етика за многоцентрови изпитвания.

Проследени са и тенденциите в разпределението на локалните етични на база на типа лечебно заведение, в което са открити. По-големите групи, на които се извърши разпределението са: многопрофилни болнични заведения – 127 локални етични комисии, открити към тях (с 41 повече от 2016 г.); специализирани лечебни заведения за лечение на специфично заболяване – 49 локални етични комисии, открити към тях; медицински центрове – над 180 локални етични комисии, открити към тях (почти двойно повече от 2016 г.); диагностично-консултативни центрове – 56 локални етични комисии, открити към тях (с 15 повече от 2016 г.);

университетски болници – 14 локални етични комисии, открити към тях (с 4 повече от 2016 г.).

**Изводи:**

1. Наблюдава се засилен интерес от страна на лечебните заведения за създаване на местни етични комисии. Това може да се дължи и на желанието им да бъдат провеждани клинични изпитвания в съответните заведения.
2. С промяната (промени в ЗЛПХМ от 12.10.2018 г.) на законодателството по отношение на местните етични комисии се очаква да се изберат контактни лица от лечебните заведения, които да заместят съответните комисии и да покрият административните отговорности и проследяването на провеждане на клинични изпитвания в съответното лечебно заведение.
3. Отворен остава въпросът за ясно посочване на правомощията на контактните лица, както и техните задължения, тъй като към момента съществуват т.нар. Стандартни оперативни процедури на всяка местна комисия по етика, където тази информация може да бъде открита. Важно е и регистърът на местните етични комисии, публикуван на страницата на ИАЛ, да бъде заменен с регистър на контактните лица от съответните заведения. С въвеждането на контактни лица, лечебните заведения ще трябва да заменят голяма част от издадените заповеди и препоръки при започване на клинични изпитвания на територията на същото заведение.

### **3.5. Метод на еднократното интервю и анализ на резултатите**

Фармацевтите традиционно са включвани при провеждане на клинични изпитвания, заемайки различни роли, от отпускане на лекарства и поддържане на списъците с налични изпитвани лекарства, до изпълнение на други отговорности като координатори или монитори. В днешно време ролята на болничните фармацевти е изключително важна за грижата за пациентите. Те осъществяват връзката между пациентите и лечението, прилагайки на практика т.нар. медицина, базирана на доказателствата. В работата на клиничните и болничните фармацевти се включва и философия на грижата, комбинирана със специфичното отношение към отделния пациент, за да се постигнат максимални резултати от прилаганата терапия (113).

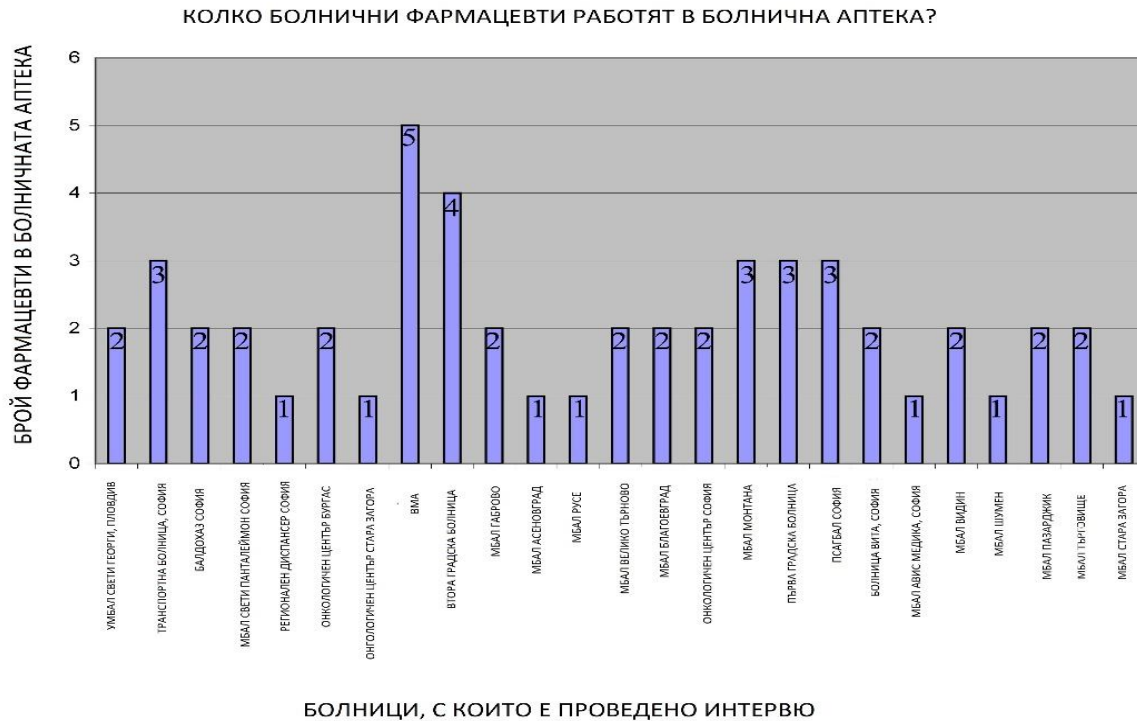
През 2014 г. е извършено проучване на ролята на болничните фармацевти в клиничните изпитвания в България. Основната цел на изпитването бе да изучи ролята на болничните фармацевти в клиничните изпитвания и да посочи основните отговорности. Бе изготвен специален въпросник, като 30 магистър- фармацевти, управители на болнични аптеки бяха включени при провеждане на проучването. Трима от тях отказаха да вземат участие. Интервюто бе проведено по телефона и включваше 4 въпроса – 3 затворени и 1 отворен.

В началото на проучването бяха изведени основните предимства на включването на болнични фармацевти в екипа и провеждането на клиничните изпитвания. Това са: гарантиране на по-добри условия за съхранение на изпитвания лекарствен продукт, отпускане на точното изпитвано лекарство на съответния пациент и поддържане на необходимите списъци за проследяване на изпитваните продукти. Сред 30-те интервюирани фармацевти, управители на болнични аптеки, 27 отговориха на следните въпроси:

- *Колко фармацевти работят в болничната аптека?*
- *Знаете ли дали се провеждат клинични изпитвания в момента в болницата, в която работите?*
- *Има ли болнични фармацевти, които са част от изследователски екип?*

- Ако Да – какви са задълженията и компетенциите, които имат?

Отговорите на първия въпрос показаха, че в 7 болнични аптеки има само един магистър-фармацевт, в 12 болнични аптеки работят 2-ма магистър-фармацевти, в 4 болнични аптеки има 3-ма магистър-фармацевти, в една болнична аптека има 4-ма и в една - 5-ма магистър-фармацевти (Фиг.26).



**Фигура 26. Брой фармацевти, които работят в съответната болнична аптека, чийто управител е участвал в интервюто**

На въпроса *Знаете ли дали се провеждат клинични изпитвания в момента в болницата, в която работите?* 16 от участниците в интервюто потвърдиха, че са наясно, че в съответната болница се провеждат клинични изпитвания, но само 6-ма от тях отговориха, че участват активно в изследователски екипи и провеждането на клиничните изпитвания. Тези 6-ма респонденти бяха разпитани какви са основните им задължения при провеждането на клиничните изпитвания. Получени бяха следните отговори: *съхранение на изследователския продукт при*

*подходящи условия, проследяване наличностите на изпитваното лекарство, получаване и отпускане на изпитвания продукт, проследяване на цялостното състояние на пациентите и идентифициране, рапортуване на вероятни лекарствени взаимодействия, а в някои частни и по-специфични случаи – фармацевтът е разслепен и е наясно с това на какъв лекарствен продукт е всеки пациент, за разлика от част от изследователския екип (вкл. главния изследовател), които са заслепени и не знаят на кой продукт е пациентът.*

Изводът от проведеното изпитване през 2014 г. е, че по-голяма част от болничните фармацевти, които са част от изследователския екип, работят по изпитване за наркотични вещества и съхранението на подобни е задължително да бъде спрямо законодателните изисквания, като съхранението следва да бъде само от фармацевти.

Важно е да се отбележи, с цел оценка на външните условия и фактори към момента на реализиране на проучването, че до 2015 г. не бе изрично посочено в законодателството задължителното участие на болнични фармацевти при провеждане на клинични изпитвания, което беше основна предпоставка клиничните изпитвания да бъдат провеждани без участието на фармацевти в изследователските екипи. След въвеждането на съответните изисквания в Наредба 28/2008, отново бе проведено проучване през 2017г., за да се проследи промяната, както и това дали промяната в законодателството се спазва (100).

По време на Единадесетата национална конференция по болнична фармация (20-22 октомври 2017 г.) бе проведено еднократно интервю с 50 магистър фармацевти - управители на болнична аптека. Целта на изследването бе да се анализира ефектът и въздействието на промяната в Наредба №28 и до какви локални резултати в болничните аптеки е довела. Интервюто бе структурирано-стандартно, проведено при предварително подготвен въпросник. Методът на провеждане бе „лице в лице“, което даде възможност за по-добър контакт между интервюиращия и интервюирувания. Изборът на този социологически метод бе свързан с възможността да се проведе интервюто по време на конференцията, тъй

като голям брой магистър-фармацевти, представители на болнични аптеки посещават събитието, както и възможността за личен контакт и максималното приспособяване на въпросите и обяснение, ако е необходимо, от страна на интервюиращия към интервюирания. Форматът на въпросника бе съобразен с обекта на изследване. Въпросите са подбрани така, че да не предразполагат към обяснителни бележки. Въпросникът започва с въвеждащи, последвани от основни и филтриращи въпроси, като средното време за провеждане на интервюто бе 10 минути. Въпросите са съдържателни, като ясно е посочена темата в началото - Резултати от регулаторната промяна в Наредба №28.

### 3.6. Резултати от анкета, проведена след промените от 21 октомври 2015 г. в Наредба № 28 за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти

Разпределението по пол на респондентите показва значителен превес на жените (86%) пред мъжете (14%). Това разпределение по пол на управителите на болнични аптеки корелира с общата тенденция на разпределение на фармацевтите, а именно - преобладаващ брой на жените. Към януари 2019 г., според направена справка в официалния регистър на Българския фармацевтичен съюз, регистрираните редовни членове са 6492, от които 5176 жени и 1316 мъже (съответно 80% - жени и 20% - мъже). Важно е да се уточни, че общият брой регистрирани магистър-фармацевти обхваща не само специалисти, работещи в областта на болничната фармация, а всички магистър-фармацевти, които практикуват професията си (в аптеки за обслужване на амбулаторно болни и граждани, клинични изпитвания, администрация, академични звена, производство, търговия на едро, маркетингови компани и т.н.).

**Таблица 8. Разпределение на интервюираните магистър-фармацевти по пол**

Пол	Брой	%
Жени	43	86,0
Мъже	7	14,0
Общо	50	100,0

Както е представено на таблицата 9, мнозинството на интервюираните магистър-фармацевти са 36-45 годишни, което е нормално, тъй като това са хора с опит, които са се развили като управители на болнична аптека.

**Таблица 9. Възрастова група на интервюирания магистър фармацевт**

Възраст	Брой	%
25-35	1	2,0
36-45	19	38,0
46-55	12	24,0
56-65	14	28,0
над 65	4	8,0
Общо	50	100,0

Трудовият стаж на интервюираните е в диапазона 2-44 години, като 17 магистър-фармацевти са с трудов стаж 10 и по-малко години стаж по специалността като болнични фармацевти, 20 са с трудов стаж 11-20 г. вкл., 13 са с трудов стаж 21- 44 г.

**Таблица 10. Допълнително образование и специализации на интервюирания**

Допълнителни специализации	Брой	%
Нямам	20	40,0
Организация и икономика на дистрибуторската и аптечна практика	7	14,0
Клинична фармация	15	30,0
Клинична фармация; Организация и икономика на дистрибуторската и аптечна практика	2	4,0
Болнична фармация	2	4,0
Технология на лекарствата и биофармация	3	6,0
Анализ на лекарствените продукти	1	2,0
Общо	50	100,0

За да се проследи дали интервюираните магистър-фармацевти продължават своето обучение и провеждат допълнителни курсове за специализация, те бяха анкетирани и по този въпрос (Табл. 10). От 50-те анкетирани фармацевти 40% отговориха, че нямат допълнителна специализация за СДО. Останалите 60% потвърдиха, че имат придобита допълнителна специализация, а двама от тях имат дори две такива (“Клинична фармация” и “Организация и икономика на дистрибуторската и аптечна практика”). Мнозинството от интервюираните управители на болнични аптеки имат придобита специализация „клинична фармация“, което е нормално, тъй като доскоро нямаше възможност за специализацията по „Болнична фармация“. Едва през януари 2015 г. в Наредба 1 за придобиване на специалност в системата на здравеопазването се появява специалност „Болнична фармация“ (като неклинична специалност). (114) По-късно през юни 2016 г. от Министъра на здравеопазването е утвърдена програма за специализация по „Болнична фармация“, като тя е нова за България и е в съответствие с общата рамка за специалността на Европейската асоциация по болнична фармация. Програмата е съгласувана с фармацевтичните факултети на медицинските университети, Българския фармацевтичен съюз, Професионалната организация на болничните фармацевти в България (ПОБФБ), Националния консултант по „Болнична фармация“. Целта на тази специализация е да се подготвят кадри, работещи в системата на здравеопазването, способни да изпълняват специфични дейности и да предоставят услуги, свързани с избора, подготовката, съхранението, приготвянето и разпространението на лекарствата и медицинските изделия в лечебните заведения за болнична помощ. Те също следва да съветват медицинските специалисти и пациентите относно безопасното, ефективно и ефикасно използване на лекарствените продукти, с цел постигане на по-оптимални резултати. За разлика от специализацията по „Болнична фармация“, целта на специализацията по „Клинична фармация“ е да подготви кадри, способни да взаимодействат както с медицинския персонал за оптимизирането на лечението на всеки отделен болен, така и да осъществява адекватно инструктиране и работа с пациенти и повишаване на съгласието им с провежданата терапия. И двете специалности дават възможност специализиращите да работят в болнични аптеки,

както и да приготвят лекарства, да разтварят цитостатици и т.н.. Разликата е в това, че докато болничният фармацевт отговаря по-скоро за дейностите, извършвани в болничната аптека, то клиничният фармацевт би трябвало да е на място в отделението/клиниката, от една страна да се яви като помощник на лекаря при избора на терапията за пациента, а от друга - да помага за избягването на лекарствени взаимодействия, както и да консултира пациента относно приема на неговите лекарства за амбулаторно лечение. Седем от анкетиранияте магистър-фармацевт имат специалност по „Организация и икономика на дистрибуторската и аптечна практика“, която дава знания в областта на европейското и национално фармацевтично и здравно законодателство, маркетинга, управлението на лекарственото снабдяване, счетоводството и финансирането, което също е необходимо за управлението на една аптека (Табл.10).

**Таблица 11. Вид на болницата, в която практикува интервюираният**

Вид болница, в която практикуват	Брой	%
столична	1	2,0
държавна	26	52,0
общинска	12	24,0
частна	11	22,0
Общо	50	100,0

Отговорите на въпроса за вида на болницата, в която практикуват интервюираните магистър-фармацевти показват, че мнозинството от тях работят в лечебни заведения с преобладаваща държавна собственост (52%) (Табл.11). Регулацията, свързана с включването на болнични фармацевти в изследователските екипи по време на провеждане на клинични изпитвания, няма връзка с типа болница и би следвало да бъде спазвана независимо от конкретните случаи.

**Таблица 12. Участие на интервюирания в клинични изпитвания**

Участвате ли към момента в клинични изпитвания	Брой	%
Да	35	70,0
Не	15	30,0
Общо	50	100,0

Към момента на провеждане на анкетата от 50-те анкетирани управители на болнична аптека, 35 потвърждават, че участват в изследователски екип и в провеждането на клинични изпитвания (Табл.12). Това е обнадеждаващ фактор, тъй като от една страна означава, че новата регулация се спазва, а от друга страна – има възможност за повишаване на качеството на провеждане на клинични изпитвания в България, поради участието на специалисти, които ще спазват стриктно изискванията за съхранение и работа с изследователски лекарствен продукт. Повечето от анкетирания, които отговориха с “Не” представиха причината, че към момента в лечебните заведения, където те са управители, не се провеждат клинични изпитвания. Съответно съществува вероятността наистина да не се провеждат изпитвания или фармацевтите да не са запознати.

В случай, че интервюираният магистър-фармацевт потвърди, че участва в провеждането на клинични изпитвания, е зададен допълнителен въпрос, свързан с броя клинични изпитвания, в които към момента съответният интервюиран участва. Получените отговори са разнородни, в диапазона от 1 до 120. Средният брой клинични изпитвания, в които магистър-фармацевтите участват в към момента, е 6,5. Медианата е 2,0, а стандартното отклонение е 17,501 – голямата цифра се дължи точно на разнородните отговори (Табл. 13).

**Таблица 13. Брой клинични изпитвания, провеждани към момента, в които магистър-фармацевтите участват**

Показател	Брой анкетирани	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин отговор	Макс отговор
Ако Да, в колко	48	6,50	2,00	17,501	1	120

**Таблица 14. Опит на интервюирания с клинични изпитвания**

Имате ли опит в миналото с клинични изпитвания	Брой	%
Да	22	44,0
Не	28	56,0
Общо	50	100,0

От 50-те анкетирани магистър-фармацевти, 22-ма от 35, които в момента участват, потвърждават, че имат опит в миналото при провеждане на изпитвания и не се сблъскват за първи път с тях след промените в наредбата. Това означава, че едва за 13 от тях участието в клинично изпитване е нова дейност (Табл.14).

**Таблица 15. Притежава ли интервюираният сертификат за Добра клинична практика?**

Имате ли сертификат за Добра клинична практика?	Брой	%
Да	39	78,0
Не	11	22,0
Общо	50	100,0

39 от респондентите потвърждават, че имат сертификат за Добра клинична практика и са преминали съответното обучение, а само 11 от тях признават, че нямат такъв сертификат. При преглеждането на анкетите са забелязани 2 случая, в които анкетираните признават, че към момента участват в провеждането на клинични изпитвания, но нямат сертификат за ДКП и не са преминали съответното обучение, което е в разрез с правилата за ДКП. Всеки член на изследователския

екип следва да бъде обучен на правила за ДКП и едва след това може да участва в провеждането на изпитване. Добър признак е, че сред анкетиранияте фармацевти имаше такива, които към момента не участват при провеждането на изпитвания, но въпреки това са преминали обучение и разполагат със съответния сертификат по ДКП.

**Таблица 16. Участие на други магистър-фармацевти от аптеката в клинични изпитвания**

Само Вие ли участвате или има и други колеги?	Брой	%
да, само аз	14	28,0
има и други колеги	26	52,0
без отговор	10	20,0
Общо	50	100,0

На въпроса “Само Вие ли участвате или има и други колеги?” 26 от анкетиранияте 50 фармацевти потвърждават, че има и друг колега. Този фактор е от значение, тъй като е важно да има заместващ за клиничното изпитване в случай на болест или отпуск (Табл.16).

**Таблица 17. Създадени необходими условия по Наредба №28 за участие в клиничните изпитвания**

Имате ли създадени необходимите условия по Наредба №28 за участие в клинични изпитвания?	Брой	%
Да	43	86,0
Не	7	14,0
Общо	50	100,0

На въпроса за това дали са създадени необходимите условия според Наредба №28 за участие в клинични изпитвания – 86% от магистър- фармацевтите, потвърждават, че имат създадени такива. Необходимите изисквания според наредбата са отделно помещение към болничната аптека, където да бъдат съхранявани изследователските продукти към съответните клинични изпитвания.

Според Наредба 31 и правилата за ДКП – всеки изследователски продукт за отделните изпитвания е необходимо да бъде съхраняван в отделен шкаф или на отделен рафт, като трябва да бъде ясно обозначен номерът на клиничното изпитване, по което е изследователският продукт. За проследяването на наличните количества изследователски продукт по клиничните изпитвания се използват документи (Accountability logs, Dispensing log). Друго важно при провеждането на изпитвания е съхраняването на изследователските продукти при съответните условия. Това се проследява с добре калибрирани термометри, като всяко едно отклонение се рапортува незабавно по определени процедури. Обикновено докладването на температурно отклонение при съхранение на изследователски продукт е свързано с карантиниране, преместване на засегнатия продукт на отделен рафт или в отделен шкаф (или хладилник) с подходящо обозначаване. В заключение, помещението към болничната аптека, в което би трябвало да се съхраняват изследователските продукти трябва да бъде достатъчно голямо, за да може спокойно да се спазват съответните изисквания, мястото трябва да бъде с ограничен, контролиран достъп и да осигурява съответните необходими условия за съхранение.

Резултатите от анкетата показаха, че 86% от магистър-фармацевтите имат подкрепа от страна на ръководството на лечебното заведение, в което работят, а 12% от тях отговарят, че нямат такава подкрепа (Табл. 18).

**Таблица 18. Подкрепа от страна на ръководството на съответното лечебно заведение**

Ръководството на лечебното заведение, в което работите, подкрепя ли Ви?	Брой	%
Да	43	86,0
Не	6	12,0
без отговор	1	2,0
Общо	50	100,0

Анкетираните магистър-фармацевти бяха попитани и за това дали имат вътрешен документ, определящ лекарствената политика в съответното лечебно заведение, като 68% отговарят, че има такъв документ.

**Таблица 19. Вътрешен документ, определящ лекарствената политика в съответното лечебно заведение**

Вътрешен определящ политика?	документ, лекарствената	Брой	%
Да		34	68,0
Не		16	32,0
Общо		50	100,0

В случай, че имат наличен вътрешен документ (стандартна оперативна процедура), анкетираните са попитани дали в съответния документ има и част за клиничните изпитвания, където да се упоменава как се съхраняват лекарствата по клинични изпитвания и съответно какви са задълженията и отговорностите на фармацевтите, които участват в провеждането на клинични изпитвания. Положително отговарят 44% от анкетираните, а по-голямата част (56%) отговарят, че няма такава част в документа (Табл. 20).

**Таблица 20. Част за клиничните изпитвания, при наличие на документ, определящ лекарствената политика**

Имате ли част за клинични изпитвания в документа?	Брой	%
Да	22	44,0
Не	28	56,0
Общо	50	100,0

Провеждането на клиничните изпитвания е важно да бъде правено, спазвайки правилата за ДКП, съответния протокол и регулаторните изисквания.

При анализиране на готовността на магистър-фармацевтите за участие в клинични изпитвания е използван методът на Ликертовата скала. Скалата представлява въпрос, на който анкетираният трябва да отговори, като отбележи своето мнение по скалата от 1 до 10, където в нашия случай 1 е „малка готовност“,

а 10 е „голяма готовност“. Ликертовата скала е един от най-известните и често използвани инструменти както при провеждането на онлайн анкети, така и при класическите на хартия. За разлика от въпросите, изискващи кратък и еднозначен отговор да/не, този вид въпрос дава възможност да се събере по-прецизна и лична информация от анкетирания, а именно – различни степени на отношение и мнение. Средната стойност, която 50-те анкетиранни магистър-фармацевти дадоха по отношение на готовност за участие в клиничните изпитвания, е 7,12, т.е. – мнозинството е по-скоро готово за участие. Медианата на показателя е 8,0. Стандартното отклонение е 2,939 (Табл. 21).

**Таблица 21. Степен на готовност за участие в провеждането на клинични изпитвания на територията на лечебното заведение (отговор от 1 до 10)**

Показател	Брой анкетиранни	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин отговор	Макс отговор
Степен на готовност	50	7,12	8,00	2,939	1	10

След оценката на готовността на магистър-фармацевтите, логично беше зададен и въпросът за готовността на лечебното заведение за участие на болничните аптеки и магистър-фармацевтите, работещи в съответната болнична аптека. На този въпрос, магистър-фармацевтите показват дори по-голяма готовност за участие в провеждането на клиничните изпитвания. Преобладаващата част от големите болнични заведения (напр. УМБАЛ „Свети Георги“, Пловдив, УМБАЛ „Света Марина“, Варна и др.) издадоха заповеди, подписани от изпълнителните директори, според които изпитваните лекарствени продукти по всички клинични изпитвания на територията на лечебното заведение е необходимо да бъдат съхранявани в съответната болнична аптека и отпускането им да става под ръководството на болничните магистър-фармацевти. Тези заповеди до голяма степен си противоречат с правилата за Добра клинична практика т. 4.1.5 Изследователят трябва да поддържа списък на подходящо квалифицирани членове на екипа, на които той делегира задължения по изпитването и 4.2.5 – изследователят е отговорен да проследява всеки член на екипа, на който са делегирани задължения по изпитването. На база на тези две точки от правилата за

Добра клинична практика може да се заключи, че е право на главния изследовател по изпитването да избере своя екип, с когото да работи и не би следвало ръководството на съответното болнично заведение да го задължава да включва задължително магистър-фармацевт от болничната аптека.

**Таблица 22. Степен на готовност на лечебното заведение за участие на болничната аптека в провеждането на клинични изпитвания на територията на лечебното заведение – отговор от 1 до 10**

Показател	Брой анкетирани	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин отговор	Макс отговор
Степен на готовност на болничното заведение	50	8,34	9,50	2,153	1	10

Последният въпрос от анкетата, който предполага отговор отново по Ликертовата скала от 1 до 10, е свързан с оценка на интервюирания относно ролята на фармацевта в управлението на лекарствената политика и клиничните изпитвания. Средната стойност на отговорите на въпроса е 6,12, което е в разногласие отговорите за подкрепа от страна на ръководството на лечебното заведение (86% потвърждават, че имат подобна подкрепа). Според Приложение към чл.12, ал. 2 от Добрата фармацевтична практика, в сила от 24.11.2016 г., чл. 5, т. 7. «Създаването, провеждането и проследяването на лекарствената политика, включително относно употребата на лекарствени продукти, внесени в лечебното заведение от пациенти, е отговорност на фармацевтите от персонала на аптеката на лечебното заведение.» (115).

**Таблица 23. Степен на оценка на ролята в управлението на лекарствената политика и клиничните изпитвания (отговор от 1 до 10)**

Показател	Брой анкетирани	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин отговор	Макс отговор
Как оценявате ролята си в управлението на лекарствената политика и клиничните изпитвания?	50	6,12	6,00	3,173	1	10

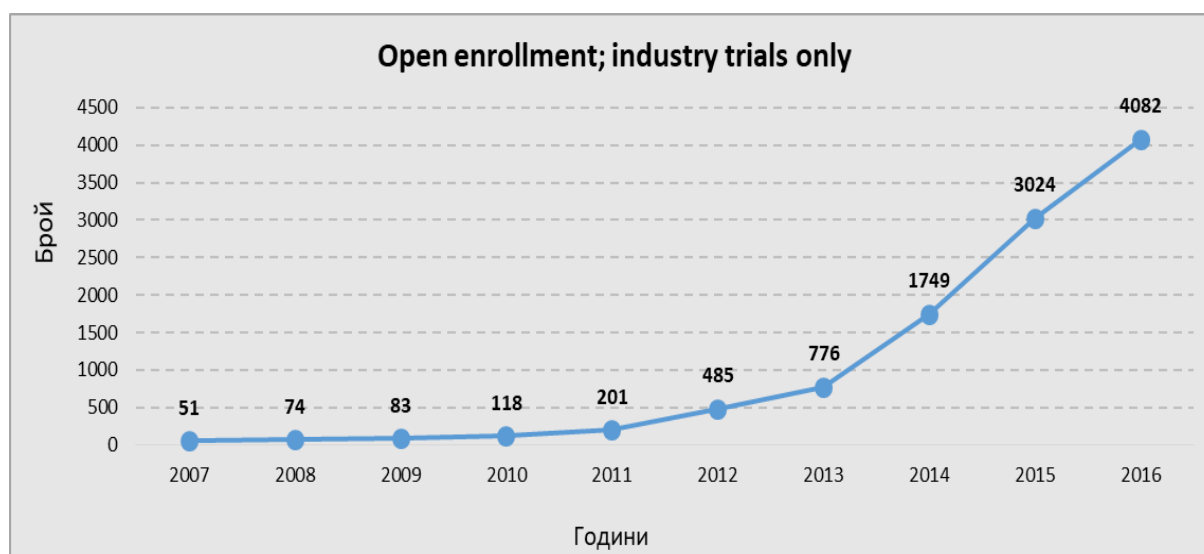
### **3.7. Връзка между броя на клиничните изпитвания в процес на набиране на пациенти и някои основни демографски и икономически фактори на страните от ЕИП**

На таблица 24 и фигура 27 е проследен ръстът на провежданите клинични изпитвания във фаза на набиране, за периода 2007-2016 г., на държавите от Европейското икономическо пространство. Европейското икономическо пространство (ЕИП) обединява 28-те страни-членки на Европейския съюз и трите страни-членки на Европейската асоциация за свободна търговия (ЕАСТ – Исландия, Лихтенщайн и Норвегия). Целта е обединение в единен вътрешен пазар, управляван от едни и същи основни правила. Тези правила целят да осигурят свободното движение на стоки, услуги, капитали и хора в рамките на пространството в отворена и конкурентна среда – понятие познато като четирите свободи. Целта на споразумението, както е посочено в чл. 1 на документа, е „да насърчава непрекъснато и хармонично засилване на търговските и икономическите отношения между страните по Споразумението, като се предвижда създаване на еднородно Европейско икономическо пространство“. Споразумението за ЕИП осигурява равноправни условия за фирмите в целия Вътрешен пазар, чрез правилата за конкуренция и държавни помощи. То съдържа също така и хоризонтални разпоредби, отнасящи се до четирите свободи, както и сътрудничество извън тях, в т.нар. странични области. Хоризонталните разпоредби засягат сфери като: научноизследователска дейност и технологично развитие, информационни услуги, образование, обучение и проблеми на младежта, заетостта, предприятия и предприемачество, както и гражданска защита. Сътрудничеството се осъществява чрез различни съвместни дейности.

**Таблица 24. Клинични изпитвания за страните от ЕИП - общо**

Година	Изпитвания, отворени за набиране на Пациенти (брой)
2007	51
2008	74
2009	83
2010	118
2011	201
2012	485
2013	776
2014	1749
2015	3024
2016	4082

Източник: *ClinicalTrials.gov*



**Фигура 27. Общ брой клинични изпитвания, отворени за набиране за периода 2007-2016 г., за държавите от Европейското икономическо пространство**

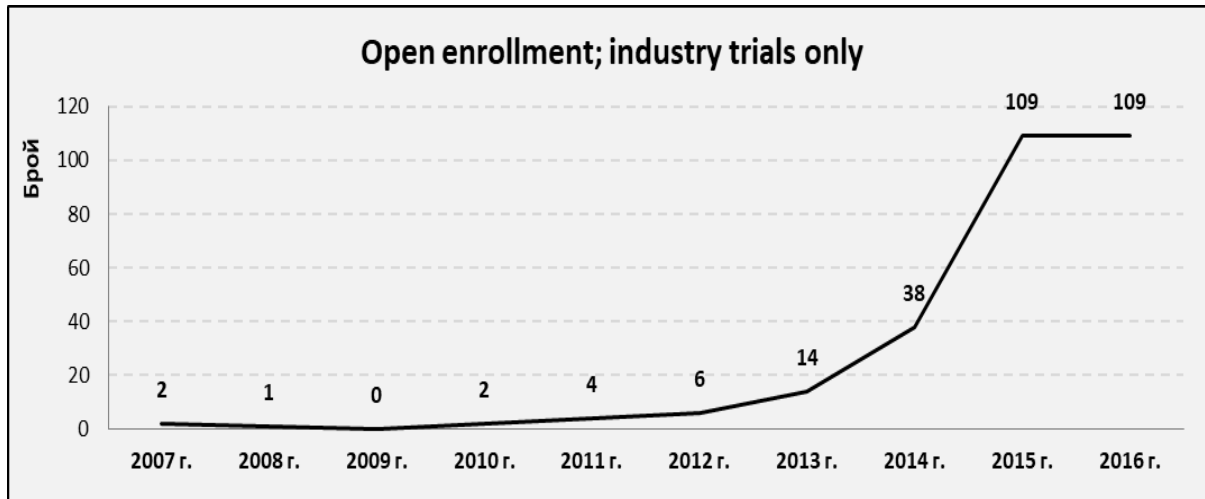
На таблица 25 може да се проследи темпът на годишно нарастване на броя на клиничните изпитвания, провеждани от индустрията за страните от ЕИП през периода от 2007 г. до 2016 г. От 2008 г. до 2012 г. се наблюдава значително нарастване, като стойността в (%) за 2011/2012 е 141,29, което е над два пъти стойността на средногодишния темп за годините 2007-2016 (67.15%). След 2014 г.

се наблюдава спад на темпа, като за годините 2015/2016 темпът е наполовина спрямо средногодишния – 34.99%.

**Таблица 25. Темп на нарастване на клиничните изпитвания за страните от ЕИП през отделните години (в %).**

Период	Темп (%)
2007/2008	45,10
2008/2009	12,16
2009/2010	42,17
2010/2011	70,34
2011/2012	141,29
2012/2013	60,00
2013/2014	125,39
2014/2015	72,90
2015/2016	34,99
<b>Средногодишно</b>	<b>67,15%</b>

В България се наблюдава нарастване на броя на провежданите клинични изпитвания за годините 2007-2016. Страната не следва глобалната тенденция за спад след 2014 г., дори за годините 2014-2015 се наблюдава значителен ръст на броя на клиничните изпитвания със статут на отворени за набиране на пациенти спрямо данни от сайта [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) – от 38 бр.за 2014 г. до 109 за 2015 г. Причината за това е по-скоро случайно съвпадение на различни фактори, като напр. България като държава е селектирана за провеждане на изпитвания от много спонсори (Novartis, Bayer и др.). Доказателство за това е нарастването и на отделите за Clinical Research and Development на съответните компании, нараства броят на изследователите с опит за провеждане на изпитвания, което създава по-голяма възможност за провеждане на изпитвания, нараства и заинтересоваността от страна на лекарите за провеждане на клинични изпитвания и др. (Фиг.28).



**Фигура 28. Общ брой клинични изпитвания във фаза на набиране за периода 2007-2016 г. за България**

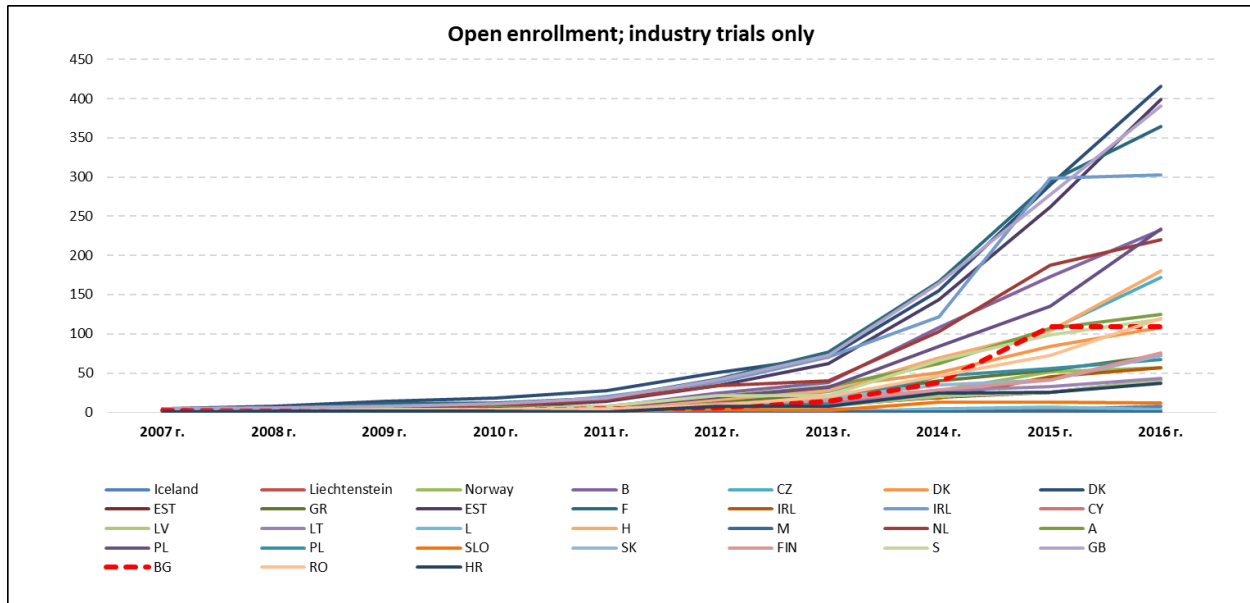
### **Клинични изпитвания на страните от ЕИП за периода 2007-2016**

На таблица 26 може да се проследи сумарно колко общо клинични проучвания са отворени за набиране на пациенти в периода 2007-2016 г. във всяка държава от Европейското икономическо пространство. Данни съществуват за 31 държави, като България се намира на 14 място по брой проучвания за този период. Най-много проучвания, при които се е наблюдавало включване на пациенти, има в Германия, а най-малко - в Лихтенщайн. Данните за броя на клиничните изпитвания, отворени за набиране на пациенти са взети от базата данни [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

**Таблица 26. Общ брой за всяка една страна отворени за набиране клинични изпитвания, провеждани от страна на индустрията за периода 2007-2016 г.**

№	Европейско икономическо пространство	Отворени за набиране клинични изпитвания, провеждани от страна на индустрията за периода 2007-2016
1	Германия	1054
2	Великобритания и Северна Ирландия	996
3	Франция	995
4	Испания	935
5	Италия	874
6	Нидерландия	627
7	Белгия	603
8	Полша	524
9	Унгария	412
10	Чехия	393
11	Австрия	367
12	Швеция	345
13	Дания	305
<b>14</b>	<b>България</b>	<b>285</b>
15	Румъния	278
16	Гърция	215
17	Португалия	195
18	Словакия	186
19	Финландия	186
20	Норвегия	184
21	Ирландия	147
22	Литва	124
23	Хърватия	105
24	Латвия	103
25	Естония	102
26	Словения	48
27	Кипър	20
28	Люксембург	17
29	Исландия	14
30	Малта	3
31	Лихтенщайн	1

Представена е и фигура, от която ясно се вижда темпът на нарастване на броя клинични изпитвания за периода 2007-2016 г. за страните от Европейското икономическо пространство.



**Фигура 29. Общ брой клинични изпитвания във фаза на набирание за периода 2007-2016 г. за всяка държава от ЕИП**

Потърсена е корелационна връзка с посочените показатели. Анализът е извършен с корелационния коефициент на Спирман (Spearman's rho). Този коефициент се използва, когато двете променливи са рангово скалирани признаци или едната променлива е рангова, а другата е количествена. В такъв случай, предварително е необходимо количествената променлива да бъде трансформирана в рангова скала.

R – корелационен коефициент;

p – ниво на статистическа значимост (при  $p < 0.05$  се приема статистическа значимост, т.е. налице е значима връзка).

N – обем на извадката (в този случай това е броят на страните, участващи в анализа, този брой е различен, тъй като някъде имаме липсващи данни)

Тълкуване на коефициента на корелация:

$0 < R < 0,3$  – слаба корелация

$0,3 < R < 0,5$  – умерена корелация

$0,5 < R < 0,7$  – значителна корелация

$0,7 < R < 0,9$  – висока корелация

$0,9 < R < 1$  – много висока корелация.

### **Демографски показатели**

Демографията разработва методи за описание, анализ и прогноза на демографските процеси и демографските структури. В практически план в областта на демографските изследвания влиза описанието на демографската ситуация, анализа на тенденциите и факторите на демографските процеси. На основата на изучаването на особеностите на раждаемостта и смъртността при различните поколения, в различните социални групи и на различни територии демографията оценява техните най-вероятни изменения в бъдеще и разработва демографски прогнози (116). Основен показател за статистика на населението е броят на населението.

**Допускане:** колкото по-голям е броят на населението, толкова повече клинични изпитвания биха могли да се провеждат

**Резултат:** Полученият корелационен коефициент е статистически значим, т.е. налице е значима връзка. При разглеждане на индикатора „брой на населението“ се наблюдава вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клинични изпитвания. Разгледаният период е от момента на влизане на България в ЕС, като са включени наличните данни за всички страни от Европейското икономическо пространство. Логично е да има връзка между индикатора „брой на населението“ в страните от ЕИП и броя отворени клинични изпитвания. В държавите с по-голям брой население е логично да могат да бъдат провеждани по-голям брой изпитвания (Табл.27).

**Таблица 27. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и брой на населението в страните от Европейското икономическо пространство за периода 2007-2016 г.**

Брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти	Статистика	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Брой на населението в страните от ЕИП	R	0,773	0,747	0,819	0,875	0,886	0,893	0,924	0,953	0,944	0,949
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31

Източник: Eurostat

### **Продължителност на живота след 65-годишна възраст**

Продължителността на живота след 65-годишна възраст е индикатор, който показва средния брой години, през които може да се очаква да продължи да живее лице на тази възраст, ако се приеме, че специфичните за възрастта нива на смъртност остават постоянни. Въпреки това, действителната възрастово-специфична смъртност на конкретна кохорта не може да бъде предварително известна. Методологията, използвана за изчисляване на очакваната продължителност на живота, може да варира леко в различните страни. Това може да промени прогнозите на дадена държава с по-малко от година.

**Допускане:** С увеличаване на продължителността на живота над 65-годишна възраст се увеличава броят хора на 65 години и по-възрастни, които са по-уязвими към развиване на хронични заболявания и вторични усложнения. С увеличаване на броя хора, страдащи от хронични заболявания, се увеличава възможността за включване на пациенти в клиничните изпитвания, което създава благоприятни условия за индустрията за провеждане на клинични изпитвания.

**Резултат:** Полученият корелационен коефициент е значим само за годините 2007 г., 2008 г., 2009 г., 2011 г. При изследване на индикатора „продължителността на живота над 65-годишна възраст“ се наблюдава вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клинични изпитвания. Корелационният фактор е значим за годините 2007 – 2009 г., 2011 г., като полученият резултат не е изненадващ, тъй като при по-висока стойност на този индикатор е нормално да има по-голяма популация възрастни хора, предразположени към хронични заболявания и съответно по-голяма възможност за включване на пациенти в изпитвания. Разгледаният период е от 2007 г. – приемането на България в Европейския съюз и се отнася за всички държави от ЕИП за годините, в които е имало данни към момента на направеното изследване.

**Таблица 28. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и продължителност на живота над 65-годишна възраст в държавите от ЕИП за периода 2007-2016**

Брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти	Статистика	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Продължителност на живота на 65-годишна възраст, %	R	0,391	0,473	0,499	0,258	0,455	0,336	0,252	0,201	0,002
	p	0,033	0,008	0,005	0,168	0,013	0,069	0,188	0,297	0,992
	N	30	30	30	30	29	30	29	29	20

Източник: Eurostat

**Очаквана продължителност на живота в години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност – Disability-Adjusted Life Years (DALY)**

DALY се дефинира като времето, през което индивидът живее във физическа недееспособност или времето, загубено поради преждевременна смърт. Световните оценки за здравето на Световната здравна организация включват изчерпателен и сравним набор от прогнози по отношение на DALYs на населението от 2000 г. нататък. DALYs се изчислява като сумата от изгубените години на живот

поради преждевременната смъртност в населението и изгубените години поради инвалидност (YLD) за хората, живеещи със здравословно състояние или последиците от нея.

**Допускане:** С увеличаване на очакваната продължителност на живота в години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност, се увеличава пряко броят хората, които страдат от дадено заболяване, което създава благоприятни условия за провеждане на клинични изпитвания.

**Резултат:** Полученият корелационен коефициент не е значим, т.е. не е налице значима връзка. При изследване на индикатора „очаквана продължителност на живота в години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност“, не се показва вероятност за директно влияние върху броя на проведените клиничните изпитвания. Периодът на разглеждане на данните за изследването е от 2007г. до 2014г., тъй като към момента на направеното изследване е имало данни само до 2014г. и е за всички държави от ЕИП (Табл.29).

**Таблица 29. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и очаквана продължителност на живота в години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност, в страните от ЕИП (2007-2016 г.)**

Брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти	Статистика	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Очаквана продължителност на живота в години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност (disability-adjusted life years - DALY)	R	-0,283	-0,339	-0,208	0,127	-0,119	-0,139	-0,232	-0,250
	p	0,307	0,258	0,540	0,709	0,713	0,684	0,549	0,633
	N	15	13	11	11	12	11	9	6

Източник: Eurostat

### **Икономически показатели**

#### **Брутен вътрешен продукт в паритет на покупателна способност – икономически индикатор**

Брутният вътрешен продукт (БВП) е мярка за измерване на икономическата активност. Брутният вътрешен продукт (БВП) е икономически термин, който обозначава измерването на общата стойност на стоките (продукти) и услугите, произведени в определена териториална област (обикновено една страна), през определен период (обикновено една година), преди амортизация. Тези данни се изразяват в парични стойности. Индексът на обема на БВП на глава от населението по стандартите за покупателна способност (ППС) се изразява във връзка със средната стойност на Европейския съюз (ЕС-28), равна на 100. Ако индексът на страната е по-висок от 100, нивото на БВП на глава от населението в тази страна е по-висок от средния за ЕС и обратно. Паритетът на покупателна способност (ППС; от англ.: Purchasing Power Parity) е понятие от макроикономическия анализ. Такъв паритет между две географски части (държави) съществува тогава, когато стоките

и услугите от дадена потребителска кошница могат да бъдат закупени в двете области срещу една и съща парична сума. Суми, измерени в различни валути, могат да се сравняват след привеждане към единна валута чрез използването на съответни валутни курсове. Чрез ППС се отстранява влиянието на различни ценови равнища в националните икономики и се приравнява покупателната сила на националните валути към дадена единна валута. При анализа на данните за БВП-ППС за държавите от Европейското икономическо пространство за годините 2007-2016 г. не се наблюдава значим корелационен коефициент.

**Допускане:** С увеличаване на БВП на глава от населението ППС (PPS, EU-28=100) се увеличава възможността на всеки човек да заплати за услуги, свързани със здравеопазването, т.е. да заплати допълнително (в случай, че не се поема от социален фонд) за медицински грижи, прегледи и допълнителни лабораторни тестове. Така потенциалните пациенти не са мотивирани да участват в клинични изпитвания, за да получат безплатни услуги, което е една от основните мотивации за участие в клиничните изпитвания. Друго допускане, което може да бъде направено е, че с увеличаване на БВП се засилва и икономиката на страната, което би довело до провеждане на повече клинични изпитвания.

**Резултат:** Полученият корелационен коефициент не е значим, т.е. не е налице значима връзка. При изследване на индикаторът - БВП на глава от населението ППС (PPS, EU-28=100) и броя на клинични изпитвания във фаза на набиране на пациенти не се установява вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клиничните изпитвания. Разгледания период е от момента на приемане на България в ЕС до момента, до който е има публикувани данни и се отнася за всички страни от ЕИП (Табл.30).

**Таблица 30. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и БВП на глава от населението в страните от ЕИП за периода 2007-2016 г.**

Брой отворени за набиране на пациенти клинични изпитвания, инициирани от индустрията	Статистика	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
БВП на глава от населението-ППС (PPS, EU-28=100)	R	0,172	0,341	0,328	0,135	0,317	0,299	0,247	0,106	0,122	0,051
	P	0,363	0,065	0,077	0,478	0,088	0,109	0,188	0,577	0,520	0,789
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30

Източник: Eurostat

### **Инвестиции в здравеопазването като % от brutния вътрешен продукт**

Този индикатор представлява сумата от капиталовите разходи, предназначени за изграждане, обновяване на лечебни заведения и закупуване на медицинско оборудване.

**Допускане:** С увеличаване на стойността на индикатора „инвестиции в здравеопазването като % от brutния вътрешен продукт“, би трябвало да се намалят нуждите на лечебните заведения от инвестиции. Следователно предлаганите услуги в сферата на здравеопазването стават по-достъпни за обикновения пациент, което ще задоволи неговите нужди и евентуално ще намали необходимостта от включването на пациенти в клинични изпитвания. Едно от основните предимства на клиничните изпитвания, което представлява интерес за пациентите, е безплатните прегледи и мониторинг от страна на специалисти за определен период от време.

**Резултат:** Полученият корелационен коефициент не е значим, т.е. не е налице значима връзка. При изследване на индикатора «инвестиции в здравеопазването като % от brutния вътрешен продукт» и броя на клинични изпитвания във фаза на набиране на пациенти не се установява вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клинични изпитвания. Направеното изследване е за периода

от момента на приемане на България в ЕС (2007 г.) до момента, за който е има публикувани данни в съответните база данни. Изследването е направено за всички държави от ЕИП (Табл. 31).

**Таблица 31. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и инвестиции в здравеопазването като % от БВП в страните от ЕИП за периода 2007-2016 г.**

Брой отворени за набиране на пациенти клинични изпитвания, които са инициирани от индустрията	Статистика	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Инвестиции в здравеопазването като % от брутният вътрешен продукт	R	-0,283	-0,339	-0,208	0,127	-0,119	-0,139	-0,232	-0,250
	p	0,307	0,258	0,540	0,709	0,713	0,684	0,549	0,633
	N	15	13	11	11	12	11	9	6

Източник: СЗО

### **Други (здравни) показатели**

**Стандартизирана честота на наднормено тегло (определено чрез BMI = 25 kg/ m<sup>2</sup>) при хора на възраст над 18 години (Age-standardized prevalence of overweight (defined as BMI = 25 kg/m<sup>2</sup>) in people aged 18 years and over, WHO estimates (%))**

**Допускане:** С увеличаване на стойността на индикатора за стандартизирана честота на наднормено тегло се увеличава и възможността за развитие на сърдечносъдови хронични заболявания, което би довело до по-голяма пациентска популация и съответно до по-голяма възможност от провеждане на клинични изпитвания.

**Резултат:** Полученият корелационен коефициент не е значим, т.е. не е налице значима връзка. При изследване на индикатора „стандартизирана честота на

наднормено тегло при хора на възраст над 18 години“ и броя клинични изпитвания във фаза на набиране на пациенти не се установява вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клинични изпитвания. Изследването е направено за периода 2007-2016 г. от момента на приемане на България в ЕС и включва всички държави от ЕИП (Табл. 32).

**Таблица 32. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и стандартизирана честота на наднорменото тегло при хора на възраст над 18 години в страните от ЕИП за периода 2007-2016 г.**

Брой отворени за набиране на пациенти клинични изпитвания, които са инициирани от индустрията	Статистика	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Стандартизирана честота на наднормено тегло (определено чрез BMI = 25 kg/m <sup>2</sup> ) при хора над 18 години	R	0,181	0,008	0,060	-0,044	-0,009	-0,057	-0,030	0,072	0,018	0,038
	p	0,337	0,968	0,755	0,818	0,963	0,763	0,876	0,707	0,927	0,844
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30

Източник: СЗО

**Стандартизирано възрастово разпределение на тютюнопушенето към момента сред хора на възраст 15 и повече години (Age-standardized prevalence of current tobacco smoking among people aged 15 years and over, WHO estimates (%))**

**Допускане:** С увеличение на стойността на индикатора за стандартизирано възрастово разпределение на тютюнопушене към момента сред хора на възраст 15 и повече години се увеличава и възможността за развитие на сърдечносъдови хронични заболявания, което би довело до по-голяма пациентска популация и съответно до по-голяма възможност от провеждане на клинични изпитвания.

**Резултат:** Полученият корелационен коефициент не е значим, т.е. не е налице значима връзка. При изследване на индикатора „стандартизирано възрастово разпределение на тютюнопушене към момента сред хора на възраст 15 и повече години“ и броя клинични изпитвания във фаза на набиране на пациенти не се установява вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клинични изпитвания. Изследването е направено за периода 2007-2016 г. от момента на приемането на България в ЕС, до момента, до който е имало публикувани данни в съответните база данни, за всички държави от ЕИП.

**Таблица 33. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и стандартизирано възрастово разпределение на тютюнопушенето към момента сред хора на възраст 15 и повече години в страните от ЕИП (2007-2016 г.)**

Брой отворени за набиране на пациенти клинични изпитвания, които са инициирани от индустрията	Статистика	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Стандартизирано възрастово разпределение на тютюнопушенето към момента сред хора на възраст 15 и повече години	R	0,035	-0,164	-0,153	0,071	-0,054	-0,037	-0,016	0,050	0,068	0,074
	p	0,860	0,404	0,438	0,721	0,784	0,851	0,936	0,801	0,732	0,710
	N	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28

Източник: СЗО

В приложението към докторския труд могат да се открият и графиките от SPSS анализа, които следват еднаква тенденция. При тях може да се проследи дали се наблюдава дисперсия или не.

### 3.8. Частен случай на анализ – лекарства “сираци”

Рядко заболяване е поява на болестно състояние с много малка честота. Съществуват различни определения за рядко заболяване както в регулаторни документи, така и в литературата (117). Подобно състояние се дефинира по един начин в Европа и по различен в САЩ. На таблицата по-долу може да се проследи в различни държави актуалното определение за честотата, спрямо която в дадена държава или според дадена организация едно заболяване може да бъде категоризирано като рядко (Табл. 34).

**Таблица 34. Честота на 100 000, при която едно заболяване се приема за рядко заболяване в различните държави и организации**

Страна	Рядко заболяване – честота на 100 000	Регулация / Source
САЩ	66	Orphan Drug Act 1983
ЕС	50	Регламен ЕК 141/2000
Япония	40	Orphan Drug Act 1993
Австралия	11	Orphan Drug Program 1997
Швеция	10	Swedish National Board of Health and Welfare
Франция	50	Регламен ЕК 141/2000
Холандия	50	Регламен ЕК 141/2000
WHO	65	WHO

В Европа в момента едно заболяване се приема за рядко, когато засяга 5 на 10 000 човека или по-малко (или 1 на 2000 човека или по-малко).

Редките болести са трудни за диагностициране и специалистите клиницисти са оскъден брой. Терапиите за лечение на редки заболявания често са трудно маркетирани от страна на компаниите, тъй като пазарът за тях е малък, а разходите за проучване и разработване на подобно лечение са големи. Това прави подобни лекарствени продукти неизгодни за разработване и маркетинг от компаниите. Тези лекарствени продукти често са наричани “лекарства сираци” (от англ. orphan drugs). Според официалния сайт на Орфанет (портал да информация за редки

болести и лекарства за сираци) към януари 2019 г. са открити между 6000 и 7000 болести, като непрестанно новооткрити болести се описват в медицинската литература. Докато почти всички генетични заболявания са редки заболявания, не всички редки заболявания са генетични. Към края на 2008 г. на пазара съществуват едва 50 лекарства сираци с разрешение за употреба за третиране на редките заболявания. Според доклад на Белгийския център за знание в здравните грижи 30% от наличните лекарства сираци са в областта на онкологията и 27% от наличните редки лекарства са в областта на ендокринологията и метаболитните заболявания (27). Специфичните характеристики на редките заболявания, както и техният постоянно увеличаващ се брой, ги правят един важен проблем с висок приоритет за всички специалисти, работещи в областта на здравеопазването. Редките болести са сериозни, често хронични заболявания (118). Често се проявяват още при раждането или в детска възраст. Сферата на редките заболявания страда от дефицит на медицински и научни познания. За голям брой редки болести все още няма лекарство, но с подходяща терапия и съответните медицински грижи, качеството на живота и продължителността могат да бъдат подобрени (119).

Има много предизвикателствата по отношение на разработването на лекарства сираци, получаване на разрешение за употреба, ценообразуване, реимбурсиране и постмаркетингово проследяване. Поради ниската честота при тези заболявания, разработването на подобно лечение обикновено не се приема за икономически интересно от страна на фармацевтичните компании. Това създава предпоставка за нееднакъв достъп до лекарствена терапия за лечение на рядко заболяване и лечение на по-често срещани болести (120). Поради тази причина Европейският съюз създава различни инициативи за подкрепа на компаниите, които разработват терапии за лечение на редки заболявания, като напр. Редуциране на такси, подпомагане при разработване на протоколи при провеждане на клинични изпитвания, както и 10-годишен патент. Лекарствата “сираци” обикновено са доста скъпи, поради необходимите инвестиции от страна на компаниите при провеждането на клинични изпитвания и разработването на

лекарствените продукти, които след това се търсят и прилагат от малък брой пациенти.

Основната цел на проведеното изследване в областта на лекарствата “сираци” бе да се установи броят на лекарствата сираци, които се срещат в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) – Приложение 1 и Приложение 2, както и в Регистъра на пределните цени, публикувани на официалната страница на Националния съвет по цени и реимбурсация (към септември 2018 г.). Допълнителна задача на изследването бе да се изчисли средният период от време, необходим за регистрирането на цена на лекарствения продукт в България, след получаването на разрешение за употреба по централизирана процедура (към септември 2018 г.). Вторична цел на изследването бе да бъде проверен броят на клиничните изпитвания (провеждани от страна на индустрията към септември 2018 г.), регистрирани в базата данни на ClinicalTrials.gov на продуктите, които се срещат в гореспоменатите списъци.

Използваният метод при провеждане на изпитването е анализ на база Данни. Анализирани са публикуваните регистри от официалната страница на Европейската агенция по лекарствата (регистър на всички лекарствени продукти, минали през централизирана процедура) и от официалната страница на Националния съвет по цени и реимбурсация, като е направена и съпоставка между отделните регистри.

На пазара на Европейското икономическо пространство могат да се прилагат единствено лекарства, за които е издадено разрешение за употреба. Разрешение за употреба за лекарства сираци се получава задължително посредством централизирана процедура за разрешаване за употреба. При този случай оценката на заявлението и досието се извършва от ЕМЕА, която номинира т.нар. докладчици и съдокладчици. Комитетът по оценка на лекарствения продукт има максимум 210 дни, за да достигне до финално разрешение. Този период може да се прекъсне и да се даде възможност на кандидат да отговори на поставените въпроси. Крайното решение на Комитета по оценка на лекарствения продукт се изпраща на Европейската комисия за окончателно одобрение. Ако се получи одобрение,

разрешението автоматично става валидно за територията на Европейския съюз (121). Всички лекарствени продукти “сираци”, подадени по централизирана процедура, могат да бъдат разгледани в регистър на страницата на Европейската агенция по лекарствата.

Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти в България е второстепенен разпоредител с бюджетни кредити. Това е административен орган към Министерството на здравеопазването, който утвърждава и регистрира цените на лекарствените продукти, включва продукти в Позитивния лекарствен списък, утвърждава фармакотерапевтични ръководства и препоръки за алгоритми за лечение с лекарствени продукти и осъществява контрол върху продажбата на лекарствени продукти с утвърдени цени. Съветът има статут на държавна комисия. След получаването на разрешение за употреба, за да бъде достъпен на пазара даден лекарствен продукт, е необходимо да има цена. Разгледаните и сравнени регистри в България са Приложение 1 – Лекарствени продукти, предназначени за лечение на заболявания, които се заплащат по реда на Закона за здравното осигуряване, Приложение 2 – Лекарствени продукти, заплащани от бюджета на лечебните заведения по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и от бюджета на лечебните заведения с държавно и/или общенско участие, по чл. 5 и 10 от Закона за лечебните заведения и Регистъра на утвърдените пределни цени на лекарствените продукти по чл. 261а, ал. 2 от ЗЛПХМ (109).

При сравнението на лекарствата “сираци” от регистъра на ЕМА и Приложение 1 – следните лекарствени продукти, изброени на таблица 35, присъстват и в двата списъка, т.е. са одобрени по централизирана процедура и налични на пазара в България, като се заплащат по реда на Закона за здравното осигуряване.

**Таблица 35. Лекарствата сираци, които присъстват в регистъра на ЕМА за централизирана процедура и в Приложение 1 към ПЛС в България, септ. 2018**

Лекарствен продукт	Активна съставка	Притежател на разрешението за употреба	Статут в момента	Дата на получаване на разрешението за употреба	Брой клинични проучвания в България
Volibris	ambrisentan	Glaxo Group Ltd	Authorised	21.4.2018	0
Zavesca	miglustat	Actelion Ltd	Authorised	20.11.2002	0
Kuvan	sapropterin dihydrochloride	BioMarin International Limited	Authorised	2.12.2008	0
Alprolix	eftrenonacog alfa	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)	Authorised	12.5.2016	0
Signifor	pasireotide	Novartis Europharm Limited	Authorised	24.4.2012	3
TOBI Podhaler	tobramycin	Novartis Europharm Limited	Authorised	20.7.2011	4
Ofev	nintedanib	Boehringer Ingelheim International GmbH	Authorised	15.1.2015	3
Esbriet	pirfenidone	Roche Registration GmbH	Authorised	28.2.2011	0
Vyndaqel	tafamidis	Pfizer Ltd	Authorised	16.1.2011	0
Votubia	everolimus	Novartis Europharm Ltd	Authorised	2.9.2011	0

Източник: *ClinicalTrials.gov*

От направената справка с базата данни *clinicaltrials.gov* – едва за 3 продукта са провеждани клинични изпитвания на територията на България, като на таблица 36 може да се проследи, че 3 изпитвания, от които едно все още е в период на набиране на пациенти са проведени с продукта *Signifor*, 4 изпитвания са проведени с *Tobi Podhaler* и 3 изпитвания са проведени с *Ofev tabl*.

**Таблица 36. Клинични изпитвания, провеждани в България с лекарства сираци от Приложение 1, които присъстват и в регистъра на ЕМА за централизирана процедура**

Лекарство "сирак"	Изпитване	Страни, в които се провежда изпитването	Статус на изпитването	Заболяване	Фаза
Signifor	Study to Allow Access to Pasireotide for Patients Benefiting From Pasireotide Treatment in a Novartis-sponsored Study.	Bulgaria, Argentina, Belgium, Brazil, Canada, China, France, Germany, Greece, Hungary, India, Israel, Italy, Japan, Korea, Republic of, Mexico, Netherlands, Peru, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Spain, Switzerland, Taiwan, Thailand, Turkey, United States	Recruiting	Cushing's Disease Acromegaly Neuroendocrine Tumors Pituitary Tumors Ectopic ACTH Secreting (EAS) Tumors Dumping Syndrome Prostate Cancer Melanoma Negative for bRAF Melanoma Negative for nRAS	Phase 4
	Pasireotide in Patients With Acromegaly Inadequately Controlled With First Generation Somatostatin Analogues	Bulgaria, Argentina, Belgium, Brazil, China, Colombia, France, Hungary, Italy, Malaysia, Mexico, Portugal, Romania, Turkey, United Kingdom	Active not recruiting	Acromegaly	Phase 3
	Study of the Efficacy and Safety of Pasireotide s.c. +/- Cabergoline in Patients With Cushing's Disease	Bulgaria, Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Colombia, France, Germany, Greece, Hungary, India, Italy, Malaysia, Mexico, Netherlands, Spain, Turkey, United States	Active not recruiting	Cushing's Disease	Phase 2
Tobi Podhaler	A Study of Tobramycin Inhalation Powder From a Modified Manufacturing Process Versus Placebo	Bulgaria, Egypt, Estonia, India, Latvia, Lithuania, Romania, Russian Federation, South Africa	Completed	Cystic Fibrosis	Phase 3
	Second Open Label Extension to Bridging Study CTBM100C2303	Bulgaria, Estonia, Latvia, Lithuania, Romania, Russian Federation, South Africa	Completed	Pulmonary Infections Pseudomonas Aeruginosa	Phase 3
	Study to Evaluate Arikayce™ in CF Patients With Chronic Pseudomonas Aeruginosa Infections	Bulgaria, Austria, Belgium, Canada, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Netherlands, Poland,	Completed	Pseudomonas Aeruginosa Infection	Phase 3

		Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, United Kingdom			
	Tobramycin Inhalation Powder (TIP) in Cystic Fibrosis Subjects	Bulgaria, Argentina, Brazil, Canada, Chile, Lithuania, Mexico, United States	Terminated	Cystic Fibrosis	Phase 3
Ofev	LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer	Bulgaria, Austria, Belarus, Belgium, China, Croatia, Czechia, Denmark, France, Georgia, Germany, Greece, India, Israel, Italy, Korea, Republic of, Lithuania, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Slovakia, South Africa, Spain, Switzerland, Ukraine, United Kingdom	Completed	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Phase 3
	Safety And Efficacy of BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Bulgaria, Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Chile, China, Czech Republic, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Korea, Republic of, Mexico, Netherlands, Portugal, Russian Federation, South Africa, Spain, Taiwan, Turkey, United Kingdom	Completed	Pulmonary Fibrosis	Phase 2
	Roll Over Study From 1199.30 BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	Bulgaria, Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Chile, China, Czech Republic, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Mexico, Netherlands, Portugal, Russian Federation, Spain, United Kingdom	Completed	Pulmonary Fibrosis	Phase 2

Източник: *ClinicalTrials.gov*

По отношение на анализа, направен за да се установи средното време, необходимо лекарство “сирак” да се появи, в Приложение 1 на таблицата може да се види датата на разрешение на всяко едно от лекарствата “сираци”, което е получило разрешение за употреба по централизирана процедура и е в Приложение 1 към ПЛС в България. Най-голям период е бил необходим на лекарствения продукт *Zavesca* (ПРУ-Actelion Ltd.) – 3197 дни или 8 години, 9 месеца и 2 дни, а най-малък период от време е отнело на лекарствения продукт *Tobi Podhaler* (ПРУ – Novartis

EuropHarm Limited). На база на посочените данни средното време от момента на получаване на разрешение за употреба от ЕМА до момента, в който лекарство сирак е включено в Приложение 1 към ПЛС в България, е 4 години и 1 ден.

**Таблица 37. Период, необходим дадено лекарство сирак да се появи в Приложение 1 към ПЛС в България**

Име на ЛП	Дата на разрешение / ЕМА	Дата на разрешение / БГ	Общо дни	Години	Месеци	Дни	№/дата на решението
Volibris	21.4.2008	22.8.2011	1218	3	4	1	№ 190/ 22.08.2011; НСР-305/03.07.2013.; НСР-4643/25.09.2014; НСР-5279/11.12.2014 (допуска предварително изпълнение); НСР-10029/18.08.2016
Zavesca	20.11.2002	22.8.2011	3197	8	9	2	№ 190/ 22.08.2011; КЦРР-2656/20.03.2013; КП-58/05.03.2015 и НСР-2994/12.03.2014; КП-293/28.05.2015 и НСР-5676/18.02.2015; КП-20/15.03.2016 и НСР-7887/25.01.2016
Kuvan	2.12.2008	3.7.2013	1675	4	7	2	НСР-374/03.07.2013; НСР-1376/07.10.2013; НСР-4818/13.10.2014; НСР-6549/24.06.2015; НСР-8609/25.03.2016 (допуска предварително изпълнение)
Alprolix	12.5.2016	13.10.2017	519	1	5	1	НСР-14169/13.10.2017
Signifor							
Solution for injection	24.4.2012	22.10.2014	912	2	5	29	НСР-4944/22.10.2014

Powder and solvent for suspension for injection	24.4.2012	10.11.2017	2027	5	6	18	HCP-14435/10.11.2017
TOBI Podhaler	20.7.2011	13.8.2012	391	1	0	25	КЦРР-1192/13.08.2012 г.; КЦРР-2064/24.01.2013 г.; КЦРР-2247/08.02.2013 г.; HCP-1672/11.11.2013; HCP-5392/07.01.2015.; HCP-8559/24.03.2016.; HCP-12740/19.05.2017 г.; Прот. № 232/06.07.2017; HCP-15172/02.03.2018
Ofev	15.1.2015	22.12.2017	1073	2	11	8	HCP-14738/22.12.2017 (предварително изпълнение); Корекционно решение HCP-15363/30.03.2018
Esbriet	28.2.2011	22.12.2017	2489	6	9	24	HCP-14741/22.12.2017 (предварително изпълнение); корекционно решение HCP-15362/30.03.2018
Vyndaqel	16.1.2011	9.3.2015	1513	4	1	21	HCP-5765/09.03.2015; HCP-14904/25.01.2018
Votubia	2.9.2011	22.10.2014	1146	3	1	20	HCP-4945/22.10.2014; HCP-9626/23.06.2016 г.; HCP-15200/09.03.2018

Източник: *ClinicalTrials.gov*

При сравнението на лекарствата “сираци” от регистъра на ЕМА и Приложение 2 следните лекарствени продукти, изброени на таблица 38 присъстват и в двата списъка, т.е. са одобрени по централизирана процедура и налични на

пазара в България, като се заплащат от бюджета на лечебните заведения, по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и от бюджета на лечебните заведения с държавно и/или общинско участие, по чл. 9 и 10 от Закона за лечебните заведения.

**Таблица 38. Лекарства сираци, които присъстват в регистъра на ЕМА за централизирана процедура и в Приложение 2 към ПЛС в България, септ. 2018 г.**

Лекарствен продукт	Активна съставка	Притежател на разрешението за употреба	Статут в момента	Дата на получаване на разрешението за употреба	Брой клинични проучвания в България
Adcetris	brentuximab vedotin	Takeda Pharma A/S	Authorised	25/10/2012	2
Alprolix	eftrenonacog alfa	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)	Authorised	12/05/2016	0
Arzerra	ofatumumab	Novartis Europharm Ltd	Authorised	19/04/2010	6
Blinicyto	blinatumomab	Amgen Europe B.V.	Authorised	23/11/2015	1
Esbriet	pirfenidone	Roche Registration GmbH	Authorised	28/02/2011	
Gazyvaro	obinutuzumab	Roche Registration Ltd	Authorised	23/07/2014	1
Iclusig	ponatinib	Ariad Pharma Ltd	Authorised	01/07/2013	0
Imbruvica	ibrutinib	Janssen-Cilag International NV	Authorised	21/10/2014	2
Kuvan	sapropterin dihydrochloride	BioMarin International Limited	Authorised	02/12/2008	0
kyprolis	carfilzomib	Amgen Europe B.V.	Authorised	19/11/2015	4
Lartruvo	olaratumab	Eli Lilly Nederland B.V.	Authorised	09/11/2016	0
Mozobil	plerixafor	Genzyme Europe B.V.	Authorised	31/07/2009	0
Nexavar	sorafenib	Bayer Pharma AG	Authorised	19/07/2006	10
Nplate	romiplostim	Amgen Europe B.V.	Authorised	04/02/2009	0
Ofev	nintedanib	Boehringer Ingelheim International GmbH	Authorised	15/01/2015	3
Peyona (previously Nymusa)	caffeine citrate	Chiesi Farmaceutici SpA	Authorised	02/07/2009	0
Signifor	pasireotide	Novartis Europharm Limited	Authorised	24/04/2012	3
Sirturo	bedaquiline fumarate	Janssen-Cilag International N.V.	Authorised	05/03/2014	0

Tasigna	nilotinib	Novartis Europharm Ltd	Authorised	19/11/2007	4
Tobi Podhaler	tobramycin	Novartis Europharm Limited	Authorised	20/07/2011	4
Torisel	temsirolimus	Pfizer Limited	Authorised	19/11/2007	6
Venclyxto	venetoclax	AbbVie Ltd	Authorised	05/12/2016	0
Vidaza	azacitidine	Celgene Europe Limited	Authorised	17/12/2008	5
Volibris	ambrisentan	Glaxo Group Ltd	Authorised	21/04/2008	0
Votubia	everolimus	Novartis Europharm Ltd	Authorised	02/09/2011	0
Vyndaqel	Tafamidis	Pfizer Ltd	Authorised	16/11/2011	0
Xaluprine (previously Mercaptopurine Nova Laboratories)	6-mercaptopurine monohydrate	Nova Laboratories Ltd	Authorised	09/03/2012	0
Zavesca	miglustat	Actelion Ltd	Authorised	20/11/2002	0

Източник: *ClinicalTrials.gov*

При 13 от лекарствените продукта са провеждани клинични изпитвания на територията на България. С по едно клинично изпитване, което в момента не е в процес на набиране, са продуктите *Blyncito* на *Amgen* и *Gazyvaro* на *Roche Registration Ltd*. С по две клинични изпитвания, провеждани на територията на България, са продуктите *Adcetris* на *Takeda Pharma A/S* (двете изпитвания не са в процес на набиране на пациенти) и *Imbruvica* на *Janssen-Cilag International NV*. Изпитванията, провеждани с лекарствения продукт *Imbruvica*, са в процес на набиране на пациенти към септември 2018 г. На таблица 39 е представена повече информация за двете изпитвания.

**Таблица 39. Клинични изпитвания, провеждани в България с лекарство сирак - Imbruvica от Приложение 2 , които присъстват и в регистъра на ЕМА за централизирана процедура**

Лекарство “сирак”	Изпитване	Страни, в които се провежда изпитването	Заболяване	Статус на изпитването	Фаза
Imbruvica	A Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed or Refractory Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	Bulgaria, Belgium, Brazil, Canada, Czechia, France, Germany, Hungary, Italy, Korea, Republic of, Netherlands, Poland, Romania, Russian Federation, Spain, Taiwan, Turkey, Ukraine, United Kingdom, United States	Lymphoma, Non-Hodgkin	Recruiting	Phase 3
	A Study of Ruxolitinib vs Best Available Therapy (BAT) in Patients With Steroid-refractory Chronic Graft vs. Host Disease (GVHD) After Bone Marrow Transplantation (REACH3)	Bulgaria, Australia, Austria, Belgium, Canada, Czechia, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, India, Israel, Italy, Japan, Jordan, Korea, Republic of, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Saudi Arabia, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, United Kingdom, United States	Graft-versus-host Disease (GVHD)	Recruiting	Phase 3

Източник: Данните за обработка са извадени от [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)

С по три клинични изпитвания са продуктите *Ofev* (и трите изпитвания са приключили) на *Boehringer Ingelheim International GmbH* и *Signifor* на *Novartis Europharm Limited*. От изпитванията, провеждани с лекарствения продукт *Signifor*, само едно във фаза IV е в процес на набиране на пациенти. С по четири клинични изпитвания са лекарственият продукт *Kyprolis* на *Amgen Europe B.V.*, *Tasigna* и *Tobi Podhaler* на *Novartis Europharm Ltd.*, като в процес на набиране има само едно изпитване на *Kyprolis* във фаза 3. С пет клинични изпитвания на територията на България е лекарственият продукт *Vidaza* на *Celgene Europe Limited*, като само едно е в процес на набиране на пациенти – фаза III. С по шест клинични изпитвания са *Arzerra* на *Novartis Europharm Ltd* и *Torisel* на *Pfizer Limited*, като само на продукта *Torisel* има едно изпитване, което е в статус на набиране на пациенти – фаза III. Последният лекарствен продукт, с който се провеждат изпитвания на територията на България, е *Nexavar* на *Bayer Pharma AG*, като броят на изпитванията е 10. От тях само едно е в процес на набиране на пациенти – фаза 3, 7 от изпитванията са приключили, а 2 са активни, но не са в процес на набиране на пациенти. На табл.

40 може да се проследи периодът от момента на получаване на разрешение по централизирана процедура според регистъра на ЕМА до момента, в който лекарството е попаднало в Приложение 2, ПЛС.

**Таблица 40. Период, необходим дадено лекарство сирак да се появи в Приложение 2 към ПЛС в България**

Име на ЛП	Дата разрешение ЕМА /	Дата разрешение / БГ	Общо дни	Години	Месеци	Дни
Adcetris	25.10.2012	17.11.2014	753	2	0	23
Alprolix	12.05.2016	13.10.2017	519	1	5	1
Arzerra	19.04.2010	27.12.2013	1348	3	8	8
Blincyto	23.11.2015	21.12.2017	759	2	0	28
Esbriet	28.02.2011	22.12.2017	2489	6	9	24
Gazyvaro	23.07.2014	21.12.2017	1247	3	4	28
Iclusig	01.07.2013	22.12.2017	1635	4	5	21
Imbruvica	21.10.2014	22.12.2016	793	2	2	1
Kuvan	02.12.2008	3-Jul-2013	1675	4	7	2
kyprolis	19.11.2015	06.10.2017	687	1	10	17
Lartruvo	09.11.2016	28.12.2017	414	1	1	19
Mozobil	31.07.2009	09.12.2010	496	1	4	9
Nexavar	19.07.2006	22.03.2012	2073	5	8	3
Nplate	04.02.2009	16.07.2012	1258	3	5	12
Ofev	15.01.2015	22.12.2017	1072	2	11	7
Peyona (previously Nymusa)	02.07.2009	18.12.2014	1995	5	5	16
Signifor						
Solution for infection	24.04.2012	22.10.2014	911	2	5	28
Powder and solvent for suspension injection	24.04.2012	10.11.2017	2026	5	6	17
Sirturo	05.03.2014	28.12.2015	663	1	9	23
Tasigna	19.11.2007	22.03.2012	1585	4	4	3
Tobi Podhaler	20.07.2011	13.08.2012	390	1	0	24
Torisel	19.11.2007	21.08.2009	641	1	9	2
Venclyxto	05.12.2016	22.12.2017	382	1	0	17
Vidaza	17.12.2008	01.12.2015	2540	6	11	14
Volibris	21.04.2008	22.08.2011	1218	3	4	1
Votubia	02.09.2011	22.10.2014	1145	3	1	20
Vyndaqel	16.11.2011	09.03.2015	1209	3	3	21
Xaluprine (previously Mercaptopurine Nova Laboratories)	09.03.2012	06.03.2017	1823	4	11	25
Zavesca	20.11.2002	22.08.2011	3197	8	9	2

Източник: [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)

Според данните най-големият период от момента на получаване на разрешение за употреба до момента, в който лекарствен продукт е част от Приложение 2, е 3197 дни или 8 години, 9 месеца и 2 дни при лекарствения продукт *Zavesca (Actelion Ltd)*. За най-кратък период продуктът *Venclyxto (AbbVie Ltd)* е станал част от Приложение 2 – 382 дни или 1 година и 17 дни. Средният период за появяването на лекарство “сирак” в Приложение 2 към ПЛС е 3 години и 20 дни.

При сравнението на лекарствата “сираци” от регистъра на ЕМА и Регистъра на утвърдените пределни цени на лекарствени продукти по чл. 261а, ал. 2 от ЗЛПХМ следните лекарствени продукти, изброени на таблица 41, присъстват и в двата регистъра:

**Таблица 41. Лекарствата сираци, които присъстват в регистъра на ЕМА за централизирана процедура и в Регистъра на утвърдените пределни цени на лекарствени продукти в България, септ. 2018**

Лекарствен продукт	Активна съставка	Притежател на разрешението за употреба	Статус	Дата на получаване на разрешително за употреба	Брой клинични проучвания в България
Vimizim	recombinant human n-acetylgalactosamine-6-sulfatase (rhGalns)	BioMarin Europe Ltd	Authorised	28/04/2014	0
Tasigna	nilotinib	Novartis Europharm Ltd	Authorised	19/11/2007	4
Esbriet	pirfenidone	Roche Registration GmbH	Authorised	28/02/2011	0
Besponsa	inotuzumab ozogamicin	Pfizer Limited	Authorised	29/06/2017	1
Adempas	riociguat	Bayer AG	Authorised	27/03/2014	0

Източник: *ClinicalTrials.gov*

Само 5 лекарствени продукта присъстват и в двата списъка, от които само с два има провеждани клинични изпитвания на територията на България – *Tasigna* на *Novartis Europharm Ltd* и *Besponsa* на *Pfizer Limited*, като само за продукта

Tasigna има 1 клинично изпитване, което е в статус на набиране на пациенти – фаза 3.

Що се касае до периода от момента на получаване на разрешение по централизирана процедура според регистъра на ЕМА до момента, в който лекарството е попаднало в Регистъра на утвърдените пределни цени – средният период, необходим, за да стане това, е 3 години, 1 месец и 13 дни. Лекарственият продукт Esbriet е попаднал в регистъра на утвърдените пределни цени 7 години и 2 дни след като е получил разрешение за употреба според регистъра на Европейската агенция по лекарствата, докато периодът за Adempas е 6 месеца и 16 дни (Табл. 42).

**Таблица 42. Период, необходим дадено лекарство сирак да се появи в Регистъра на утвърдените цени в България**

Име на ЛП	Дата разрешение / ЕМА	Дата разрешение / БГ	Общо дни	Години	Месеци	Дни	№/дата на решението
Vimizim	28.4.2014	25.9.2017	1264	3	4	28	НСП-13871/25.09.2017
Tasigna	19.11.2007	3.10.2011	1414	3	10	14	КЦ-2788/03.10.2011 г.
Esbriet	28.2.2011	2.3.2018	2559	7	0	2	НСП-15173/02.03.2018
Besponsa	29.6.2017	9.3.2018	253	0	8	9	НСП-15205/09.03.2018
Adempas	27.3.2014	13.10.2014	200	0	6	16	НСП-4807/13.10.2014.

Източник: *ClinicalTrials.gov*

**Изводи от направените изследвания:**

- Според официалния регистър на сайта на Европейската агенция по лекарствата 119 лекарства “сираци” са кандидатствали за разрешение за употреба по централизирана процедура, като 7 от тях са отхвърлени. В Списъка с Пределни цени се срещат 4,46% от тях, в Приложение 1 се срещат 8,93% от тях, а в Приложение 2 от ПЛС се срещат 25%.

- Средно на половината от достъпните в България лекарства сираци са провеждани и клинични изпитвания в България.

На 19.06.2018 г. ЕМА стартира нов онлайн портал за лекарствата сираци. Порталът, наречен “Iris”, осигурява едно пространство, където кандидатите (фармацевтични компании) могат да подават и управляват информацията и документите, свързани с техните заявления за обозначаване на лекарства сираци. Очаква се това да намали времето, необходимо за подготовката и подаването на заявленията. По време на процеса на преглед кандидатите могат да проверяват състоянието на своите приложения от всяко устройство и да получават автоматични известия, когато статутът на приложението се промени.

## **IV.: ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ, ПРИНОСИ**

### **ИЗВОДИ:**

1. Направените проучвания доказват хипотезата, че действащата регулаторна рамка за клинични изпитвания в България е актуална и напълно хармонизирана с правото на ЕС.
2. През годините е налице устойчив интерес от страна на лечебните заведения за провеждане на клинични изпитвания и броят им продължава да нараства.
3. Наблюдава се увеличаване на броя на клиничните изпитвания, в екипите на които се включват магистър-фармацевти.
  - 3.1 Създадени са необходимите условия от страна на лечебните заведения за съхраняване на изпитваните лекарствени продукти в болничната аптека и провеждането на клинични изпитвания.
  - 3.2 Магистър-фармацевтите, управители на болнични аптеки, се чувстват уверени и добре подготвени за активно участие в провеждането на клинични изпитвания.
4. Съществува корелация между броя на провежданите клинични изпитвания във фаза на набиране на пациенти и някои демографски и икономически фактори, която може да бъде използвана за оценка на успеха на провеждането на изпитвания в различните държави.
5. За голяма част от лекарствата сираци, достъпни на българския пазар, са провеждани значим брой клинични изпитвания на територията на България, което е допълнителна възможност малкият брой пациенти да получат иновативна терапия.

## **ПРЕПОРЪКИ КЪМ НОРМАТИВНАТА УРЕДБА В СТРАНАТА:**

1. Във връзка с последните промени в ЗЛПХМ е публикуван Правилник за дейността на ЕККИ, в който има само една точка, отнасяща се до лицето за контакт, което следва да бъде определено от всяко едно лечебно заведение. Определени са само две изисквания, на които лицето следва да отговаря – 2 години опит в областта на клиничните изпитвания и магистратура по професионални направления „Фармация“, „Медицина“ и „Дентална медицина“. Няма записани изисквания за съдържанието на дейността и задълженията на лицето за контакт. Не е посочен броят на лицата за контакт, което създава предпоставка за свръхнатоварване и определяне на повече от едно лице. Това би затруднило провеждането на клинични изпитвания в дадено лечебно заведение.
2. Целта на Регламент 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО е улесняването на получаване на разрешение за провеждане на клиничните изпитвания на територията на Европа, за да се създаде по-благоприятна среда и се повиши броят на провежданите изпитвания. За да се постигне пълна хармонизация на локално ниво, трябва да се предприемат мерки допълнителното административно натоварване на ниво лечебни заведения да бъде избегнато, там където съществува.
3. Необходимо е поддържане на база данни с лицата за контакт, определени от страна на лечебните заведения, на страницата на Изпълнителната агенция по лекарствата. Към момента има налична такава за председателите на регистрираните местни комисии по етика и информация за контакт.

## **ПРЕПОРЪКИ КЪМ ИКОНОМИЧЕСКИТЕ ОПЕРАТОРИ – ФИРМИТЕ, КОИТО СЕ ЗАНИМАВАТ С ПРОВЕЖДАНЕ НА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ:**

1. Необходимо е по-задълбочено проучване и анализ на изведените от нас индикатори в държавите, планирани за извършване на клинични изпитвания, за да се гарантира успешното им провеждане.
2. Активното включване на болничните магистър-фармацевти в екипите на клиничните изпитвания ще повиши качеството на провеждане и коректността на събраните данни и резултати.

## **ПРИНОСИ:**

### **1. Научно-теоретични:**

- Изяснен е начина на достъп до лекарствата сираци, налични на българския пазар, както и възможностите за включване на пациенти с този род продукти в клинични изпитвания на територията на България, което е допълнителна опция за малкия брой пациенти да получат иновативна терапия.
- Оценена е ролята на някои демографски и икономически показатели върху броя на провежданите клинични изпитвания.

### **2. Научно-приложни**

- За първи път в нашата страна е проведен анализ на броя на клиничните изпитвания, отворени за набиране на пациенти на територията на Европейското икономическо пространство за десетгодишен период (2007-2017 г.)
- Чрез проведеният документален анализ са детайлно анализирани и проследени всички регулативни документи за провеждане на клинични изпитвания на територията на Р. България от присъединяването към ЕС до настоящия момент.

### **3. Други**

- Проведен е анализ на готовността за участие на магистър-фармацевтите, управители на болнични аптеки в провеждането на клинични изпитвания.

## V. Библиография

1. Джамбазов С, Меков Е, Славчев Г, Веков Т. Клинични изпитвания - теория, практика, препоръки. 2018. 11 р.
2. JP B. The historical development of clinical therapeutic trials. J Chronic Dis. 1959;10(3):218–48.
3. Imran M, Samad S, Maaz M, Qadeer A, Najmi AK, Aqil M. Hippocratic oath and conversion of ethico-regulatory aspects onto doctors as a physician, private individual and a clinical investigator. J Midlife Health. 2013;4(4):203–9.
4. Jenkins J, Hubbard S. History of clinical trials. Semin Oncol Nurs. 1991 Nov;7(4):228–34.
5. Костов Е, Григоров Е, Белчева В, Христова П. Преглед на историческите аспекти в развитието на клиничните изпитвания. Асклепий. 2013;VIII(2):39–46.
6. Enago academy. Clinical Trials: The Fundamentals. 12 р.
7. Arango J, Chuck T, Ellenberg SS, Foltz B, Gorman C, Hinrichs H, et al. Good Clinical Practice Training: Identifying Key Elements and Strategies for Increasing Training Efficiency. Ther Innov Regul Sci. 2016/03/11. 2016 Jul;50(4):480–6.
8. Martinez DA, Tsalatsanis A, Yalcin A, Zayas-Castro JL, Djulbegovic B. Activating clinical trials: a process improvement approach. Trials. 2016 Feb 24;17(1):106.
9. Парламент Е. Регламент 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО. 2001.
10. Day C-P, Merlino G, Van Dyke T. Preclinical mouse cancer models: a maze of opportunities and challenges. Cell. 2015 Sep 24;163(1):39–53.
11. Shen J, Swift B, Mamelok R, Pine S, Sinclair J, Attar M. Design and Conduct Considerations for First-in-Human Trials. Clin Transl Sci. 2018/08/24. 2019 Jan;12(1):6–19.
12. Ettl RA, Kuroda J, Plassmann S, Prentice DE. Successful drug development despite adverse preclinical findings part 1: processes to address issues and most important findings. J Toxicol Pathol. 2010/12/16. 2010 Dec;23(4):189–211.
13. Lee H, Lee H, Baik J, Kim H, Kim R. Failure mode and effects analysis drastically reduced potential risks in clinical trial conduct. Drug Des Devel Ther. 2017 Oct 19;11:3035–43.
14. Hamasaki T, Evans SR, Asakura K. Design, data monitoring, and analysis of clinical

- trials with co-primary endpoints: A review. *J Biopharm Stat.* 2017/10/30. 2018;28(1):28–51.
15. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. mortality results. *JAMA.* 1982 Mar 26;247(12):1707–14.
  16. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Hampson L V, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med.* 2018 Feb 28;16(1):29.
  17. ICH. Guidelines for good clinical practice E6 (R1). 1996. 2-16 p.
  18. Kummar S, Doroshow JH, Tomaszewski JE, Calvert AH, Lobbezoo M, Giaccone G, et al. Phase 0 clinical trials: recommendations from the Task Force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies. *Eur J Cancer.* 2008/12/16. 2009 Mar;45(5):741–6.
  19. Kinders R, Parchment RE, Ji J, Kummar S, Murgo AJ, Gutierrez M, et al. Phase 0 clinical trials in cancer drug development: from FDA guidance to clinical practice. *Mol Interv.* 2007 Dec;7(6):325–34.
  20. Muglia JJ, DiGiovanna JJ. Phase 1 Clinical Trials. *J Cutan Med Surg.* 1998 Apr 5;2(4):236–41.
  21. Ivy SP, Siu LL, Garrett-Mayer E, Rubinstein L. Approaches to Phase 1 Clinical Trial Design Focused on Safety, Efficiency, and Selected Patient Populations: A Report from the Clinical Trial Design Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. *Clin Cancer Res.* 2010 Mar 15;16(6):1726–36.
  22. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Randomized Phase II Trials: Time for a New Era in Clinical Trial Design. *J Thorac Oncol.* 2010 Jul;5(7):932–4.
  23. Webster CJ, Woollett GR. Comment on “The End of Phase 3 Clinical Trials in Biosimilars Development?” *BioDrugs.* 2018 Oct 16;32(5):519–21.
  24. Renfro LA, Mallick H, An M-W, Sargent DJ, Mandrekar SJ. Clinical trial designs incorporating predictive biomarkers. *Cancer Treat Rev.* 2016/01/05. 2016 Feb;43:74–82.
  25. Fontanarosa PB. Postmarketing Surveillance—Lack of Vigilance, Lack of Trust. *JAMA.* 2004 Dec 1;292(21):2647.
  26. Landray MJ, Bax JJ, Alliot L, Buyse M, Cohen A, Collins R, et al. Improving public health by improving clinical trial guidelines and their application. *Eur Heart J.* 2017/03/08. 2017 Jun 1;38(21):1632–7.
  27. DeMets DL. A Historical Perspective on Clinical Trials Innovation and Leadership. *JAMA.* 2011 Feb 16;305(7):713.
  28. Bodenheimer T. Uneasy Alliance — Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry. Vol. 342, *The New England journal of medicine.* 2000. 1539-1544 p.

29. von Niederhäusern B, Schandelmaier S, Mi Bonde M, Brunner N, Hemkens LG, Rutquist M, et al. Towards the development of a comprehensive framework: Qualitative systematic survey of definitions of clinical research quality. PLoS One. 2017 Jul 17;12(7):e0180635–e0180635.
30. D. H. How drugs are developed: a practical guide to clinical research. 2004. 1-5 p.
31. D. H. The trial investigators GCP handbook: a practical guide to ICH requirements. 1997. 1-48 p.
32. Fleming T, DeMets D. Surrogate end points in clinical trials: Are we being misled? Ann Intern Med. 1996 Oct 1;125(7):605–13.
33. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on Methods in Clinical Trials. N Engl J Med. 1982 Jun 3;306(22):1332–7.
34. Bothwell LE, Avorn J, Khan NF, Kesselheim AS. Adaptive design clinical trials: a review of the literature and ClinicalTrials.gov. BMJ Open. 2018 Feb 10;8(2):e018320–e018320.
35. Zelen M. A New Design for Randomized Clinical Trials. N Engl J Med. 1979 May 31;300(22):1242–5.
36. S. Davis C, CHUNG YH. Randomization Model Methods for Evaluating Treatment Efficacy in Multicenter Clinical Trials. Vol. 51, Biometrics. 1995. 1163-1174 p.
37. Califf RM. Characteristics of Clinical Trials Registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. JAMA. 2012 May 2;307(17):1838.
38. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. N Engl J Med. 2016 Jul;375(1):65–74.
39. Korn EL, Freidlin B. Adaptive Clinical Trials: Advantages and Disadvantages of Various Adaptive Design Elements. J Natl Cancer Inst. 2017 Jun;109(6).
40. Baer AR, Devine S, Beardmore CD, Catalano R. Clinical investigator responsibilities. J Oncol Pract. 2011 Mar;7(2):124–8.
41. Baer AR, Zon R, Devine S, Lyss AP. The clinical research team. J Oncol Pract. 2011 May;7(3):188–92.
42. Anderson A, Borfitz D, Getz K. Global Public Attitudes About Clinical Research and Patient Experiences With Clinical Trials. JAMA Netw open. 2018 Oct 5;1(6):e182969–e182969.
43. Sonstein SA, Jones CT. Joint Task Force for Clinical Trial Competency and Clinical Research Professional Workforce Development. Front Pharmacol. 2018 Oct 16;9:1148.
44. Calis KA, Archdeacon P, Bain R, DeMets D, Donohue M, Elzarrad MK, et al. Recommendations for data monitoring committees from the Clinical Trials Transformation Initiative. Clin Trials. 2017/05/13. 2017 Aug;14(4):342–8.

45. на здравеопазването М. НАРЕДБА № 28 ЗА УСТРОЙСТВОТО, РЕДА И ОРГАНИЗАЦИЯТА НА РАБОТАТА НА АПТЕКИТЕ И НОМЕНКЛАТУРАТА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ. 2008.
46. Zon R, Cohen G, Smith DA, Baer AR. Part 2: implementing clinical trials: a review of the attributes of exemplary clinical trial sites. *J Oncol Pract.* 2011 Jan;7(1):61–4.
47. Lavery J V, Van Laethem MLP, Slutsky AS. Monitoring and oversight in critical care research. *Crit Care.* 2004/09/28. 2004;8(6):403–5.
48. Bhatt A. Quality of clinical trials: A moving target. *Perspect Clin Res.* 2011;2(4):124–8.
49. McNamara C, Engelhardt N, Potter W, Yavorsky C, Masotti M, Di Clemente G. Risk-Based Data Monitoring: Quality Control in Central Nervous System (CNS) Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2018 May 14;2168479018774325. Available from: <https://doi.org/10.1177/2168479018774325>
50. Ansmann EB, Hecht A, Henn DK, Leptien S, Stelzer HG. The future of monitoring in clinical research - a holistic approach: linking risk-based monitoring with quality management principles. *Ger Med Sci.* 2013 Feb 4;11:Doc04-Doc04.
51. Barnes S, Katta N, Sanford N, Staigers T, Verish T. Technology Considerations to Enable the Risk-Based Monitoring Methodology. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2014 Aug 11;48(5):536–45. Available from: <https://doi.org/10.1177/2168479014546336>
52. Бекирста М, Богданова Л, Гетов И. Изграждане на примерен мониторинг план за клинично изпитване, използващо “мониторинг, основан на риска” като метод за контрол на качеството. *Социална медицина.* 2015;XXIII(3):35–7.
53. Meeker-O’Connell A, Glessner C, Behm M, Mulinde J, Roach N, Sweeney F, et al. Enhancing clinical evidence by proactively building quality into clinical trials. *Clin Trials.* 2016/04/20. 2016 Aug;13(4):439–44.
54. Agrafiotis DK, Lobanov VS, Farnum MA, Yang E, Ciervo J, Walega M, et al. Risk-based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach. *Clin Ther.* 2018 Jul;40(7):1204–12.
55. McKee M, Balabanova D, Steriu A. A new year, a new era: Romania and Bulgaria join the European Union. *Eur J Public Health.* 2007 Apr 1;17(2):119–20.
56. Vekov T. Medical doctors’ opinion of healthcare reforms in Bulgaria. Vol. 45, *World hospitals and health services: the official journal of the International Hospital Federation.* 2009. 9-14 p.
57. Getov I, Gocheva-Hristova T, Lebanova H, Grigorov E. Study of obligations defined in agreements between parties involved in clinical trials of medicinal products in Bulgaria. Vol. 9, *Medicinski glasnik: official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina.* 2012. 383-387 p.
58. Sharrer GT. Personalized Medicine: Ethics for Clinical Trials BT - Molecular

- Profiling: Methods and Protocols. In: Espina V, Liotta LA, editors. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. p. 35–48.
59. Smith SK, Selig W, Harker M, Roberts JN, Hesterlee S, Leventhal D, et al. Patient Engagement Practices in Clinical Research among Patient Groups, Industry, and Academia in the United States: A Survey. PLoS One. 2015 Oct 14;10(10):e0140232–e0140232.
  60. Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C, Garrido P, Carrión J, Gutiérrez A, et al. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. Patient Prefer Adherence. 2016 Apr 27;10:631–40.
  61. Das NK, Sil A. Evolution of Ethics in Clinical Research and Ethics Committee. Indian J Dermatol. 2017;62(4):373–9.
  62. Lorell BH, Mikita JS, Anderson A, Hallinan ZP, Forrest A. Informed consent in clinical research: Consensus recommendations for reform identified by an expert interview panel. Clin Trials. 2015 Dec;12(6):692–5.
  63. Kuthning M, Hundt F. Aspects of vulnerable patients and informed consent in clinical trials. Ger Med Sci. 2013 Jan 21;11:Doc03-Doc03.
  64. Benatar JR, Mortimer J, Stretton M, Stewart RAH. A booklet on participants' rights to improve consent for clinical research: a randomized trial. PLoS One. 2012 Oct 19;7(10):e47023–e47023.
  65. Kadam RA. Informed consent process: A step further towards making it meaningful! Perspect Clin Res. 2017;8(3):107–12.
  66. Trace S, Kolstoe SE. Measuring inconsistency in research ethics committee review. BMC Med Ethics. 2017 Nov 28;18(1):65.
  67. Steinkamp N, Gordijn B, Borovecki A, Gefenas E, Glasa J, Guerrier M, et al. Regulation of healthcare ethics committees in Europe. Med Health Care Philos. 2007/05/23. 2007 Dec;10(4):461–75.
  68. Kim J, Shin W. How to do random allocation (randomization). Clin Orthop Surg. 2014/02/14. 2014 Mar;6(1):103–9.
  69. Xiao L, Huang Q, Yank V, Ma J. An easily accessible Web-based minimization random allocation system for clinical trials. J Med Internet Res. 2013 Jul 19;15(7):e139–e139.
  70. Hedden SL, Woolson RF, Malcolm RJ. Randomization in substance abuse clinical trials. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2006 Feb 6;1:6.
  71. P Byar D, Simon R, T Friedewald W, J Schlesselman J, De DeMets DL, H Ellenberg J, et al. Randomized Clinical Trials: Perspectives on Some Recent Ideas. Vol. 295, The New England journal of medicine. 1976. 74-80 p.
  72. Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ. 2001 Jul 7;323(7303):42 LP-46.

73. Nurmi S-M, Halkoaho A, Kangasniemi M, Pietilä A-M. Collaborative partnership and the social value of clinical research: a qualitative secondary analysis. *BMC Med Ethics*. 2017 Oct 25;18(1):57.
74. Иванов И, Бенишева Т, Милков Д, Стоименова А. Анализ на неинтервенционалните проучвания в България за периода 2008-2017 г. *Здравна политика и здравен мениджмънт*. 2018;(4):9–17.
75. Levinsky NG. Nonfinancial Conflicts of Interest in Research. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):759–61.
76. Maher EA. An analysis of finder's fees in clinical research. *CMAJ*. 1994 Jan 15;150(2):252–6.
77. K D. Engines of creation The coming era of nanotechnology. 1986.
78. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci [Internet]*. 2011 Apr 19;122(1):1–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfr088>
79. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015/06/04. 2015 Jun;105(2):140–56.
80. Rehman W, Arfons LM, Lazarus HM. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Ther Adv Hematol*. 2011 Oct 4;2(5):291–308.
81. Ridings JE. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods Mol Biol*. 2013;947:575–86.
82. Ghooi R. The Nuremberg Code-A critique. *Perspect Clin Res*. 2011;2(2):72.
83. Sims JM. A Brief Review of the Belmont Report. *Dimens Crit Care Nurs*. 2010 Jul;29(4):173–4.
84. Moreno JD, Schmidt U, Joffe S. The Nuremberg Code 70 Years Later. *JAMA*. 2017 Sep;318(9):795–6.
85. Woods S, McCormack P. Disputing the ethics of research: the challenge from bioethics and patient activism to the interpretation of the Declaration of Helsinki in clinical trials. Vol. 27, *Bioethics*. 2012.
86. Skierka A-S, Michels KB. Ethical principles and placebo-controlled trials - interpretation and implementation of the Declaration of Helsinki's placebo paragraph in medical research. *BMC Med Ethics*. 2018 Mar 15;19(1):24.
87. Miracle VA. The Belmont Report: The Triple Crown of Research Ethics. *Dimens Crit Care Nurs*. 2016;35(4):223–8.
88. Harkness JM. Belmont revisited: ethical principles for research with human subjects. *N Engl J Med [Internet]*. 2006 Aug 10;355(6):634–5. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMbkr39621>

89. National commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. The Belmont Report: Ethical principles and guidelines. 1979.
90. Miotto R, Weng C. Case-based reasoning using electronic health records efficiently identifies eligible patients for clinical trials. *J Am Med Inform Assoc.* 2015/03/13. 2015 Apr;22(e1):e141–50.
91. Miracle VA. The Belmont Report. *Dimens Crit Care Nurs.* 2016;35(4):223–8.
92. Congress U. National Research Act. 1974.
93. Kottow Lang MH. Critical analysis of the Council for International Organizations of Medical Sciences 2016 International Guidelines for health-related research involving humans. *Medwave.* 2017 May;17(4):e6956.
94. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bull Med Ethics.* 2002 Oct;(182):17–23.
95. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ.* 1999 Mar 13;318(7185):728–30.
96. Vijayanathan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imaging Interv J.* 2008 Jan;4(1).
97. Paul J, Seib R, Prescott T. The Internet and clinical trials: background, online resources, examples and issues. *J Med Internet Res.* 2005 Mar 16;7(1):e5–e5.
98. Atal I, Trinquart L, Porcher R, Ravaud P. Differential Globalization of Industry- and Non-Industry-Sponsored Clinical Trials. *PLoS One.* 2015 Dec 14;10(12):e0145122–e0145122.
99. Dimitrov D V. Current healthcare in Bulgaria: time for predictive diagnostics and preventive medicine. *EPMA J.* 2010/10/19. 2010 Dec;1(4):607–10.
100. на здравеопазването М. Наредба № 2 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. 2008.
101. Initiative CTT. Recommendations for Pregnancy Testing in Clinical Trials. 2017.
102. (CBER) USD of H and HSF and DAC for DE and R (CDER) C for BE and R. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry. 2018.
103. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2015/02/20. 2015 Mar;79(3):357–69.
104. Sammons HM, Gray C, Hudson H, Cherrill J, Choonara I. Safety in paediatric clinical trials--a 7-year review. *Acta Paediatr.* 2008 Apr;97(4):474–7.
105. Greenberg RG, Gamel B, Bloom D, Bradley J, Jafri HS, Hinton D, et al. Parents'

- perceived obstacles to pediatric clinical trial participation: Findings from the clinical trials transformation initiative. *Contemp Clin trials Commun.* 2017 Nov 23;9:33–9.
106. Dawson L. The Salk Polio Vaccine Trial of 1954: risks, randomization and public involvement in research. *Clin Trials.* 2004 Feb;1(1):122–30.
107. Connor EM, Smoyer WE, Davis JM, Zajicek A, Ulrich L, Purucker M, et al. Meeting the demand for pediatric clinical trials. *Sci Transl Med.* 2014 Mar 12;6(227):227fs11-227fs11.
108. Ethical Considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. 2008.
109. НС. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина. 2007.
110. Atzor S, Gokhale S, Doherty M. Will the EU Clinical Trials Regulation Support the Innovative Industry in Bringing New Medicines Faster to Patients? *Pharmaceut Med.* 2013/03/27. 2013;27(2):75–82.
111. BACR. BACR Ethical code. 2008.
112. БАКП. Етичен кодекс. 2008 p. 25.
113. Bogdanova L, Grigorov E, Belcheva V, Getov I. AD HOC STUDY OF THE ROLE OF HOSPITAL PHARMACISTS IN CLINICAL TRIALS IN BULGARIA. *Scr Sci Pharm.* 2014;1:20–4.
114. Здравеопазването М на. Наредба 1 за придобиване на специалност в системата на здравеопазването. 2015.
115. Съюз БФ. Правила за Добра Фармацевтична Практика. 2009.
116. Салчев П. Социална медицина. 2009.
117. Haffner ME. Adopting Orphan Drugs — Two Dozen Years of Treating Rare Diseases. *N Engl J Med [Internet].* 2006 Feb 2;354(5):445–7. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMp058317>
118. Rollet P, Lemoine A, Dunoyer M. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jul 23;8:109.
119. Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Mar 10;12(1):50.
120. Lagakos SW. Clinical Trials and Rare Diseases. *N Engl J Med.* 2003 Jun 12;348(24):2455–6.
121. Атанасова И. Предизвикателствата в областта на регулацията на лекарствата в преходния период преди присъединяване на България към ЕС през 2007 година. *Фармацевтичен бюлетин на СБФП.* 2004;(2):3–9.

## Приложения

### РЕЧНИК

**СЪГЛАСИЕ:** Съгласието е Вашето споразумение да участвате в изпитването. След като точно сте информирани за това какво включва изпитването, Вие документирате съгласието си да участвате в изпитването, като подписвате формуляра за съгласие.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА:** Изпитване върху това как взаимодейства Вашето тяло с лекарството по изпитването, т.е. как то се абсорбира, разпределя в тялото и след това каква част от дозата се екскретира (изхвърля) във времето. Фармакокинетиката помага да се проследи каква доза от лекарството по изпитването действа най-добре.

**ПЛАЦЕБО:** Вещество, което не е лекарство и се използва за контрол при изследване на нови продукти или процедури. То е безопасно, неактивно вещество (или процедура), което помага на лекарите да оценят ефекта, който участието в изпитването има върху участника в изпитването (независимо дали получават новия продукт или процедура, или не).

**ПРОТОКОЛ:** Подробен план на научен или медицински опит, лечение или процедура. Определя какво ще се прави и кога, как и от кого по време на клиничното изпитване, и описва стъпките, процесите и процедурите, които трябва да се следват по време на изпитването. Протоколите на клиничните проучвания се преглеждат и одобряват от Комисия по етика.

**ВЪЗЛОЖИТЕЛ:** Възложителят е компанията, която поема отговорността за започване, управление и заплащане на изпитването.

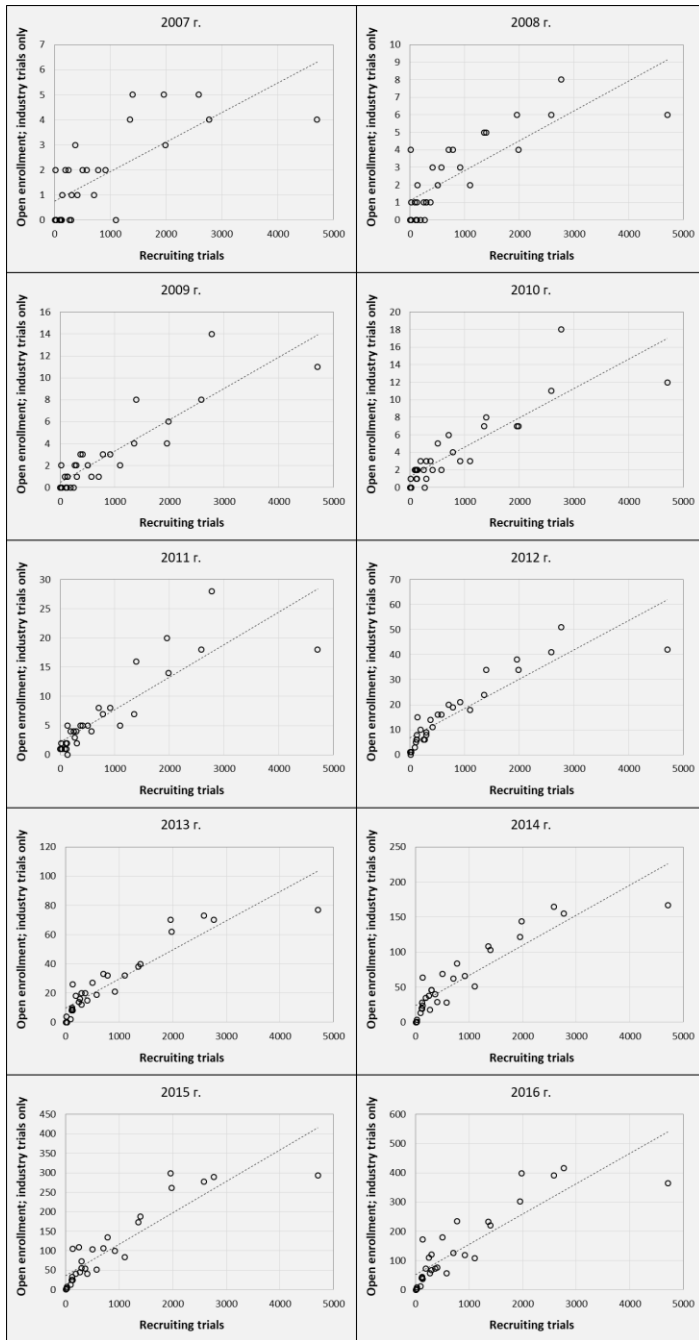
**ИЗПИТВАНЕ** (Клинично изпитване, клинично проучване или клинично изследователско изпитване): Планирано да проучи нови начини за превенция, откриване или лечение на заболяване в предварително дефинирана и подбрана група пациенти. Тези хора се наричат участници в изпитването. Изпитването може да изследва нов медикамент или нова комбинация от продукти, нови медицински процедури или изделия, или нови начини за използване на съществуващи продукти. Целта е да се определи дали този нов медикамент или процедура е безопасен и ефективен при хора. Изпитване може да се използва и да се разгледат други аспекти на лечението, като подобряване на качеството на живот на хората с хронични заболявания.

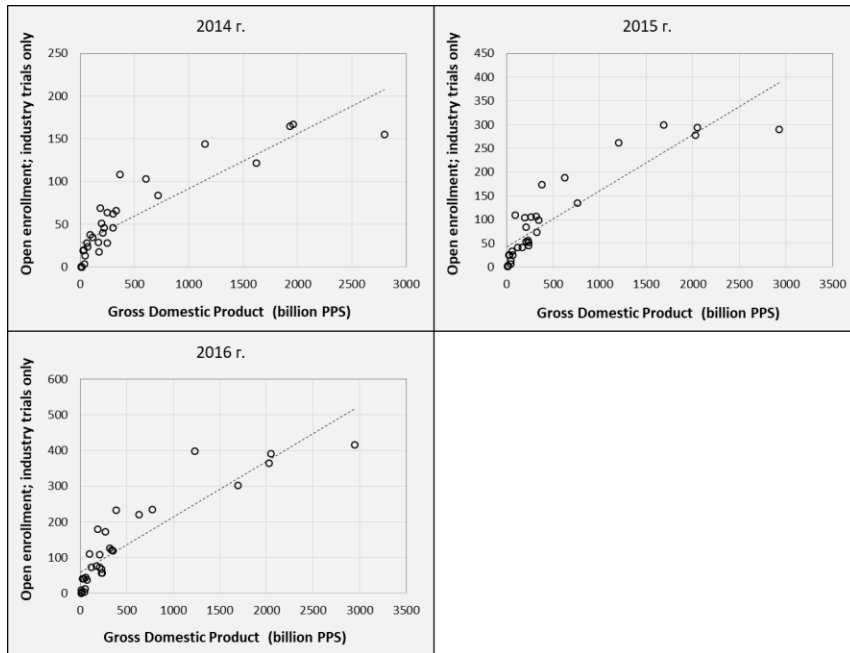
**ЛЕКАР ПО ИЗПИТВАНЕТО:** Лекарят по изпитването е този лекар, който носи отговорност за изпитването (и екипа по изпитването) в медицинския кабинет (център по изпитването), който посещавате.

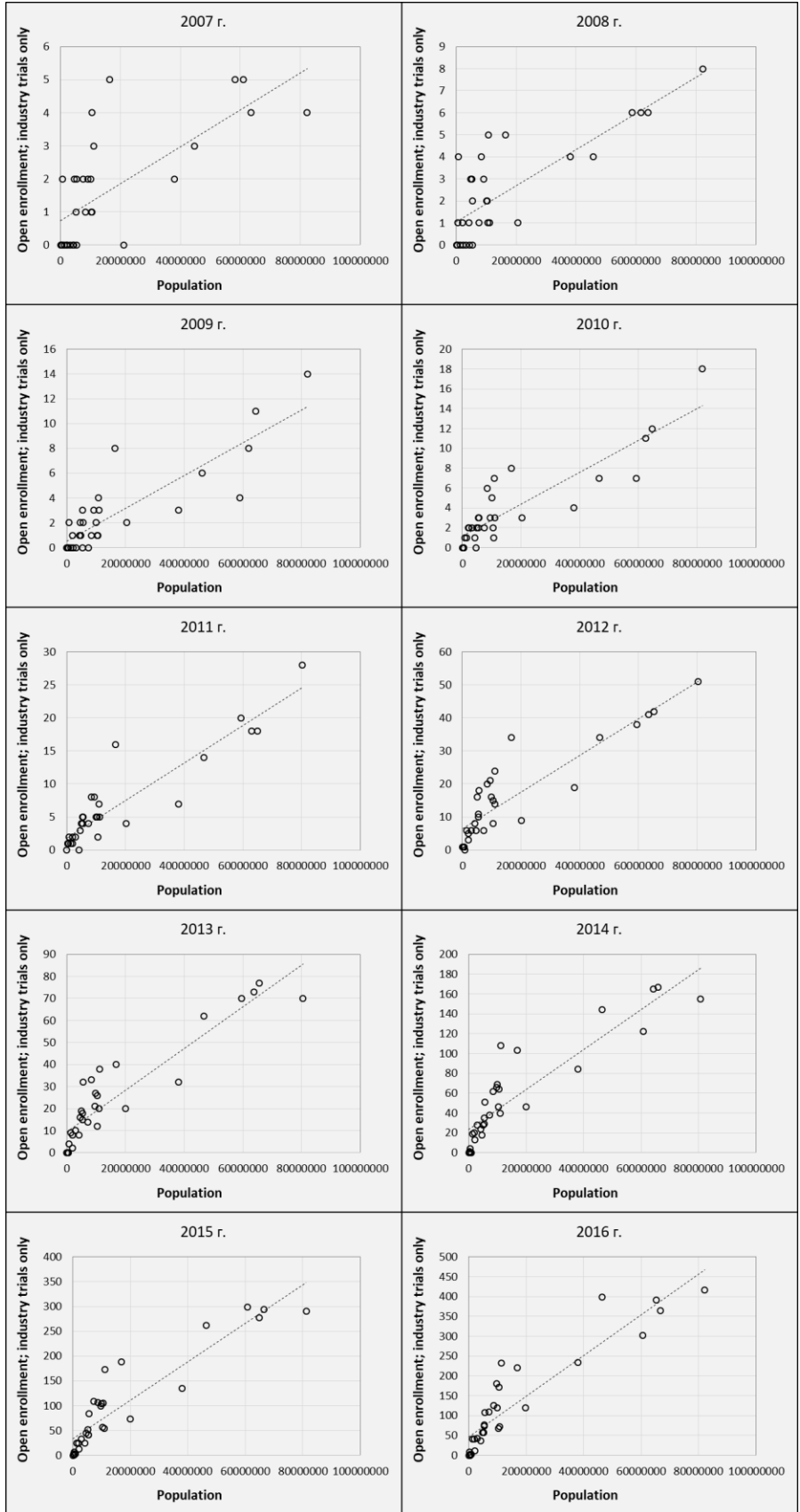
**ЛЕКАРСТВО ПО ИЗПИТВАНЕТО:** (Продукт по изпитването, лекарство по изпитването, ваксина по изпитването, изделие по изпитването): лекарството по изпитването е продуктът, който се изследва в изпитването.

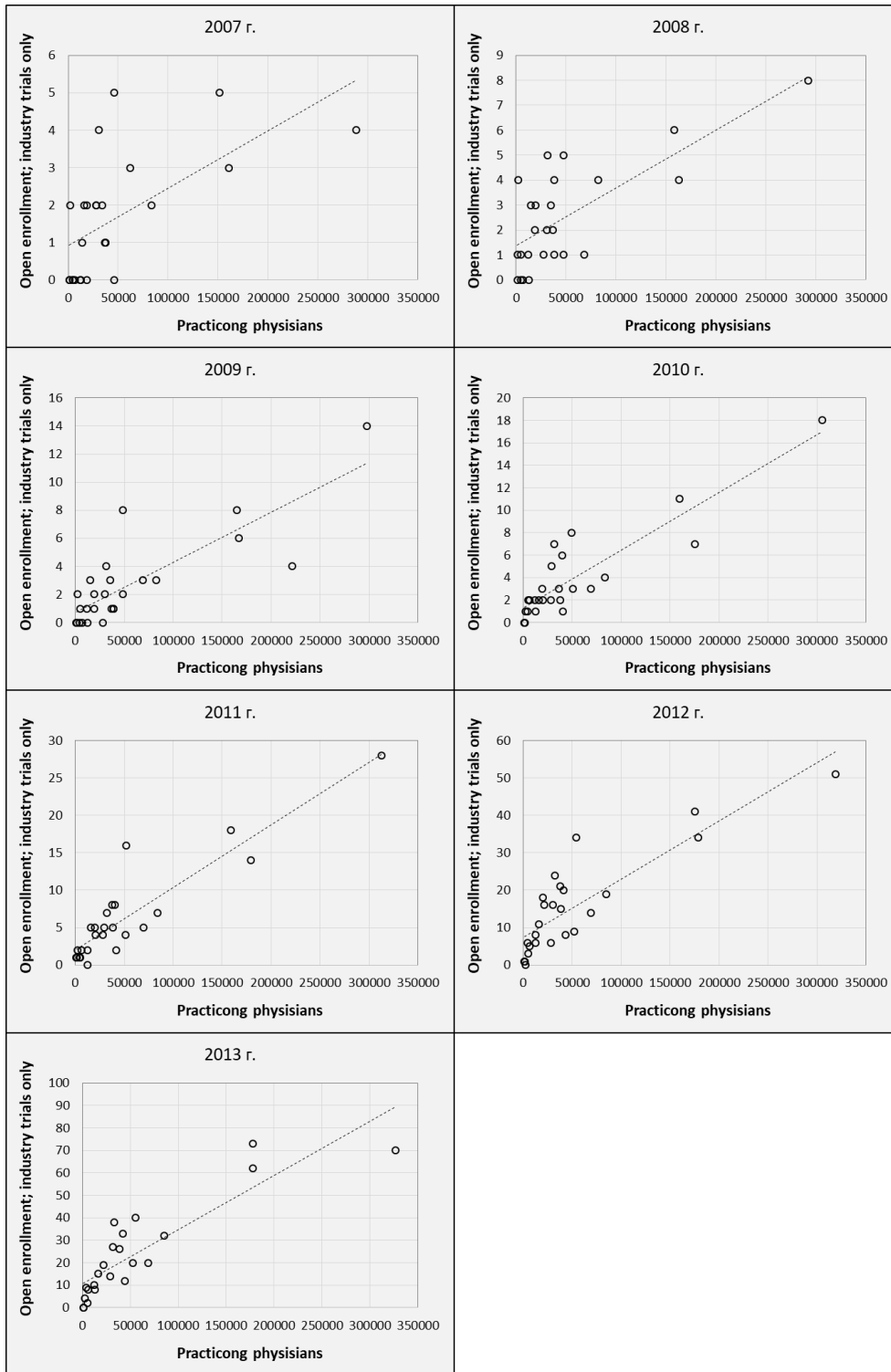
## **Приложения към проведените изследвания**

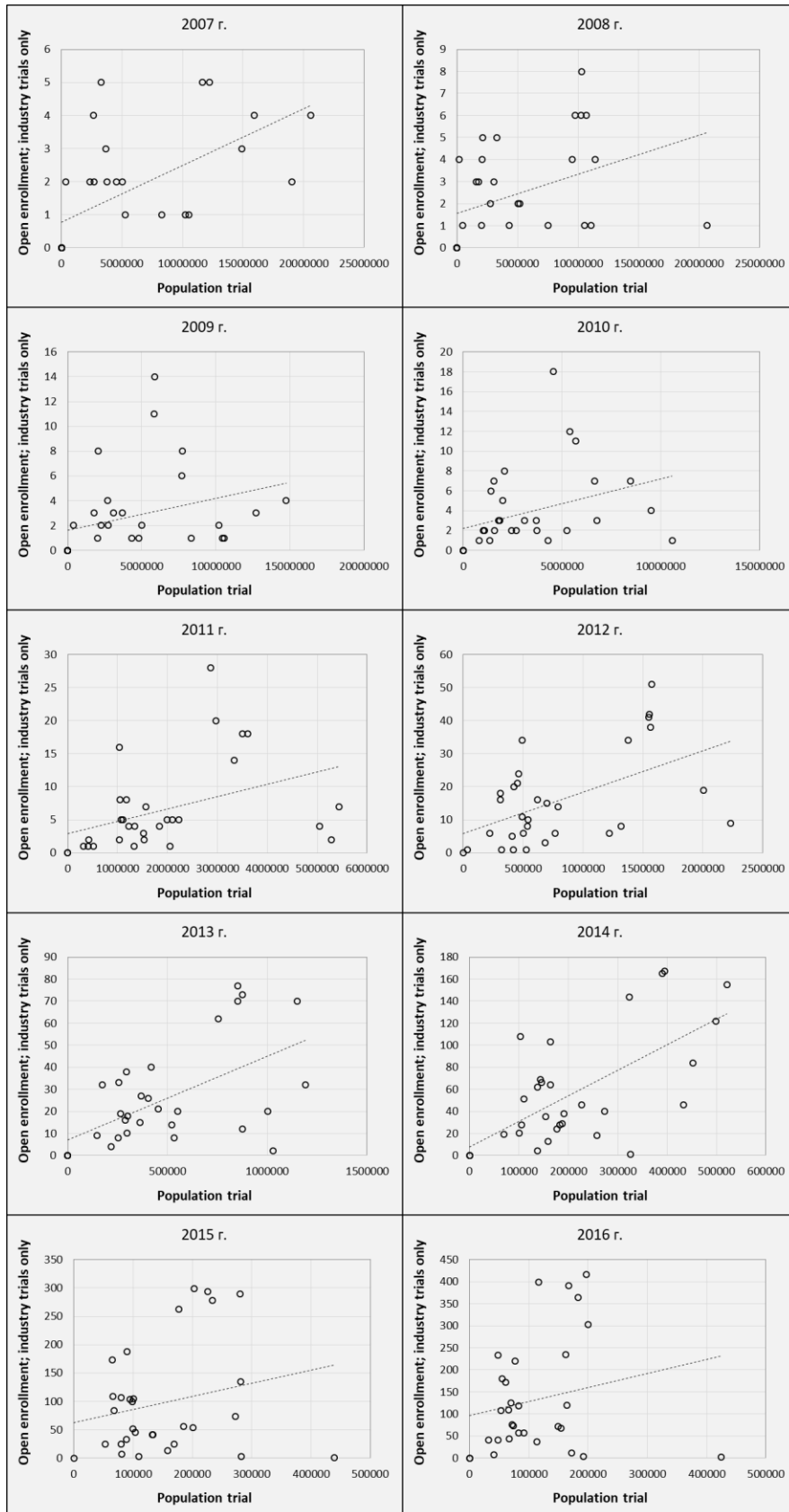
**Приложение 1** – графики, показващи дисперсията, при обработка на SPSS с коефициент на Спирман за основните индикатори, изследвани в собствено проучване т. 3.7.

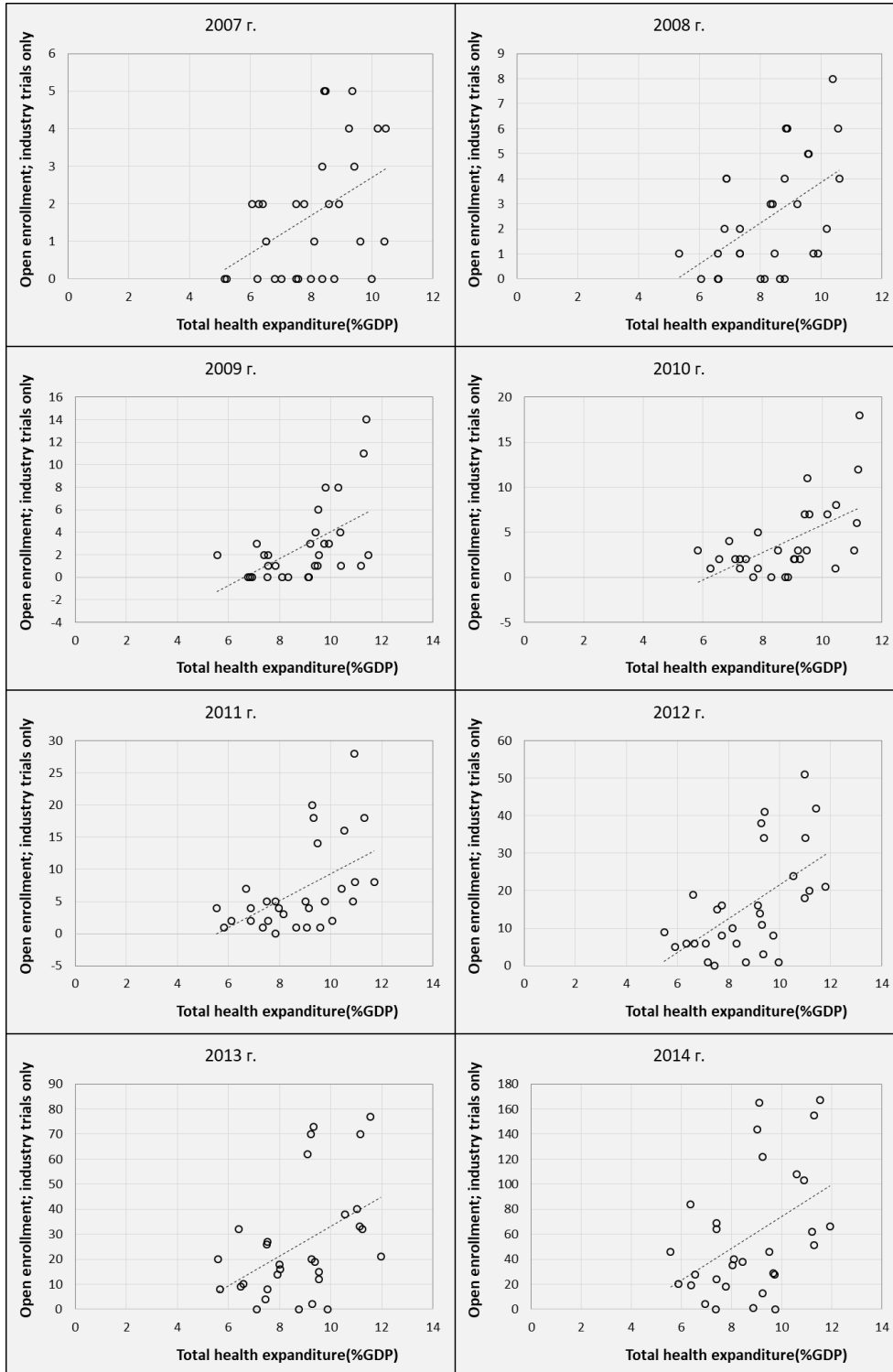


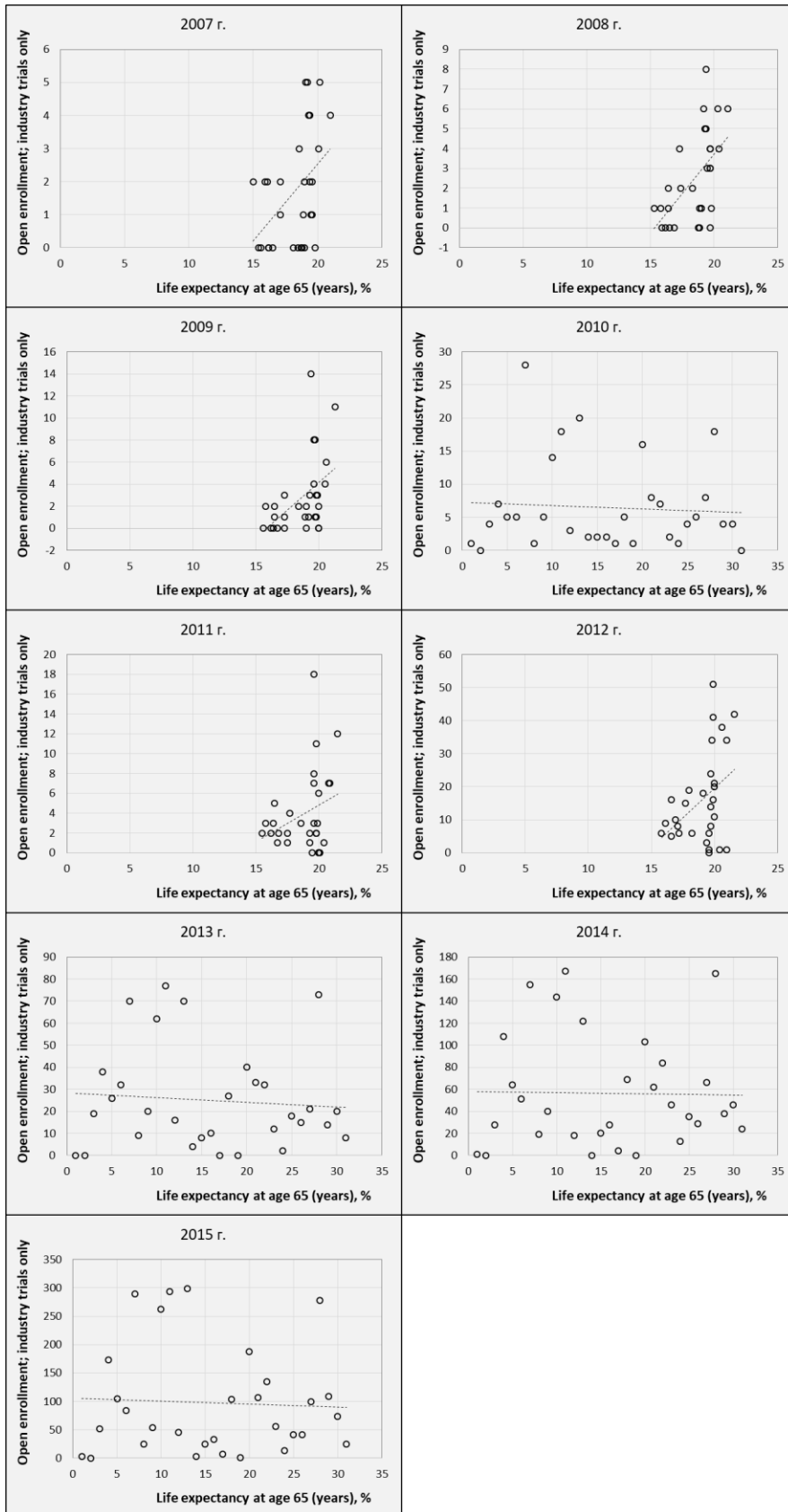












## Приложение 2. Анкетна карта към собствено проучване т. 3.5.

Тема на дисертационния труд: *Регулаторна рамка и възможности за провеждане на клинични проучвания в България на фона на държавите от Европейското икономическо пространство*  
Име на докторанта: *Лилия Валериева Богданова*  
Тема на разработката: *Промяна в локалната регулаторна рамка/Наредба 28, ЗЛПХМ/ по отношение на клиничните проучвания*

### ПАСПОРТНА ЧАСТ

Пол:

Мъж Жена

Възраст:

25-35

35-45

55-65

Над 65

Трудов стаж по специалността

Моля посочете.....

Работи в болнична аптека на

*Столична болница*

*Държавна болница*

*Общинска болница*

*Частна болница*

Допълнителни образования и специализации

*Ако ДА – какви?*

1. Участвате ли към момента в клинични изпитвания?

*Ако ДА - в колко*

2. Имате ли опит в миналото с клинични изпитвания?

*ДА НЕ БЕЗ ОТГОВОР*

3. Имате ли сертификат за преминато обучение по Добра Клинична Практика?

*ДА НЕ БЕЗ ОТГОВОР*

4. Само Вие ли участвате или и други Ваши колеги от болничната аптека са включени?

*ДА(САМО АЗ СЪМ) ИМА И ДРУГИ КОЛЕГИ БЕЗ ОТГОВОР*

5. Имате ли създадени необходимите условия по Наредба 28 за участие в клинични изпитвания?

*ДА НЕ БЕЗ ОТГОВОР*

6. Ръководство на лечебното заведение, в което работите подкрепя ли Ви? Имате ли допълнително помещение и специализирано оборудване?

*Тема на дисертационния труд: Регулаторна рамка и възможности за провеждане на клинични проучвания в България на фона на държавите от Европейското икономическо пространство*

*Име на докторанта: Лилия Валериева Богданова*

*Тема на разработката: Промяна в локалната регулаторна рамка /Наредба 28, ЗЛПХМ/ по отношение на клиничните проучвания*

---

**ДА НЕ БЕЗ ОТГОВОР**

**7. Как бихте оценили вашата лична степен на готовност за участие в клинични изпитвания по скалата от 1 до 10 / 1 не съм готов, 10 – напълно готов съм/**

**8. Как бихте оценили степента на готовност на болницата за участие в клинични изпитвания по скалата от 1 до 10 / 1 не съм готов, 10 – напълно готов съм/**

**9. Имате ли вътрешен документ, определящ лекарствената политика на болничното заведение?**

**ДА НЕ БЕЗ ОТГОВОР**

**10. Ако ДА – има ли част в същия документ за работата по кленечни проучвания вкл. Добра Клинична Практика?**

**11. Как оценявате ролята си в управлението на лекарствената политика и клиничните проучвания в болничното заведение? по скалата от 1 до 10 / 1 не съм готов, 10 – напълно готов съм/**