

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

ДИМИТЪР АЛЕКСАНДРОВ ДИМИТРОВ



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

**АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАЛТЕНА И НАУЧНА
СТЕПЕН „ДОКТОР“**

Област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.4 „Обществено здраве“

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

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Доц. д-р Нигяр Джафер дм

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Проф. д-р Ралица Златанова Златанова- Великова дм

Проф д-р Кънчо Трифонов Чамов дм

гр. София/2024г.

Дисертационният труд съдържа **148** страници, с **5** таблици, **30** фигури и Библиографската справка включва 119 заглавия, от които **17** на кирилица и **102** на латиница.

Научно жури:

- **Проф. д-р Ралица Златанова Златанова, дм** - Великова дм -вътрешен член за МУ- София, Ръководител катедра „Здравна политика и мениджмънт“ на ФОЗ „Проф д-р Цекомир Водиничаров. Дмн“ при МУ-София
- **Проф. Добринна Александрова Сиджимова, дм** - вътрешен член за МУ-София, Катедра „Здравна политика и мениджмънт“ на ФОЗ „Проф д-р Цекомир Водиничаров, дмн“ при МУ-София
- **Проф. д-р Елена Младенова Шипковенска, дм** - външен член за МУ-София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на ФОЗ „Проф д-р Цекомир Водиничаров, дмн“ при МУ-София
- **Проф. д-р Кънчо Трифонов Чамов, дм** - външен член за МУ-София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на ФОЗ „Проф д-р Цекомир Водиничаров, дмн“ при МУ-София
- **Проф. д-р Владимир Христов Гончев, дм**- външен член за МУ – София Университет „Професор д-р Асен Златаров – Бургас.

Резервни членове:

Доц. д-р Галина Иванова Павлова, дм - вътрешен член за МУ-София, Катедра „ Здравна политика и мениджмънт“ на ФОЗ „Проф д-р Цекомир Водиничаров, дмн“ при МУ-София

- **Проф. д-р Сашка Руменова Попова, дм** - външен резервен член за МУ-София, преподавател повече от пет години от академичния състав на

ФОЗ „Проф д-р Цекомир Водиничаров., дмн“ при МУ-София които става редовен при отсъствие на вътрешен титуляр при настоящата заповед

Публичната защита ще се състои на 15 Април 2024г. 11ч., зала 7. Материалите по защитата са на разположение в секретариата на Деканата на ФОЗ, МУ София, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” ЕАД, ул.„Бяло море” № 8, гр. София и на интернет страницата на МУ София.

1	ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ ЕЗИК	5
2	СПИСЪК - ФИГУРИ	7
	Списък - Таблици	8
3	Въведение	9
4	Актуалност на проблема за прозрачност на данните при клиничните изпитвания, изводи от литературния обзор като основа за работна хипотеза	11
5	Цели, задачи и методология	12
5.1	Цел	12
5.2	Задачи на дисертационния труд	12
5.3	Методология - използваните методи са:	12
5.4	За целите на проучването са заложили следните данни, материали и извадки:	13
6	РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	15
6.1	Регулаторна и рамка и въздействие на Директива 2001/20/ЕО в ЕС	15
6.2	Регистрирани клинични изпитвания в световен план 2000-2023г.	15
6.3	Анализ на имплементиране на системата CTIS в държавите-членки на Европейския съюз	17
6.4	Исторически преглед за разрешаване на клинични проучвания в Р. България	19
6.5	Регулаторна среда на клиничните изпитвания в България за периода 1995-2022г.	20
6.5.1	Регулаторна рамка на КИ в Р. България - национални нормативни документи.	21
6.5.2	Проследяване на безопасността в клиничните изпитвания в Р. България	21
6.6	Предимства и предизвикателства при извършването на клинични изпитвания в Р. България	21
6.7	Анализиране на данни за приключили клинични изпитвания в Р. България, Румъния, Полша, Унгария и Словакия от публичните регистри за КИ в ЕС и в САЩ	24
7	Анализ на резултатите от проведеното проучване в страни на ЕС	28
7.1	Сравнение данни от клинични проучвания в избрани ЕС страни от източна Европа	28
8	Анализ на клиничните проучвания за 10 годишен период в ЕС	30
8.1	Регулаторен анализ на клинични изпитвания, проведени в СИЕ-ЕС (сравнение между България, Румъния, Полша, Унгария и Словакия)	30

8.2	Анализ на фазите на завършени и текущи клинични изпитвания в петте страни на ЕС-ИЕС	31
8.3	Анализ на завършени и текущи клинични изпитвания с показания за редки заболявания и педиатрични пациенти в петте СИЕ-ЕС	34
8.4	Завършени и текущи клинични изпитвания във всички държави-членки на ЕС от 01.01. 2012г. до 30.09. 2022г. като база за петте изследвани СИЕ-ЕС	37
8.5	Прозрачност на данни при клиничните проучвания в ЕС	40
8.6	Предимства и предизвикателства при провеждането на клинични изпитвания в ЕС-ЕИО	42
9	Анализ за COVID-19 за клинични изпитвания в страни от ЕС	45
9.1	Обща информация за COVID-19	46
9.1.1	Ролята на ЕМА за безопасността на ваксините срещу COVID-19	46
9.1.2	Анализ на клинични изпитвания по време на COVID 19	48
10	Изводи	54
11	Препоръки	57
12	Приноси	58
12.1	Научно теоретични приноси	58
12.2	Приноси с приложен характер	59
13	Списък с публикации	60

1 ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

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

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

2 СПИСЪК - ФИГУРИ

Фигура 1 Брой регистрирани КИ с публикувани резултати 2008-2021г.	16
Фигура 2 Клинични проучвания в Р. България 1995-2022г.	20
Фигура 3 Данни от Американския регистър за КИ от 01.01.2012-01.01.2022г.	25
Фигура 4 Данни от Европейския Регистър за КИ от 01.01.2012-01.01.2022г.	27
Фигура 5 Общ брой приключили и текущи клинични изпитвания от 01.01.2012г. до 30.09.2022г. (Фази I - III) (5).....	31
Фигура 6 Брой приключили КИ и КИ, които продължават да се провеждат в СИЕ -ЕС (01.01.2012 - 30.09.2022г). (Фази I - III)	32
Фигура 7 Брой КИ завършени и текущи КИ на 100 000 жители за периода 01.01 2012 - 30.09.2022г. (Фази I - III).....	33
Фигура 8 Разпределение КИ по Фази за периода 01.01 2012 - 30.09.2022г. (Фази I - III).....	34
Фигура 9 Разпределение на завършени и текущи КИ (Фази I - III) за показания за редки заболявания и КИ при деца в страни на ИЕ - ЕС от 01.01 2012 - 30.09.2022г.	35
Фигура 10 Честота на 100 000 души на завършени и текущи КИ (Фази I - III) в страни на ИЕ-ЕС от 01.01.2023 - 30.09.2022г.	37
Фигура 11. Завършени и текущи КИ (Фази I - III) на 100 000 жители във всички държави-членки на ЕС.	39
Фигура 12 Приключили КИ в ЕС с публикувани резултати (Фази I - III) държави-членки на ЕС. (01.01.2004 - 21.9.2023г.).....	41
Фигура 13 Приключили клинични изпитвания в ЕС с публикувани резултати в процентно изражение (Фази I - III) държави-членки на ЕС. (01.01.2004 - 30.9.2023г.)	42
Фигура 14 Общ брой приключили КИ и КИ, които продължават да се провеждат 01.12.2019 - 30.09.2023г. в ЕС.	49
Фигура 15 Брой приключили КИ при COVID 19 и КИ с публикувани резултати (Фази I-III) от 01.12.2019 - 30.09.2023г.....	50
Фигура 16 Брой приключили КИ при COVID 19 с публикувани резултати изразено в процентно отношение (Фази I - III).....	51

Списък - Таблици

Таблица 1 Данни от Америкарския регистър за КИ от 01.01.2012-01.01.2023г.	24
Таблица 2 Данни от Европейския регистър за КИ от 01.01.2012-01.01.2023г.....	26
Таблица 3 Общ брой подадените планове за оценка на риска при КИ (Risk management plans, RMPs) (2015 - 2018г.)	29
Таблица 4 Честота на 100 000 души на завършени и текущи UR (Фази I - III) в страни на ЕС-ЕИО от 01.01 2012 - 30.09.2022г.	36

3 Въведение

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

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

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

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

Регламентът (ЕС) 536/2014 на Европейския съюз, който влезе в сила през 2014 г., наложи на спонсорите да публикуват резултатите от определени клинични изпитания в срок от 12 месеца и те вече ще са част от системата CTIS от 01.02.2023г.

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

Осигуряването на обобщените резултати от по-стари клинични проучвания е също толкова важно, но ще изисква различен подход. Много от лекарствата, които се използват днес, са разработени през 90-те години на миналия век или по-рано, така че резултатите от по-стари клинични изпитвания са много подходящи за настоящата медицинска практика.

Публикуване на резултатите в ЕС след приключване на изпитването

Цялата информация, свързана с тълкуването на клинични резултатите от проучването, трябва да бъде проактивно разкрита и предоставена на научната общност.

Публикуването на доклади от клиничните изпитвания съдържа информацията, която е необходима на изследователите, за да разберат напълно поведението и резултатите.

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

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

Данните от анализа сочат, че Р. България е сред първите 15 държави в ЕС за КИ и сред водещите 7 страни в ЕС през последните три години за COVID 19 КИ, посочено в дисертационния труд.

Съгласно общия брой КИ, по-голямата част от тях са съсредоточени в Унгария, Полша, Чехия и България, което нарежда тези страни сред водещите в страните от Източна Европа в ЕС, а 26.3% от всички КИ за последните 10 години са СИЕ.

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

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

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

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

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

Предвид, че разработката попадна и в период на COVID 19 фокуса се насочи публичност на тези данни, предвид значимостта на проблема, на който бяхме свидетели (2020 - 2023г.).

В научната литература се откриват ограничен брой научни данни, които да анализират регулаторната среда от СИЕ-ЕС преди и след влизането на Регламент (ЕС) 536/2014.

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

5 ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ

5.1 Цел

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

5.2 Задачи на дисертационния труд

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

5.3 Методология - използваните методи са:

- **Исторически метод**

При преглед на литературата и историческа хронологичност на

регулаторната рамка за клинични изпитвания, свързаност и надграждане, с оглед изготвяне преглед и анализ на регулаторните изисквания на територията на ЕС и в Р. България, за стартиране, приключване и отчетност на данните при клиничните изпитвания.

- **Документален метод**

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

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

Проучване на документи, директиви, регламенти, ръководства и статии, публични отчети, свързани с историята, развитието и имплементиране на

промените в регулаторната рамка на КИ, както и информация за лекарствената безопасност в изследваните страни от ЕС

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

- **Емпиричен метод**

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

- **Сравнителен анализ**

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

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

- **Таблично-графичен метод**

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

- **Метод за систематизиране на информацията**

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

5.4 За целите на проучването са заложили следните данни, материали и извадки:

1. Извадка от регистри относно клинични изпитвания от:

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

- **Европейския регистър за клинични изпитвания** за приключили и в ход клинични проучвания в Р. България, Румъния, Унгария, Словакия и Полша от 01.01.2011г. до 01.01.2023г.

- **Европейския регистър за клинични изпитвания** за приключили и в ход клинични изпитвания за всички страни в ЕС от
 - 01.01.2012г. до 30.09.2022г.
 - 2004г. до 30.09.2023г. приключили относно отчетност на данните.

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

6 РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

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

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

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

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

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

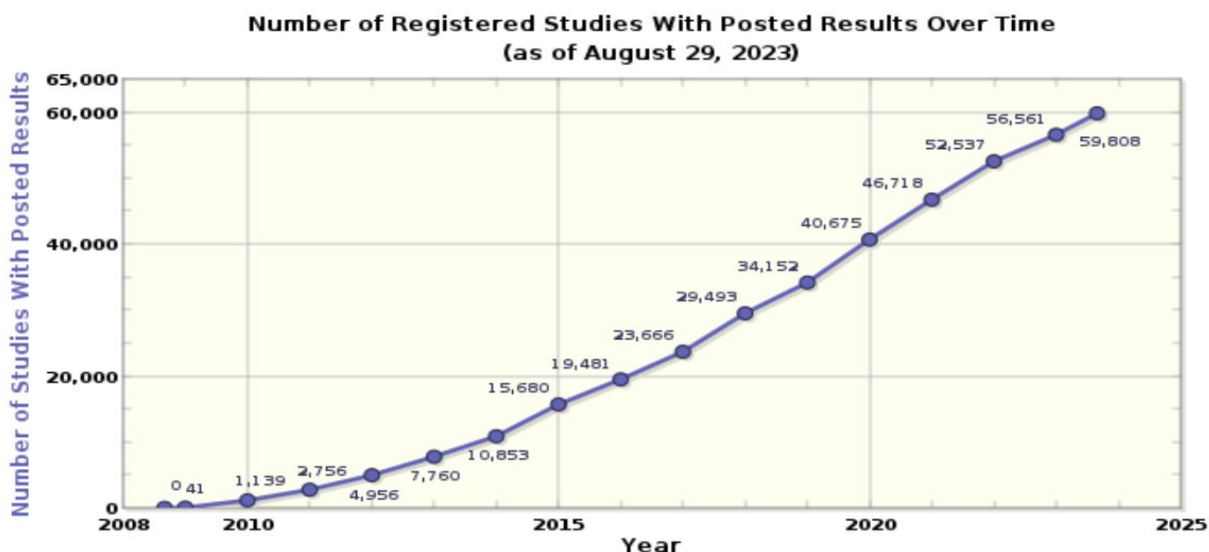
Процесът на медицинско изследване и развитие е сложен, отнема време и струва сериозен ресурс. Всяка година фармацевтични компании, университети и други изследователски групи провеждат около 20 000 клинични проучвания с участието на над два милиона пациенти по целия свят, при прогнозни разходи над 60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

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

Американският регистър

До 2021г. общо 393436 изпитвания са регистрирани в Американския регистър за клинични изпитвания. През до 29 август 2023г. тези изпитвания са достигат 464 218.

Независимо от големия брой проучвания, които са регистрирани от 2000 г. насам, само едва около 1/7 (13%) от данните на тези проучвания са публично налични.



Source: <https://ClinicalTrials.gov>

Фигура 1 Брой регистрирани КИ с публикувани резултати 2008-2021г.

Фигура 1 показва, че и през 2023г. този резултат се задържа като от общо 437527 едва (14%) 59808 са с публикувани резултати, което е потвърждение, че очевидно е нямало императивна нормативна база, която да задължава спонсора да публикува своите данни от клиничните изпитвания.

Текущите санкции включват максимум \$ 10,000 за първите 30 дни на закъснение и до максимум \$ 10,000 на ден за всяко по-нататъшно забавяне. През април 2021г. FDA издава първото си известие за несъответствие на Acceleron Pharma затова, че не са представила резултати от клинично проучване в ClinicalTrials.gov. Според анализ от 2020г., по-малко от

половината от всички клинични изпитвания публикуват резултати в рамките на една година от завършването на дадено проучване. Правителствените и академичните спонсори имат най-ниски проценти на съответствие, като само 33,8% от проучванията са напълно съобразени в рамките на 12 месеца след приключването да бъдат публикувани.

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

В ЕС, към 30.09.2023г. от общо 45688 клинични проучвания, които са приключили 18492 (40%) са с публичност на информацията, независимо, че това е законово изискване в ЕС от 2014г., което е значително по-добър резултат от американския регистър и очевидно се дължи на изискванията в Регламент (ЕС) 536/2014.

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

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

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

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

Провеждането на клиничното изпитване е дълъг и сложен процес, изискващ разрешение от регулатора и етичната комисия, провеждане и събиране изключителен набор от данни, събрани за дълъг период от време. Данните, които се събират и обработват статистически, представляват една от най-важните части на самото клинично проучване. Поради тази причина се обръща специално внимание на сигурността при съхраняване на резултатите и документацията по изпитването. Съгласно Регламент № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО, спонсорът и изследователят архивират съдържанието на основното досие на клиничното изпитване за срок от най-малко 25 години след края на клиничното изпитване.

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

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

От 31 януари 2023г. всички първоначални заявления за клинични изпитвания в Европейския съюз (ЕС)/Европейското икономическо пространство (ЕИП) се подават чрез Информационната система за клинични изпитвания.

Използването на базата данни EudraCT вече е ограничено до: извършването на промени в Заявленията за клинични изпитвания в ЕСТ/ЕИП, за които първоначалното подаване е извършено преди 31 януари 2023г. Този гратисен период ще продължи до 21 януари 2025г., когато всички КИ в ЕС следва да бъдат трансферирани към CTIS.

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

6.4 Исторически преглед за разрешаване на клинични проучвания в Р. България

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

До 2018г. в Р. България съществуваше и т.нар. Централна етична комисия, която бе подчинена на Министерски съвет и издаваше становища по етични въпроси. На последното ниво беше Централната етична комисия по професионална етика, която мониториране работата на другите два органа и можеше да се сезира при проблеми, свързани с предишните две инстанции. Централна етична комисия можеше да се произнася по спорове, но тази комисия не съществува, тъй като Регламент (ЕС) 536/2014 не предвиждат такава структура в страните членки на ЕС.

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

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

Първият закон в България, регулиращ клиничните изпитвания, беше Законът за лекарствата и аптеките в хуманната медицина от 1995г. Приемането на СТД 2001/20/ЕС доведе до значителни ревизии на клиничните изпитвания през 2007г.

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

Въпреки пандемията от COVID-19, 200 нови клинични изпитвания бяха започнати в България през 2020 г. и 2021 г. Горните данни показват интерес за изследване на нови молекули и еволюцията на клиничните изпитвания в България от 1995 г., след въвеждането на първите законови изисквания. След присъединяването на България към ЕС през 2007 г. броят на клиничните изпитвания се увеличава значително, като през последното десетилетие средногодишният брой на изпитванията е 215 (Фигура 2)



Фигура 2 Клинични проучвания в Р. България 1995-2022г.

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

През 2022г. нови клинични изпитвания в Р. България са 230 и 956 заявления за одобрение на съществена промяна. За последните 10 години Р. България има средно по 215 нови проучвания, което показва, че страната ни е много надеждна за такива изследвания. (Фигура 2)

6.5.1 Регулаторна рамка на КИ в Р. България - национални нормативни документи.

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

6.5.2 Проследяване на безопасността в клиничните изпитвания в Р. България

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

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

След влизането в сила на Директива 2001/20/ЕО през 2007г., която подsigурява сигурността на пациентите в клиничното изпитване и след като всички регулаторни норми на европейско ниво са припознати и на

национално, България бързо набира популярност на пазара за КИ и става предпочитан партньор в големи мултицентрове проучвания. Вследствие на направените реформи в законодателството и облекчените режими и процедури, броя на клиничните изпитвания в страната расте постепенно. Европейският Регламент № 536/2014 относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, е Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина от 2018г.

Целта е хармонизиране на българското законодателство за клиничните изпитвания със съответната европейска регулация, както и подобряване на ситуацията по отношение на административните процедури за провеждане на клинични изпитвания. Хармонизирането на българското законодателство с Европейския регламент (ЕС) №536/2014, издаден от Европейския парламент на 16 април 2014г. за клиничните изпитвания на лекарствени продукти за употреба от хора, както и отмяната на Директива 2001/20/ЕО, е задължително според правото на Европейския съюз. Регламент (ЕС) №536/2014 влиза в сила от 28 май 2016г., което практически я прави част от българското законодателство, предвид това, че България е част от Европейския съюз. Измененията в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина изцяло промениха съществуващата структура на етичните комисии и процеса на одобрение за КИ.

Стабилна регулаторна среда за развитието на сектора на клиничните изпитвания е осигурена от членството на страната в ЕС и хармонизирането на националното законодателство с европейското право. Това е голямо предимство за страната за привличане на спонсори и това е видно от броя ностартирани КИ изпитвания след 2007г. (**Фигура 2**)

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

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

и повишен капацитет по отношение откриването и разработването на лекарствени средства.

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

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

Секторът на КИ е изключително динамичен, високотехнологичен и изискващ голям ресурс от постоянни средства, персонал и подобрения. Р. България участва активно в този пазар, то тя трябва да е готова на постоянни промени и регулаторни актуализация с една единствена цел, увеличаване броя на КИ и все по-доброто позициониране на страната в сектора и оттук достъп на пациентите до нови терапии.

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

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

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

Няколко са предимствата пред страната за провеждане на КИ:

- Централизирана структура на здравната система;
- Централизирана система на одобряване на КИ от страна на ИАЛ и една Етична Комисия
- Достатъчен брой на нови, наивни (naïve) пациенти, които участват за първи път в КИ;

- Лесен достъп до големи пациентски групи, чрез пациентски организации и др;
- Бързо набиране на пациенти, над 380 лечебни заведения в страната;
- Висока ефективност за провеждане на КИ;
- Квалифициран и обучен персонал в ДИО.
- Височко качество на събраните данни от страна на ДИО.

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

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

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

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

Според Американския регистър Р. България, страна, известна със своя развиващ се сектор на здравеопазването, участва активно в общо (n= 862) клинични изпитвания. Унгария, е допринесла значително с (n=1392) клинични изпитвания за поночения период от 01.01.2012 - 01.01.2023г. (**Таблица 1**)

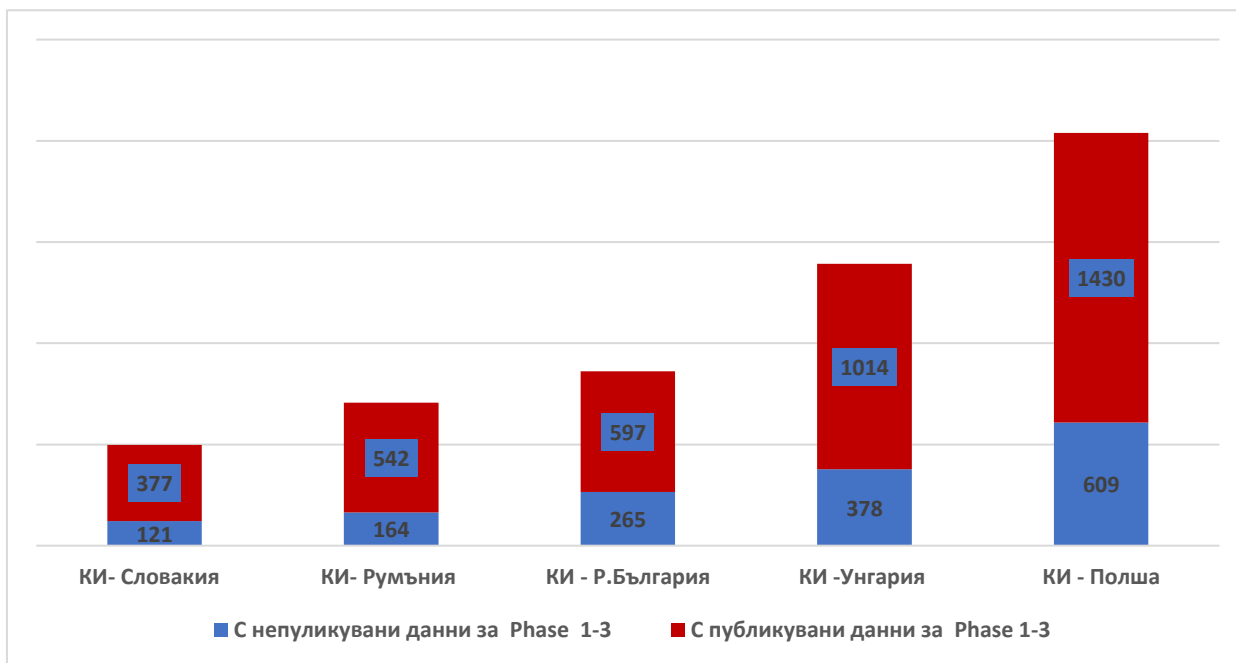
Индикатор	КИ в Румъния	КИ в Словакия	КИ Р.България	КИ Полша	КИ в Унгария
КИ с непубликувани данни за Phase I-III	164 (23%)	121 (24%)	265 (31%)	609 (30%)	378 (27%)
КИ с публикувани данни за Phase I-III	549 (77%)	377 (76%)	597 (69%)	1430 (70%)	1014 (73%)
Общо приключили КИ	713	498	862	2039	1392

Таблица 1 Данни от Америкарския регистър за КИ от 01.01.2012 - 01.01.2023г.

Междувременно според Американския регистър за клинични изпитвания Полша, със стабилна здравна инфраструктура, е с (n=2039) клинични изпитвания, проведени в рамките на нейните граници. В Румъния, са извършени (n=713) клинични изпитвания, а Словакия, характеризираща се в тази област е била домакин на (n=498) клинични изпитвания, като тази информация и за същия период. (Таблица 1)

Сравняването на съотношенията между клиничните изпитвания с резултати и тези без публикувани резултати дава ценна представа за изследователския характер в тези страни. Унгария се откроява със сравнително високо съотношение (73%) оповестени данни спрямо (27%) непубликувани още, което показва проактивен подход за гарантиране, че изпитанията дават значими резултати. Полша, въпреки че води по общия брой клинични изпитвания (n=2039%), има малко по-нисък коефициент в отчитането (70%), което предполага необходимост от по-голям фокус върху оповестяването на с окончателни резултати.

При отчетността на изпитванията в тези страни, България показва най-нисък резултат (69%), а в Румъния е (77%) и Словакия (76%), като различните изпитвания може да са стартирали по различно време и оттук и тяхната отчетност може да е по различно време и да не е приключил все още отчетния период. (Таблица 1) (Фигура 3)



Фигура 3 Данни от Американския регистър за КИ от 01.01.2012-01.01.2023г.

В базата данни на ЕМА за същия период от (01.01.2012 - 01.01.2023г) за Р. България са регистрирани (n=1381) завършени клинични изпитвания, от които 1084 (78%) са с публикувани резултати, а 297 (22%) са без резултат. За разлика от тях базата данни на FDA показва 862 завършени изпитвания, като 597 (69%) имат резултати и 265 (31%) без резултати. Това показва, че базата данни на ЕМА предлага по-прецизни резултати относно резултатите от клиничните изпитвания в изследваните 5 държави за посочения период. (Таблица 2)

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

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

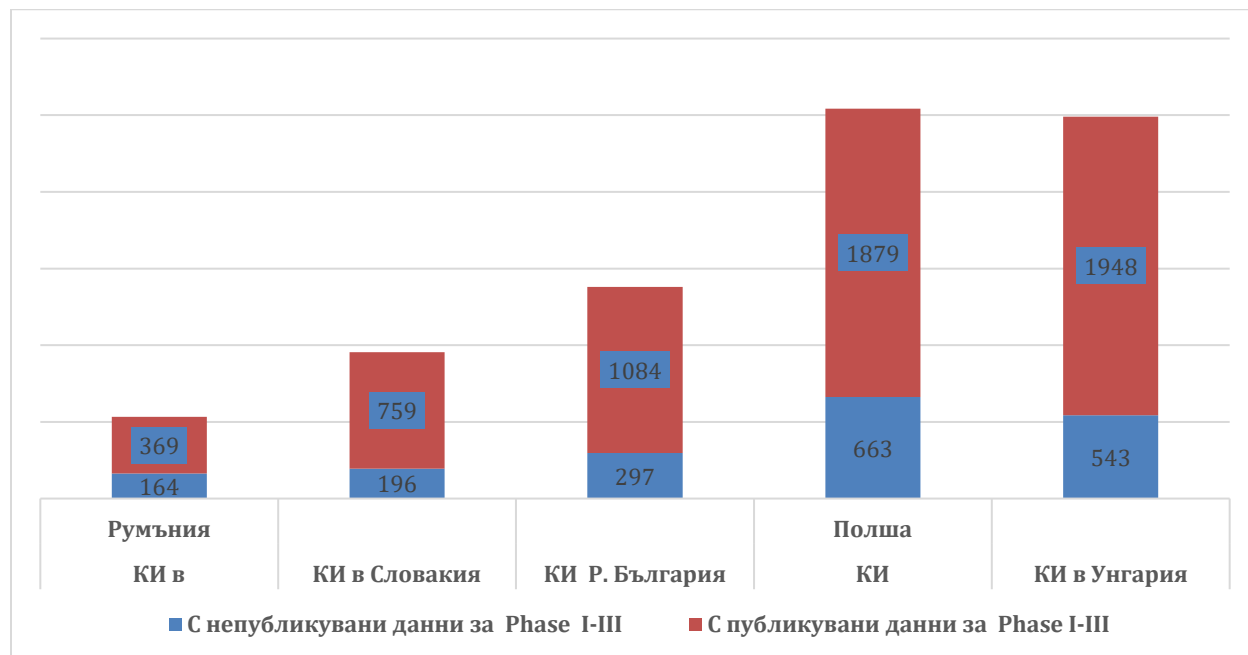
Базата данни на ЕС за КИ включва 2491 завършени клинични изпитвания за Унгария, като 1948 (78%) изпитвания са с публикувани резултати и 543 (22%) без резултати. От друга страна, в базата данни на FDA за Унгария са посочени 1392 завършени проучвания (46%) по-малък брой са вкарани в базата на FDA, като отчетени данни са близки до тези в ЕС (73%) с резултати и 378 (27%) без резултати. Базата данни на ЕМА отново представя по-изчерпателна картина на данните на клиничните изпитвания в Унгария за изследвания период.(Таблица 1; Таблица 2)

В Полша базата данни на Европейския регистър включва 2542 завършени клинични изпитвания, 1879 (74%) от които имат резултати и 663 (26%) без резултати. Базата данни на FDA, за сравнение, документира 2039 завършени изпитвания, като отново са документирани 20% по-малък брой приключили КИ , като 1430 (70%) имат резултати и 609 (30%) без резултати, като и тук отчетените данни са близки до тези на ЕС. Данните на Европейския регистър за КИ отразяват по-високо ниво на прозрачност по отношение на резултатите от клиничните изпитвания в Полша за посочения период.

За Румъния базата данни на ЕС показва (n=533) завършени клинични изпитвания, като (n=369) (69%) изпитвания са с публикувани резултати (n=164) (31%) без резултати. Базата данни на FDA -Американския регистър

съобщава за Румъния с 25% (n=180) повече изпитвания от ЕС завършени изпитвания, 549 (77%) с резултати и 164 (23%) без резултати.

В Словакия базата данни на ЕС за КИ изброява (n=955) завършени клинични изпитвания, n=759 (80%) от които са с публикувани резултати и 196 (20%) без резултати. Базата данни на FDA включва значително по-малко изпитвания (35%) от ЕС за Словакия (n=498) завършени изпитвания, n=377 (76%) с резултати и 121 (24%) без резултати. (Фигура 4)



Фигура 4 Данни от Европейския Регистър за КИ от 01.01.2012-01.01.2023г.

Базата данни на ЕС отново предоставя по-подробен преглед на данните клиничните изпитвания в Словакия и в България, докато при Румъния, Американският регистър за клинични изпитвания е по-изчерпателен.

В обобщение, докато и двете бази данни предоставят ценна информация, базата данни на ЕМА се откроява със своята широка прозрачност, предлагайки по-изчерпателен и подробен поглед върху клиничните изпитвания, проведени в тези страни, особено България, Унгария и Полша. Уместно е за обективна информация да се ползват данните от двата регистъра.

Данните за клинични изпитвания в петте държави посочват различен брой за посочения период (01.01.2012-01.01.2023г) с Европейския регистър за лекарства, което потвърждава, че не всички се вкарват в регистъра на FDA. Двете бази са доста динамични и независимо може да се изследва един и същи

период данните варират, което потвърждава, че спонсорите непрекъснато вкарват данни.

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

7 Анализ на резултатите от проведеното проучване в страни на ЕС

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

PRAC отчита в подробни годишни отчети, като дейностите по фармакологична бдителност, предприети на национално ниво, които са докладвани от националните компетентни органи на всички държави-членки. За да направим количествен анализ за състоянието на тези дейности в България, Гърция и Румъния, Словакия и Полша, като данните са взети от годишния репорт на ЕМА за периода 2015 - 2018г. (**Таблица 3**).

И петте страни предприемат активности в сферата на ЛБ за отчетния период, които са насочени към: обучения на здравните специалисти и пациенти; програми за стимулиране на докладването на НЛР; разработване на методи и канали за отчитане, проследяване и представяне на НЛР, което може да се отчете по представените Риск мениджмънт планове до ЕМА. Вижда се системното им отчитане от докладите на ЕМА и може да се проследи, че за посочения период те са между общ брой подадени за 4 години 2015 - 2018г., от 491 Словакия, Румъния 1607, а най-много са в Полша 3534, но това може да се отнесе и към различния брой заявления за разрешения за употреба, които се подават в отделните страни. (**Таблица 3**)

Европа полага изключителни усилия и инвестиции в разработването на по-добри и сигурни системи за отчитане на нежелани лекарствени реакции по време на клиничните изпитвания. Фармакологичната бдителност по време на клинични изпитвания е изключително важен фактор както за пациента и

медицинския екип, така и за Спонсора и страната, в която се провежда проучването.

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

Таблица 3 Общ брой подадените планове за оценка на риска при КИ (Risk management plans, RMPs) (2015 - 2018г.)

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

Най-важното при едно клинично проучване е пациента и неговата безопасност. Строгата рамка на отчитане на НЛР и голямото внимание към фармакологичната бдителност през последните години дават резултат и повишават сигурността за пациентите по време на КИ. И петте страни имат

дълъг път пред тях относно подобряване на националните системи за ЛБ и НЛР и това се вижда от представените резултати на (Таблица 3).

8 Анализ на клиничните проучвания за 10 годишен период в ЕС

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

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

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

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

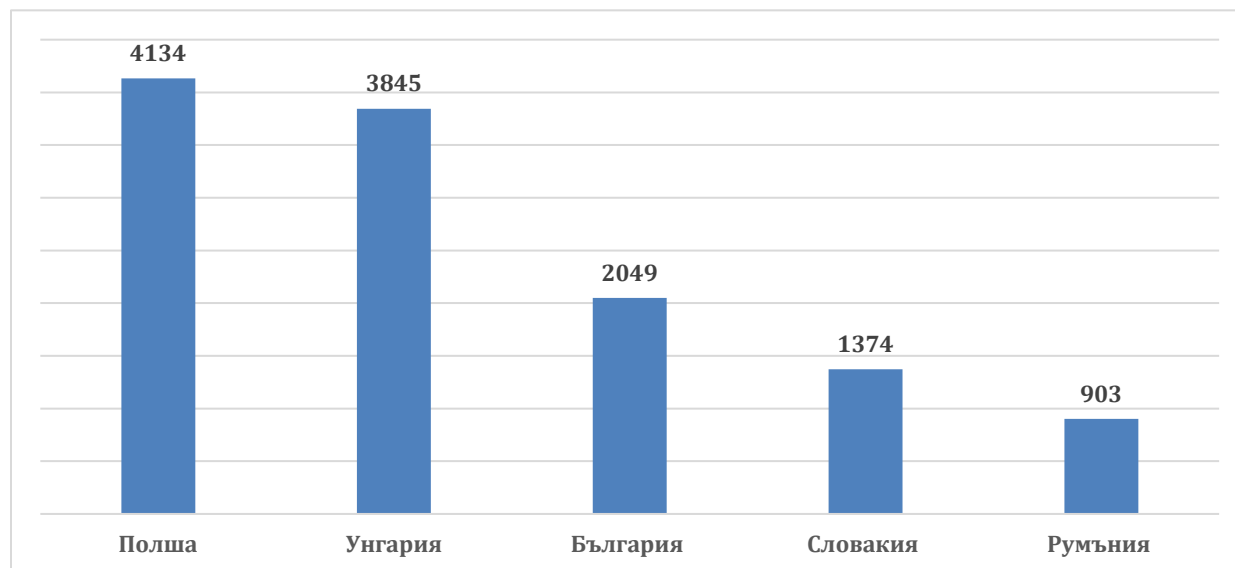
Регламентът за клиничните изпитвания ще стандартизира подаването, оценката, сроковете и надзора на клиничните изпитвания в целия ЕС. Спонсорите могат да се регистрират за клинично изпитване в до 30 държави от ЕС/ЕИП чрез едно заявление, което включва подаване до компетентни национални органи, комитети по етика и публична регистрация на клинично изпитване.

8.2 Анализ на фазите на завършени и текущи клинични изпитвания в петте страни на ЕС-ИЕС

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

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

Това показва, че броят на завършените и текущите изпитвания не съответства на населението на страната, което показва, а се взимат вземат предвид много други фактори. (Фигура 5)

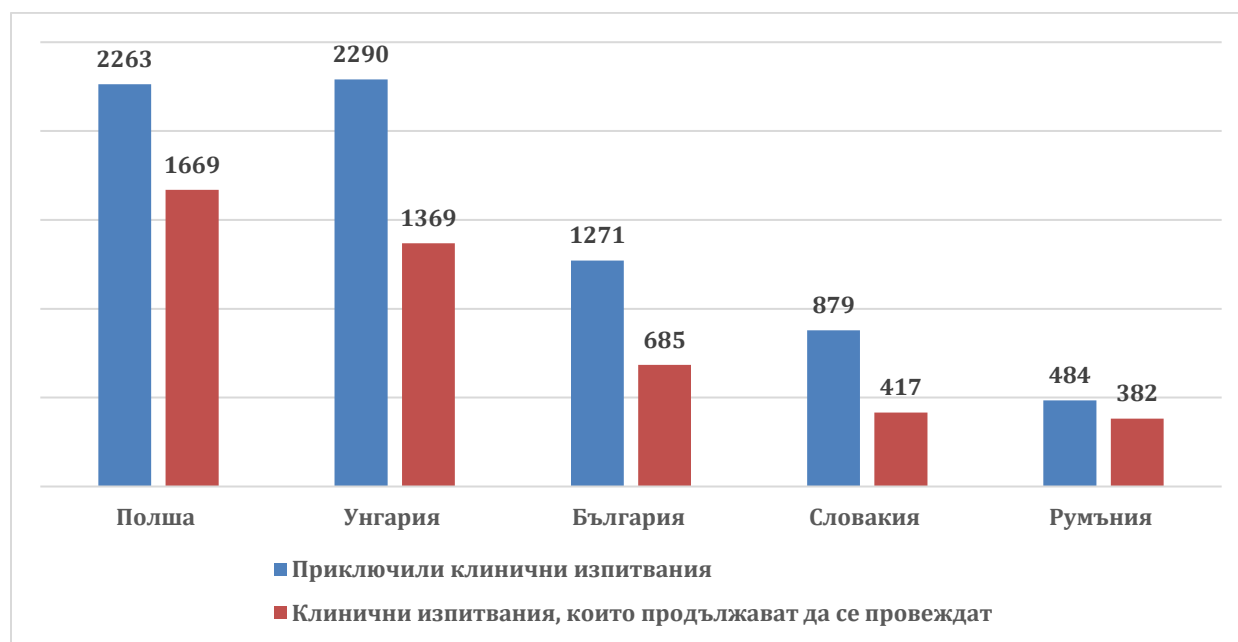


Фигура 5 Общ брой приключили и текущи клинични изпитвания от 01.01.2012г. до 30.09.2022г. (Фази I - III)

Анализиран се общия брой завършени, клинични изпитвания и първите три държави по отношение на разпространението са Полша, Унгария и България, като Унгария има най-голям брой завършени изпитвания ($n=2404$), а Полша има само 0,2% по-малко ($n=2399$). Резултатите за Румъния ($n=514$) и Словакия ($n=932$) са в полза на България, която има съответно 62% и 30%

повече завършени (n=1337) и текущи клинични изпитвания (n=712), въпреки по-голямото население в Румъния (19,3 млн. жители).

За да се анализира коя част от проучванията превалят според данните от Регистъра за клинични изпитвания в ЕС са разделени на клинични изпитвания, които са приключили и тези, които продължават да провеждат. Вижда се, че над 50% от проучванията вече са приключили, но и голяма част продължават да се провеждат. (Фигура 6)



Фигура 6 Брой приключили КИ и КИ, които продължават да се провеждат в СИЕ -ЕС (01.01.2012 - 30.09.2022г). (Фази I - III)

За да се предостави по-точна картина на разпространението на клиничните изпитвания в анализираниите страни, беше изчислен броят на завършените и текущите изпитвания на 100 000 жители (въз основа на данни на EUROSTAT) и резултатите бяха обобщени. Начело е Унгария (n=39), а България (n=29) е на второ място от тези пет страни, като изпреварва Словакия (n=25), Полша (n=11) и Румъния (n=5). Въз основа на тези параметри по-

голямата част от спонсорираните клинични изпитвания са концентрирани в Унгария и България, независимо, че Румъния и Полша са страни с по-голямо население. (Фигура 7)



Фигура 7 Брой КИ завършени и текущи КИ на 100 000 жители за периода 01.01 2012 - 30.09.2022г. (Фази I - III)

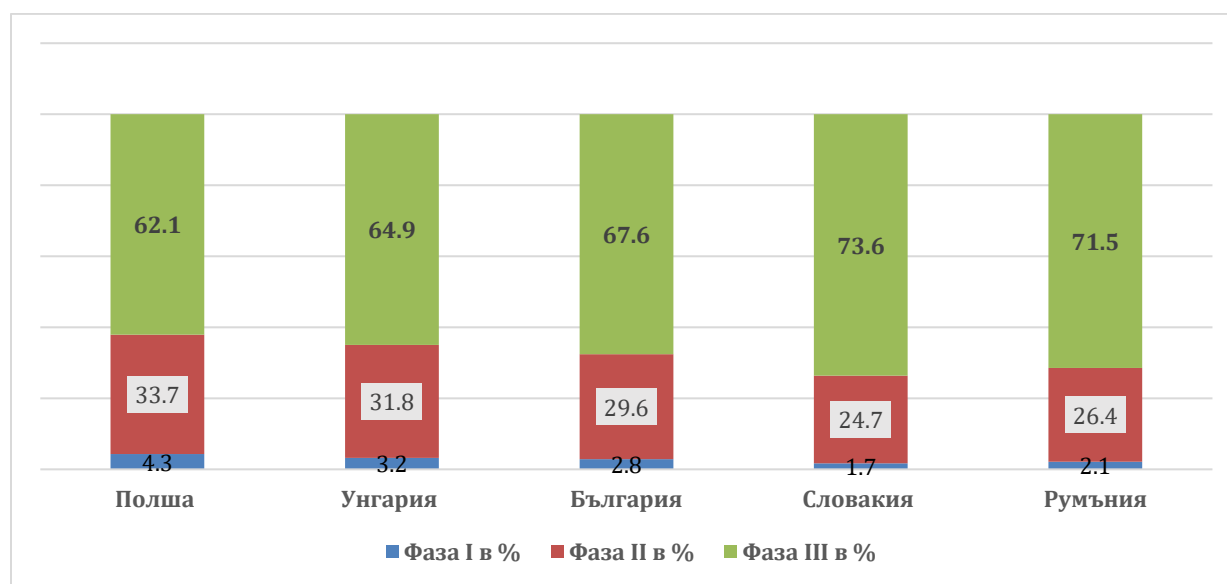
Следващият индикатор, който обхваща петте анализирани държави са Фази I, II и III на завършените и текущи клинични изпитвания в избраните пет ИЕС-ЕС с оглед на това да се анализира и кои фази са най-предпочитани от спонсорите в тези страни от ЕС на Източна Европа.

Разпределението на фазите е доминирано от изпитвания Фаза III във всичките пет ЕС-ЕИО, следвани от Фаза II и Фаза I и това разпределение е последователно във всичките пет страни. Делът на проучванията фаза III, разпределени от спонсорите на страните, варира от 62,1% (Полша) до 73,6% (Словакия), като България (67,6%) е на трето място сред петте ЕО-ЕИО.(Фигура 8) Тъй като тези клинични изпитвания се използват като доказателство в досиетата на разрешенията за лекарства, това показва, че фармацевтичната индустрия има голямо доверие в качеството на данните, които тези държави генерират, тъй като както бе ясно от литературния обзор, тази Фаза е насочена предимно в доказателства, по отношение на безопасност и ефикасност и тук се изисква най-голям брой пациенти, като очевидно

набирането на пациенти е най-голямото предизвикателство на спонсора. (Фигура 8)

Проучванията във фаза II варират от 24,7% (Словакия) до 33,3% (Полша), а разпространението на изпитванията във фаза I варира от 1,7% (Словакия) до 4,3% (Полша). (Фигура 8)

Малкият брой проучвания във фаза I може да се отдаде на факта, че тези проучвания включват малък брой пациенти и се извършват в няколко специализирани центъра и региона на Източна Европа на ЕС, за да се гарантира правилното наблюдение на проучването. Мултирегионалните, много-центрове проучвания от фаза I са доста редки, въпреки че стават все по-популярни през последните години с нарастващото използване на комплексни клинични изпитвания с множество рамена. Подобно на другите изследвани страни, картината на клиничните изпитвания в Р. България е разнообразна въз основа на налични данни за приблизително единадесет години. (Фигура 8)

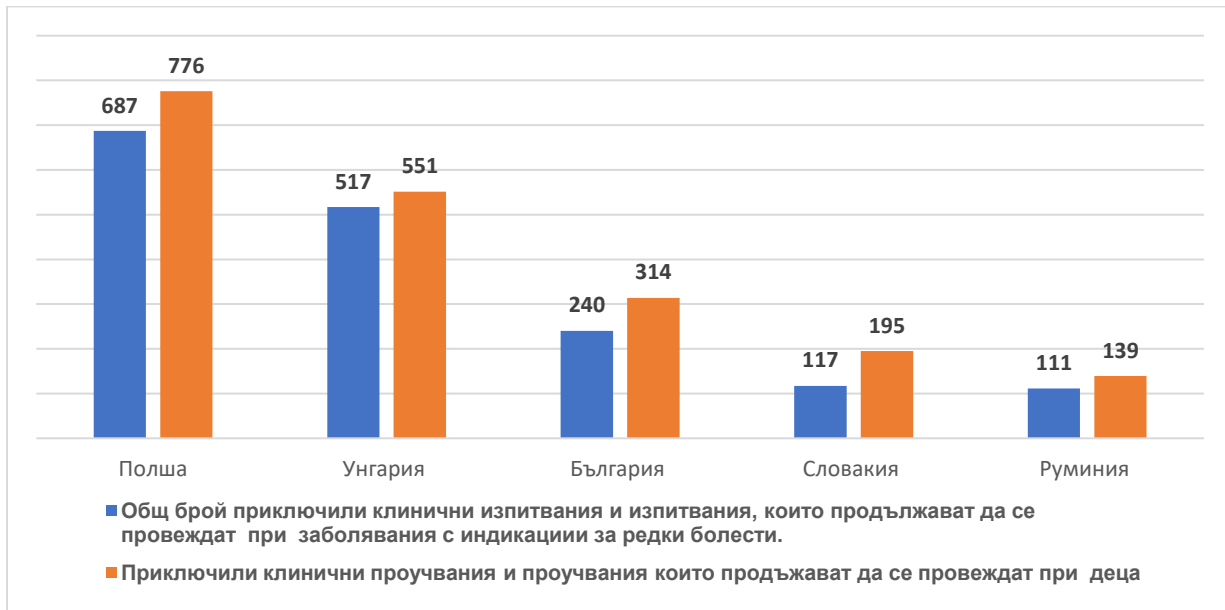


Фигура 8 Разпределение КИ по Фази за периода 01.01 2012 - 30.09.2022г. (Фази I - III)

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

Намирането на пациенти с редки заболявания се счита за едно от ключовите предизвикателства в индустрията на клиничните изпитвания по целия свят. Провеждането на изпитвания при педиатрични пациенти също представлява предизвикателство, тъй като децата се считат за уязвими субекти

за изследване, което трябва да продължи само ако изпитването не включва повече от минимален риск и има перспектива за пряка клинична полза за субекта. Ето защо тези видове изпитвания също бяха предмет на това проучване с цел да се определи наличният опит в тези страни, ако има такъв, в избраните ИЕС- ЕС. (Фигура 9)



Фигура 9 Разпределение на завършени и текущи КИ (Фази I - III) за показания за редки заболявания и КИ при деца в страни на ИЕ - ЕС от 01.01 2012 - 30.09.2022г.

Фигура 9 показва броя на завършените и текущите педиатрични проучвания и клинични изпитвания при индикации за редки заболявания през разглеждания 11-годишен период в петте изследвани ЕС-ЕИО. Има съществена разлика между броя на завършените и текущите клинични изпитвания в петте анализирани държави. Най-много педиатрични проучвания има в Полша (n=776) и Унгария (n=551), като 29% по-малко, отколкото в Полша. Р. България представлява по-малък брой от тях (n=314), докато останалите изследвани страни, Словакия (n=195) и Румъния (n=139), представляват съответно 38 % и 56% по-малко брой проведения педиатрични изпитвания. Очевидно, че Полша с най-голям брой население дава възможност

за повечето такива изпитвания, очевидно и заради по-голяма възможност относно по-широка палитра на различни заболявания в детската възраст.

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

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

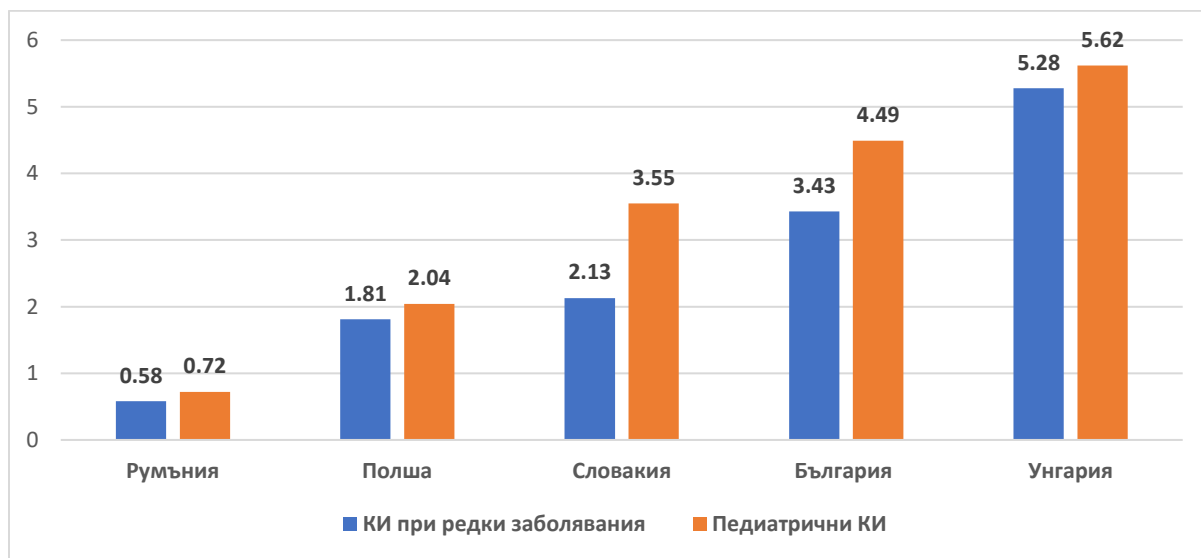
Анализът на общия брой клинични изпитвания с индикации за редки заболявания, проведени през същия 11-годишен период в петте държави, показва, че по общ брой извършени проучвания Р. България е на трето място (n=240), въпреки че има значително по-малко население отколкото Полша (n=687) и Унгария (n=517).

За почти 11-годишния изследван период индикациите за редки заболявания представляват 16,6% в Полша и 13,4% в Унгария от всички текущи и завършени клинични изпитвания. Останалите страни, Румъния 12,2% (n=111), България 11,7% (n=240) и Словакия 8,5% (n=117) също са имали подобни данни за редки заболявания. Очевидно и патологията е от значение в дадена страна, но и тук готовността на самите пациенти да се включват в изпитвания. Очевидно ограниченията в Р. България за нови терапии също може да се отбележи като водещ фактор в тази насока.

Когато данните са представени на 100 000 жители, Унгария (n=5,28) и България (n=3,43) показват най-добри резултати, следвани от Словакия (n=2,13), Полша (n=1,81) и Румъния (n=0,58). (Таблица 4) (Фигура 10)

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

Таблица 4 Честота на 100 000 души на завършени и текущи КИ (Фази I - III) в страни на ЕС-ЕИО от 01.01 2012 - 30.09. 2022г.



Фигура 10 Честота на 100 000 души на завършени и текущи КИ (Фази I - III) в страни на ИЕ-ЕС от 01.01.2023 - 30.09.2022г.

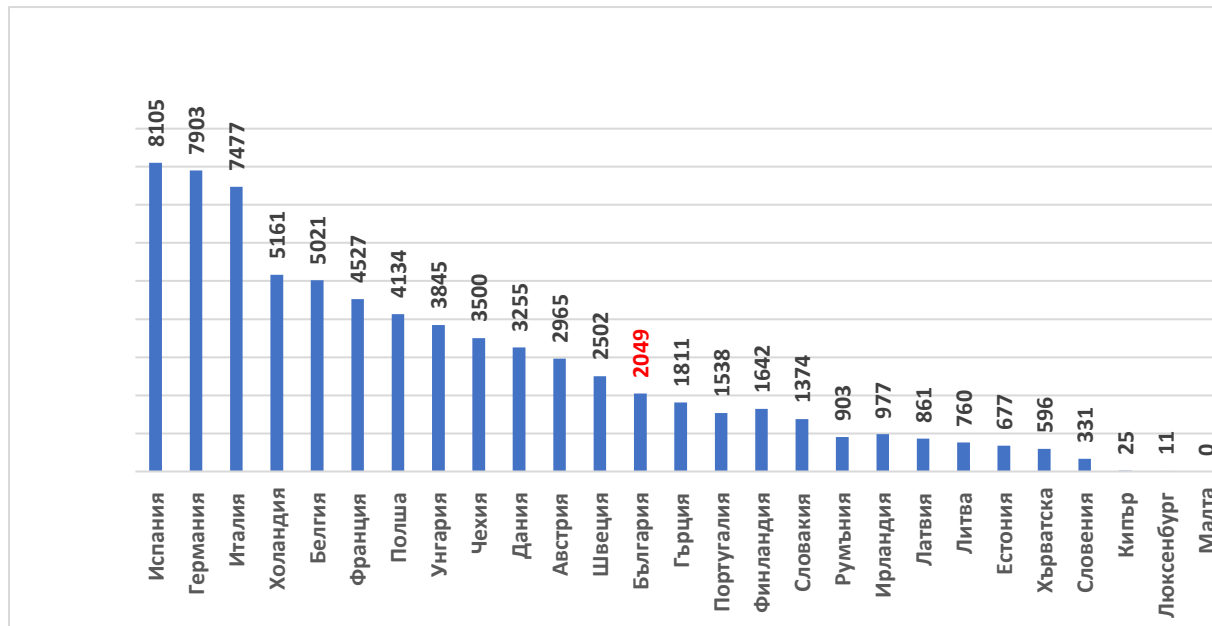
8.4 Завършени и текущи клинични изпитвания във всички държави-членки на ЕС от 01.01. 2012г. до 30.09. 2022г. като база за петте изследвани СИЕ-ЕС

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

За да анализираме клиничните изпитвания в петте изследвани държави от СИЕ-ЕС и да установим базова линия за тях, решихме да сравним избраните пет държави от СИЕ-ЕС останалите държави-членки на ЕС. Извлякохме данни за всички държави-членки на ЕС за завършени и текущи клинични изпитвания от 1 януари 2012г. до 30 септември 2022г. и ги предоставихме като общ брой изпитвания и брой изпитвания на 100 000 жители, използвайки данните на EUROSTAT за всяка държава.

В рамките на същия период от време 19 030 са клиничните изпитвания във всички страни от Източна Европа на ЕС (Полша, Чешка република,

България, Словакия, Румъния, Литва, Латвия, Естония, Хърватия), което представлява 26,3% от всички завършени и текущи клинични изпитвания в ЕС. Най-много клинични изпитвания са проведени в Полша (21%), Унгария (20%), Чехия (18%) и България (10%) сред десетте СИЕ-ЕС. (Фигура 11)



Фигура 11 Общ брой завършени и текущи КИ в ЕС от 01.01 2012г. до 30.09.2022г.

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

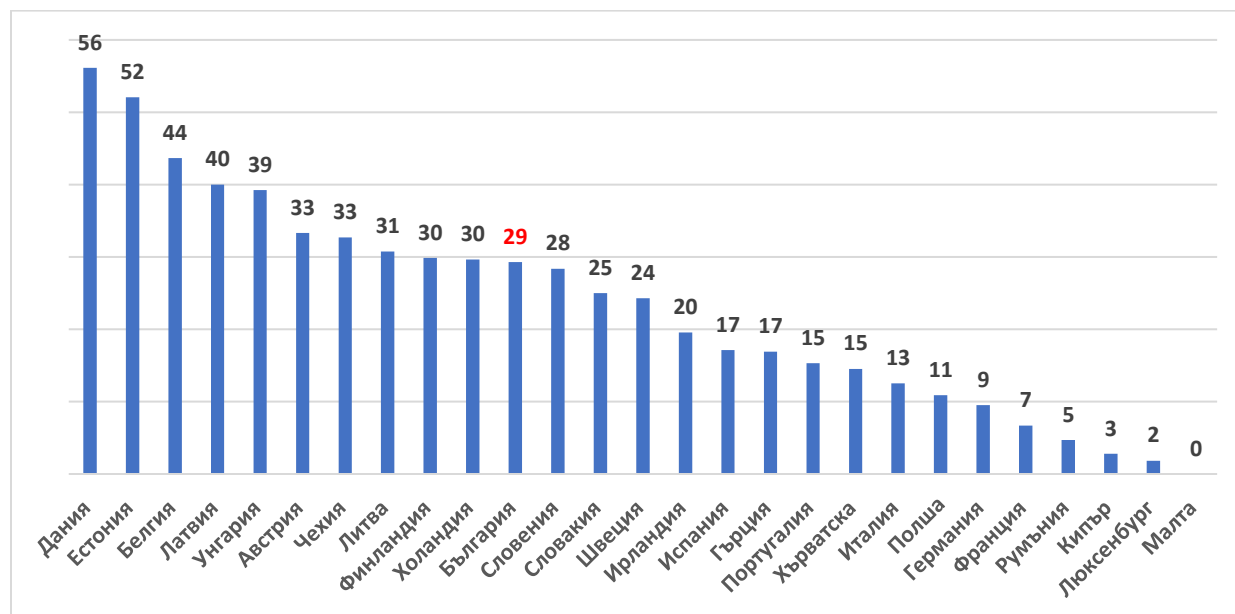
Според проучвания (2010г. и 2014г.) Централна и Източна Европа е увеличила своя пазарен дял на сайтове за клинични изпитвания, спонсорирани от биофармацевтични продукти, до 12,5-13,6%, с относително стабилен ръст на пазара от 12,2%, запазвайки позицията си на топ дестинация сред нововъзникващите пазари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

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

държави-членки на ЕС са проведени общо 72 215 текущи и завършени клинични изпитвания.

От 2007 до 2011 г. Dombernowsky et al. съобщават за значително намаление (-3,9%) в броя на заявленията за клинични изпитвания (СТА) в няколко западни държави от ЕС. Hartman наблюдава спад в няколко страни, като Холандия, Германия, Франция и Обединеното кралство (съответно 1,9%, 2,3%, 3,0% и 5,3% средногодишно). Тази тенденция може да се дължи на различни променливи, включително СТД на ЕС, местни и национални политически решения и потенциална глобална промяна в дейността на клиничните изпитвания.

От 2014 г. броят на СТА в старите държави-членки на ЕС се е увеличил значително с 10%, но това може да се обвърже с глобалното нарастване на клиничните изпитвания в света и търсенето на нови терапии за нови нерешени здравни проблеми. Независимо от нарастването на КИ в Източна Европа, някои автори отчитат тенденции за насищане и спад през второто десетилетие на 21 век, тъй като това очевидно се дължи на доста бюрокрачните подходи в ЕС след въвеждането на Директива 20/2001. Като се има предвид броят на завършените и текущите клинични изпитвания на 100 000 жители (въз основа на данни на EUROSTAT) във всяка държава-членка на ЕС дава интересни констатации. (Фигура 12)



Фигура 12. Завършени и текущи КИ (Фази I - III) на 100 000 жители във всички държави-членки на ЕС.

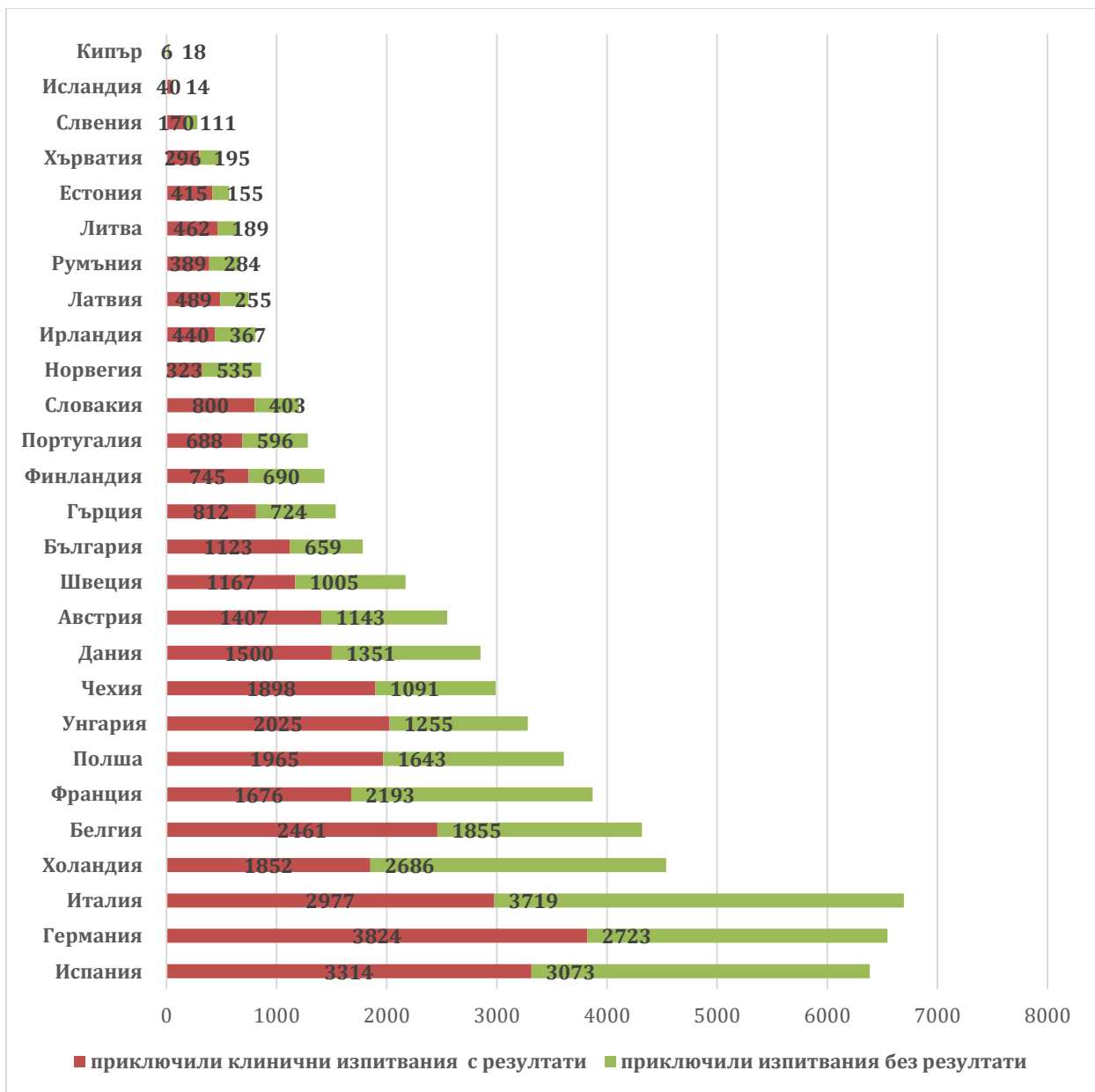
По-голямата част от СИЕ - ЕС, включително Унгария, Чехия, Литва и България, попадат между (n=29) и (n=33) изпитвания на 100 000 жители. Тези страни се нареждат сред първите единадесет в ЕС с най-голям брой клинични изпитвания, проведени през анализирания приблизително 11-годишен период България е на единадесето място с (n=29) изпитвания на 100 000 жители, пред нации с много по-голямо население като Испания (n=17), Германия (n=9), Франция (n=7) и Полша (n=11). Според получените резултати Дания е на първо място (n=56) за изпитвания на 100 000 жители, следвана от Белгия (n=44), Австрия (n=33), Финландия (n=30) и Холандия (n=30). **(Фигура 12)**

Независимо от увеличение на клиничните изпитвания в ЕС от Източна Европа, през последното десетилетие има положителна тенденция в пейзажа на клиничните изследвания в Западна Европа, където 74% (n=53185) от всички завършени и текущи клинични изпитвания в ЕС са били предприети в старите страни членки от ЕС през целия изследван период.

8.5 Прозрачност на данни при клиничните проучвания в ЕС

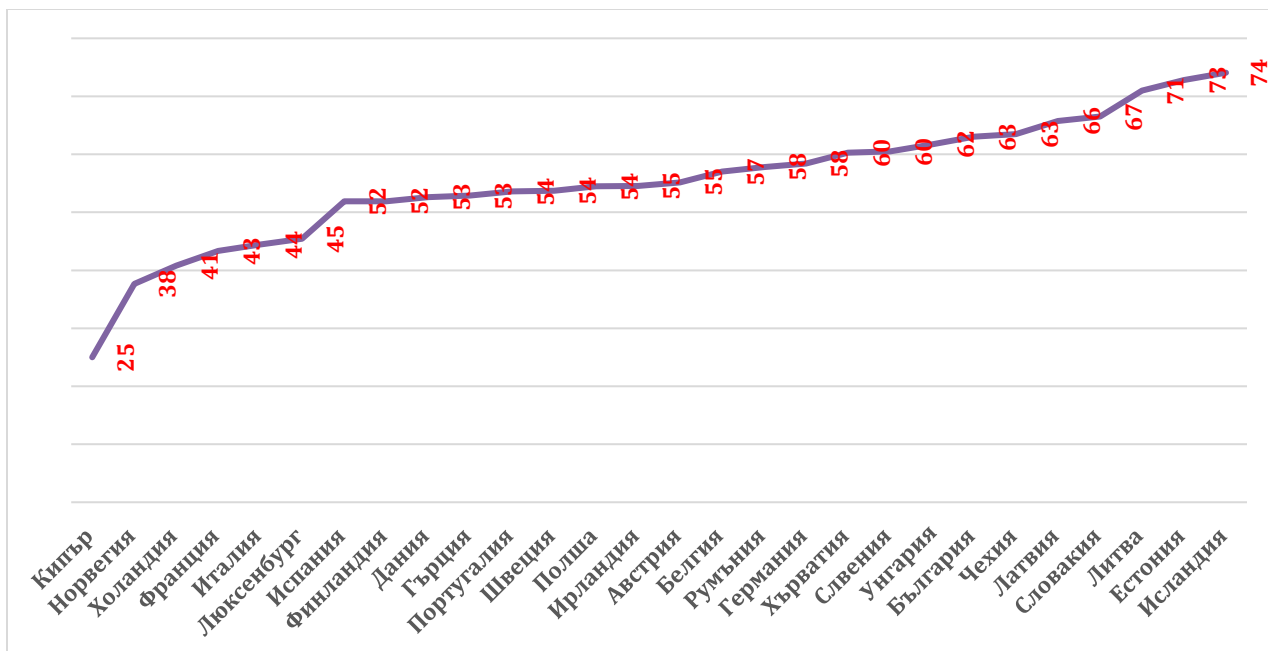
За да се провери каква е общата картина на данните, които се публикуват в ЕС Регистъра за клинични изпитвания се проследиха проучванията от 01.01.2004 -30.9.2023, като се извадиха приключилите изпитвания и бяха отчетени тези с публикувани резултати. **(Фигура 13;Фигура 14)**

Най-висок резултат показва Исландия 74%, като най-нисък е резултатът е в Кипър и Норвегия 25-36%. България е сред първите 10 страни със 63%, като страните от ЕС са с много по-добри резултати от старите страни членки. От резултатите е видно, че Испания и Франция, които водят в клиничните изпитвания, отчетността е под 50%. Това може да се обоснове, че в страните от Източна Европа, КИ са предимно на спонсори от фармацевтичния бранш, докато в старите страни членки има и много академични клинични проучвания и по редица данни там отчетността е била най-слаба и очевидно това рефлектира върху тези страни. Средната отчетност в ЕС е 53%. Редица репорти посочват, че основно университетските КИ са тези, които не обявяват резултати.



Фигура 13 Приключили КИ в ЕС с публикувани резултати (Фази I - III) държави-членки на ЕС. (01.01.2004 - 21.9.2023г.)

При тях беше проследено, какъв е процентът на отчетността и колко изпитвания са с и без публично, наличен резултат. (Фигура 13; Фигура 14)



Фигура 14 Приключили клинични изпитвания в ЕС с публикувани резултати в процентно изражение (Фази I - III) държави-членки на ЕС. (01.01.2004 - 30.9.2023г.)

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

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

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

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

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

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

Провеждането на клинични изпитвания в източноевропейските страни също предлага на водещите изследователи възможността да установят връзки със световната медицинска общност и да публикуват своите открития. Освен това насърчава обмена на научни знания относно стандартите за здравеопазване в ЕИО.

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

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

Всяка регулаторна лекарствена агенция в ЕС може да инспектира всички клинични изпитвания, които се провеждат в страната. За регулаторната агенция целта на проверката е да събере доказателства, да оцени качеството

на определена дейност и да определи дали тя отговаря или не на съществуващите регулаторни изисквания. Централна и Източна Европа (ЦИЕ) е един от регионите с най-нисък процент инспекции, изискващи официални или доброволни действия, а сайтовете в ЦИЕ са придружени от нормативно съответствие и стандарти за качество на данните, които не са по-ниски от тези в западните региони. Процентът на инспекциите, след които не са посочени последващи действия, е 36,9% за Западна Европа, 55,7% за ЦИЕ и 44,3% за обекти в Съединените щати.

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

Надеждност и предвидимост на регулаторните срокове, базирани на изискванията за клиничните изпитвания, посочват следните предимства за страните от Източна Европа в ЕС.

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

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

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

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

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

Квалифицирани изследователи с желание да участват в клинични изпитвания по различни причини, т.е. репутация, професионално израстване и финансови стимули. Тази част от проучването показва, че ползите от провеждането на клинични изпитвания в страните от ИЕ - ЕС и особено в Р. България са очевидни, с предимствата, представени и обсъдени на база на проучването.

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

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

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

9.1 Обща информация за COVID-19

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

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

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

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

Лекарствените регулаторни органи от целия свят съвместно разработиха това изявление, за да ускорят глобалното сътрудничество и улеснят разработването и оценката на терапии, диагностики и ваксини срещу COVID-19. ICMRA публикува документ, относно някои от практиките, прилагани от международните регулаторни органи по време на пандемията от COVID-19, за

да се даде възможност за дистанционен надзор на дейностите по Добра клинична практика (GCP) и Добра производствена практика (GMP). Целта на този документ е да осигури прозрачност на заинтересованите страни относно подходите, предприети до момента по време на пандемията.

Лекарствените регулаторни органи, също така насърчаваха изследователските екипи на изпитванията, да направят резултатите достъпни, както за участниците в клиничните изпитвания, така и за обществеността, за да може глобалната научноизследователска общност да се възползва от тази информация, за да се избегнат излишни разходи при неуспешни клинични проучвания и дублирането на аналогични изследователски проекти.

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

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

С изключение на най-необходимите пациентски и мониторинг визити, всички останали посещения се преобразуваха в телефонни или видео визити. Временно се наложи даже спиране на някои проучвания и включване на нови центрове и забавяне на набирането на нови пациенти. В краен случай, се налагаше изцяло затваряне на центрове, като се прехвърляха пациенти от един център в друг, за да са спазени изискванията за пациентска безопасност и непрекъснатост на терапията.

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) се съобрази с препоръките на ЕМА, като възприе още по-консервативен подход, препоръчвайки на спонсорите изобщо да не стартират нови клинични изпитвания, които са

одобрени, както и да преустанови набирането на нови пациенти от вече стартирали изпитвания.

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

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

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

Регулаторите и етичните комисии извършват преглед и оценка на тази информация, за да се уверят, че клиничното изпитване отговаря на необходимите стандарти за безопасност и етични изисквания. Всички тези елементи бяха застъпени и при COVID-19.

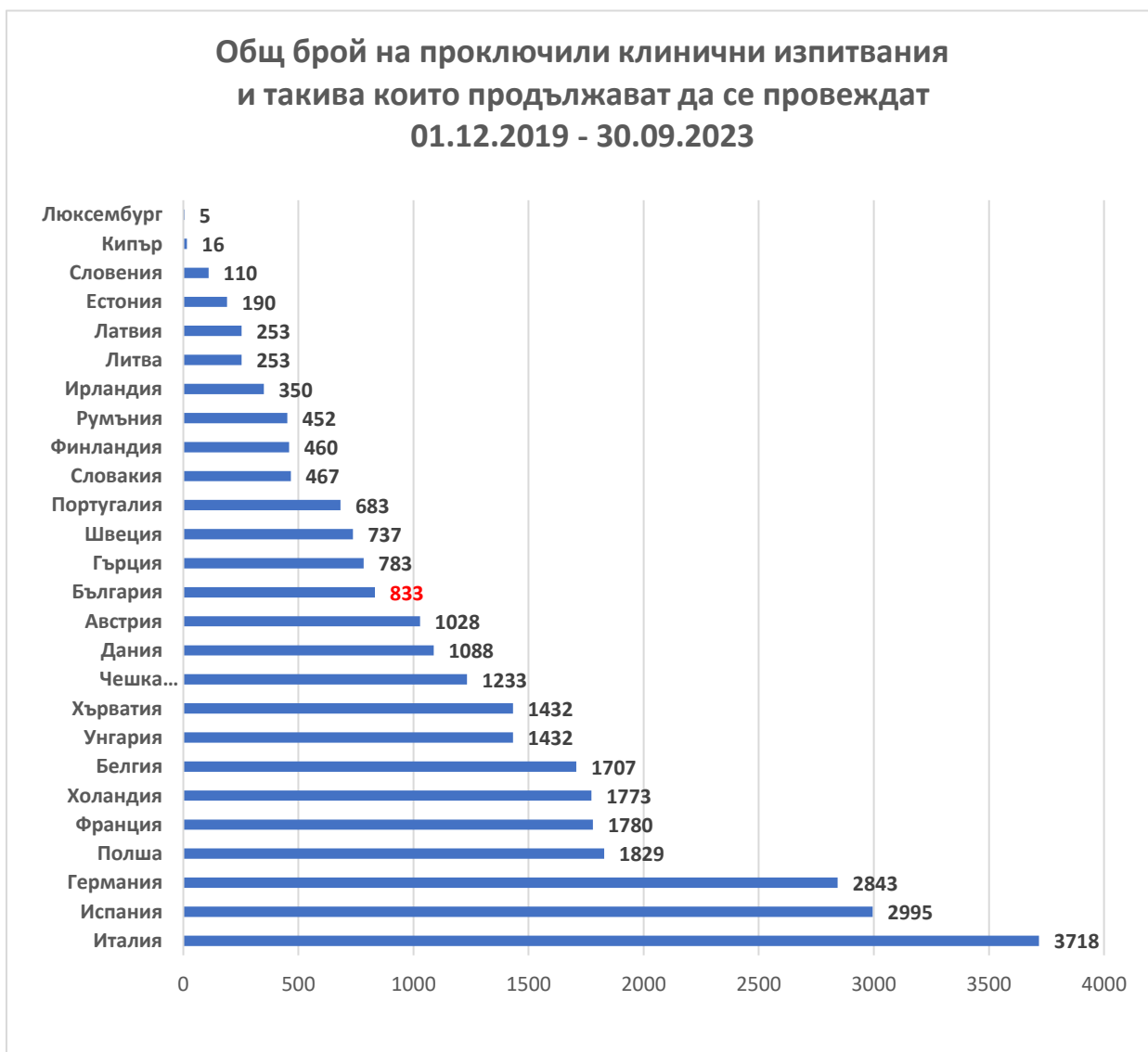
През целия процес на клиничните изпитвания, се извършва непрекъснат мониторинг и докладване на данните. Квалифицирани монитори следят изпълнението на протокола, наблюдават безопасността на участниците и проверяват документацията. Ако се открият нежелани събития или нарушения, те се докладват и изискват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

9.1.2 Анализ на клинични изпитвания по време на COVID 19

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

За тази цел, проследихме общия брой на клиничните изпитвания във всички страни на ЕС през периода 01.12.2019-30.09.2023, е (n= 28 450), като Р. България е на 13 място от всички страни от ЕС по общ брой проучвания за посочения период, което отново потвърждава добрата регулаторна среда, опитни екипи и очевидно успешно набиране на пациенти. Водещи държави,

като най-голям дял от всички КИ в ЕС за посочения период са Италия (n=3718), Испания (n=2995), Германия (n=3410). Полша (n=1829) дори е пред Франция (n=1773), като несъмнено може да се отчете и високия брой население, освен всички други дадености относно клиничните изпитвания, които са налични в тези страни, за успешно провеждане на подобни проекти и по-бързо набиране на пациенти.



Фигура 15 Общ брой приключили КИ и КИ, които продължават да се провеждат 01.12.2019 - 30.09.2023г. в ЕС.

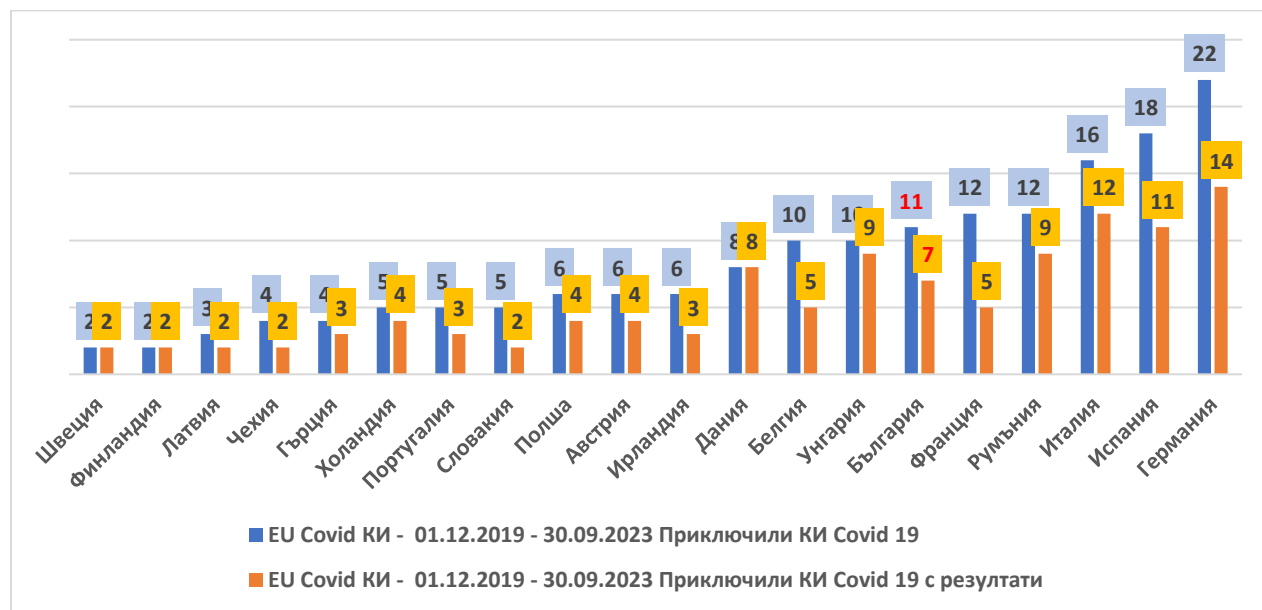
От общия брой клинични изпитвания които са приключили и тези, които все още продължават за периода 01.12.2019 - 30.09.2023 (Фази I-III) за COVID-19 е (n=260), като Водещи държави в областта на COVID-19 клинични изпитвания

са Испания (n=29), Германия (n=36), Франция (n=17), Италия (n=28), докато за държавите Хърватия, Словения, Естония, Кипър, Люксембург и Малта няма данни, че са провеждали подобни изпитвания за COVID-19. (Фигура 16)

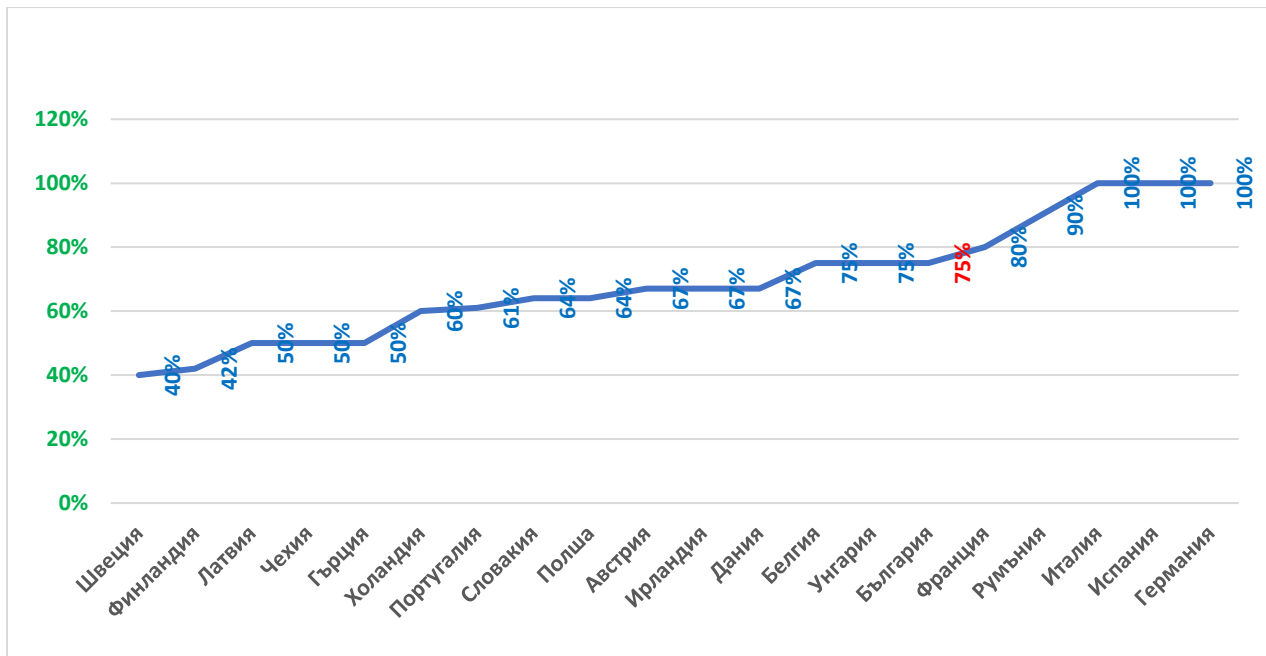
Провеждането в Р. България на подобни клинични изпитвания е доказателство, че има обучени екипи, които работят по всички съвременни стандарти на ДКП, както и се отчита и с висока заболяемост при COVID-19 за изследвания период.

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

Водещи отново по брой КИ, които са приключили и са отчетени в Германия (n=22), Испания (n=18), Италия (n=16), като в тези страни прозрачността на данните вече достига 100%. Средният процент на публикуване на данните при тези изпитвания в ЕС, макар и за такъв кратък срок е 64% за всички страни от ЕС, като тук все още не можем да отчетем дали периодът от една година вече е изтекъл за тези, които се приключили, но въпреки това този процент е доста висок, предвид краткото време. (Фигура 16; Фигура 17)



Фигура 16 Брой приключили КИ при COVID 19 и КИ с публикувани резултати (Фази I-III) от 01.12.2019 - 30.09.2023г.



Фигура 17 Брой приключили КИ при COVID 19 с публикувани резултати изразено в процентно отношение (Фази I - III)

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

Резултатите от такива изпитвания имат потенциал да променят и подобрят медицинската практика, като предоставят на здравния персонал и на обществото цялостна информация за най-ефективните и безопасни подходи за превенция, лечение и контрол на COVID-19, а не да се разчита на медицински съобщения и митове, които битоваха и у нас, за които научни доказателства не бяха предоставени.

5. Заключение:

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

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

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

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

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

И петте страни, България, Полша, Унгария, Румъния и Словения имат добре организиран процес по лекарствена безопасност и отчитане на нежелани лекарствени реакции. Следват стриктно процедурите и регламентите по фармакологична бдителност, имат стриктна регулаторна рамка, с която да следят отчитането и описването на лекарствените реакции както по време на клинично изпитване така и за продукти от свободния пазар.

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

През последното десетилетие страните от Източна Европа в ЕС бележат ръст в провеждането на клинични изпитвания с 25%. Те успяват да привлекат фармацевтичния бранш. И петте страни от ЦИЕ-ЕС показват изключителни резултати в сектора на клиничните изпитвания.

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

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

Клиничните изпитвания за COVID-19 допринесоха значими резултати и постижения в една напрегната, епидемиологична обстановка, която имаше много неясноти относно развитието на болестта, терапии и имуниции и Р. България е сред първите 10 държави по провеждане на КИ COVID19 за изследвания три годишен период, което нарежда Р. България на достойно място.

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

Облекчените процедури за КИ от 2023г, заедно с високо квалифицирания медицински персонал и очевидно наличието на достатъчно пациентски групи, мотивират и повишават интереса на фармацевтичните фирми да инвестират в района и да го предпочитат пред редица други западноевропейски страни.

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

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

В заключение, не трябва да се пренебрегва фактът, че XXI век е векът на технологиите, изкуствен интелект, децентрализирани клинични изпитвания, като нов подход и че научните изследвания трябва да се разглеждат като решение на проблемите и предизвикателствата, пред които е изправено обществото, а не като препятствие и още по-малко - като източник на нови неравенства.

10 Изводи

Ползите от прозрачността на данните при клиничните изпитвания

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

1. От 01.02 2022г. и СИЕ-ЕС имат уеднаквена регулаторна рамка за стартиране на КИ, за лекарствена безопасност и за тяхното отчитане. Големия брой документи, необходими за одобрение от регулаторните органи в различните СИЕ-ЕС е преодолян с новата система CTIS на ЕС. Това ще бъде още едно сериозно предимство за тези държави от ЕС.
2. При сравняване на двата регистъра за КИ в САЩ и ЕС относно КИ с публикувани резултати, данните убедително са в полза на ЕС.
3. Анализът, извършен в това проучване, показва, че броят на завършените и текущите изпитвания не зависи само от размера на населението на страната, но са включени много други фактори. Чрез всички изследвани параметри в това проучване на пет източни страни от ЕС, включително България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия е анализирано предимствата да провеждат проучвания в тази част на ЕС.
4. Резултатите показват, че Р. България активно участва в клиничните изпитвания в ЕС, класирайки се първата половина сред всички държави-членки на ЕС/ЕИС, като се вземе предвид общия брой на КИ за периода на изследването.
5. Въз основа на населението на страната (100 000 жители) Р. България (n=29) има сходни резултати с Холандия (n=30) и Словакия (n=28) и е пред много големи западни страни от ЕС като Испания (n=17), Германия (n=9) Франция (n=7). Това показва, че процедурата при КИ Р. България се е подобрила значително поради много положителни аспекти.

6. Проучването показва, че от всички КИ, включени в анализа общо, разпространението на проучванията фаза III в петте изследвани държави е от 62,1% до 73,6%, като водеща в тези страни е Полша, очевидно поради сериозна популация от пациенти при редица заболявания, където и редица терапевтичните подходи са оскъдни и все още нерешени.
7. В изследваните пет страни ИЕС - ЕС по индикатори, КИ при редките заболявания са от 8,5% до 16,6% и е видно, че са обект на такива изследвания, което е много ключово за откриване на терапии.
8. КИ при педиатричните изпитвания са от 15,3% - 18,8% сред петте изследвани страни (България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия), което прави страните от Източна Европа в ЕС изключително надеждни за провеждането на подобни научни изследвания, предвид, че при разрешаването за употреба се изисква доказване на педиатрична употреба, освен ако ПРУ не отклони и остави този тип КИ за по-късен етап.
9. Текущите и завършени клинични изпитвания (n=19030), проведени във всичките десет СИЕ - ЕС (от 1 януари 2012г. до 30 септември 2022г.), показва забележително увеличение през последното десетилетие, което представлява голяма част (26,3%) от всички текущи и завършени изпитвания в ЕС (n=72215), което показва почти двукратно нарастване за последните 10 години.
10. След направения подробен анализ върху сектора за КИ и фармакологична бдителност в (България, Унгария, Полша, Румъния и Словакия) се очертават позитивни аспекти, като
11. Някои от държавите в ЕС-ЕИО, като Унгария и Полша имат превес в броя на клиничните изпитвания, но при други показатели, като на 100000 души България се нарежда на второ място след петте проучвани държави
12. Най-висок резултат относно КИ с публикувани данни от въвеждането на регистъра от 2004г. показва Исландия 74%, като най-нисък е резултатът в Кипър и Норвегия 25-36%. България е сред първите 10 страни със

63% на публикувани резултати, като страните от ИЕ - ЕС са с много по-добри резултати от старите страни членки.

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

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

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

11 Препоръки

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

Към Министерство на здравеопазването :

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

Към Европейска агенция за лекарства (ЕМА) и

Изпълнителна агенция за лекарства (ИАЛ):

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

Към неправителствени организации от здравния сектор:

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

12 ПРИНОСИ

12.1 Научно теоретични приноси

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

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

3. Анализирани са за първи път предизвикателствата относно прилагането на Регламент (ЕС) 536/2014 и стартиране на системата CTIS в рамките на 6 месеца от нейното прилагане.

4. Анализирани са различни периоди в страни от ЕС относно прозрачността на данните при КИ, като за пример и фокус се използват публикувани данни при COVID 19, което доказва, че Р. България има благоприятна среда за тези КИ и нарежда на 7 място в ЕС.

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

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

12.2 Приноси с приложен характер

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

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

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

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

5. Този научен труд показва, че всички клинични изпитвания разполагат с иницираща информация и се регистрират в ЕС, както и посочва каква част е достъпна и публично налична. Прозрачността на тези клинични данни подобрява вземането на решения от здравните специалисти и пациенти, както за безопасността за пациентите, гарантирайки, че всички нежелани реакции по време на КИ се съобщават.

13 СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ

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

Участие в научни форуми и конференции

1. [D. Dimitrov](#), Clinical Trials and Transparency. Foundation Skills in Drug Regulatory Affairs, Training Course organized by Bulgarian Association for Drug Information (BADI), Sofia, Bulgaria, 13th of May 2022. Presentation
2. [Димитров, Д.](#), Милков, Д Джафер, Н., & Бенишева, Т. (2022) Прозрачност на данните при клинични изпитвания в страни от Източна Европа, България, Унгария и Румъния. Доклад за онлайн конференция "Човек, общество, медицина" МБАЛ“д-р Ат.Дафовски“АД- Кърджали, 27 Април 2022г.

3. Бенишева-Димитро Т., Н. Джафер, Д. Милков, [Д. Димитров](#), Веселина Тодорова, България сред първите 10 държави в ЕС в клинични проучвания с COVID 19 6- та Национална конференция - „Обществено Здраве: Предизвикателства пред здравната система“, МУ-Плевен 26-27 Май 2023 – постерна сесия

4. Чавкова И., [Димитров Д.](#), Велева Э., Есть ли потребность в здравоохранении в институте Уполномоченного по здравоохранению?, XII Международная научно-практическая конференция „Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности, Улан Уде, 2023.(РИНЦ)