



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

Маг.- фарм. Лилия Валериева Богданова

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

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност:
„Социална медицина и здравен мениджмънт“

Научени ръководители:

Проф. д-р Петко Ненков Салчев, дм
Проф. Илко Николаев Гетов, дф

Официални рецензенти:

Доц. Красимира Кирилова Дикова, дм
Проф. Тони Йонков Веков, дмн

София, 2019 г.

Дисертационният труд съдържа 197 страници, 29 фигури, 42 таблици и 2 приложения. Библиографията се състои от 121 литературни източника, на кирилица и на латиница.

Номерацията на таблиците и фигурите не отговаря на тези в дисертационния труд.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на 28 март 2019 г. на Колегиум на дирекция „Класификационни системи, стандарти и иновации“.

Материалите по защитата са на разположение в секретариата на Научния съвет към НЦОЗА, както и на сайта на НЦОЗА:

<http://ncpha.government.bg>

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
II. ГЛАВА: МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	6
2.1. Цел	6
2.2. Задачи.....	6
2.3. Материали и методи	6
III. ГЛАВА: РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	9
3.1. Документен анализ на регулацията на клиничните изпитвания в България	9
3.2. Проследяване и анализ на регулацията на клиничните изпитвания в правото на Европейския съюз	20
3.4. Анализ на публични база-данни (регистър) за оценка на готовността за провеждане на клинични изпитвания от страна на лечебните заведения	29
3.6. Връзка между броя на клиничните изпитвания в процес на набиране на пациенти и някои основни демографски и икономически фактори на страните от ЕИП.....	44
3.7. Частен случай на анализ – лекарства “сираци”	54
IV. ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ, ПРИНОСИ.....	65

Списък на съкращенията

БАКП – Българска асоциация за клинични проучвания

БВП – Брутен вътрешен продукт

ГИ – Главен изследовател

ДДП – Добра дистрибуторска практика

ДИО – Договорна изследователска организация

ДКП – Добра клинична практика

ЕАСТ – Европейска асоциация за свободна търговия

ЕИП – Европейско икономическо пространство

ЕККИ – Етична комисия за клинични изпитвания

ЕП – Европейски парламент

От английски:

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

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

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

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

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

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

EU – European Union – от англ. Европейски съюз

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

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

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

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

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

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

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

I. ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

II. ГЛАВА: МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1. Цел

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

2.2. Задачи

За изпълнението на целта си поставихме следните задачи:

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

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

2.3. Материали и методи

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

2.3.1. Общи методи:

➤ Исторически метод

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

➤ Документален метод

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

➤ Таблично-графичен метод

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

➤ **Сравнителен анализ**

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

➤ **Метод за систематизиране на информацията**

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

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

2.3.2. Специфични методи:

➤ **Метод на еднократното интервю**

Данните за анализа на участието на магистър-фармацевти (управители на болнични аптеки) в клинични изпитвания са набрани чрез метода на еднократното интервю. През 2014 г. е подготвен въпросник на база, на който са интервюирани 30 магистър-фармацевти по телефона. През 2017 г. е подготвен въпросник (Приложение 2), на база на който са интервюирани 50 магистър-фармацевти, управители на болнични аптеки, като методът на провеждане бе “лице в лице”, което даде възможност за по-добър контакт между интервюиращия и интервюирания.

➤ **Статистически методи – описателни и аналитични**

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

➤ **Анализ на база данни**

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

2.4. Обект на проучването

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

2.5. Признаци на наблюдението

Признаци на наблюдението са:

- брой отворени за набиране на пациенти клинични изпитвания;
- брой местни етични комисии към лечебни заведения;

- демографски показатели – брой на населението на ЕИП, продължителност на живота на ЕИП, очаквана продължителност на живота в години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност за ЕИП;
- икономически показатели - брутен вътрешен продукт в паритет на покупателна способност на ЕИП, инвестиции в здравеопазването като % от brutния вътрешен продукт на ЕИП;
- други показатели - стандартизирана честота на наднормено тегло (определено чрез BMI = 25 kg/m²) при хора на възраст над 18 години за ЕИП, стандартизирано възрастово разпределение на тютюнопушенето към момента сред хора на възраст 15 и повече години за ЕИП.

2.6. Времеви обхват на проучването:

- за документалния анализ на законодателната рамка на България и на Европейския съюз са разгледани всички документи, уреждащи провеждането на клинични изпитвания от 1995 г. до 2018 г.;
- за анализа на публични база-данни за оценка на готовността за провеждане на клинични изпитвания времевият обхват на проучването е от май 2016 г. до август 2018 г.;
- за проучването сред магистър-фармацевтите, управители на болнични аптеки – еднократно интервю през 2014 г., последвано от интервю по време на Единадесетата конференция по болнична фармация през октомври 2017 г. ;
- за проучването на връзката между броя на клиничните изпитвания и някои основни демографски и икономически фактори от страните на ЕИП е използван периода от 2007 г. до 2016 г. (периода от влизането на България в ЕС);
- Проучването на лекарствата сираци и проведените клинични изпитвания с тях на територията на Република България е направено към дата септември 2018 г. и са анализирани всички данни от публикуваните списъци – Приложение 1 и Приложение 2 към ПЛС и списък на пределните цени на страницата на Националния съвет по цени и реимбурсация.

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

2. 8. Методика на регистрацията:

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

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

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

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

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

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

III. ГЛАВА: РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

3.1. Документен анализ на регулацията на клиничните изпитвания в България

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

Основните нормативни документи, свързани с провеждането на клинични проучвания, са: Закон за лекарствените продукти в хуманната

медицина (ЗЛПХМ), Наредба № 31 от 12 август 2007 г. за определяне на правилата за добра клинична практика, Приложение 1, 2, 3, Наредба № 2 от 5 февруари 2008 г. за изискванията към събирането, потвърждаването и предоставянето на информация за нежелани лекарствени реакции и към съдържанието и формата на спешните доклади за съобщения за нежелани лекарствени реакции и периодични доклади за безопасност, Приложение 1, 2, 3, 4, 5. В ЗЛПХМ право за издаване на разрешение и контрол на клиничните проучвания се вменява на Изпълнителната агенция по лекарствата. ЗЛПХМ има за цел да създаде условия, които осигуряват пускането на пазара на лекарствени продукти, отговарящи на изискванията за качество, безопасност и ефикасност. Лекарствената безопасност се обозначава като съвкупност от мерки и дейности, предприети в процеса на разработването, разрешаването и постмаркетинговата употреба на лекарствените продукти, целящи постигане на най-ниското ниво на риска, поет за постигане на дадена полза (60). Качеството е степента до която вътрешно присъщите характеристики на продукта, системата или процеса изпълняват определени изисквания. Изискванията за качеството на лекарствените продукти се определят от Европейската фармакопея или други стандартизационни документи. Ефикасността е мярка за клиничните резултати при лечение на заболяване или състояние. Чл. 9 от ЗЛПХМ забранява лечение на пациенти с неразрешени лекарствени продукти. Това разрешение се издава, след като съответните фармацевтични, предклинични и клинични изпитвания са проведени, а резултатите са представени в заявлението за разрешение. Цел на клиничните изпитвания е и да се определят основните индикации/заболявания, които ще се лекуват с изпитваното лекарство. Глава четвърта от ЗЛПХМ разглежда в детайли провеждането на клиничните проучвания. Общите разпоредби се отнасят до целта на клиничните изпитвания, правят се препратки към Декларацията от Хелзинки и Добрата клинична практика, поставят се главните условия за провеждане на клинични изпитвания (провеждането на клинични изпитвания се извършва само от лица, притежаващи съответната професионална квалификация, обучение и опит. Главният изследовател винаги е лекар или лекар по дентална медицина с призната медицинска специалност в съответната област и др.). Клиничното изпитване е дефинирано като изпитване, предназначено:

- Да се открият или потвърдят клиничните, фармакологичните и/или други фармакодинамични ефекти на един или повече изпитвани лекарствени продукти, и/или
- Да се определят нежеланите реакции към един или повече изпитвани лекарствени продукти, и/или
- Да се изследва абсорбцията, разпределението, метаболизмът и екскрецията на един или повече изпитвани лекарствени продукти, с цел да се установи тяхната безопасност и/или ефикасност.

Засегнати са и основните документи в клиничното изпитване: информирано съгласие, информирано съгласие при малолетни или непълнолетни пациенти. Раздел II се отнася до уязвимите групи пациенти – при малолетни и непълнолетни, както и при лицата по чл. 96, ал. 4 и 5, които не са в състояние да дадат информирано съгласие. Ясно е записано, че върху бременни жени и майки не може да бъде извършвано клинично изпитване. При повечето клинични изпитвания бременността е изключващ критерий, поради възможност от неблагоприятни потенциални ембрионални и/или фетални ефекти. Все повече дискусии се провеждат между спонсори, изследователи и регулатори по отношение на възможността за включване на бременни жени в клинични изпитвания, тъй като избягването на включване на бременни създава и предпоставка за недостатъчно данни и неизвестност дали даден лекарствен продукт би навредил на тази пациентска популация и наистина ли е необходимо дадено лечение да бъде забавено след бременността. Много изследвания са правени с цел да се установи дали бременните жени следва да бъдат изключвани от популацията за включване на пациенти в клинични изпитвания – още през 1994 г. Според учените в Института по медицина в Англия бременните жени отговарят на условията за включване и следва да не биват изключвани от изпитвания. През 2009 г. стартира друга инициатива, за да се даде отговор и да се увеличат знанията за лечение на бременни и кърмещи с изпитвани медикаменти. Важно е да се отбележи, че бременните жени спадат към т. нар. “уязвимо население”, поради това че имат непрестанна връзка с плода и съответно всичко, което те приемат, се приема и от плода. По отношение на етичните аспекти – бременните жени могат да дадат съгласие, но плодът не може да даде съгласие. При подаване на малкото изпитвания, които включват популация от бременни жени, етичните комисии изискват формулярът за информирано съгласие да бъде разписван и от двамата родители, тъй като винаги съществува риск за плода. През юли 2017-та са публикувани Препоръки за провеждане на клинични изпитвания с бременни жени от Инициативния комитет за трансформация на клиничните изпитвания, като те са разделени за спонсори и изследователи, а един отделен раздел разглежда и изискванията за формуляра за информирано съгласие. През април 2018 г. Американската агенция за храни и лекарствени продукти също публикува Ръководство за индустрията, свързано с включването на бременни жени в клинични изпитвания. Провеждането на клинични изпитвания с деца отново е ограничено и се прави само в случай, когато наистина има необходимост да бъде извършено. Признанието за необходимостта от този тип изпитвания се прави още през 60-те години на миналия век, с цел подобряване здравето на децата. Смята се, че значителният напредък в областта на детското здраве е резултат точно от провеждането на педиатрични изпитвания. Началото на педиатричните изпитвания се поставя, защото към определен момент предписването на лекарствени продукти при деца се прави изцяло на данните

за ефикасност и безопасност на лекарствата, изпитвани при възрастни. Съществуват различни локални разпоредби за провеждането на клинични изпитвания с деца, като основната им задача е да регулират процеса на взимане на информирано съгласие. Провеждането на изпитвания при деца се прави със съгласието и на родителите им (в голяма част от страните и от двамата родители), като обикновено основният формуляр за информирано съгласие се подписва от двамата родители, а отделна форма за съгласие се предоставя и на детето, като езикът е съобразен със съответната възраст на детето. В случай, че единият от двамата родители не е съгласен детето му да участва в даденото изпитване, детето не може да бъде включено в изпитването. Практическо доказателство за необходимостта от педиатрични изпитвания са проведените изпитвания на ваксината за полиомиелит и бързото разпространение в практиката, което довежда до почти напълното изчезване на полиомиелита като заболяване. Педиатричните изпитвания се оказват и от съществено значение за редките заболявания, които засягат главно деца. Едно от основните изисквания за етично утвърждаване при провеждане на педиатрични изпитвания е свързано с потенциалните ползи и ниските нива на риск. Следните примери се считат за равновесни по отношение на полза/риск при педиатрична популация:

- Минимален риск, който би довел до вероятност от увреждане или дискомфорт, не по-голям от наличния в ежедневието или по време на рутинни физически или психологически активности;
- Незначително увеличение на минималния риск, с полза за индивида или полза за групата, като съотношението полза/риск е необходимо да бъде поне толкова благоприятно, колкото и наличните алтернативни подходи;
- Малко увеличение на минималния риск, с налична полза за индивида или полза за групата, в сравнение с алтернативните подходи.

Раздел III на ЗЛПХМ се отнася до комисиите по етика на територията на България, а именно Комисията по етика за многоцентрови изпитвания (КЕМИ), която издава разрешения за провеждане на проучвания с повече от един сайт или такива, които се провеждат в повече от едно медицинско заведение. Раздел III е разгледан преди последните промени и описаното законодателство е актуално преди въвеждането на Регламент 536/2014. По-надолу са разгледани основните промени, които са нанесени с цел хармонизиране на българското законодателство с европейското. Основната задача на КЕМИ е да разгледа и оцени научните, медицинските и етичните аспекти на предложеното клинично изпитване и даде мотивирано решение за това. Когато одобрява клинично изпитване, КЕМИ трябва да определи дали са изпълнени следните изисквания: рисковете за участниците да са минимализирани чрез използването на процедури, които са в съгласие със замисъла на изпитването и не излагат на риск участниците; използваните процедури да са вече прилагани върху хора за диагностични и лечебни цели; рисковете да са приемливи по отношение на очакваните ползи за

участниците, ако имат такива, и по отношение на очакваното познание; при оценката на рисковете и ползите да се вземат предвид само тези, които могат да произлязат директно от клиничното изпитване; изборът на участници да е безпристрастен; от всеки участник да бъде получено информирано съгласие и това да бъде документирано чрез подписване на формуляр за информирано съгласие; планът на клиничното изпитване да предвижда възможност за наблюдаване на пациентите при събирането на данните, за да се гарантира безопасността на участниците; да са предвидени възможностите за защита на личните данни на участниците и запазването на конфиденциалост; ако протоколът на изпитването предвижда участие на т. нар. уязвими участници (деца, хора с физически или умствени увреждания, представители на етнически групи в неравностойно икономическо и социално положение) – да са взети допълнителни мерки за защита на техните права и достойнство и да бъде изключена всяка възможност за неправомерно въздействие върху тях. След първоначално издаденото разрешение за провеждане на клинично изпитване КЕМИ продължава да упражнява надзор, за да се подsigури, че отношението риск/полза за участниците остава приемливо, че процесът на информирано съгласие се провежда съгласно изискванията, както и че включването на участници в изпитването е справедливо и безпристрастно. Като част от този надзор КЕМИ продължава да получава информация за хода на изпитването чрез годишни доклади за състоянието на участниците в изпитването, чрез доклади за безопасност и тази информация се подава от страна на спонсора.

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

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

изпитвания да се подава отново към една етична комисия за клинични изпитвания, която да бъде правоприемник на КЕМИ.

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

Глава четвърта «а» от ЗЛПХМ в детайли разглежда неинтервенционалните проучвания. Неинтервенционалните проучвания се провеждат с разрешени за употреба лекарствени продукти в България, като целта е получаване на допълнителна информация за продукта, предписан в съответствие с условията, определени в разрешението за употреба. На пациентите-обекти в изпитването не се прилагат диагностични или проследяващи процедури, различни от обичайната лекарска практика, като за анализа се използват епидемиологични методи. За разлика от интервенционалните клинични изпитвания (фаза 1-3 най-често), където за изпитването, провеждането и спазването на процедурите по протокол се заплаща, при неинтервенционалните изпитвания медицинските специалисти не получават финансови или други стимули освен компенсации за изразходването на време и средства. Главата от закона разглежда документацията, която се

отнася до провеждането на изпитвания, (не)одобрението им, както и проследяването им, рапортуването им към ИАЛ, промените, както и окончателния доклад, придружен с резюме.

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

В Глава четвърта „Клинични изпитвания“ на ЗЛПХМ последните промени са нанесени и обнародвани в ДВ, бр. 84 от 12.10.2018 г. Промените в закона са първоначално планирани и представени за публично обсъждане още през 2017 година. Целта е хармонизиране на българското законодателство за клиничните изпитвания със съответната европейска регулация, както и подобряване на ситуацията по отношение на административните процедури за провеждане на клинични изпитвания. Хармонизирането на българското законодателство с Европейския регламент №536/2014, издаден от Европейския парламент на 16 април 2014 за клиничните изпитвания на лекарствени продукти за употреба от хора, както и отмяната на Директива 2001/20/ЕП, е задължително според правото на Европейския съюз. Регламент №536/2014 влиза в сила от 28 май 2016 г., което практически я прави част от българското законодателство, предвид това, че България е част от Европейския съюз.

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

Главните аспекти на промените на ЗЛПХМ са:

- Създава се нова Етична комисия по клинични изпитвания (ЕККИ) към Министерството на здравеопазването, която да замени съществуващите Комисия по етика за многоцентровите изпитвания (КЕМИ) и Централната комисия по етика (ЦКЕ) към Министерски съвет. ЦКЕ прекратява дейността си след приключването на всички производства, образувани към нея. КЕМИ

продължава да осъществява дейността си по досегашния ред, докато нов състав на новата ЕК не бъде определен от Министъра на здравеопазването.

- Локалните етични комисии към лечебните заведения ще бъдат заменени от контактното лице. Като резултат, само едно административно лице ще бъде отговорно да преглежда заявленията за провеждане на клинични изпитвания локално в лечебните заведения и няма да има необходимост от събиране на локални етични комисии. Контактното лице трябва да бъде квалифицирано, за да може да разглежда документацията и да проследява етичните въпроси в съответните лечебни заведения.

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

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

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

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

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

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

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

Промените в ЗЛПХМ засягат много аспекти и тепърва е необходимо внимателно анализиране от страна на договорните организация (Clinical Research Organizations) и други организации, подпомагащи провеждането на клиничните изпитвания (Site Management Organizations). Намерението на управляващите е с промяната на законодателството да постигнат облекчаване на бизнеса по отношение на административната тежест. Практически някои промени разрешават част от проблемите като редуцират броя административни органи, свързани с регулацията на клинични изпитвания, намаляват таксите по отношение на получаване на разрешение за клинични изпитвания, създават съществена разлика между интервенционални клинични изпитвания и неинтервенционалните проучвания.

Друг документ, определящ регулаторната рамка на клиничните изпитвания, е Наредба №31 от 12 август 2007 г. за определяне правилата за добра клинична практика, обнародвана и влязла в сила на 17 август 2007 г. С наредбата се урежда контролът върху клиничните изпитвания, както и изискванията към съдържанието и формата на документацията, която се подготвя и подава за разрешение (вкл. неинтервенционалните проучвания).

Контролът на клиничните изпитвания в България се провежда от длъжностни лица – инспектор и експерти, определени със заповед на директора на ИАЛ или на директора на съответната РЗИ. Контрол може да се осъществява и от длъжностни лица на държави-членки на Европейския съюз, както и от такива, определени от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), както и от научните й комитети. Контрол на клиничните проучвания може да бъде осъществен в различни фази на изпитването – както предварителен, така и в хода на провеждането на клиничното изпитване, както и като последваща мярка след края на изпитването, след регистрацията на продукта. На контрол подлежат възложителят (спонсорът), главният изследовател, подизследователите, договорната изследователска институция (Clinical Research Organization), комисиите по етика, сайтовете по изпитването, местата на производство и контрол на изпитвания лекарствен продукт, лабораториите, които се използват в хода на изпитването, както и цялата документация на изпитването. В наредбата има и подробно преведени Правила за добра клинична практика в Приложение №1 към чл. 1, ал. 1. В Държавен вестник, брой 25 от 20 март 2018 г. е въведена последната промяна в Наредба №31 от 2007 г. за определяне на правилата за Добра клинична практика. Главните изменения се отнасят до възможността Изпълнителната агенция по лекарствата да извършва проверка по служебен път за наличие на обстоятелствата по чл 87, ал. 1 от ЗЛПХМ – „Клинично изпитване може да се провежда в лечебни заведения за болнична помощ, центрове за психично здраве, центрове за кожно-венерически заболявания, комплексни онкологични центрове, диагностично-консултативни центрове, медицински центрове, дентални центрове и медико-дентални центрове, получили разрешение за дейност/удостоверение за регистрация по реда на Закона за лечебните заведения“, както и възможността Изпълнителната агенция и комисията по етика да извършват проверка по служебен път на актуалната кратка характеристика на наблюдавания/те лекарствен/и продукт/и за неинтервенционално изпитване.

На 21 октомври 2015 г. са обнародвани и промени в Наредба №28 за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствени продукти, отнасящи се до клиничните изпитвания. В чл. 35 ал. 2 са посочени дейностите, в които се включва магистър-фармацевт или посочено лице от тях в разработването на лекарствената стратегия на лечебното заведение, като е добавена т. 7, според която магистър-фармацевтите в лечебните заведения или посочени от тях лица “участват в клинични изпитвания с лекарствени продукти и/или медицински изделия, съгласно т.4.6 от приложение №1 към чл.1, ал. 1 от Наредба №31 от 2007 г. за определяне на правилата за добра клинична практика. Друга промяна в чл 39., ал. 4 се отнася до това, че “всички лекарствени продукти и медицински изделия, предназначени за клинични изпитвания, провеждани на територията на лечебното заведение, се

получават и отпускат от болничната аптека съгласно протокола на клиничното изпитване, а когато лечебното заведение не разполага със собствена аптека, съгласно т. 4.6 от Приложение № 1 към чл. 1, ал. 1 от Наредба № 31 от 2007 г. за определяне на Правилата за добра клинична практика”. За оценка на ефекта на тази важна промяна в Наредба №28 изготвихме въпросник, резултатите от който може да бъдат намерени в раздел „Собствени проучвания на дисертационния труд“.

На 26 ноември 2018 г. е въведена нова промяна в Наредба №28 за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, отнасяща се до клиничните изпитвания и болничните аптеки. Съхраняването, приготвянето и отпускането на лекарствени продукти и медицински изделия по клинични изпитвания може да става не само в болнични аптеки, но и в подходящи за целта помещения, след одобрение на фармацевта, член на изследователския екип.

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

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

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

На 5 февруари 2019 г. е входирано писмо от страна на Българската асоциация по клинични проучвания до Министъра на здравеопазването относно предложение за изменения в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина. Предложението е във връзка с измененията в ЗЛПХМ, обнародвани в Държавен вестник, бр. 84 от 12 октомври 2018 г., отнасящи се до структурните промени в комисиите по етика в Република България, създаващи възможност за противоречиво тълкуване. БАКП предлага следното

изменение, касаещо влизането в сила на чл. 107а, отменящ локалните етични комисии в лечебните заведения, както и изменение на чл. 91 от ЗЛПХМ, с оглед яснота и избягване на противоречиво тълкуване. По отношение на предложението за промяната на чл. 107а БАКП посочва, че според Закона за изменение и допълнение на ЗЛПХМ, чл. 103, ал. 2, който преди измененията урежда създаването на комисии по етика към лечебните заведения, в които се извършват клинични изпитвания, се отменя, като отмяната влиза в сила от 12.10.2018 г. С новоприетия текст на чл. 103, съществуващата Комисия по етика за многоцентрови изпитвания ще бъде заменена с Етична комисия за клинични изпитвания (ЕККИ), като новата комисия ще поеме правомощията на старата. Също така според промените в чл. 106 частта, уреждаща правилата за работа на местни комисии, също се отменя, считано от 12.10.2018 г.. От друга страна обаче, местните етични комисии се очаква да продължат дейността си до определяне на лице за контакт по чл. 107а, ал. 1, но уреденото в чл. 107а влиза в сила 6 месеца след публикуването на съобщението по чл. 82 от Регламент 536/2014 г., а не с обнародване на промените. Това води до объркване от страна на лечебните заведения и компаниите, които провеждат клинични изпитвания. Предложението на БАКП е да се посочи кои точно от измененията влизат в сила 6 месеца след публикуването на съобщението по чл. 82, Параграф 3 от Регламент (ЕС) №536/2014. Другото изменение, което се предлага, е да се приеме, че до утвърждаване от страна на министъра на здравеопазването на правилника по чл.106 ръководителите на лечебните заведения, в които се извършват клинични изпитвания по реда на закона, ще определят лица за контакт по чл. 107а, съобразно вътрешните си правила, до 1 месец след обнародването в „Държавен вестник“ на съответното изменение. Другото изменение, предложено от БАКП, е с оглед яснота и избягване на противоречиво тълкуване на действащата разпоредба, според която възложителят и главният изследовател следва да сключат застраховка, покриваща отговорността им за причинени вреди при провеждане на клиничното изпитване. Трайната практика, която се прилага, е възложителят да сключва застраховка, в която като застрахован се посочва и главният изследовател. Поради тази причина и с оглед на избягване на противоречиво тълкуване от страна на различните участници, БАКП предлага в чл. 91 да бъде посочен само възложителят като длъжен да сключи застраховка.

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

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

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

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

Директивата има за цел да се опростят и хармонизират административните разпоредби за тези изпитвания посредством ясна и прозрачна процедура и създаването на благоприятни условия за ефективното координиране на клиничните изпитвания от съответните органи на Общността. Няколко са основни цели, свързани със защита правата на човека и човешкото достойнство, закрила на лица, които не могат да дадат законово съгласие, за да участват в изпитването, спазване на принципите за добра производствена практика, етикетирание, съответствие с добрата клинична практика, наблюдение на нежелани реакции, както и гарантиране на високо качество. Директивата изисква защитата на правата на човека и човешкото достойнство да бъде спрямо отразеното в Декларацията от Хелзинки, както и провеждането на изпитванията да бъде извършвано чрез контрол, осъществяван от комисиите по етика и съответните компетентни органи на държавите-членки, спазвайки и правилата за защита на личните данни. Особена закрила следва да получават лицата, които не са дееспособни да дадат законово съгласие, за да участват в клинични изпитвания. Същите лица не могат да бъдат включвани в изпитвания, ако резултатите от изпитванията могат да бъдат получени и от лица, които са дееспособни да дадат съгласието си. Недееспособни лица следва да участват в клинични изпитвания само в случаи, когато има основание да се очаква, че прилагането на лекарствения продукт би осигурило на пациента пряка полза, която е по-голяма от рисковете. Децата също следва да бъдат третирани като уязвима популация, различаваща се от възрастните по отношение на тяхното физиологично и психологично развитие, което определя важността на изпитванията, свързани с възрастта и развитието, в тяхна полза. Необходимо е да бъдат провеждани клинични изпитвания с деца, защото това е начинът да се изследва първоначално или да се подобри вече съществуващо за тях лечение. Лекарствените продукти за деца, включително и ваксините, трябва да бъдат научно тествани и доказани преди да бъдат широко използвани. Необходимите за тази цел клинични изпитвания следва да се провеждат в условия, при които се осигурява оптимална защита на децата по време на клиничните изпитвания. В случаите на лица, които не са способни да дадат съгласието си поради различни здравословни състояния, като деменция, пациенти, подложени на психиатрично лечение и др., включването им следва да бъде на по-ограничена основа. Лекарствени продукти за изпитване могат да се прилагат на такива отделни лица, само когато има основание да се предполага, че пряката полза за пациента е по-голяма от рисковете. В такива случаи е необходимо, преди участието във всяко такова клинично изпитване, да бъде дадено писмено съгласие на законовия представител на пациента в сътрудничество с лекуващия лекар.

Директивата се отнася още и до хармонизирането на изискването държавите-членки, в които се провежда клиничното изпитване, да разполагат с информация за съдържанието, началото и края на посоченото изпитване, като всички останали държави-членки могат да разполагат със същата информация. Целта е създаване на европейска база данни, в която да се събира тази информация при надлежно спазване на правилата за поверителност. Директивата изисква още спазване на принципите на добра производствена практика по отношение на изпитваните лекарствени продукти. Съществуват и специфични разпоредби, свързани с етикетването на лекарствените продукти, предназначени за клинични изпитвания. Част от Директивата е насочена към контрола и проверката на съответствието с добра клинична практика, контрол на данните, информацията и документите, с оглед да се потвърди, че са правилно получени, записани и докладвани. Използването на личните данни на пациентите също е засегнато в директивата. Те могат да бъдат проверявани по време на проверките от компетентните органи и от надлежно упълномощени лица, при условие, че тези данни се разглеждат като строго поверителни и не могат да бъдат направени публично достояние. Всички цели, които са поставени от Директивата, следва да бъдат спазвани с едновременното гарантиране на високо качество при провеждането на клинични изпитвания на територията на ЕС. Директивата установява специфични разпоредби относно провеждането на клинични изпитвания, вкл. многоцентровите изпитвания върху хора, включващи лекарствени продукти във връзка с прилагането на добрата клинична практика. Всички клинични изпитвания, вкл. изследвания за бионаличност и биоеквивалентност, се планират, провеждат и докладват в съответствие с принципите за добрата клинична практика. Директивата следва да се прилага, без да се засягат националните разпоредби за защита на участниците в клиничните изпитвания, ако те имат по-голям обхват от разпоредбите на настоящата директива и съответстват на процедурите и сроковете, предвидени в настоящата директива. Директива 2001/20 е отменена с Регламент №536/2014 като основните постижения на правото в сферата на клиничните изпитвания са залегнали в регламента.

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

След влизането на Директивата за клинични изпитвания, тя е допълнена с Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005 година относно определяне на принципите и подробни насоки за добра клинична практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изследване, както и изискванията относно издаването на разрешително за производството или вноса на такива продукти (Директива за

добра клинична практика). Директивата предвижда клиничните изпитвания да се извършват, като се спазват Декларацията от Хелзинки относно етичните принципи за медицинските изследвания, провеждани с участието на хора, приета от Общото събрание на Световната медицинска асоциация през 1996 г. Директивата е насочена към въвеждане на подробни насоки по отношение на добрата клинична практика, като напр. – защита на здравето и безопасността на пациентите-участници, осигуряването на достоверни и достъпни данни, събрани в хода на изпитването, провеждането на изпитванията да бъде документирано по един и същ начин, спазвайки едни и същи стандарти на добра клинична практика, уеднаквяване и опростяване на административните разпоредби относно провеждането на клиничните изпитвания, подробни насоки относно минималните изисквания за квалификацията на инспекторите и по-конкретно относно тяхното обучение и професионалната им подготовка, подробни процедури при инспектиране и проследяване на резултатите от инспекциите. Директивата включва и разпоредби, които се отнасят до лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изпитвания – спазването на принципите за добра клинична практика по отношение на разработването, провеждането и отчитането на клинични изпитвания с изследователски продукт; изисквания за издаване на разрешително за производство и внос на такива продукти, съгласно разпоредбите на член 13, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕС; подробни насоки съгласно член 15/параграф 5 от Директива 2001/20/ЕС относно документацията, свързана с клиничните изпитвания и архивирането. Директивата също така изисква всяка държава-членка да разработи и приеме разпоредби за дейността на комитетите по етика (в България – респ. Комисия по етика за многоцентрови изпитвания), които да се основават на общи подробни насоки, гарантиращи хармонизирано приложение на процедурите, използвани от комитетите по етика в отделните държави-членки.

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

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

постигнати без детското население да бъде подлагано на ненужни изпитвания и без да се забавя одобряването на лекарствените продукти от други възрастови групи.

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

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

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

Регламент (ЕС) 536/2014 относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба отменя Директива 2001/20/ЕО. Той е със задължителен в своята цялост характер и се прилага пряко във всички държави-членки. Влиза в сила 6 месеца след публикуването на съобщението, посочено в чл. 82, Пар. 3 – публикуване на съобщението в Официален вестник на Европейския съюз: Порталът на ЕС. Според доклад на Европейската агенция по лекарствата броят на подадените заявления за провеждане на клинични изпитвания на територията на Европейския съюз е спаднал с 25% за периода 2007 – 2011 г. Разходите за провеждане на клинични изпитвания са нараснали средно с 90%, а времето за получаване на разрешение за провеждане на изпитване сред държавите-членки е стигнало средно до 152 дни. Това води до въпроса дали Директива 2001/20/ЕС възпрепятства провеждането на клинични изпитвания на територията на Европейския съюз. Във връзка с това на 17 юли 2012 г. Европейската комисия за първи път излиза с предложение за нов регламент, касаещ провеждането на клинични изпитвания, тъй като регламентът е най-добрият инструмент за насърчаване на събирането на данни от клинични изпитвания. Предложението се прави в съответствие с изискванията за провеждане на клинични изпитвания, като взема предвид глобализацията, както и евентуалната загуба на привлекателност от страна на Европа по отношение на клинични изпитвания. Тази евентуална загуба на привлекателност би възпрепятствала възможността за икономическо развитие, както и равния достъп до иновативни лекарства при гарантиране на максимален профил на безопасност за пациентите, както

и спазване на етичните принципи и защита на индивидуалните права и личните данни. След сложен, дългогодишен и противоречив процес регламентът е приет през април 2014 г. от Европейския парламент и публикуван на 27 май 2014 г. в Официалния вестник на ЕС, като влиза в сила от 2017 г. Регулацията цели постигане на пълна хармонизация сред всички страни-членки по отношение на процеса за получаване на разрешение за провеждане на клинични изпитвания, както и прилагане на общата оценка по отношение на провеждането на многоцентрови клинични изпитвания. Един от резултатите е намаляване на автономността на регулаторния обхват на национално ниво, с цел да се подобрят условията за провеждане на клинични изпитвания на територията на Европейския съюз (респ. Европа), като едновременно я направят конкурентна и гарантират надеждни, точни и висококачествени научни данни. Най-общо аспектите по отношение на хармонизацията включват: хармонизирани изисквания по отношение на пакета документи, който се подава за провеждане на клинично изпитване, процедура за бърза оценка, включваща всички държави-членки, в които спонсорът възнамерява да проведе изпитването, както и прецизни срокове за получаване на евентуално разрешение. Датата на първото прилагане на регламента е септември 2018, като първоначално се очаква да има пилотни проекти, които компаниите доброволно да посочат и подадат по новите изисквания по време на т. нар. Преходен период. Директива 2001/20/ЕО остава валидна максимум 3 години след прилагане на регламента за довършване на вече одобрените клинични изпитвания (Фиг.1).



Фигура 1. Срокове за влизане в сила на Регламент 536/2014

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

- проучи или потвърди клиничните, фармакологичните или други фармакодинамични ефекти на един или повече лекарствени продукти;
- открива всякакви странични ефекти на едно или повече ефекти или

- проучва абсорбцията, разпределението, метаболизма или екскрецията на един или повече лекарствени продукти, за да се установи безопасността и/или ефикасността на тези лекарствени продукти.

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

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

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

Порталът на ЕС е ключово постижение като център за всички комуникации за клинични изпитвания в Европа. Същият се създава и поддържа от ЕМА, като се очаква той да надгради EudraCT. Към портала ще бъде подавано всяко досие за кандидатстване от страна на спонсора към държавите-членки. Данните и информацията, получени чрез портала, ще бъдат включвани в европейска база данни. От страна на ЕС ще бъде предоставян Единен номер за всяко клинично изпитване. Базата данни ще бъде непрекъснато актуализирана и достъпна за обществеността.

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



Фигура 2. SWOT анализ за въвеждането на Регламент 536/2014

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

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

- лекар (изследовател) – пациент / участник в клинично изпитване;
- договорна изследователска организация (ДИО/CRO) – лекар (изследовател);
- възложител – договорна изследователска организация (ДИО/CRO);
- договорна изследователска организация (ДИО/CRO) и или възложител – регулаторни власти.

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

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

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

На базата на извършения преглед на всички регулаторни документи, свързани с провеждането на клинични изпитвания в България, е направен схематичен модел на историческото развитие на българското законодателство в областта на клиничните изпитвания (Фиг.3).

Историческо развитие на регулацията на клинични изпитвания в България		Историческо развитие на регулацията на клинични изпитвания в ЕС след 2000 г.	
1964 г.	Приемане на Декларацията от Хелзинки	2001 г.	Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и Съвета относно сближаване на законовете, подзаконовите и административните разпоредби на държавите членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба
1995 г.	Закон за лекарствените средства и аптеките в хуманната медицина (ЗЛСАХМ)		
1996 г.	Наредба 14/1996 г. за условията и реда за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени средства върху хора		
1997 г.	Националният институт по лекарствени средства издава ръководство за Добра Клинична практика	2005 г.	Директива 2005/28/ЕО на Комисията относно определяне на принципи и подробни насоки за добра клинична практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изследване, както и изискванията относно издаването на разрешително за производство или вноса на такива продукт
2000 г.	Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ЗЛАХМ) – глава IV		
2000 г.	Първи превод на правилата за Добра клинична практика като Приложение № 1 от Наредба 14/2000 за условията и реда на провеждане на клинични изпитвания за лекарства върху хора. Въвежда се Ръководството за Добра Клинична Практика	2006 г.	Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета относно лекарствения продукт за недиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004
2007 г.	Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ)		
2007 г.	Наредба № 31 за определяне на правилата за добра клинична практика		
2008 г.	Наредба № 2 за изискванията към събирането, потвърждаването и предоставянето на информация за нежелани лекарствени реакции и към съдържанието и формата на следните доклади за съобщения за нежелани лекарствени реакции и периодичните доклади за безопасност		
2008 г.	Наредба № 28 за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти (изменение, свързано с клиничните изпитвания от 2015 г.)		

Фигура 3. Проследяване на Българската законодателна рамка по отношение на клинични изпитвания

Изводи:

1. Законодателната рамка на клиничните изпитвания в България се заражда сравнително рано и се развива достатъчно интензивно в съответствие с конкретните обществено-икономически условия.
2. С последните промени на съвременната законодателна рамка в България се постига и хармонизиране с европейското законодателство, което е положително за развитието на сектора.
- 3.4. Анализ на публични база-данни (регистър) за оценка на готовността за провеждане на клинични изпитвания от страна на лечебните заведения

При провеждането на анализа е използван метод на измерване: определени са количествените стойности на показател, преброени са локалните етични комисии (ЛЕК)¹ за всеки град и е изчислено процентно

¹ Терминът „локална етична комисия“ е идентичен с „местна етична комисия/местна комисия по етика“ и са взаимозаменяеми.

разпределение по градове (населени места), в които се намира съответното лечебно заведение, към което е регистрирано ЛЕК.

През май 2016 г. е проведено собствено проучване за важноста на локалните етични комисии (наричани още местни етични комисии) в България. Към съответната дата в регистъра на ИАЛ съществуват 305 локални етични комисии, регистрирани към институции, като разпределението по отношение на градове е показано на таблица 1.

Таблица 1. Брой и разположение на местните етични комисии на територията на България към май 2016

Град	Брой етични комисии, към съответни заведения	% разпределение
София	114	37.38%
Варна	23	7.54%
Пловдив	22	7.21%
Стара Загора	16	5.25%
Бургас	11	3.61%
Велико Търново	10	3.28%
Благоевград	6	1.97%
Плевен	6	1.97%
Хасково	6	1.97%
Пазарджик	5	1.64%
Шумен	5	1.64%
Разград	4	1.31%
Ямбол	4	1.31%
Видин	4	1.31%
Враца	4	1.31%
Севлиево	4	1.31%
Сливен	4	1.31%
Габрово	3	0.98%
Лом	3	0.98%
Сандански	2	0.66%
Козлодуй	2	0.66%
Ловеч	2	0.66%
Кюстендил	2	0.66%
Монтана	2	0.66%
Панагюрище	2	0.66%
Перник	2	0.66%
Троян	2	0.66%
Търговище	2	0.66%
Кърджали	2	0.66%
Добрич	2	0.66%
Ботевград	1	0.32%
Горна Оряховица	1	0.32%
Гулянци	1	0.32%
Дупница	1	0.32%

Димитровград	1	0.32%
Карлово	1	0.32%
Карнобат	1	0.32%
Асеновград	1	0.32%
Велинград	1	0.32%
Чирпан	1	0.32%
Петрич	1	0.32%
Своге	1	0.32%
Бяла	1	0.32%
Банкя	1	0.32%
Червен бряг	1	0.32%
Тутракан	1	0.32%
Тетевен	1	0.32%
Луковит	1	0.32%
Казанлък	1	0.32%
Раднево	1	0.32%
Разлог	1	0.32%
Силистра	1	0.32%
Смолян	1	0.32%
Белене	1	0.32%
Царев брод	1	0.32%
Церова кория	1	0.32%
Мадан	1	0.32%
Ихтиман	1	0.32%
Нови Пазар	1	0.32%

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

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

Допускане: за да се провеждат клинични изпитвания в дадено лечебно заведение е необходимо да бъде регистрирана местна комисия по етика. При регистрирането на комисията документи се подават към ИАЛ заедно със

съответните СОП-ове на комисията. С увеличаване на броя на местните етични комисии в регистъра към ИАЛ се увеличава и желанието за провеждане на клинични изпитвания от страна на лечебните заведения.

Резултати: С цел да се изследват тенденциите в броя и разпределението на местните етични комисии бе направена справка и през август 2018 г.. Към съответния момент в регистъра на ИАЛ регистрираните местни етични комисии са вече 482, което означава, че за периода от май 2016 до август 2018 са регистрирани още 177 местни етични комисии към лечебни заведения (Табл.2).

Таблица 2. Брой и разпределение на местните етични комисии на територията на България към август 2018

Град	Брой етични комисии, към съответни заведения	% разпределение
София	170	35.27%
Пловдив	32	6.64%
Варна	31	6.43%
Стара Загора	19	3.94%
Плевен	18	3.73%
Бургас	14	2.90%
Русе	13	2.70%
Велико Търново	11	2.28%
Сливен	10	2.08%
Враца	8	1.66%
Севлиево	8	1.66%
Ямбол	8	1.66%
Благоевград	7	1.45%
Хасково	7	1.45%
Шумен	6	1.24%
Пазарджик	5	1.04%
Видин	5	1.04%
Монтана	5	1.04%
Габрово	4	0.83%
Добрич	4	0.83%
Кърджали	4	0.83%
Разград	4	0.83%
Сандански	4	0.83%
Лом	3	0.62%
Велинград	3	0.62%
Доганово село	3	0.62%
Дупница	3	0.62%
Ловеч	3	0.62%
Смолян	3	0.62%
Перник	3	0.62%
Казанлък	3	0.62%
Търговище	2	0.41%
Баня	2	0.41%
Карнобат	2	0.41%
Козлодуй	2	0.41%

Кюстендил	2	0.41%
Троян	2	0.41%
Балчик	2	0.41%
Бяла	2	0.41%
Самоков	2	0.41%
Белене	2	0.41%
Асеновград	2	0.41%
Луковит	2	0.41%
Димитровград	2	0.41%
Силистра	2	0.41%
Петрич	2	0.41%
Гоце Делчев	2	0.41%
Панагюрище	1	0.21%
Исперих	1	0.21%
с. Браниполе	1	0.21%
Червен бряг	1	0.21%
Левски	1	0.21%
Раковски	1	0.21%
Айтос	1	0.21%
Ихтиман	1	0.21%
Трявна	1	0.21%
Горна Оряховица	1	0.21%
Мадан	1	0.21%
Своге	1	0.21%
Роман	1	0.21%
Пирдоп	1	0.21%
Пещера	1	0.21%
Нови Пазар	1	0.21%
Бяла Слатина	1	0.21%
Чирпан	1	0.21%
Девин	1	0.21%
Гулянци	1	0.21%
Тутракан	1	0.21%
Разлог	1	0.21%
Ботевград	1	0.21%
Царев брод	1	0.21%
Карлово	1	0.21%
Тетевен	1	0.21%
Раднево	1	0.21%
Церова Кория	1	0.21%
Нови Искър	1	0.21%

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

справки с регистъра, публикуван на официалната страница на Комисията по етика за многоцентрови изпитвания.

Проследени са и тенденциите в разпределението на локалните етични на база на типа лечебно заведение, в което са открити. По-големите групи, на които се извърши разпределението са: многопрофилни болнични заведения – 127 локални етични комисии, открити към тях (с 41 повече от 2016 г.); специализирани лечебни заведения за лечение на специфично заболяване – 49 локални етични комисии, открити към тях; медицински центрове – над 180 локални етични комисии, открити към тях (почти двойно повече от 2016 г.); диагностично-консултативни центрове – 56 локални етични комисии, открити към тях (с 15 повече от 2016 г.); университетски болници – 14 локални етични комисии, открити към тях (с 4 повече от 2016 г.).

Изводи:

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

Метод на еднократното интервю и анализ на резултатите

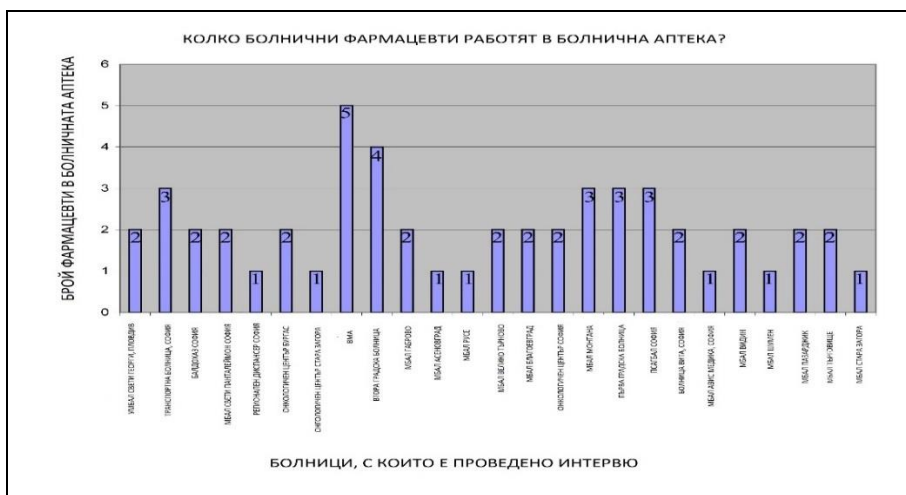
Фармацевтите традиционно са включвани при провеждане на клинични изпитвания, заемайки различни роли, от отпускане на лекарства и поддържане на списъците с налични изпитвани лекарства, до изпълнение на други отговорности като координатори или монитори. В днешно време ролята на болничните фармацевти е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

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

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

- Колко фармацевти работят в болничната аптека?
- Знаете ли дали се провеждат клинични изпитвания в момента в болницата, в която работите?
- Има ли болнични фармацевти, които са част от изследователски екип?
- Ако Да – какви са задълженията и компетенциите, които имат?

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



Фигура 4. Брой фармацевти, които работят в съответната болнична аптека, чийто управител е участвал в интервюто

На въпроса *Знаете ли дали се провеждат клинични изпитвания в момента в болницата, в която работите?* 16 от участниците в интервюто потвърдиха, че са наясно, че в съответната болница се провеждат клинични изпитвания, но само 6-ма от тях отговориха, че участват активно в изследователски екипи и провеждането на клиничните изпитвания. Тези 6-ма респонденти бяха разпитани какви са основните им задължения при провеждането на клиничните изпитвания. Получени бяха следните отговори: *съхранение на изследователския продукт при подходящи условия, проследяване наличностите на изпитваното лекарство, получаване и отпускане на изпитвания продукт, проследяване на цялостното състояние на пациентите и идентифициране, рапортуване на вероятни лекарствени взаимодействия, а в някои частни и по-специфични случаи – фармацевтът е разслепен и е наясно с това на какъв лекарствен продукт е всеки пациент, за разлика от част от изследователския екип (вкл. главния изследовател), които са заслепени и не знаят на кой продукт е пациентът.*

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

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

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

интервюиращия към интервюирания. Форматът на въпросника бе съобразен с обекта на изследване. Въпросите са подбрани така, че да не предразполагат към обяснителни бележки. Въпросникът започва с въвеждащи, последвани от основни и филтриращи въпроси, като средното време за провеждане на интервюто бе 10 минути. Въпросите са съдържателни, като ясно е посочена темата в началото - Резултати от регулаторната промяна в Наредба №28.

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

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

Таблица 3. Разпределение на интервюираните магистър-фармацевти по пол

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

Както е представено на таблицата 4, мнозинството на интервюираните магистър-фармацевти са 36-45 годишни, което е нормално, тъй като това са хора с опит, които са се развили като управители на болнична аптека.

Таблица 4. Възрастова група на интервюираните магистър фармацевти

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

Трудовият стаж на интервюираните е в диапазона 2-44 години, като 17 магистър-фармацевти са с трудов стаж 10 и по-малко години стаж по

специалността като болнични фармацевти, 20 са с трудов стаж 11-20 г. вкл., 13 са с трудов стаж 21- 44 г.

Таблица 5. Допълнително образование и специализации на интервюираните

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

За да се проследи дали интервюираните магистър-фармацевти продължават своето обучение и провеждат допълнителни курсове за специализация, те бяха анкетирани и по този въпрос (Табл. 5). От 50-те анкетирани фармацевти 40% отговориха, че нямат допълнителна специализация за СДО. Останалите 60% потвърдиха, че имат придобита допълнителна специализация, а двама от тях имат дори две такива (“Клинична фармация” и “Организация и икономика на дистрибуторската и аптечна практика”). Мнозинството от интервюираните управители на болнични аптеки имат придобита специализация „клинична фармация“, което е нормално, тъй като доскоро нямаше възможност за специализацията по „Болнична фармация“. Едва през януари 2015 г. в Наредба 1 за придобиване на специалност в системата на здравеопазването се появява специалност „Болнична фармация“ (като неклинична специалност). По-късно през юни 2016 г. от Министъра на здравеопазването е утвърдена програма за специализация по „Болнична фармация“, като тя е нова за България и е в съответствие с общата рамка за специалността на Европейската асоциация по болнична фармация. Програмата е съгласувана с фармацевтичните факултети на медицинските университети, Българския фармацевтичен съюз, Професионалната организация на болничните фармацевти в България (ПОБФБ), Националния консултант по „Болнична фармация“. Целта на тази специализация е да се подготвят кадри, работещи в системата на здравеопазването, способни да изпълняват специфични дейности и да предоставят услуги, свързани с избора, подготовката, съхранението, приготвянето и разпространението на лекарствата и медицинските изделия в лечебните заведения за болнична помощ. Те също следва да съветват медицинските специалисти и пациентите относно безопасното, ефективно и ефикасно използване на лекарствените продукти, с цел постигане на оптимални резултати. За разлика от специализацията по „Болнична фармация“, целта на специализацията по „Клинична фармация“ е да подготви

кадри, способни да взаимодействат както с медицинския персонал за оптимизирането на лечението на всеки отделен болен, така и да осъществява адекватно инструктиране и работа с пациенти и повишаване на съгласието им с провежданата терапия. И двете специалности дават възможност специализиращите да работят в болнични аптеки, както и да приготвят лекарства, да разтварят цитостатици и т.н.. Разликата е в това, че докато болничният фармацевт отговаря по-скоро за дейностите, извършвани в болничната аптека, то клиничният фармацевт би трябвало да е на място в отделението/клиниката, от една страна да се яви като помощник на лекаря при избора на терапията за пациента, а от друга - да помага за избягването на лекарствени взаимодействия, както и да консултира пациента относно приема на неговите лекарства за амбулаторно лечение. Седем от анкетираниите магистър-фармацевт имат специалност по „Организация и икономика на дистрибуторската и аптечна практика“, която дава знания в областта на европейското и национално фармацевтично и здравно законодателство, маркетинга, управлението на лекарственото снабдяване, счетоводството и финансирането, което също е необходимо за управлението на една аптека (Табл.б).

Таблица 6. Вид на болницата, в която практикува интервюираният

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

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

Таблица 7. Участие на интервюирания в клинични изпитвания

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

Към момента на провеждане на анкетата от 50-те анкетирани управители на болнична аптека, 35 потвърждават, че участват в изследователски екип и в провеждането на клинични изпитвания (Табл.7). Това е обнадеждаващ фактор, тъй като от една страна означава, че новата регулация се спазва, а от друга страна – има възможност за повишаване на качеството на провеждане

на клинични изпитвания в България, поради участието на специалисти, които ще спазват стриктно изискванията за съхранение и работа с изследователски лекарствен продукт. Повечето от анкетиранията, които отговориха с “Не” представиха причината, че към момента в лечебните заведения, където те са управители, не се провеждат клинични изпитвания. Съответно съществува вероятността наистина да не се провеждат изпитвания или фармацевтите да не са запознати.

В случай, че интервюираният магистър-фармацевт потвърди, че участва в провеждането на клинични изпитвания, е зададен допълнителен въпрос, свързан с броя клинични изпитвания, в които към момента съответният интервюиран участва. Получените отговори са разнородни, в диапазона от 1 до 120. Средният брой клинични изпитвания, в които магистър-фармацевтите участват в към момента, е 6,5. Медианата е 2,0, а стандартното отклонение е 17,501 – голямата цифра се дължи точно на разнородните отговори (Табл. 8).

Таблица 8. Брой клинични изпитвания, провеждани към момента, в които магистър-фармацевтите участват

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

Таблица 9. Опит на интервюирания с клинични изпитвания

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

От 50-те анкетирани магистър-фармацевти, 22-ма от 35, които в момента участват, потвърждават, че имат опит в миналото при провеждане на изпитвания и не се сблъскват за първи път с тях след промените в наредбата. Това означава, че едва за 13 от тях участието в клинично изпитване е нова дейност (Табл.10).

Таблица 10. Притежава ли интервюираният сертификат за Добра клинична практика?

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

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

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

Таблица 11. Участие на други магистър-фармацевти от аптеката в клинични изпитвания

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

На въпроса “Само Вие ли участвате или има и други колеги?” 26 от анкетиранияте 50 фармацевти потвърждават, че има и друг колега. Този фактор е от значение, тъй като е важно да има заместващ за клиничното изпитване в случай на болест или отпуск (Табл.11).

Таблица 12. Създадени необходими условия по Наредба №28 за участие в клиничните изпитвания

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

На въпроса за това дали са създадени необходимите условия според Наредба №28 за участие в клинични изпитвания – 86% от магистър-фармацевтите, потвърждават, че имат създадени такива. Необходимите изисквания според наредбата са отделно помещение към болничната аптека, където да бъдат съхранявани изследователските продукти към съответните клинични изпитвания. Според Наредба 31 и правилата за ДКП – всеки изследователски продукт за отделните изпитвания е необходимо да бъде съхраняван в отделен шкаф или на отделен рафт, като трябва да бъде ясно обозначен номерът на клиничното изпитване, по което е изследователският продукт. За проследяването на наличните количества изследователски продукт по клиничните изпитвания се използват документи (Accountability logs, Dispensing log). Друго важно при провеждането на изпитвания е съхраняването на изследователските продукти при съответните условия. Това се проследява с добре калибрирани термометри, като всяко едно отклонение се рапортува незабавно по определени процедури. Обикновено докладването на температурно отклонение при съхранение на изследователски продукт е свързано с карантинирание, преместване на засегнатия продукт на отделен рафт или в отделен шкаф (или хладилник) с подходящо обозначаване. В заключение, помещението към болничната

аптека, в което би трябвало да се съхраняват изследователските продукти трябва да бъде достатъчно голямо, за да може спокойно да се спазват съответните изисквания, мястото трябва да бъде с ограничен, контролиран достъп и да осигурява съответните необходими условия за съхранение.

Резултатите от анкетата показаха, че 86% от магистър-фармацевтите имат подкрепа от страна на ръководството на лечебното заведение, в което работят, а 12% от тях отговарят, че нямат такава подкрепа (Табл. 13).

Таблица 13. Подкрепа от страна на ръководството на съответното лечебно заведение

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

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

Таблица 14. Вътрешен документ, определящ лекарствената политика в съответното лечебно заведение

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

В случай, че имат наличен вътрешен документ (стандартна оперативна процедура), анкетираниите са попитани дали в съответния документ има и част за клиничните изпитвания, където да се упоменава как се съхраняват лекарствата по клинични изпитвания и съответно какви са задълженията и отговорностите на фармацевтите, които участват в провеждането на клинични изпитвания. Положително отговарят 44% от анкетираниите, а по-голямата част (56%) отговарят, че няма такава част в документа (Табл. 15).

Таблица 15. Част за клиничните изпитвания, при наличие на документ, определящ лекарствената политика

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

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

При анализиране на готовността на магистър-фармацевтите за участие в клинични изпитвания е използван методът на Ликертовата скала. Скалата

представлява въпрос, на който анкетируваният трябва да отговори, като отбележи своето мнение по скалата от 1 до 10, където в нашия случай 1 е „малка готовност“, а 10 е „голяма готовност“. Ликертовата скала е един от най-известните и често използвани инструменти както при провеждането на онлайн анкети, така и при класическите на хартия. За разлика от въпросите, изискващи кратък и еднозначен отговор да/не, този вид въпрос дава възможност да се събере по-прецизна и по-лична информация от анкетирувания, а именно – различни степени на отношение и мнение. Средната стойност, която 50-те анкетирувани магистър-фармацевти дадоха по отношение на готовност за участие в клиничните изпитвания, е 7,12, т.е. – мнозинството е по-скоро готово за участие. Медианата на показателя е 8,0. Стандартното отклонение е 2,939 (Табл. 16).

Таблица 16. Степен на готовност за участие в провеждането на клинични изпитвания на територията на лечебното заведение (отговор от 1 до 10)

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

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

Таблица 17. Степен на готовност на лечебното заведение за участие на болничната аптека в провеждането на клинични изпитвания на територията на лечебното заведение – отговор от 1 до 10

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

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

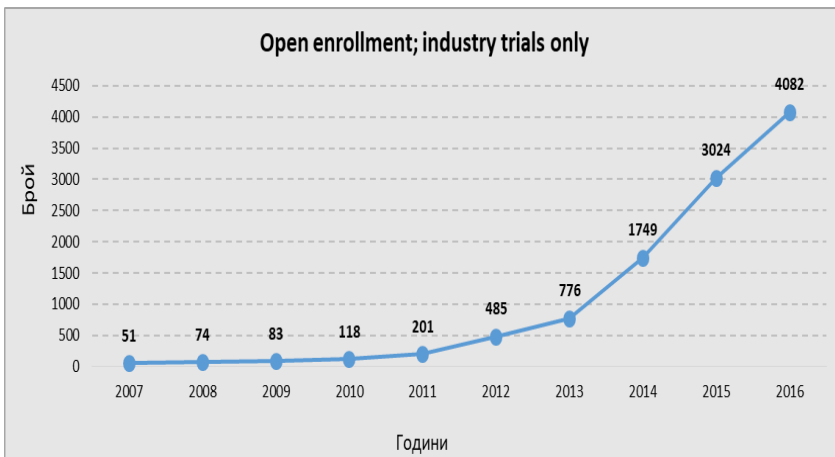
Таблица 18. Степен на оценка на ролята в управлението на лекарствената политика и клиничните изпитвания (отговор от 1 до 10)

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

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

На фигура 5 е проследен ръстът на провежданите клинични изпитвания във фаза на набиране, за периода 2007-2016 г., на държавите от Европейското икономическо пространство. Европейското икономическо пространство (ЕИП) обединява 28-те страни-членки на Европейския съюз и трите страни-членки на Европейската асоциация за свободна търговия (ЕАСТ – Исландия, Лихтенщайн и Норвегия). Целта е обединение в единен вътрешен пазар, управляван от едни и същи основни правила. Тези правила целят да осигурят

свободното движение на стоки, услуги, капитали и хора в рамките на пространството в отворена и конкурентна среда – понятие познато като четирите свободи. Целта на споразумението, както е посочено в чл. 1 на документа, е „да насърчава непрекъснато и хармонично засилване на търговските и икономическите отношения между страните по Споразумението, като се предвижда създаване на еднородно Европейско икономическо пространство“. Споразумението за ЕИП осигурява равноправни условия за фирмите в целия Вътрешен пазар, чрез правилата за конкуренция и държавни помощи. То съдържа също така и хоризонтални разпоредби, отнасящи се до четирите свободи, както и сътрудничество извън тях, в т.нар. странични области. Хоризонталните разпоредби засягат сфери като: научноизследователска дейност и технологично развитие, информационни услуги, образование, обучение и проблеми на младежта, заетостта, предприятия и предприемачество, както и гражданска защита. Сътрудничеството се осъществява чрез различни съвместни дейности.



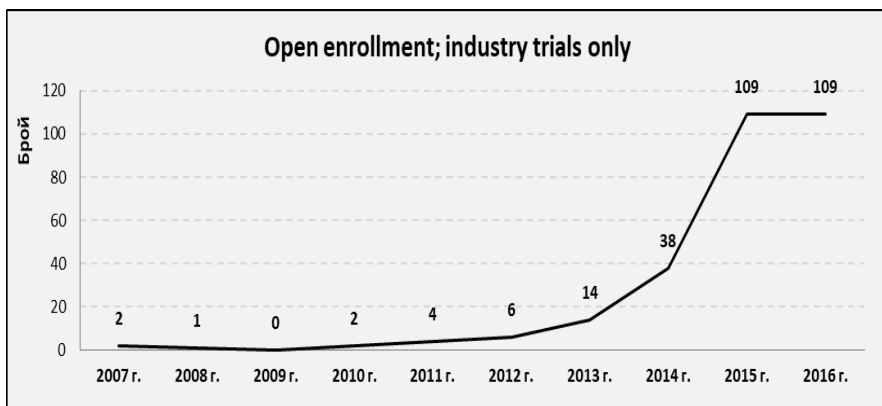
Фигура 5. Общ брой клинични изпитвания, отворени за набиране за периода 2007-2016 г., за държавите от Европейското икономическо пространство

На таблица 19 може да се проследи темпът на годишно нарастване на броя на клиничните изпитвания, провеждани от индустрията за страните от ЕИП през периода от 2007 г. до 2016 г. От 2008 г. до 2012 г. се наблюдава значително нарастване, като стойността в (%) за 2011/2012 е 141,29, което е над два пъти стойността на средногодишния темп за годините 2007-2016 (67.15%). След 2014 г. се наблюдава спад на темпа, като за годините 2015/2016 темпът е наполовина спрямо средногодишния – 34.99%.

Таблица 19. Темп на нарастване на клиничните изпитвания за страните от ЕИП през отделните години (в %).

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

В България се наблюдава нарастване на броя на провежданите клинични изпитвания за годините 2007-2016. Страната не следва глобалната тенденция за спад след 2014 г., дори за годините 2014-2015 се наблюдава значителен ръст на броя на клиничните изпитвания със статут на отворени за набиране на пациенти спрямо данни от сайта clinicaltrials.gov – от 38 бр.за 2014 г. до 109 за 2015 г. Причината за това е по-скоро случайно съвпадение на различни фактори, като напр. България като държава е селектирана за провеждане на изпитвания от много спонсори (Novartis, Bayer и др.). Доказателство за това е нарастването и на отделите за Clinical Research and Development на съответните компании, нараства броят на изследователите с опит за провеждане на изпитвания, което създава по-голяма възможност за провеждане на изпитвания, нараства и заинтересоваността от страна на лекарите за провеждане на клинични изпитвания и др. (Фиг.6).



Фигура 6. Общ брой клинични изпитвания във фаза на набиране за периода 2007-2016 г. за България

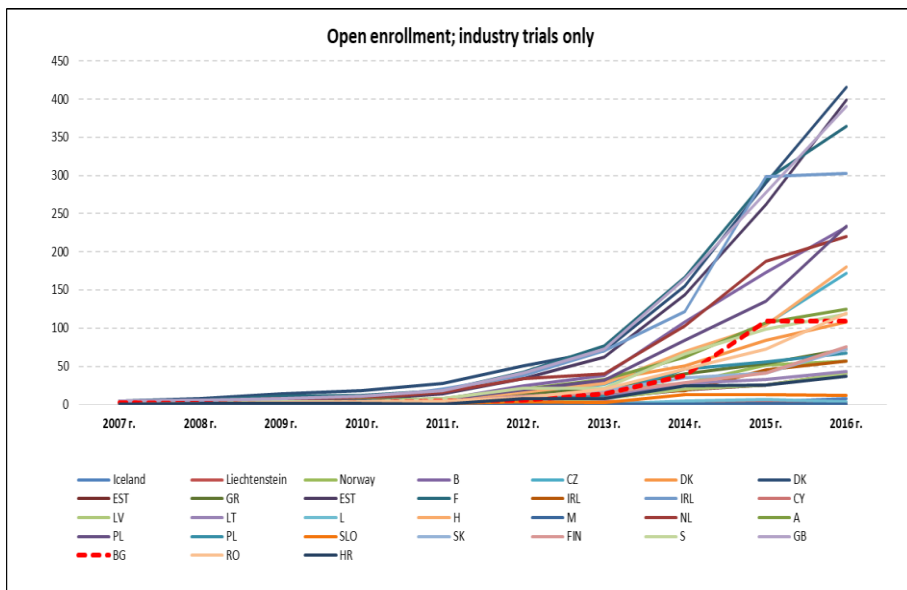
Клинични изпитвания на страните от ЕИП за периода 2007-2016

На таблица 20 може да се проследи сумарно колко общо клинични проучвания са отворени за набиране на пациенти в периода 2007-2016 г. във всяка държава от Европейското икономическо пространство. Данни съществуват за 31 държави, като България се намира на 14 място по брой проучвания за този период. Най-много проучвания, при които се е наблюдавало включване на пациенти, има в Германия, а най-малко - в Лихтенщайн. Данните за броя на клиничните изпитвания, отворени за набиране на пациенти са взети от базата данни clinicaltrials.gov.

Таблица 20. Общ брой за всяка една страна отворени за набиране клинични изпитвания, провеждани от страна на индустрията за периода 2007-2016 г.

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

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



Фигура 7. Общ брой клинични изпитвания във фаза на набиране за периода 2007-2016 г. за всяка държава от ЕИП

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

R – корелационен коефициент;

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

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

Тълкуване на коефициента на корелация:

$0 < R < 0,3$ – слаба корелация

$0,3 < R < 0,5$ – умерена корелация

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

$0,7 < R < 0,9$ – висока корелация

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

- **Демографски показатели**

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

Резултат: Полученият корелационен коефициент е статистически значим, т.е. налице е значима връзка. При разглеждане на индикатора „брой на населението“ се наблюдава вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клинични изпитвания. Разгледаният период е от момента на влизане на България в ЕС, като са включени наличните данни за всички страни от Европейското икономическо пространство. Логично е да има връзка между индикатора „брой на населението“ в страните от ЕИП и броя отворени клинични изпитвания. В държавите с по-голям брой население е логично да могат да бъдат провеждани по-голям брой изпитвания (Табл.21).

Таблица 21. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и брой на населението в страните от Европейското икономическо пространство за периода 2007-2016 г.

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

Източник: Eurostat

Продължителност на живота след 65-годишна възраст

Продължителността на живота след 65-годишна възраст е индикатор, който показва средния брой години, през които може да се очаква да живее лице на тази възраст, ако се приеме, че специфичните за възрастта нива на смъртност остават постоянни.

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

Резултат: Полученият корелационен коефициент е значим само за годините 2007 г., 2008 г., 2009 г., 2011 г. При изследване на индикатора

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

Таблица 22. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и продължителност на живота над 65-годишна възраст в държавите от ЕИП за периода 2007-2016

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

Източник: Eurostat

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

DALY се дефинира като времето, през което индивидът живее във физическа недееспособност или времето, загубено поради преждевременна смърт.

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

Резултат: Полученият корелационен коефициент не е значим, т.е. не е налице значима връзка. При изследване на индикатора „очаквана продължителност на живота в години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност“, не се показва вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клиничните изпитвания. Периодът на разглеждане на данните за изследването е от 2007г. до 2014г., тъй като към момента на направеното изследване е имало данни само до 2014г. и е за всички държави от ЕИП (Табл.23).

Таблица 23. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и очаквана продължителност на живота в години, адаптирани към състояние на физическа недееспособност, в страните от ЕИП (2007-2016 г.)

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

Източник: Eurostat

- **Икономически показатели**

Брутен вътрешен продукт в паритет на покупателна способност – икономически индикатор

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

Резултат: Полученият корелационен коефициент не е значим, т.е. не е налице значима връзка. При изследване на индикаторът - БВП на глава от населението ППС (PPS, EU-28=100) и броя на клинични изпитвания във фаза на набиране на пациенти не се установява вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клиничните изпитвания. Разгледания период е от момента на приемане на България в ЕС до момента, до който е има публикувани данни и се отнася за всички страни от ЕИП (Табл.24).

Таблица 24. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и БВП на глава от населението в страните от ЕИП за периода 2007-2016 г.

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

Източник: Eurostat

Инвестиции в здравеопазването като % от брутният вътрешен продукт

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

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

Резултат: Полученият корелационен коефициент не е значим, т.е. не е налице значима връзка. При изследване на индикатора «инвестиции в здравеопазването като % от брутният вътрешен продукт» и броя на клинични изпитвания във фаза на набиране на пациенти не се установява вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клинични изпитвания. Направеното изследване е за периода от момента на приемане на България в ЕС (2007 г.) до момента, за който е има публикувани данни в съответните база данни. Изследването е направено за всички държави от ЕИП (Табл. 25).

Таблица 25. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и инвестиции в здравеопазването като % от БВП в страните от ЕИП за периода 2007-2016 г.

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

Източник: СЗО

- **Други (здравни) показатели**
Стандартизирана честота на наднормено тегло (определено чрез BMI = 25 kg/ m²) при хора на възраст над 18 години (Age-standardized prevalence of overweight (defined as BMI = 25 kg/m²) in people aged 18 years and over, WHO estimates (%))

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

Резултат: Полученият корелационен коефициент не е значим, т.е. не е налице значима връзка. При изследване на индикатора „стандартизирана честота на наднормено тегло при хора на възраст над 18 години“ и броя клинични изпитвания във фаза на набиране на пациенти не се установява вероятност за директно влияние върху броя на провежданите клинични изпитвания. Изследването е направено за периода 2007-2016 г. от момента на приемане на България в ЕС и включва всички държави от ЕИП (Табл. 26).

Таблица 26. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и стандартизирана честота на наднорменото тегло при хора на възраст над 18 години в страните от ЕИП за периода 2007-2016 г.

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

Източник: СЗО

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

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

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

Таблица 27. Корелация между брой клинични изпитвания, отворени за набиране на пациенти и стандартизирано възрастово разпределение на тютюнопушенето към момента сред хора на възраст 15 и повече години в страните от ЕИП (2007-2016 г.)

Брой отворени за набиране на пациенти клинични изпитвания, които са инициирани от индустрията	Статистика	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
		Стандартизирана честота на наднормено тегло (определено чрез BMI = 25 kg/m ²) при хора над 18 години	R	0,035	-0,164	-0,153	0,071	-0,054	-0,037	-0,016	0,050
	p	0,860	0,404	0,438	0,721	0,784	0,851	0,936	0,801	0,732	0,710
	N	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28

Източник: СЗО

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

3.7. Частен случай на анализ – лекарства “сираци”

Основната цел на проведеното изследване в областта на лекарствата “сираци” бе да се установи броят на лекарствата сираци, които се срещат в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) – Приложение 1 и Приложение 2, както и в Регистъра на пределните цени, публикувани на официалната страница на

Националният съвет по цени и реимбурсация (към септември 2018 г.). Допълнителна задача на изследването бе да се изчисли средният период от време, необходим за регистрирането на цена на лекарствения продукт в България, след получаването на разрешение за употреба по централизирана процедура (към септември 2018 г.). Вторична цел на изследването бе да бъде проверен броят на клиничните изпитвания (провеждани от страна на индустрията към септември 2018 г.), регистрирани в базата данни на ClinicalTrials.gov на продуктите, които се срещат в гореспоменатите списъци.

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

При сравнението на лекарствата “сираци” от регистъра на ЕМА и Приложение 1 – следните лекарствени продукти, изброени на таблица 28, присъстват и в двата списъка, т.е. са одобрени по централизирана процедура и налични на пазара в България, като се заплащат по реда на Закона за здравето осигуряване.

Таблица 28. Лекарствата сираци, които присъстват в регистъра на ЕМА за централизирана процедура и в Приложение 1 към ПЛС в България, септ. 2018

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

Източник: ClinicalTrials.gov

От направената справка с базата данни clinicaltrials.gov – едва за 3 продукта са провеждани клинични изпитвания на територията на България, като на таблица 29 може да се проследи, че 3 изпитвания, от които едно все още е в период на набиране на пациенти са проведени с продукта *Signifor*, 4 изпитвания са проведени с *Tobi Podhaler* и 3 изпитвания са проведени с *Ofev tabl*.

Таблица 29. Клинични изпитвания, провеждани в България с лекарства сираци от Приложение 1, които присъстват и в регистъра на ЕМА за централизирана процедура

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

	Second Open Label Extension to Bridging Study CTBM100C2303	Bulgaria, Estonia, Latvia, Lithuania, Romania, Russian Federation, South Africa	Completed	Pulmonary Infections Pseudomonas Aeruginosa	Phase 3
	Study to Evaluate Arikayce™ in CF Patients With Chronic Pseudomonas Aeruginosa Infections	Bulgaria, Austria, Belgium, Canada, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Netherlands, Poland, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, United Kingdom	Completed	Pseudomonas Aeruginosa Infection	Phase 3
	Tobramycin Inhalation Powder (TIP) in Cystic Fibrosis Subjects	Bulgaria, Argentina, Brazil, Canada, Chile, Lithuania, Mexico, United States	Terminated	Cystic Fibrosis	Phase 3
Ofev	LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer	Bulgaria, Austria, Belarus, Belgium, China, Croatia, Czechia, Denmark, France, Georgia, Germany, Greece, India, Israel, Italy, Korea, Republic of, Lithuania, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Slovakia, South Africa, Spain, Switzerland, Ukraine, United Kingdom	Completed	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Phase 3
	Safety And Efficacy of BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Bulgaria, Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Chile, China, Czech Republic, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Korea, Republic of, Mexico, Netherlands, Portugal, Russian Federation, South Africa, Spain, Taiwan, Turkey, United Kingdom	Completed	Pulmonary Fibrosis	Phase 2
	Roll Over Study From 1199.30 BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	Bulgaria, Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Chile, China, Czech Republic, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Mexico, Netherlands, Portugal, Russian Federation, Spain, United Kingdom	Completed	Pulmonary Fibrosis	Phase 2

Источник: ClinicalTrials.gov

По отношение на анализа, направен за да се установи средното време, необходимо лекарство “сирак” да се появи, в Приложение 1 на таблицата може да се види датата на разрешение на всяко едно от лекарствата “сираци”, което е получило разрешение за употреба по централизирана процедура и е в Приложение 1 към ПЛС в България. Най-голям период е бил необходим на лекарствения продукт *Zavesca* (ПРУ-Actelion Ltd.) – 3197 дни или 8 години, 9 месеца и 2 дни, а най-малък период от време е отнело на лекарствения продукт *Tobi Podhaler* (ПРУ – Novartis Europharm Limited). На база на посочените данни средното време от момента на получаване на разрешение за употреба от ЕМА до момента, в който лекарство сирак е включено в Приложение 1 към ПЛС в България, е 4 години и 1 ден.

Таблица 30. Период, необходим дадено лекарство сирак да се появи в Приложение 1 към ПЛС в България

Име на ЛП	Дата на разрешение / ЕМА	Дата на разрешение / БГ	Общо дни	Год.	Мес	Дни	№/дата на решението
Volibris	21.4.2008	22.8.2011	1218	3	4	1	№ 190/ 22.08.2011; НСР-305/03.07.2013.; НСР-4643/25.09.2014; НСР-5279/11.12.2014 (допуска предварително изпълнение); НСР-10029/18.08.2016
Zavesca	20.11.2002	22.8.2011	3197	8	9	2	№ 190/ 22.08.2011; КЦРР-2656/20.03.2013; КП-58/05.03.2015 и НСР-2994/12.03.2014; КП-293/28.05.2015 и НСР-5676/18.02.2015; КП-20/15.03.2016 и НСР-7887/25.01.2016
Kuvan	2.12.2008	3.7.2013	1675	4	7	2	НСР-374/03.07.2013; НСР-1376/07.10.2013; НСР-4818/13.10.2014; НСР-6549/24.06.2015; НСР-8609/25.03.2016 (допуска предварително изпълнение)
Alprolix	12.5.2016	13.10.2017	519	1	5	1	НСР-14169/13.10.2017
Signifor							
Solution for injection	24.4.2012	22.10.2014	912	2	5	29	НСР-4944/22.10.2014
Powder and solvent for suspension for injection	24.4.2012	10.11.2017	2027	5	6	18	НСР-14435/10.11.2017
TOBI Podhaler	20.7.2011	13.8.2012	391	1	0	25	КЦРР-1192/13.08.2012 г; КЦРР-2064/24.01.2013 г; КЦРР-2247/08.02.2013 г; НСР-1672/11.11.2013; НСР-5392/07.01.2015.; НСР-

							8559/24.03.2016.; НСР-12740/19.05.2017 г.; Прот. № 232/06.07.2017; НСР-15172/02.03.2018
Ofev	15.1.2015	22.12.2017	1073	2	11	8	НСР-14738/22.12.2017 (предварително изпълнение); Корекционно решение НСР-15363/30.03.2018
Esbriet	28.2.2011	22.12.2017	2489	6	9	24	НСР-14741/22.12.2017 (предварително изпълнение); корекционно решение НСР-15362/30.03.2018
Vyndaqel	16.1.2011	9.3.2015	1513	4	1	21	НСР-5765/09.03.2015; НСР-14904/25.01.2018
Votubia	2.9.2011	22.10.2014	1146	3	1	20	НСР-4945/22.10.2014; НСР-9626/23.06.2016 г.; НСР-15200/09.03.2018

Източник: ClinicalTrials.gov

При сравнението на лекарствата “сираци” от регистъра на ЕМА и Приложение 2 следните лекарствени продукти, изброени на таблица 31 присъстват и в двата списъка, т.е. са одобрени по централизирана процедура и налични на пазара в България, като се заплащат от бюджета на лечебните заведения, по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и от бюджета на лечебните заведения с държавно и/или общинско участие, по чл. 9 и 10 от Закона за лечебните заведения.

Таблица 31. Лекарства сираци, които присъстват в регистъра на ЕМА за централизирана процедура и в Приложение 2 към ПЛС в България, септ. 2018 г.

Лекарствен продукт	Активна съставка	Притежател на разрешението за употреба	Статут в момента	Дата на получаване на разрешението за употреба	Брой клинични проучвания в България
Adcetris	brentuximab vedotin	Takeda Pharma A/S	Authorised	25/10/2012	2
Alprolix	eftrenonacog alfa	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)	Authorised	12/05/2016	0
Arzerra	ofatumumab	Novartis Europharm Ltd	Authorised	19/04/2010	6
Blinicyto	blinatumomab	Amgen Europe B.V.	Authorised	23/11/2015	1
Esbriet	pirfenidone	Roche Registration GmbH	Authorised	28/02/2011	
Gazyvaro	obinutuzumab	Roche Registration Ltd	Authorised	23/07/2014	1
Iclusig	ponatinib	Ariad Pharma Ltd	Authorised	01/07/2013	0
Imbruvica	ibrutinib	Janssen-Cilag International NV	Authorised	21/10/2014	2

Kuvan	sapropterin dihydrochloride	BioMarin International Limited	Authorised	02/12/2008	0
kyprolis	carfilzomib	Amgen Europe B.V.	Authorised	19/11/2015	4
Lartruvo	olaratumab	Eli Lilly Nederland B.V.	Authorised	09/11/2016	0
Mozobil	plerixafor	Genzyme Europe B.V.	Authorised	31/07/2009	0
Nexavar	sorafenib	Bayer Pharma AG	Authorised	19/07/2006	10
Nplate	romiplostim	Amgen Europe B.V.	Authorised	04/02/2009	0
Ofev	nintedanib	Boehringer Ingelheim International GmbH	Authorised	15/01/2015	3
Peyona (previously Nymusa)	caffeine citrate	Chiesi Farmaceutici SpA	Authorised	02/07/2009	0
Signifor	pasireotide	Novartis Europharm Limited	Authorised	24/04/2012	3
Sirturo	bedaquiline fumarate	Janssen-Cilag International N.V.	Authorised	05/03/2014	0
Tasigna	nilotinib	Novartis Europharm Ltd	Authorised	19/11/2007	4
Tobi Podhaler	tobramycin	Novartis Europharm Limited	Authorised	20/07/2011	4
Torisel	temsirolimus	Pfizer Limited	Authorised	19/11/2007	6
Venclyxto	venetoclax	AbbVie Ltd	Authorised	05/12/2016	0
Vidaza	azacitidine	Celgene Europe Limited	Authorised	17/12/2008	5
Volibris	ambrisentan	Glaxo Group Ltd	Authorised	21/04/2008	0
Votubia	everolimus	Novartis Europharm Ltd	Authorised	02/09/2011	0
Vyndaqel	Tafamidis	Pfizer Ltd	Authorised	16/11/2011	0
Xaluprine (previously Mercaptopurine Nova Laboratories)	6-mercaptopurine monohydrate	Nova Laboratories Ltd	Authorised	09/03/2012	0
Zavesca	miglustat	Actelion Ltd	Authorised	20/11/2002	0

Източник: *ClinicalTrials.gov*

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

Imbruvica, са в процес на набиране на пациенти към септември 2018 г. На таблица 32 е представена повече информация за двете изпитвания.

Таблица 32. Клинични изпитвания, провеждани в България с лекарство сирак - Imbruvica от Приложение 2 , които присъстват и в регистъра на ЕМА за централизирана процедура

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

Източник: Данните за обработка са извадени от ClinicalTrials.gov

С по три клинични изпитвания са продуктите *Ofev* (и трите изпитвания са приключили) на *Boehringer Ingelheim International GmbH* и *Signifor* на *Novartis Europharm Limited*. От изпитванията, провеждани с лекарствения продукт *Signifor*, само едно във фаза IV е в процес на набиране на пациенти. С по четири клинични изпитвания са лекарствените продукти *Kyprolis* на *Amgen Europe B.V.*, *Tasigna* и *Tobi Podhaler* на *Novartis Europharm Ltd.*, като в процес на набиране има само едно изпитване на *Kyprolis* във фаза 3. С пет клинични изпитвания на територията на България е лекарственият продукт *Vidaza* на *Celgene Europe Limited*, като само едно е в процес на набиране на пациенти – фаза III. С по шест клинични изпитвания са *Arzerra* на *Novartis Europharm Ltd* и *Torisel* на *Pfizer Limited*, като само на продукта *Torisel* има едно изпитване, което е в статус на набиране на пациенти – фаза III. Последният лекарствен продукт, с който се

провеждат изпитвания на територията на България, е *Nexavar* на *Bayer Pharma AG*, като броят на изпитванията е 10. От тях само едно е в процес на набиране на пациенти – фаза 3, 7 от изпитванията са приключили, а 2 са активни, но не са в процес на набиране на пациенти. На табл. 33 може да се проследи периодът от момента на получаване на разрешение по централизирана процедура според регистъра на ЕМА до момента, в който лекарството е попаднало в Приложение 2, ПЛС.

Таблица 33. Период, необходим дадено лекарство сирак да се появи в Приложение 2 към ПЛС в България

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

Източник: *ClinicalTrials.gov*

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

При сравнението на лекарствата “сираци” от регистъра на ЕМА и Регистъра на утвърдените пределни цени на лекарствени продукти по чл. 261а, ал. 2 от ЗЛПХМ следните лекарствени продукти, изброени на таблица 34, присъстват и в двата регистъра:

Таблица 34. Лекарствата сираци, които присъстват в регистъра на ЕМА за централизирана процедура и в Регистъра на утвърдените пределни цени на лекарствени продукти в България, септ. 2018

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

Източник: *ClinicalTrials.gov*

Само 5 лекарствени продукта присъстват и в двата списъка, от които само с два има провеждани клинични изпитвания на територията на България – *Tasigna* на *Novartis Europharm Ltd* и *Besponsa* на *Pfizer Limited*, като само за продукта *Tasigna* има 1 клинично изпитване, което е в статус на набиране на пациенти – фаза 3.

Що се касае до периода от момента на получаване на разрешение по централизирана процедура според регистъра на ЕМА до момента, в който лекарството е попаднало в Регистъра на утвърдените пределни цени – средният

период, необходим, за да стане това, е 3 години, 1 месец и 13 дни. Лекарственият продукт Esbriet е попаднал в регистъра на утвърдените пределни цени 7 години и 2 дни след като е получил разрешение за употреба според регистъра на Европейската агенция по лекарствата, докато периодът за Adempas е 6 месеца и 16 дни (Табл. 35).

Таблица 35. Период, необходим дадено лекарство сирак да се появи в Регистъра на утвърдените цени в България

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

Източник: *ClinicalTrials.gov*

Изводи от направените изследвания:

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

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

IV. ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ, ПРИНОСИ

➤ ИЗВОДИ:

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

➤ ПРЕПОРЪКИ КЪМ НОРМАТИВНАТА УРЕДБА В СТРАНАТА:

1. Във връзка с последните промени в ЗЛПХМ е публикуван Правилник за дейността на ЕККИ, в който има само една точка, отнасяща се до лицето за контакт, което следва да бъде определено от всяко едно лечебно заведение. Определени са само две изисквания, на които лицето следва да отговаря – 2 години опит в областта на клиничните изпитвания и магистратура по професионални направления „Фармация“, „Медицина“ и „Дентална медицина“. Няма записани изисквания за съдържанието на дейността и задълженията на лицето за контакт. Не е посочен броят на лицата за контакт, което създава

предпоставка за свръхнатоварване и определяне на повече от едно лице. Това би затруднило провеждането на клинични изпитвания в дадено лечебно заведение.

2. Целта на Регламент 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО е улесняването на получаване на разрешение за провеждане на клиничните изпитвания на територията на Европа, за да се създаде по-благоприятна среда и се повиши броят на провежданите изпитвания. За да се постигне пълна хармонизация на локално ниво, трябва да се предприемат мерки допълнителното административно натоварване на ниво лечебни заведения да бъде избегнато, там където съществува.
3. Необходимо е поддържане на база данни с лицата за контакт, определени от страна на лечебните заведения, на страницата на Изпълнителната агенция по лекарствата. Към момента има налична такава за председателите на регистрираните местни комисии по етика и информация за контакт.

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

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

➤ **ПРИНОСИ:**

● **Научно-теоретични:**

Изясен е начина на достъп до лекарствата сираци, налични на българския пазар, както и възможностите за включване на пациенти с този род продукти в клинични изпитвания на територията на България, което е допълнителна опция за малкия брой пациенти да получат иновативна терапия.

- Оценена е ролята на някои демографски и икономически показатели върху броя на провежданите клинични изпитвания.

1. Научно-приложни

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

2. Други

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

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

Bogdanova L, Grigorov E, Belcheva V, Getov I. AD HOC STUDY OF THE ROLE OF HOSPITAL PHARMACISTS IN CLINICAL TRIALS IN BULGARIA, *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 2014, volum. 1, number 1, pp. 20-25.

Гетов И, **Богданова Л**. ИЗГРАЖДАНЕ НА ПРИМЕРЕН МОНИТОРИНГ ПЛАН ЗА КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ, ИЗПОЛЗВАЩО “МОНИТОРИНГ, ОСНОВАН НА ОЦЕНКА НА РИСКА” КАТО МЕТОД ЗА КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО, *Социална медицина*, 2015, том 23, брой 3, стр. 35-37.

Салчев П, **Богданова Л**. ПОДХОДЯЩИ ЛИ СА СТАНДАРТНИТЕ ПОДХОДИ ЗА ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ (ОЗТ) ПРИ ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, *Социална медицина, социална фармация и мениджмънт в здравеопазването*, 2015, том 1, брой 1, стр. 41-46.

Богданова Л, Григоров Е., Белчева В., Гетов И. АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ СРЕД БОЛНИЧНИ ФАРМАЦЕВТИ ЗА ЕФЕКТА ОТ ПРОМЯНАТА НА ЗАКОНОДАТЕЛСТВОТО РЕГУЛИРАЩО КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНЯ В БЪЛГАРИЯ, *Годишник по Болнична фармация*, 2019, том 5, брой 1, под печат