

ОБЗОРНИ СТАТИИ REVIEW ARTICLES

ПРЕГЛЕД НА РЕГУЛАЦИЯТА И КАЧЕСТВЕНИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОВЕЖДАНЕ НА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ И УПОТРЕБАТА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В РЕАЛНАТА ПРАКТИКА

Виолета Гетова

Изпълнителна агенция по лекарствата, София, България

OVERVIEW OF REGULATION AND QUALITY ASPECTS OF CONDUCTING CLINICAL TRIALS AND MEDICINAL PRODUCT USE IN REAL-LIFE PRACTICE

Violeta Getova

Bulgarian Drug Agency, Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Клиничните изпитвания и постмаркетинговият период са два от основните етапи в процеса на създаване на лекарствен продукт. Въпреки големите различия между тези две фази от жизнения цикъл на лекарствата, съществуват и много общи характеристики, на които се базира лекарствената регулация на Европейско и национално ниво. Именно чрез единството в изискванията, документирането и контрола на фармацевтичния сектор могат да бъдат гарантирани качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти, достигащи до пациентите.

Ключови думи: *клинично изпитване, постмаркетинг, лекарствен продукт, фармаковигиланс*

ABSTRACT

Clinical trials and post-marketing surveillance are two of the basic phases in the drug development process. Despite the significant differences between these two stages of a medicine's lifecycle, there are also a lot of similarities. On their basis lies the European and national drug regulation. The quality, efficacy and safety of medicinal products is guaranteed by the current synchronization of requirements, documentation and control of pharmaceutical industry.

Keywords: *clinical trial, post-marketing, medicinal product, pharmacovigilance*

ВЪВЕДЕНИЕ

В ерата на медицината, основана на доказателства, всяко лекарство преминава през редица контролирани проучвания с цел набиране на достатъчно данни за ефикасност, безопасност и поносимост (1). Съществуват данни с голяма историческа давност, сочещи за дългото и динамично развитие на клинични изпитвания (КИ), като основните подходи и методи са описани още през 18 век (2). Получените и анализирани данни се обобщават и представляват основна част от документацията, необходима за разрешаване за употреба на лекарствения продукт (ЛП). От този момент той преминава в следващия етап от жизнения си цикъл, а именно употребата му сред реалната, хетерогенна пациентска популация. Наблюдението на лекарствата след разрешението им за употреба е най-важният източник на информация не само за безопасността им, но и за потенциални трудности при употреба и възможни лекарствени грешки (3). Разработването и тестването на лекарствата са законодателно регулирани процеси и в този смисъл пре- и постмаркетинговият период имат доста общи характеристики. Съществуват обаче и множество различия, които се дължат основно на това, че КИ се извършват с ограничен брой пациенти в контролирана среда.

Целта на настоящото проучване е анализиране и съпоставка на характеристиките на двата етапа от жизнения цикъл на ЛП с фокус върху практически аспекти на всеки от тях.

МЕТОДОЛОГИЯ

За целите на настоящата публикация е проведен преглед на законодателството в областта на планиране, провеждане и етика в КИ на територията на Европейския съюз. Нормативните актове и ръководства са съпоставени с тези, регламентиращи наблюдението и контрола на лекарствата след разрешението им за употреба. Проведен е анализ на качествените им характеристики и са открити основните прилики и разлики в двата етапа на лекарственото разработване.

РЕГУЛАЦИЯ

Европейско законодателство

В рамките на Европейския съюз днес може да се твърди, че законодателството във фармацевтичния сектор е до голяма степен синхронизирано. Това важи за всички аспекти на разработването, изпитването, производството и дистрибуцията на ЛП.

Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 г. – първият нормативен акт, чиято цел е опростяване и хармонизиране на административните разпоредби при планирането и провеждането на КИ. В Директивата са залегнали някои основни принципи за провеждане на КИ, сред които защита правата на човека и човешкото достойнство, спазване на принципите за Добра производствена практика (ДПП) за изпитваните лекарствени продукти (ИЛП), наблюдение на безопасността и гарантиране на високо качество (4). В нея също така е заложено хармонизиране между държавите членки, в които се провежда КИ, като те следва да разполагат с информация за начало, край, цел, дизайн и продължителност на посоченото изпитване. Целта е създаване на Европейска база данни, в която да се събира тази информация при надлежно спазване на правилата за поверителност. Директивата следва да се прилага за всички КИ на територията на ЕС с цел гарантиране на спазване на Добра клинична практика (ДКП/GCP) и стандарт за качество. Директива 2001/20 е отменена с Регламент № 536/2014.

Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005 г. – След влизането в сила на Директивата за КИ, тя бива допълнена с Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005 г. Тази директива предвижда КИ да се извършват, спазвайки Декларацията от Хелзинки относно етичните принципи за медицинските изследвания, провеждани с участието на хора, и е насочена към въвеждане на подробни насоки по отношение на ДКП (5). Това включва защита на здравето и безопасността на участниците, осигуряването на достоверни данни, събрани в изпитването, хармонизиране и опростяване на административните разпоредби относно провеждането на КИ, подробни насоки относно минималните изисквания за квалификацията на инспекторите по ДКП (4). Директивата също така изисква всяка държава членка да разработи и приеме разпоредби за дейността на Комитетите по етика, които да се основават на общи насоки, гарантиращи хармонизиране между държавите членки (6).

Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. има за цел да улесни разработването и достъпността на ЛП за педиатрична употреба, както и да гарантира, че тези ЛП са преминали висококачествени изпитвания и са одобрени за употреба от деца. Според Регламента тези цели следва да бъдат постигнати без педиатричната популация да бъде подлагана на

ненужни изпитвания и без да е обвързано с одобряването на ЛП от други възрастови групи (7).

Регламент 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. отменя Директива 2001/20/ЕО. Регламентът е със задължителен характер и се прилага пряко във всички държави членки. Публикуван е на 27 май 2014 г. в Официалния вестник на ЕС и следва да влезе в сила 6 месеца след това. Основната му цел е пълна хармонизация сред всички страни членки по отношение на процеса за получаване на разрешение за провеждане на КИ. Най-общо това касае пакета документи за провеждане на КИ, бърза и единна оценка от държавите членки, в които спонсорът възнамерява да провежда изпитването и спазване на определените срокове. В резултат от въвеждането на Регламента се очаква намаляване на автономността на националните регулаторни органи и създаване на по-добри условия за провеждане на КИ на територията на Европейския съюз (8). Първоначално определената дата на първото му прилагане е септември 2018 г., като Директива 2001/20/ЕО остава валидна максимум 3 години след прилагане на Регламента за довършване на

вече одобрените КИ (9). Към момента Регламентът все още не е влязъл в сила.

Директива 2001/83/ЕО е своеобразният кодекс на Общността по отношение на лекарствени продукти за хуманна употреба. **Регламент 726/2004** урежда установяването на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и създаването на Европейска агенция по лекарствата (ЕМА). През 2005 г. Европейската комисия инициира интензивен преглед на системата за проследяване на лекарствената безопасност (ПЛБ) в ЕС, като през юни 2012 г. влизат в сила най-големите промени в законодателството от 1995 г. насам. Основните законодателни актове в тази област са **Директива 2010/84** и **Регламент 1235/2010** за изменение по отношение на фармакологична бдителност за лекарствени продукти за хуманна употреба. **Регламент 1235/2010** и **Директива 2010/84** задължават притежателите на разрешение за употреба на ЛП на територията на ЕС да провеждат постмаркетингови проучвания на безопасност и ефикасност.

По-късно – през октомври 2012 г. – са създадени и **Регламент 1027/2012** и **Директива 2012/26**.

Табл. 1. Основни принципи на ДКП (5)

Основни принципи на ДКП
КИ трябва да се провеждат в съгласие с принципите, които произтичат от Декларацията от Хелзинки и които са съвместими с ДКП и приложимите регулаторни изисквания.
Преди да започне КИ, предвидимите рискове и неудобства трябва да бъдат съпоставени с очакваната полза за индивидуалния участник в изпитването и за обществото. Изпитването може да бъде започнато и продължено само ако очакваните ползи оправдават възможните рискове.
Правата, безопасността и благополучието на участниците в изпитването са най-важните съображения и трябва да преобладават над интересите на науката и обществото.
Достъпната предклинична и клинична информация за изследвания продукт трябва да бъде адекватна в подкрепа на предложеното КИ.
КИ трябва да са научно обосновани и описани в ясен и подробен протокол.
Изпитването трябва да бъде проведено в съгласие с протокола, който е получил предварително одобрение от независима комисия по етика.
Прилаганите медицински грижи върху и вземането на решения от името на участника винаги трябва да са отговорност на квалифициран лекар или, ако е уместно, на квалифициран лекар по дентална медицина.
Всеки участник в провеждането на КИ трябва да бъде квалифициран посредством обучение, квалификация и опит, за да изпълни своите задачи.
Преди участието на всеки пациент в КИ, трябва да се получи доброволно информирано съгласие.
Цялата информация за КИ трябва да бъде записана, обработена и съхранена по начин, който позволява точното докладване, интерпретация и верификация.
Поверителността на документите, които биха могли да идентифицират участниците в КИ, трябва да бъде защитена съобразно правилата за неприкосновеност и поверителност, както и в съответствие с приложимите регулаторни изисквания.
Изследователският ЛП трябва да бъде произведен, разпределен и съхраняван съгласно изискванията на ДПП и Добрата дистрибуторска практика (ДДП). Той трябва да бъде използван съгласно одобрения протокол.
Трябва да бъдат прилагани системи, които осигуряват качеството на всеки аспект от КИ.

Табл. 2. Структура и съдържание на Добрата практика по проследяване на лекарствената безопасност (11)

Заглавие на модул
Модул 1: Система по ПЛБ и системи по качеството
Модул 2: <i>PV master file</i>
Модул 3: Инспекции по лекарствена безопасност
Модул 4: Одити по лекарствена безопасност
Модул 5: Системи за управление на риска
Модул 6: Управление и докладване на нежелани лекарствени реакции (<i>НЛР</i>)
Модул 7: Периодични доклади за безопасност
Модул 8: Проучвания за безопасност след получаване на разрешение за употреба
Модул 9: Управление на сигнал
Модул 10: Допълнително наблюдение
Модул 15: Комуникация, свързана с лекарствената безопасност
Модул 16: Риск-минимизиращи средства – избрани инструменти и индикатори за оценка на ефективността
Темите от модули 11 и 14 са разгледани в отделни секции на сайта на ЕМА.

Тези документи задават стандартите и алгоритъма на действие при всички дейности по ПЛБ, маркират основните участници в системата за ПЛБ (фармаковиджиланс), ролята на институциите, основните изисквания към системата за управление на риска и риск-минимизиращите средства, необходимите мерки при възникване на застрашаващ общественото здраве проблем, инспекции на системата по ПЛБ, поддържане на база данни и достъп до информация, свързана с безопасността на лекарствата.

ДОБРИ ПРАКТИКИ

Добрата клинична практика (ДКП/GCP) е международно утвърден стандарт за дизайн, провеждане, изпълнение, мониториране, одитиране, анализ и докладване на КИ. Целта му е да осигури точност на резултатите, достоверност и запазване интегритета и конфиденциалността на пациенти на КИ са запазени (10). В Европейския съюз ДКП е приета през 1990 г. На база на Европейската директива 91/507/ЕЕС Световната здравна организация също издава GCP правила през 1995 г. На територията на Република България правилата за ДКП са въведени с Наредба № 31/12.08.2007 г. на Министерство на здравеопазването.

Важен регулаторен документ в постмаркетинговия период на ЛП е Добрата практика на проследяване на лекарствената безопасност (Good PhVigilance practice, GVP). Тя представлява ръководство на ЕМА с практическа насоченост, което разглежда различните аспекти на ПЛБ и дава систематични указания за извършване на ежедневните дейности,

свързани с нея. Табл. 2 показва структурното съдържание на GVP.

НАЦИОНАЛНО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО

Основни нормативни документи, свързани с провеждането на КИ в България, са Законът за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) и Наредба № 31 от 12 август 2007 г. за определяне на правилата за ДКП.

Глава четвърта от ЗЛПХМ разглежда условията за провеждане на КИ в България. Определена е дефиниция за КИ и са засегнати основните документи в него. Според ЗЛПХМ право за издаване на разрешение и контрол на КИ се вменяват на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) (12). В Глава четвърта на ЗЛПХМ последните промени са нанесени през 2018 г. Целта им е хармонизиране на българското законодателство за КИ с Европейския регламент № 536/2014.

С Наредба № 31 от 12 август 2007 г. за определяне правилата за ДКП се урежда контролът върху КИ, както и изискванията към съдържанието и формата на документацията, която се подава за одобрение в ИАЛ. В наредбата има и подробно преведени Правилата за ДКП като Приложение №1 към чл. 1, ал. 1, където има практически насоки за структурата и съдържанието на основните документи по КИ.

Осма глава от ЗЛПХМ е посветена на ПЛБ. В нея е описана рамката на националната система за фармаковиджиланс, основните участници в нея и техните отговорности. Според глава 8 от ЗЛПХМ, ИАЛ има отговорността да поддържа система за ПЛБ на територията на страната, да разполага с ак-

туална база данни за НЛР, да предоставя на пациентите и медицинските специалисти възможност за докладване на НЛР, да систематизира и анализира получената информация и да провежда постмаркетингово наблюдение на ЛП в България.

ОСНОВНИ ДОКУМЕНТИ, СВЪРЗАНИ С КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ

Документите, необходими за разрешаване провеждането на КИ и прилагане на съществена промяна, са описани в Наредба № 31. Заявлението за разрешаване на провеждане на КИ в страна членка на ЕС е стандартизиран образец, част от документите на Европейската комисия (EudraLex). Той е структуриран в различни секции, в които се съдържа информация за възложителя на изпитването и всички организации, на които е възложил дейности по изпитването. Включени са изпитваните продукти, изследователските центрове и главните изследователи. Този образец е единен за държавите от ЕС. Заявлението е придружено от редица документи, част от които са националноспецифични, а други са еднакви за всички страни, в които се провежда изпитването.

Протоколът на изпитването е основното ръководство за провеждането му. Това е документът, в който най-детайлно е представена обосновката за избора на дизайн и продължителност на изпитването, продукта за сравнение и популационна група пациенти, които ще бъдат включени в изпитването. Описани са включващите и изключващи критерии, на които трябва да отговорят пациентите, и процедурите по скрининг, с които ще бъдат установени. Протоколът включва още и насоки за процедурите в хода на изпитването, забранени лекарства, фармакокинетика, фармакодинамика на ИЛП, очаквани НЛР, критерии за оценка на НЛР, ръководство за изследователския екип, статистически план за обработка на данните.

Формулярът за информирано съгласие (ФИС) е основният документ, предназначен за участниците. Той трябва да бъде подписан и датиран преди да се започнат каквито и да е процедури по КИ. ФИС съдържа информация за очаквани ползи и рискове от участието в КИ, информация за изпитваното лекарство, възможните НЛР, детайлно описание на правилата, които трябва да се спазват от участниците и техните права, информация за контакт с изследователския екип и независимо лице от комисия по етика, възнаграждение при участие на здрави доброволци.

Брошурата на изследователя (БИ) по структура прилича на кратката характеристика на ЛП, проект на която се прилага към заявлението за разрешение за употреба на ЛП. Съдържа информация на фармакокинетика, фармакодинамика, токсикология, НЛР, взаимодействие с други ЛП, данни от приложение на животни и хора, информация за текущи или приключили КИ със същия продукт.

Производственото досие на ИЛП представлява детайлно описание на производствените процеси и параметрите на качеството на активните вещества и готовите продукти. Съдържа данни от проведените изпитвания за стабилност на базата, на които е дефиниран срокът на годност на ИЛП, информация за опаковката, сертификати за анализ за примеси на готовия продукт, сертификат за съответствие с ДПП.

Тези документи са еднакви за всички държави, в които се подава заявлението. Националноспецифичните документи касаят изследователските центрове и изследователските екипи, а също и версиите на материалите за пациента и формулярите за информирано съгласие на местния език, респ. български.

Документите, с които даден продукт кандидатства за разрешение за употреба, са събрани в неговото досие. Те са разделени на модули и съдържат информация за неклинични, клинични данни, производство и административна информация. След като продуктът получи разрешение за употреба, основните документи, които са публично достъпни, са кратката характеристика (предназначена за медицински специалисти) и листовката за пациента.

Кратката характеристика, подобно на брошурата на изследователя, е предназначена за медицински специалисти. В нея са изложени основните данни за показания, противопоказания, фармакодинамика и фармакокинетиката и др. на лекарството, а също и данни от проведените КИ с него. Медицинските специалисти могат да намерят информация за взаимодействия с други лекарства и специални предупреждения. Кратката характеристика е с по-малък обем от брошурата на изследователя, като в нея са обобщени данните с клинична значимост.

Листовката за пациента е задължителна част от ЛП, като в нея е описано на достъпен език предназначението, дозировката, възможните нежелани реакции и друга информация от значение при употреба на лекарството. Всички листовки съдържат информация за съобщаване на нежелани реакции, а също и препоръка за консултация с лекар или фармацевт преди употреба. Листовката за пациента и ФИС са доста различни, т.к. в единия случай се представя информация за ползите и рисковете от

употребата на лекарството от всеки пациент, докато в другия фокусът е участието в конкретното КИ и съответно хората, до които достига тази информация, са по-малко на брой и обикновено част от таргетната за лекарството група.

Важна част от документите, придружаващи разрешението за употреба на ЛП, е **опаковката**. Тя бива първична (в пряк контакт с ЛП) и вторична. Законодателството изисква върху опаковката на ЛП да бъдат включени някои данни от листовката (напр. показания и специални предупреждения). В ЕС е синхронизирано наличието на информация дали ЛП се отпуска по или без лекарско предписание. В някои страни има поставени пиктограми и предупредителни символи за повишено внимание при шофиране (Франция, Румъния, Словения), специални условия на съхранение, съдържание на леснозапалими съставки и др. В България се поставят допълнителни символи върху опаковките на ЛП, съдържащи вещества с висока степен на риск и рискови вещества, съгласно Закона за контрол на наркотичните вещества и прекурсори (13).

Опаковката на продуктите за КИ трябва да съдържат данни за контакт с възложителя и/или изследователския екип по проучването. Задължителният реквизит е и предупреждение, че продуктът е предназначен за употреба само в КИ. Не всички участници в КИ имат досег до продуктите, които се изпитват. В зависимост от протокола, приложението на лечението по изпитването може да става само на място в изследователския център, особено когато изисква приготвяне непосредствено преди приложението.

За някои КИ възложителят може да разработи информационни материали за изследователите или

пациентите. Тези материали не трябва да съдържат рекламни елементи, а целят да улеснят пациентите в разбирането на същността на изпитването и процедурите по него. За разрешените лекарствени продукти се разработват преки съобщения до медицинските специалисти (ПСМС) и обучителни материали (ОМ). ОМ са средство за информиране относно правилна дозировка, приложение, подбор на пациенти при предписване и др. В тях може да се съдържат данни за известни НЛР, предупреждение за рядко срещани и трудно идентифицируеми НЛР, както и съвети за справяне с тях. От друга страна, ПСМС са способ за директна комуникация към медицинските специалисти на нови рискове, противопоказания или необходимост от повишено внимание при употреба на дадена група ЛП. Тяхното разпространение обикновено е следствие от преразглеждане на опасения по отношение на безопасността от ЕМА и специализираните комитети. Преди разпространение ПСМС и ОМ трябва да бъдат съгласувани и одобрени от съответния национален регулаторен орган.

МЕДИЦИНСКИ ПЕРСОНАЛ И ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ

За провеждане на КИ, изискванията към лечебните заведения, които да бъдат изследователски центрове, до голяма степен се определят от процедурите по изпитването, заложи в протокола. Според законодателството в страната всички лечебни заведения, желаещи да участват в провеждането на КИ, трябва да разполагат с валидно разрешение за лечебна дейност. В заявлението за провеждане на КИ се посочва конкретната структура, която ще бъде център по изпитването. Наличието на изправно

Табл. 3. Видове документи, съдържащи лекарствена информация, и значение на съдържанието им за ПЛБ

Вид документ	Елементи от съдържанието със значение за ПЛБ
Кратка характеристика на продукта	ЛП е под допълнително наблюдение; призив за съобщаване на НЛР; показания и противопоказания; дозировка; взаимодействия с други ЛП; специални предупреждения; рискове при особени групи популации; влияние върху шофиране и работа с машини; честота на НЛР.
Листовка за пациента	ЛП е под допълнително наблюдение; призив за съобщаване на НЛР; дозировка; взаимодействие с други ЛП; специални предупреждения; влияние върху шофиране и работа с машини; честота на НЛР.
Опаковка	Статус на отпускане; насочване към прочитане на листовката; специални предупреждения в някои страни.
Преки съобщения до медицинските специалисти	ЛП е под допълнително наблюдение; призив за съобщаване на НЛР; нови рискове; нови показания и противопоказания; данни от КИ.
Обучителни материали за медицински специалисти и пациенти	ЛП е под допълнително наблюдение; призив за съобщаване на НЛР; предотвратяване на грешки при дозиране и/или приложение; указания за предотвратяване на възникване на НЛР; справяне с известни и често срещани НЛР; указания за правилен подбор на пациенти при предписване.

техническо оборудване, необходимо за изпълнение на протокола, и съгласието за провеждане на изпитването се декларират от ръководителя на лечебното заведение. С последните промени в гл. 4 на ЗЛПХМ се разшири обхватът на видовете лечебни заведения, които могат да бъдат центрове по КИ, като се включиха и индивидуалните и групови медицински практики.

По отношение на изискванията към изследователския екип, определеният от възложителя главен изследовател трябва да бъде правоспособен лекар или лекар по дентална медицина. Той ръководи цялостното провеждане на КИ в центъра в съответствие с одобрения протокол и ръководството за ДКП и отговаря за работата на останалата част от изследователския екип. Главният изследовател трябва да има придобита медицинска специалност в областта на КИ, клиничен опит и обучение по ДКП. Изследовател е определеният от възложителя и от главния изследовател лекар или лекар по дентална медицина, който практически провежда КИ. Действията му се ръководят и съгласуват с главния изследовател и съответстват на одобрения протокол и ръководството за ДКП. В България не е задължително условие изследователите да имат придобита специалност.

За разлика от ИЛП, вече разрешените за употреба лекарствени продукти могат да бъдат предписвани от правоспособни и практикуващи лекари, независимо от тяхната специалност (и дали имат придобита такава) и клиничен опит. Изключение правят лекарствата, съдържащи седативни, сънотворни, упойващи вещества и опиоидни аналгетици. У нас те се класифицират като рискови и се предписват на специални рецептурни бланки, като за това лекарите трябва да имат регистрация в РЗИ, за да се снабдят с тях, като това също не е обвързано с наличието на специалност. Листовката за пациента за всеки продукт съдържа призив за консултация с медицински специалист преди прием на лекарства.

ПАЦИЕНТСКА ПОПУЛАЦИЯ

Както вече споменахме, в КИ пациентите са подбрани съгласно специални критерии. Освен медицинската им история, здравно състояние, диагноза, те включват възраст, пол, начин на живот, едновременна и минала употреба на лекарства и медицински изделия. Обикновено участниците в глобален мащаб са разпределени между континентите и са точно определен брой. Ограниченият брой участници в изпитванията създават затруднения при откриването на рядко срещани нежелани реакции и взаимодействия, което е един от основните недос-

татъци на КИ. Именно това създава необходимост от продължително наблюдение и проследяване на лекарствата след разрешаването им за употреба.

В противовес със средата на КИ, пациентите, които употребяват разрешените лекарствени продукти, са изключително хетерогенна група. Те надвишават в пъти броя на участниците в КИ и в повечето случаи приемат повече от един ЛП, хранителна добавка или растителни и билкови продукти. От не по-малко значение са и стилът на живот, диетата и общото физическо състояние на пациентите. Не съществува дизайн на КИ, който да може да включи всички възможни комбинации от лекарства или групи пациенти. Оттук произтича важността на информацията, идваща от лекарствената употреба в реалната практика.

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА

Броят и тежестта на свързаните с употребата на ЛП нежелани реакции са параметрите, чрез които се оценява неговият профил на безопасност. Нежелана лекарствена реакция се дефинира като „всеки вреден и неочакван ефект на ЛП” (14). Наред с това определение, лекарствената безопасност използва и термина нежелано събитие: „всяка неочаквана проява, която може да се появи по време на лечение с даден ЛП, но за която не е задължително да има причинно-следствена връзка с лечението”. Според ЗЛПХМ неочаквана НЛР е такава реакция, която не е описана в кратката характеристика на продукта или чийто характер, тежест или изход не отговарят на посочените в кратката характеристика на продукта. Когато става въпрос за ЛП в КИ, това се отнася за брошурата на изследователя. За сериозна реакция говорим, когато тя е станала причина за смъртен изход, представлявала е непосредствена опасност за живота, причинила е хоспитализация или удължаване срока на хоспитализация, значителни или трайни увреждания, инвалидизация или вродени аномалии (15,16).

За да получи един ЛП разрешение за употреба, то съотношението полза/риск трябва да е положително. Към момента на разрешението за употреба оценката се базира на данни от КИ. Основният въпрос, на който постмаркетинговото наблюдение иска да отговори, е дали постигнатата степен и профил на безопасност към момента на разрешаване за употреба за ЛП ще се запазят положителни и по време на дългосрочна и продължителна употреба. За да се даде отговор на този въпрос, водещо значение имат данните за възникналите при употребата на продукта НЛР и вредите от тях. ПЛБ се дефинира

като науката и дейностите, свързани с откриването, оценката, разбирането и превенцията на нежелани ефекти или всякакви други лекарствено-свързани проблеми (17). Някои от основните цели на ПЛБ са:

- Ранно откриване на неизвестни и рядко срещани НЛР (18);
- Оценка на честотата на възникване на НЛР в реалната практика, идентифициране на рисковите фактори за възникване на НЛР и количествена оценка на рисковете (19,20,21);
- Оценка на предимствата, недостатъците, ефикасността и риска на ЛП.

Всички съобщения за нежелани реакции, възникнали в хода на КИ и постмаркетинговия период, се докладват по електронен път в системата EudraVigilance. Тя включва два модула:

• **EudraVigilance Clinical Trial Module (EVCTM)**: подозирани неочаквани сериозни НЛР, съобщени от възложители на КИ; данни от интервенционни КИ по изискване на Директива 2001/20/ЕС.

• **EVMPD (EudraVigilance Post-Authorization Module)**: модул за събиране на съобщения за НЛР, получени след разрешаване на употреба, във връзка с изискването на Регламент 726/2004 и Директива 2001/83/ЕО; спонтанни съобщения от страна на медицински специалисти; съобщения от неинтервенционни проучвания; публикуваната по света научна литература (спонтанни, неинтервенционни); предаване на причинител на инфекциозно заболяване чрез ЛП.

Възникналите в КИ реакции трябва да се докладват в срок от 7 дни за животозастрашаващи реакции и смъртни случаи и 15 дни за останалите видове сериозни реакции. Сериозните реакции от постмаркетинговото наблюдение трябва да се докладват в рамките на 15 дни от получаване на първоначална информация, а несериозните – на 90 дни. Важно е да се отбележи, че за разрешени за употреба ЛП пациентите могат да докладват НЛР директно към регулаторните органи, докато в рамките на КИ това става чрез член на изследователския екип и медицински монитор по проучването.

РЕКЛАМА И ДОСТЪПНОСТ

Решението за участие в КИ е индивидуално и следва да бъде взето само след пълно запознаване и разбиране на същността му. КИ не са обект на реклама сред широката общественост и участието не се заплаща, освен в случаите когато се касае за здрави доброволци. Лекарите са основният източник на информация относно възможностите за участие в

КИ, като участниците обикновено се набират от регулярния поток пациенти в ежедневната практика. Съществуват и компании, които подпомагат наборането на пациенти, като такива оперират и в България.

От друга страна, ЛП, които вече са разрешени за употреба, могат да бъдат рекламирани. Маркетингът на лекарства без лекарско предписание допуска и реклама пред широката общественост. За лекарствата, отпускани по лекарско предписание, рекламни активности са разрешени само пред медицински специалисти и на специализирани събития. Рекламата на лекарствата подлежи на разрешение от изпълнителния директор на ИАЛ, като това става след становище на Експертен съвет по реклама. Материалите, които се разпространяват сред участниците в КИ, също са обект на одобрение от ИАЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КИ са незаменима част от развитието на съвременните фармакотерапевтични методи. Провеждането им е строго регулирано както на европейско, така и на национално ниво, чрез редица законодателни изисквания, гарантиращи неприкосновеността на участниците и интегритета на научните данни. От друга страна, дейностите с ЛП, които вече са получили разрешение за употреба, също са обект на строга регулация и постоянен надзор от регулаторните органи. Лекарственото законодателство е с висока степен на хармонизация на ниво Европейски съюз, особено що се касае до проследяването на безопасността и спазване на ДПП. Клиничният етап на разработването на лекарствата и постмаркетинговото им наблюдение са неизменно свързани помежду си части от жизнения цикъл на всеки продукт. Въпреки особеностите, общите им цели са посветени на постигането на качество, безопасност и ефикасност за пациентите и ползи от лекарствена употреба за системата на здравеопазване.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джамбазов С., Меков Е., Славчев Г., Веков Т. Клинични изпитвания: Теория, практика, препоръки; София: Български кардиологичен институт, 2018 г. ISBN 978-619-7184-03-7
2. Костов Е., Григоров Е., Белчева В., Христова П., Преглед на историческите аспекти в развитието на клиничните изпитвания, Асклепий, 2013(2), 39-46.
3. Lebanova H., Getov I., Grigorov E., Stoyanova V., Look-alike medicines in Bulgaria-source medication errors and potential risks in clinical pharmacy practice, International Journal of Clinical Pharmacy, 34(1):165, 2012

4. Steinkamp N, Gordijn B, Borovecki A, Gefenas E, Glasa J, Guerrier M, et al. Regulation of healthcare ethics committees in Europe. *Med Health Care Philos*, 2007 Dec;10(4):461–75.
5. Богданова Л., Дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор” на тема „Регулаторна рамка и възможности за провеждане на клинични проучвания в България на фона на държавите от Европейското икономическо пространство”, 2019 г., НЦОЗА, научни р-ли проф. д-р Петко Салчев, дм и проф. И. Гетов, дф.
6. Kim J, Shin W. How to do random allocation (randomization). *Clin Orthop Surg*, 2014 Mar;6(1):103-9.
7. Xiao L, Huang Q, Yank V, Ma J. An easily accessible Web-based minimization random allocation system for clinical trials. *J Med Internet Res*. 2013 Jul 19;15(7):e139–e139.
8. P Byar D, Simon R, T Friedewald W, J Schlesselman J, De Demets DL, H Ellenberg J, et al. Randomized Clinical Trials: Perspectives on Some Recent Ideas. Vol. 295, The New England journal of medicine. 1976. 74-80.
9. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on Methods in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 1982 Jun 3;306(22):1332–7.
10. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ*. 1999 Mar 13;318(7185):728–30.
11. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), 2014-2015.
12. Наредба № 2 за изискванията към събирането, потвърждаването и предоставянето на информация за нежелани лекарствени реакции и към съдържанието и формата на спешните доклади за съобщения за нежелани лекарствени реакции и периодични доклади за безопасност. 2008.
13. Наредба № 1 от 25 януари 2012 г. за изискванията към рекламата на лекарствените продукти, Обн. ДВ, бр. 10 от 03.02.2012 г.
14. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, Обн. ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., изм. бр. 17 от 26.02.2019 г.
15. Гетов И. и кол., Основи на фармакоепидемиологията, Екопринт, 2013 г.
16. Попова М., Христов Е. Лекарствена безопасност, Клинична медицина, *Journal of clinical medicine*, 2008 (1), 7-17.
17. WHO. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products, 2002.
18. Waller P., Coulson R., Wood S., Regulatory pharmacovigilance in United Kingdom: Current principles and practice, *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* (5), 6, 1996, pp.363-375.
19. Fabiano V., Mameli C., Zuccoti GV., Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future, *Expert opinion on drug safety*, 11, 1 (2012), 95-105.
20. Getov I., Dimitrova Zl., Petkova V., Low dose treatment with methotrexate-adverse drug reactions survey, *Boll. Chim. Farmaceutico*, 2000 (139), 4, 153-8.
21. Getov I., Petkova V., Six years experience teaching Pharmacovigilance in pre-graduate pharmacy Education, *J. Scitech*, 2005, 1(2): 143-147.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Маг.-фарм. Виолета Гетова, д.ф.
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ 8
1303, София
e-mail: violeta.getova@bda.bg