

СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВЕТИ КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
ФАКУЛТЕТ ПО ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ
КАТЕДРА „ФИЗИКОХИМИЯ“
УЧЕБНО-НАУЧНА ЛАБОРАТОРИЯ „СОЦИАЛНА ФАРМАЦИЯ“

МАГ. ФАРМАЦЕВТ ВЛАДИМИР АНТОНОВ АТАНАСОВ

**ПРОУЧВАНЕ НА РОЛЯТА И УЧАСТИЕТО НА ФАРМАЦЕВТА В
КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертация за присъждане на научна степен „доктор по фармация“

Област на висшето образование – 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление – 7.3 Фармация
Научна специалност „Социална медицина и организация на
здравеопазването и фармацията“

Научни ръководители
Доц. д-р Емил Христов, дф
Проф. Илко Гетов, дф

СОФИЯ
2022

Дисертационният труд съдържа 93 страници и е онагледен с 6 таблици, 48 фигури и 3 приложения. Използваната литература включва 164 източници.

Дисертантът е на форма на обучение – самостоятелна форма на обучение към УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Научно жури - Заповед на Ректора на СУ „Свети Климент Охридски“ № РД-38-627/22.12.2021 г.

1. Проф. Златка Димитрова Димитрова, дфн - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

2. Доц. д-р Сава Огнянов Георгиев, дф - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

3. Проф. Валентина Боянова Петкова – Димитрова, дф – Фармацевтичен факултет, Медицински университет-София

4. Проф. д-р Кънчо Чамов, дф – Факултет „Обществено здраве“, Медицински университет-София

5. Доц. Даниела Димитрова Грекова, дф – Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

Резервни членове

1. Доц. Калина Гочева Андреевска, дф - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

2. Проф. Маноела Манова, дф - Фармацевтичен факултет, Медицински университет-София

Технически сътрудник: Катерина Миланова – Главен инспектор администрация, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на2022 г. от часа в зала 501 на Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

СЪДЪРЖАНИЕ

| | | |
|-------------|--|-----------|
| I. | ВЪВЕДЕНИЕ | 5 |
| II. | ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ | 9 |
| III. | МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ | 10 |
| IV. | РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ И АНАЛИЗИ | 12 |
| V. | ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД | 34 |
| VI. | ПРИНОСИ | 35 |
| VII. | НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД | 36 |

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращения на кирилица:

ДФЕС – Договор за функционирането на ЕС

ЗЛСАХМ – Закон за лекарствените средства и аптеките в хуманната медицина

ЗЛПХМ – Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина

ЗЛАХМ – Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина

ЕМА – Европейска агенция по лекарствата

АМА – Американска медицинска асоциация

ДВ – Държавен вестник

ЛЗ – лечебно заведение

ЕИО – Европейска икономическа общност

ЕС – Европейски Съюз

ДКП – Добра клинична практика

ЛП – Лекарствен/и продукт/и

ДИЛП – Досие на изпитван лекарствен продукт

ДИО – Договорна/и изследователска/и организация/и

ИАЛ – Изпълнителна агенция по лекарствата

Съкращения на латиница:

CRA – Сътрудник по клинични изпитвания

IMP – изследователски лекарствен продукт

ICH – Международната конференция за хармонизиране на техническите изисквания за регистрация на лекарства за хуманна употреба

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

GCP – ICH – Добра клинична практика на ICH

FDA – Агенция по храните и лекарствата

ERB – Етични комисии за оценка

IRB – Институционален борд за преглед

IEC – Независима етична комисия

WHO – Световна здравна организация

EudraCT – European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Началото на съвременната европейска регулаторна практика в областта на лекарствените продукти е поставено през 1965 г. с приемането на Директива 65/65/ЕИО на Съвета от 26 януари 1965 г. Директивата поставя основите на сближаването на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, свързани с лекарствените продукти между държавите-членки на ЕС.

Фундаментална цел на всички правила за производството, разпространението и употребата на лекарствените продукти е защитата на общественото здраве чрез осигуряването на качествени, безопасни и ефикасни лекарствени продукти за европейските граждани.

Директива 65/65/ЕИО изисква всяко Заявление за разрешаване за пускане на пазара (Разрешаване за употреба) на лекарствен продукт да се придружава от досие, което съдържа сведения, документи и доказателства за резултатите от тестовете и клиничните изпитвания, извършени с продукта. Определят се единни правила за провеждането на аналитичните, фармакотоксикологичните и клиничните изпитвания на лекарствените продукти и се въвеждат единни правила за съставянето на досиетата на лекарствените продукти, както и за тяхното представяне.

Държавите-членки на ЕС признават, че основните принципи за провеждането на клинични изпитвания върху хора трябва да се основават на защитата на правата на човека и човешкото достойнство при провеждането на медицинските научни изследвания, в съответствие с Декларацията от Хелзинки.

Защитата на участниците в клинично изпитване се осигурява чрез оценка на риска, основаваща се на резултатите от токсикологичните изпитвания преди всяко клинично изпитване, чрез контрол, осъществяван от комисиите по етика и от компетентните органи на държавите-членки, и чрез правилата за защита на личните данни.

В контекста на Директива 65/65/ЕИО, изискванията за провеждане на клинични изпитвания в ЕС, са подробно разписани в Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 година за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба.

Директивата въвежда в регулаторната практика принципите на Добрата производствена практика за изследователски лекарствени продукти и принципите на Добрата клинична практика, които стават задължителни за всички държави-членки. Ръководството за Добра клинична практика се превръща в основен документ определящ правилата за провеждане на клинични изпитвания.

Добрата клинична практика е съвкупността от международно признати етични и научни изисквания за качество, които се спазват при планирането, провеждането, отчитането и докладването на клинични изпитвания. Спазването на тези изисквания осигурява публично обезпечаване и защита на правата, безопасността и здравето на

участниците в изпитването в съответствие с принципите, залегнали в Декларацията от Хелзинки, както и научната стойност и възпроизводимост на данните от клиничното изпитване. Целта на правилата за ДКП е да се осигури единен стандарт за Европейската общност, Япония и САЩ с цел облекчаване на взаимното признаване на данни от клинични изпитвания от подвластните им регулаторни органи.

Правилата за ДКП са разработени, като са взети под внимание текущите добри клинични практики на Европейската общност, Япония и САЩ, както и тези на Австралия, Канада, скандинавските страни и Световната здравна организация. Тези правила трябва да бъдат спазвани, когато се генерират данни от клинични изпитвания, които ще бъдат представяни пред регулаторните органи. Принципите, заложи в ДКП, могат да бъдат прилагани и по отношение на други клинични изследвания, които биха могли да имат въздействие върху безопасността и здравето на хората.

Всяко клинично изпитване се ръководи Главен изследовател. Главен изследовател е определеният от възложителя лекар или лекар по дентална медицина, който ръководи цялостното провеждане на клиничното изпитване в центъра в съответствие с одобрения протокол и ръководството за ДКП и отговаря за работата на изследователите. Изследовател е определеният от възложителя и от главния изследовател лекар или лекар по дентална медицина, който практически провежда клиничното изпитване под ръководството на главния изследовател, съгласно одобрения протокол и ръководството за ДКП в изследователския център за провеждането на клиничното изпитване.

Добрата клинична практика определя и специфични функции за фармацевтите, макар и не изчерпателно, като например:

1. Специалистът фармацевт или студент по фармация попада експлицитно в дефиницията за „Уязвими групи пациенти“ – „Лица, чието желание за участие в едно клинично изпитване може да бъде повлияно от очакването на ползите или от положението им спрямо по-висши служители в йерархията, свързани с участието или отказ от участие, например: студенти по медицина, дентална медицина, фармация или медицински сестри, служители във фармацевтичната индустрия, служещи в армията и лица, лишени от свобода. Други застрашени участници са пациенти с неизлечими заболявания, лица в старчески домове, безработни или просещи, пациенти в спешни състояния, групи от етнически малцинства, безпризорни, скитници, непълнолетни и такива, които са неспособни да дадат съгласие.“

2. Отговорности на фармацевтите по отношение на „Изпитван лекарствен продукт“: „Отговорност за отчетността на изпитвания лекарствен продукт в мястото на провеждане на клиничното изпитване се носи от изследователя. Изследователят може да предостави някои или всички свои задължения за отчетността в мястото/местата на провеждане на фармацевт или на друго подходящо лице, което е под ръководството на изследователя, когато това е допустимо или се изисква. Изследователят и/или фармацевтът или друго лице, определено от изследователя, съхранява документите за получените в мястото на провеждане лекарствени продукти, опис на продуктите в центъра, използваните количества от всеки участник и върнатите на възложителя

количества или на допълнително място. Тези документи съдържат дати, количества, партии и номера, срок на годност (където е възможно) и уникалните кодови номера, с които са означени лекарствените продукти и участниците. Изследователите съхраняват документи, в които е отбелязано, че участниците са получили съответните дози, определени в плана, и потвърждение и отчетност за всички получени от възложителя лекарствени продукти.“

3. Участие на фармацевтите в изследователските екипи: Ако клиничното изпитване се провежда от екип, главният изследовател отговаря за екипа. В изследователския екип могат да бъдат включени – лекари, лекари по дентална медицина, фармацевти, биостатистици, медицински сестри, лаборанти, докторанти, специализанти и др. по преценка на главния изследовател и в съответствие с протокола на клиничното изпитване.

Десетгодишния опит от приложението на Директива 2001/20/ЕО е отчитан двукратно на 5-годишни периоди, като от страна на държавите-членки са посочени, както положителни, така и отрицателни страни и недостатъци. На базата на дългосрочни анализи и след дискусии със заинтересованите страни, на ниво ЕС е взето решение за изготвянето на нови правила за провеждането на клинични изпитвания и като краен резултат на 16 април 2014 г. бе публикуван Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО. Регламентът въведе нова понятийна система за „Клинично изследване (Clinical study)“, „Клинично изпитване (Clinical trial)“, „Клинично изпитване с ниска степен на интервенция (Low-intervention clinical trial)“, Неинтервенционално проучване (Non-interventional study), Изпитван лекарствен продукт, и др. Напълно се промениха процедурите за разрешаване, значението на Комисиите по етика, наблюдението, контрола и т.н. Регламент промени коренно разбиранията за клиничните изпитвания на лекарствени продукти (ЛП) и функциите на медицинските специалисти.

Регламентът припознава заявената защита на човешкото достойнство и правото на неприкосновеност на личността така, както са признати в Хартата на основните права на Европейския съюз („Хартата“). По-специално Хартата изисква каквато и да е намеса в областта на биологията и медицината да не може да се провежда без свободното и информирано съгласие на заинтересованото лице. Директива 2001/20/ЕО съдържа обширен набор от правила за защита на участниците. Тези правила са запазени в новия Регламент. Регламентът очертава ясни правила за сътрудничество със СЗО, Международната конференция по хармонизация (ICH), Световната медицинска асоциация, Съвета на Организацията за икономическо сътрудничество и развитие (ОИСР).

Регламентът е в пълно съответствие с Директива 95/46/ЕО и Регламент (ЕС) 2018/1725 на Европейския парламент и на Съвета от 23 октомври 2018 година относно защитата на физическите лица във връзка с обработването на лични данни от институциите, органите, службите и агенциите на Съюза и относно свободното движение на такива данни, извършвано от държавите членки под надзора на техните компетентни органи и

стъпва върху правните норми, съдържащи се в Договора за функционирането на ЕС (ДФЕС).

В настоящият дисертационен труд ще изследваме научни, регулаторни и научно-практически правила и норми, определящи мястото, ролята, участието и функциите на магистрите по фармация в клиничните изпитвания на лекарствените продукти при хора.

Ще разгледаме мястото на фармацевта в спазването на научните изисквания за качество при планирането, провеждането, отчитането и докладването на клинични изпитвания, производството на изследователски лекарствени продукти, в съответствие с Добрата производствена и Добрата лабораторна практика, етичните норми и стандарти, дейностите на Комисиите по етика, мониториране, изготвяне на Брошура на изследователя, контрол, санкции и др.

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

II.1. Цели

1.1. Да анализираме и идентифицираме научните, регулаторните, научно-приложните и законовите възможности за участие на фармацевтите в клинични изпитвания, изследвания и неинтервенционални проучвания на ЛП, техните функции и отговорности, права и задължения, и възможностите за професионална реализация.

1.2. Да определим реалното участие на фармацевтите в България в клинични изпитвания за периода 2016 г. – 2019 г., вкл.

II.2. Задачи

2.1. Да анализираме настоящата регулаторна рамка за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти в България, в контекста на членството на България в ЕС.

2.2. Да идентифицираме възможните места за професионална реализация на фармацевтите в различните етапи на клиничните изпитвания, в съответствие с актуалното приложимо право.

2.3. Да изследваме с обективни инструменти готовността на болничните фармацевти, да участват в клинични изпитвания и неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти, в съответствие с последните нормативни промени в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. (изм. и доп. ДВ. бр. 81 от 20 Октомври 2015 г.).

2.4. Да проучим комплайнсът на Главните изследователи в клинични изпитвания да наемат и работят съвместно с болничните фармацевти в съответствие с изискванията на ДКП и нормативните промени.

2.5. Да проучим и оценим готовността на болничните фармацевти, да участват в клинични изпитвания и неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти сред сътрудниците/специалистите клинични изпитвания (клинични монитори).

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Основни методи, използвани за изготвянето на този дисертационен труд са документален анализ, анализ на съдържанието и анкетен метод.

- 1. Проведохме анализ на съдържанието на нормативната уредба на европейско и национално равнище, за да очертаем настоящата регулаторна рамка за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти в България, в контекста на членството на България в ЕС, и която позволява на магистрите по фармация да участват в клинични изпитвания.**
- 2. Проведохме „content analysis” на Ръководството по Добра клинична практика за да определим възможните функции на фармацевтите в клиничните изпитвания.**
- 3. Анкетен метод.**

Проведохме три (3) проспективни, лонгитудинални, многоцентрови анкетни проучвания в България.

АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ № 1: Анализ на готовността на болничните фармацевти, да участват в клинични изпитвания и неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти.

Разработихме анкетна карта, съдържаща 10 въпроса от затворен тип. Събирането на данни е извършено по метода „пряка индивидуална анкета“.

Целева група са 98 магистри по фармация, работещи като болнични фармацевти в цялата страна.

Период на проучването – 2017 г. – 2019 г.

Данните са обработени с дескриптивни статистически методи със софтуерния продукт SPSS версия 19.

АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ № 2: Измерване на комплайнс на Главните изследователи в клинични изпитвания да наемат и работят съвместно с болничните фармацевти в съответствие с изискванията на ДКП и нормативните актове.

Разработихме анкетна карта, съдържаща 10 въпроса от затворен тип. Събирането на данни е извършено по метода „пряка индивидуална анкета“.

Целева група са 42 лекари, участвали в клинични изпитвания на лекарствени продукти като главни изследователи, в различни центрове в страната.

Период на проучването – 2017 г. – 2019 г.

Данните са обработени с дескриптивни статистически методи със софтуерния продукт SPSS версия 19.

АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ № 3: Проучване за оценка на готовността на болничните фармацевти, да участват в клинични изпитвания и неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти сред сътрудниците/специалистите клинични изпитвания (клинични монитори).

Разработихме анкетна карта, съдържаща 10 въпроса от затворен тип. Събирането на данни е извършено по метода „пряка индивидуална анкета“.

Целева група са 48 сътрудници/специалистите клинични изпитвания, участвали в клинични изпитвания на лекарствени продукти като монитори, в цялата страна.

Период на проучването – 2017 г. – 2019 г.

Данните са обработени с дескриптивни статистически методи със софтуерния продукт SPSS версия 19.

IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ И АНАЛИЗИ

IV.1. РЕЗУЛТАТИ ПО ЗАДАЧА 2.1. – Анализ на настоящата регулаторна рамка за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти в България, в контекста на членството на България в ЕС.

На 16 април 2014 г. е публикуван Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО. В заключителните разпоредби е предвидено, че Регламентът влиза в сила от 26 май 2016 г. Предвиден е преходен период от три години, през който изпитванията, за които е подадено заявление за разрешение преди влизането в сила на регламента, ще продължат да се уреждат по реда на Директива 2001/20/ЕО и двете регулаторни системи ще се припокриват.

Новата законова рамка представлява значително нововъведение в процедурите за разрешаване и провеждане на клинични изпитвания на територията на ЕС. Установява се нов набор от хармонизирани правила, които всички държави-членки трябва да прилагат във всички клинични изпитвания, провеждани на територията целия Европейски съюз. Регламентът дава нови възможности за обработка на документацията на клиничните изпитвания във всички следващи етапи от процеса. Въвежда се единно разрешение, което да бъде валидно за всички държави-членки на Общността. Създава се единен електронен портал, чрез който ще преминават всички данни, отнасящи се до всяко едно клинично изпитване, провеждано на територията на целия Европейски съюз.

Необходимостта, довела до преразглеждане и усъвършенстване на регулаторната рамка за клиничните изпитвания е аргументирана и одобрена с оглед на проблемите, констатирани по време на действието на Директива 2001/20/ЕО. Чрез постигането на широк обществен и политически консенсус се достигна до промяната и отпадането на директивата и приемането на новия общ регламент.

Причините за създаването на новия регламент могат да бъдат разгледани в различни аспекти. Една от основните причини за тази радикална законова промяна е изпитваните затруднения в провеждането на клинични изпитвания от различната степен на прилагане на Директива 2001/20/ЕО от национални компетентни органи.

При внимателно разглеждане процеса на прилагане на Директива 2001/20/ЕО в различните страни се наблюдават високи нива на бюрокрацията, което в голяма степен повлиява планирането и осъществяването на клиничните изпитвания в различните държави. Административните проблеми са свързани често с изпълнението на административните изисквания на директивата, като могат да се дадат примери за неаргументирани изисквания. Тези проблеми бяха изразени също в необходимостта от множество заявления, включващи повече от една държава - членка. Друга важна промяна е ограничаване на дългите и несигурни времеви интервали, изисквани за предоставяне на разрешение за провеждане на клинично проучване в различните регулаторни органи в страните от Европейския съюз. Недостатъците и несигурността, която предоставяше директивата по отношение бързо развиващия се сектор на клиничните изпитвания доведе до дебат и дискусия, как това да бъде променено.

В резултат от тези обсъждания, беше взето цялостно решение от всички държави-членки да бъде създаден общо европейски регламент, който да бъде приложен от целия Европейски съюз, като по този начин Европейския съюз ще бъде една по-конкурентна среда за провеждането на клинични изпитвания. Чрез прилагането на регламент в тази сфера се дава заявка за предоставяне на еднакви условия и превенция от административните тежести.

Прилагането на Регламент (ЕС) № 536/2014 налага необходимостта от национална реорганизация съчетана с процеси подобряващи координацията и сътрудничеството между националните компетентни органи на държавите-членки и комисиите по етика. Националният подход и реформи обхващат най-вече административната организация и координацията, с акцент работата на комисиите по етика. Предвижда се намален брой комисии по етика да бъдат включени в одобряването на клинични изпитвания на лекарствени продукти в държавите-членки. Чрез тази мярка се въвежда либерален подход върху оценката на заявленията за провеждане на клинични изпитвания и ще бъде намалена административната тежест върху провеждането им.

Регламентът е твърде дълъг и подробен, съдържа 99 члена, които са разделени на 19 глави, като част от него са и 7 приложения. Поради това, че е регламент, а не директива, той е незабавно приложим и задължителен във всички държави-членки, без да е необходимо да бъде транспониран в различните законодателства на членките на съюза. “Регламентът е законодателен акт на Европейския съюз, който е незабавно изпълним, като правило, във всички държави членки едновременно. Регламентите се различават по принцип от [директивите](#), които не се прилагат пряко, а първо трябва да бъдат транспонирани в националните законодателства на страните членки. Регламентите могат да се приемат чрез различни законодателни процедури в зависимост от техния предмет.”. Създаването на регламентите са от особено значение относно синхронизирането на Европейското законодателство. Основната цел на регламентите е постигането на хомогенно право на територията на целия Европейски съюз. Те са задължителни в своята цялост във всички страни членки. Еднородното законодателство на територията на Европейския съюз дава нови възможности за развитие на различните сфери, а също така е от голямо значение в полето на медицината. Хармонизирането на законодателството, отнасящо се в частност за клиничните изпитвания дава предпоставки за нов етап на тяхното развитие и провеждане на територията на целия съюз. Еднаквата законодателна рамка би дала възможност за по-добро планиране и управление на всеки един проект.

Новият Регламент (ЕС) № 536/2014 за клиничните изпитвания на лекарствени продукти е част от европейската регулаторна рамка, чрез която Европейската комисия дава силен тласък на научните изследвания и индустриалния напредък. Това е ново законодателство, което запълва редица регулаторни пропуски в клиничните изпитвания чрез създаването на единна рамка за разрешаване на клинични изпитвания от всички заинтересовани държави-членки с една единствена оценка на резултатите.

Всяко клинично изпитване подлежи на предварителна оценка на съответствието с научните и етичните стандарти и се разрешава в съответствие с разпоредбите на

Регламент (ЕС) № 536/2014. Оценката на съответствието с етичните стандарти се извършва от Комисия по етика в съответствие с правото на засегнатата държавата членка. Държавите членки гарантират, че сроковете и процедурите за оценката от комисията по етика са съвместими със сроковете и процедурите, установени в

Обстойният преглед на определенията и целите на новия документ, позволява да се дефинира и наблюдава следното - налице е категорична гаранция, че процедурите за разрешаване ще са ефективни и бързи – Фигури 4 и 5, Таблица 6. Също така, опростяване на специфичните задължения на спонсорите.

От друга страна обществения интерес се защитава чрез гарантиране на публичен достъп до информацията относно клиничните изпитвания - тяхното провеждане и резултатите от тях.

Установява се пряко сътрудничество между държавите-членки и за тази цел Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще създаде и поддържа електронен портал и база данни за клиничните изпитвания на равнище ЕС.

В новия законодателен документ са засегнати различни особености и детайли на провеждането на едно клинично изпитване.

Важен акцент са правилата за етиктирането на изследователските лекарствени продукти, както и спомагателните лекарствени продукти.

Регламент (ЕС) № 536/2014 относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти в хуманната медицина включва ясни правила за докладване за безопасността (нежелани реакции и неочаквани сериозни нежелани реакции) и категорична защита на определени категории лица, включително обезщетение за нанесени вреди.

Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба е въведен в съответствие с принципите, които са посочени в Декларацията от Хелзинки относно клиничните изпитвания.

IV.2. РЕЗУЛТАТИ ПО ЗАДАЧА 2.2. Да идентифицираме възможните места за участие и професионална реализация на фармацевтите в различните етапи на клиничните изпитвания, в съответствие с актуалното приложимо право. Всяко клинично изпитване се ръководи от Главен изследовател. Главен изследовател е определеният от Възложителя лекар или лекар по дентална медицина, който ръководи цялостното провеждане на клиничното изпитване, в съответствие с одобрения протокол и ръководството за ДКП, и отговаря за работата на изследователите.

Изследовател е определеният от възложителя и от главния изследовател лекар или лекар по дентална медицина, който практически провежда клиничното изпитване под ръководството на главния изследовател, съгласно одобрения протокол и ръководството за ДКП в изследователския център за провеждането на клиничното изпитване.

Чл. 63 (1) от Регламент (ЕС) № 536/2014 предвижда, че изпитваните лекарствени продукти се произвеждат при прилагане на производствена практика, която гарантира качеството на тези лекарствени продукти, за да се осигури безопасността на участниците и надеждността и устойчивостта на клиничните данни, получени от клиничното изпитване („добра производствена практика”).

Добрата клинична практика определя и специфични функции за фармацевтите, макар и не изчерпателно, като например:

1. Специалистът фармацевт или студент по фармация попада експлицитно в дефиницията за „Уязвими групи пациенти“ – „Лица, чието желание за участие в едно клинично изпитване може да бъде повлияно от очакването на ползите или от положението им спрямо по-висши служители в йерархията, свързани с участието или отказ от участие, например: студенти по медицина, дентална медицина, фармация или медицински сестри, служители във фармацевтичната индустрия, служещи в армията и лица, лишени от свобода. Други застрашени участници са пациенти с неизлечими заболявания, лица в старчески домове, безработни или просещи, пациенти в спешни състояния, групи от етнически малцинства, безпризорни, скитници, непълнолетни и такива, които са неспособни да дадат съгласие.“

2. Отговорности на фармацевтите по отношение на „Изпитван лекарствен продукт“: „Отговорност за отчетността на изпитвания лекарствен продукт в мястото на провеждане на клиничното изпитване се носи от изследователя. Изследователят може да предостави някои или всички свои задължения за отчетността в мястото/местата на провеждане на фармацевт или на друго подходящо лице, което е под ръководството на изследователя, когато това е допустимо или се изисква.

Изследователят и/или фармацевтът или друго лице, определено от изследователя, съхранява документите за получените в мястото на провеждане лекарствени продукти, опис на продуктите в центъра, използваните количества от всеки участник и върнатите на възложителя количества или на допълнително място. Тези документи съдържат дати, количества, партиди и номера, срок на годност (където е възможно) и уникалните кодови номера, с които са означени лекарствените продукти и участниците. Изследователите съхраняват документи, в които е отбелязано, че участниците са

получили съответните дози, определени в плана, и потвърждение и отчетност за всички получени от възложителя лекарствени продукти.“

През последното десетилетие се наблюдава значително увеличение на броя на клиничните изпитвания в световен мащаб и това отваря редица нови възможности за тези, които желаят да работят в изследователската и научна индустрия. Проектирането, координацията и анализът на клинично изпитване изисква мултидисциплинарен екип, който включва главно главните и под-изследователите, координаторите на клиничните изследвания, фармацевтите и специалистите по клиничните изпитвания (CRA).

Фармацевтът, участник в цялостния процес на едно клинично изпитване заема фундаментална роля в начина, по който се провеждат клиничните изпитвания, като допринася в различни форми в процеса на изпитване. Фармацевтът може да използва своя опит и да сътрудничи директно във различни фармацевтични аспекти като определяне на лекарствен състав и наблюдение на показанията, дозировка, приложение, противопоказания, нежелани ефекти и взаимодействия на изследваните лекарствени продукти.

В допълнение, фармацевтите могат да помогнат за гарантиране на безопасността на участниците и техните права, които са защитени главно от комисиите по етика и различните регулаторни органи, специфични за всяка държава. За всяка от тези функции фармацевтът трябва да е запознат с протокола на клиничното изпитване, формуляра за информирано съгласие, брошурата на изследователя и стандартните оперативни процедури на изследователския център, които включват регулаторни, етични и законови изисквания.

Ролята на фармацевтите е да гарантират, че отпускането и получаването на лекарството се записва в документацията на изпитването или в интерактивната система за гласов отговор.

Фармацевтът също носи основната отговорност за отпускането на лекарства, както и останалите изследователи. В клиничните изпитвания е много често пациентите да правят грешки с предписаните им лекарства и в много случаи фармацевтът е първият, който открива и докладва и документира това.

3. Система за качество на лекарствените продукти. Системата за качество на лекарствените продукти, която се изисква от производителя, съгласно чл. 5 от Делегирания регламент (ЕС) № 2017/1569 на Комисията и която е надлежно проектирана, създадена и проверена от производителя, трябва да бъде описана в писмени процедури, в съответствие с приложимото право за изпитваните лекарствени продукти описано в EudraLex, Том 4, Част I, Глава 1.

Производството на изпитвани лекарствени продукти се характеризира с по-висока сложност в сравнение с разрешените лекарствени продукти, поради липса на фиксирани практики, наличие на различни проекти и хипотези за провеждането на клиничните изпитвания и последващия дизайн на опаковките. Процесите на

рандомизация и кодирането допринасят с увеличаване на сложността с допълнително повишаване на риск от кръстосано замърсяване на продукта и смесване на продуктите.

Освен това е възможно информацията за потенциала и токсичността на продукта да е непълна и да липсва пълно валидиране на процеса. Още повече е възможно използване на разрешени продукти, които са преупаковани или модифицирани по някакъв начин. Тези предизвикателства изискват наличието на персонал с отлични познания и обучение в прилагането на добра производствена практика за изпитваните лекарствени продукти.

Фармацевтът е висококвалифициран специалист, който може да заема ключова роля в създаването и контрола на посочените процеси. Повишената сложност на производствените операции налага използването и на високоефективна система за качество, която да бъде внедрен и управлявана от фармацевта.

4. Спецификациите на продукта и производствените инструкции могат да бъдат променяни по време на разработването, но контролът и проследяването на промените трябва да бъдат правилно документирани и поддържани. Отклоненията от предварително дефинираните спецификации и инструкции трябва да бъдат регистрирани и разследвани, с предприемане на подходящи коригиращи и превантивни мерки. Процедурите трябва да бъдат гъвкави, за да могат да се адаптират към промените, които настъпват с увеличаването на познанията за процесите и трябва да отговарят на етапа на разработване на продуктите.

Добре квалифицираните и обучени фармацевти, могат да заемат активна роля при внедряване и контрола на промените.

При производството на лекарствени продукти за клиничните изпитвания може да съществува допълнителен риск за пациентите, в сравнение с тези, лекувани с разрешени лекарствени продукти.

Ролята на фармацевта като специалист, запознат с прилагането на добра производствена практика при производството и вноса на изпитвани лекарствени продукти има за цел да гарантира, че участниците не са изложени на неоправдан риск и резултатите от клиничните изпитвания няма да бъдат компрометирани от неподходящо качество, ниво на безопасност или ефикасност, произтичащи от незадоволителни условия на производство или внос.

Фармацевтичните кадри могат сътрудничат с цел да се осигури непрекъснатост на качеството на партидите с един и същ изпитван лекарствен продукт, използван при едно и също или при различни клинични изпитвания, а така също и че промените по време на разработването на изпитвания лекарствен продукт ще бъдат адекватно документирани и обосновани.

5. Файлът с продуктова спецификация трябва да се актуализира непрекъснато с напредъка в разработването на продукта, като се осигури подходяща възможност за проследяване назад към предишните версии. Файлът трябва да включва или да се позовава като минимум на следните документи:

- 5.1. Спецификации и аналитични методи за изходните материали, опаковъчните материали, междинните продукти, насипните продукти и готовите продукти;
- 5.2. Производствени методи;
- 5.3. Тестване и методи по време на производствения процес;
- 5.4. Одобreno копие на етикета;
- 5.5. Подходящи разрешения за клинични изпитвания и техните изменения, протокол на клиничното изпитване и кодове за рандомизиране, според случая;
- 5.6. Подходящи технически споразумения с възложители и изпълнители на договори, според случая;
- 5.7. План за стабилност и доклади;
- 5.8. Подробности за плановете и мерките за референтни проби и проби за задържане;
- 5.9. Условия на съхранение и транспорт;
- 5.10. Информация за веригата на доставки, включително местата на производство, опаковане, етикетирание и тестване на изпитваните лекарствени продукти, по възможност под формата на изчерпателна диаграма.

Фармацевтът, участник в екип по създаването и прегледа на продуктова спецификация заема важна роля при създаването и прегледа на посочения документ. Фармацевтите притежават широки научни знания и квалификация, които позволяват свободно боравене с необходимите принципи и терминология, с цел създаването и развитието на документа – продуктова спецификация.

6. Подборът, квалификацията, одобрението и поддръжката на доставчиците на изходни материали, включително закупуването и приемането им, трябва да бъдат документирани като част от системата за качество на лекарствените продукти, за да се гарантира целостта на веригата за доставки и да се предотврати доставката на фалшифицирани продукти.

Целият персонал, участващ в производството, вноса, съхранението и обработването на изпитваните лекарствени продукти, трябва да бъде подходящо обучен във връзка с изискванията, специфични за тези видове продукти. Фармацевтът е подходящ участник, в системата на контрол, защото притежава необходимата квалификация, с цел проследяване на специфични маркери на различните процеси.

7. Нивото на надзор трябва да съответства на рисковете, породени от отделните материали, като се вземе предвид техният източник, процесът на производство, сложността на веригата на доставки и крайната употреба на материала в изпитваните лекарствени продукти. Подкрепящите доказателства за всяко одобрение на доставчик и одобрението на материалите трябва да бъдат подходящо документирани и поддържани

Фармацевтите могат да заемат активна роля при проследяването на рисковете и идентифициране на проблеми и тяхното документирание. В същото време

документирани проблеми, могат да послужат за оценка на риска и внедряването на нови процедури с цел увеличаване на качеството, като резултат от надзора.

8. Персонал. Изискванията за персонала са определени в чл.6 от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569. Когато е приложимо, под внимание трябва да се вземе и EudraLex, Том 4, Част I, Глава 2.

Посочените изисквания са именно:

8.1 Във всеки производствен обект производителят трябва да разполага с достатъчен на брой компетентен персонал, притежаващ необходимата квалификация, за да може да гарантира, че качеството на изпитваните лекарствени продукти е изискуемото за употребата, за която са предназначени.

8.2 Задълженията на ръководния и надзорния персонал, включително на квалифицираните лица, отговарящи за въвеждането и прилагането на добрата производствена практика, се определят в длъжностните им характеристики. Йерархичните отношения се определят в органиграма. Органиграмата и длъжностните характеристики се одобряват в съответствие с вътрешните процедури на производителя.

8.3 На посочения персонал се предоставят достатъчни правомощия за правилното изпълнение на неговите задължения.

8.4 На персонала се осигурява първоначално и последващо обучение, което обхваща по-специално следните области: а) теория и практическо прилагане на концепцията за качество при производството на лекарствени продукти; б) добра производствена практика. Производителят проверява ефективността на обучението.

8.5 Производителят разработва програми за хигиена, включително процедури, които се отнасят до здравето, хигиенните практики и облеклото на персонала. Програмите се адаптират към извършваните производствени операции. Производителят гарантира спазването на програмите.

Целият персонал, участващ в производството, вноса, съхранението и обработването на изпитваните лекарствени продукти, трябва да бъде подходящо обучен във връзка с изискванията, специфични за тези видове продукти. Дори когато броят на персонала, участващ в производството или вноса на изпитвани лекарствени продукти, е малък, за всяка партида трябва да се определят отделни лица, отговарящи за производството и контрола на качеството.

Чрез високите си познания в детайли на различните регулаторни разпоредби и изисквания, фармацевтът може да сътрудничи в началното, така и в последващото обучение на персонала, като също така идентифицира пропуските в обучението. Организирането на последващи опреснителни обучения, с цел спазване на установените високи стандарти при производството на лекарствени продукти

9. Квалифицирано лице. Отговорностите на квалифицираното лице са посочени в чл.62 от Регламент (ЕС) № 536/2015 и допълнително разяснени в чл.12 от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569.

Съгласно Директива 2001/83/ЕО: Квалифицираното лице притежава диплома, сертификат или друго свидетелство за официална квалификация, получено след завършен университетски курс на обучение или курс, признат за еквивалентен от съответната държава-членка с продължителност от най-малко 4 години на теоретично и практическо обучение, по една от следните научни дисциплини: фармация, медицина, ветеринарна медицина, химия, фармацевтична химия и технология, биология.

Минималната продължителност на университетския курс може да бъде обаче три и половина години, ако е последван от целогодишен курс на теоретично и практическо обучение, включващ 6-месечен курс по фармация в обществена аптека, удостоверен с изпит на университетско ниво.

При наличие на два университетски курса или едновременно съществуване на два курса, признати от държавата за еквивалентни в държава-членка, и ако единият продължава четири години, а другият - три години, тригодишният, завършващ с получаване на диплома, сертификат или друго свидетелство за официална квалификация, получено след завършен университетски курс или признат еквивалент, се разглежда като отговарящ на условието за продължителност съгласно втората алинея, доколкото дипломите, сертификатите или другите свидетелства за официална квалификация, получени при завършването на двата курса, се признават за еквивалентни от въпросната държава.

Курсът включва теоретично и практическо обучение, основаващо се най-малко на следните основни предмети като минимум: експериментална физика; обща и неорганична химия; органична химия; аналитична химия; фармацевтична химия, включваща анализ на лекарствените продукти; обща и приложна биохимия (медицинска); физиология; микробиология фармакология; фармацевтична технология; токсикология; фармакогнозия (изучаване на състава и ефектите на естествените активни съставки от растителен и животински произход).

Обучението по тези предмети следва да бъде така балансирано, че да позволи на съответното лице да изпълнява задълженията си, определени в член 51.Тъй като някои дипломи, сертификати или други свидетелства за официална квалификация, посочени в алинея първа, не отговарят на критериите, установени с настоящия параграф, компетентните органи на държавата-членка следва да удостоверят, че съответното лице притежава свидетелство за необходимите знания по по-горе включените предмети.

От квалифицираното лице се изисква да има най-малко двугодишен практически опит в едно или повече предприятия, в които е разрешено производство на лекарствени продукти, да е участвало в качествения анализ на лекарствените продукти, в количествения анализ на активните субстанции и в проверката и изпитването на лекарствените продукти.

Квалифицираното лице, което разрешава използването на готовата партида от изпитвани лекарствени продукти за клиничното изпитване, трябва да гарантира, че са налице системи, които отговарят на изискванията за добра производствена практика и да има отлични познания за разработването на лекарствените продукти, процесите от клиничното изследване и веригата за доставки за съответната партида.

Фармацевтът отговаря на критериите за образование предвидени към квалифицирано лице, съгласно предвидената регулаторна рамка. Поради това фармацевтите притежават основна роля, при изпълнението на посочените по-горе отговорности.

10. Документация. Документацията трябва да бъде генерирана и контролирана в съответствие с принципите, описани подробно в EudraLex, Том 4, Част I, Глава 4. Периодът на съхранение на инструкциите и документите, необходими за доказване на съответствие с Добрата производствена практика, трябва да бъде определен в зависимост от вида документ, при спазване на изискването на чл.8 от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569. Документацията включва и досието със спецификацията на продукта.

10.1. Документите, които са включени в Досието със спецификацията на продуктите, се съхраняват за период от най-малко 5 години. Производителят въвежда и поддържа система за документиране, в която в зависимост от извършваните дейности се записва следната информация: спецификации; производствени формули; производствени и опаковъчни инструкции; процедури и протоколи, в т.ч. процедури за общите производствени операции и условия; записи, по-специално отнасящи се до различните производствени операции, които се извършват, и записи във връзка с партидите; технически споразумения; сертификати за анализи;

10.2. Системата за документиране гарантира качеството и пълнотата на данните. Документите са ясни и без грешки и се поддържат актуални.

10.3. Производителят съхранява досието за спецификацията на продукта и документацията за партидата най-малко пет години след приключването или прекратяването на последното клинично изпитване, в рамките на което е използвана партидата.

10.4. При използване на електронни, фотографски или други системи за обработка на данни производителят първо валидира системите, за да гарантира, че данните ще бъдат правилно съхранявани през периода на съхранение, посочен в параграф 3. Съхраняваните чрез такива системи данни трябва да могат да се извличат лесно в четлив формат.

10.5. Електронно съхраняваните данни се защитават срещу незаконен достъп, загуба или повреждане на данните с методи като дублиране или създаване на резервни копия и прехвърляне в друга система за съхранение. Водят се одитни пътеки, т.е. записи на всички съответни промени и заличавания в тези данни.

10.6. При поискване документацията се предоставя на компетентните органи.

Документацията трябва да бъде генерирана и контролирана в съответствие с принципите посочени по-горе.

Фармацевтите са единствените медицински специалисти, които притежават компетентностите по-горе – да участват на всички етапи от документирани на процесите, а също така в контрола различните видове документация.

11. Спонсорът има конкретни отговорности за съхраняване на основното досие за клиничното изпитване и е задължен да съхранява тази документация в продължение на най-малко 25 години след края на изпитването. Основното досие на клиничното изпитване се архивира по начин, който гарантира, че то е леснодостъпно при поискване от страна на компетентните органи.

Ако спонсорът и производителят са различни лица, спонсорът трябва да се договори с производителя за изпълнението на изискването на спонсора за съхранение на основното досие за клиничното изпитване. Споразумението за съхраняване на такива документи и вида на документите, които трябва да бъдат запазени, трябва да бъдат определени в споразумение между спонсора и производителя.

Фармацевтът може да участва в процеса на архивиране, чрез съблюдаване на основните изисквания при архивиране, с цел изпълнение на изискванията предвидени в регулаторната рамка.

12. Участие на фармацевтите в изследователските екипи. В изследователския екип могат да бъдат включени лекари, лекари по дентална медицина, фармацевти, биостатистици, медицински сестри, лаборанти, докторанти, специализанти и др. по преценка на главния изследовател и в съответствие с протокола на клиничното изпитване.

13. Координираща комисия. Комисия, която може да се назначи от възложителя, за координиране на действията при провеждането на многоцентрови клинични изпитвания. Тъй като Възложителят трябва да въведе система за управление на качеството през всички етапи на процеса на изпитване. Възложителят трябва да се съсредоточат върху изпитвателните дейности, които са от съществено значение за гарантиране на защитата на хората и надеждността на резултатите от изпитването. Фармацевтът може да има активна роля в управлението на качеството включва проектирането на ефективни протоколи за клинични изпитвания и инструменти и процедури за събиране и обработка на данни, както и събирането на информация, която е от съществено значение за вземането на решения.

Фармацевтът може да бъде част от координираща комисия, която съблюдава качеството на цялостния процес при провеждане на многоцентрови клинични изпитвания.

14. Координиращ изследовател. Изследовател, назначен с цел координиране на изследователите от различните центрове, участващи в многоцентрово изпитване.

Фармацевт може да бъде назначен като координиращ изследовател като изпълнява дейности чрез управление на дейностите свързани с изпитвания лекарствен продукт. Основната дейност е да координира дейностите по доставката на изпитван продукт; предоставяне обучение на фармацевтите в изследователския център; разработени специфични за проучването документи, включително ръководства за аптекии фармацевти; комуникация със заинтересовани страни, включително дистрибутори и трети страни; наблюдавани назначения за лечение; и извършване мониторинг за осигуряване на качеството, за да гарантира спазването на институционалните и международните разпоредби относно доставките и съхранението на изпитваия лекарствен продукт.

15. Договорна изследователска организация (ДИО). Физическо и юридическо лице или научна организация, сключила договор с възложителя за изпълнение на една или повече от свързаните с изпитването функции и задължения на възложителя.

Като алтернатива на конкретната работа като фармацевт в изследователски проект, да има ролята сътрудник/координатор с цел да подпомага изследователя да се съобрази с изискванията на изследователския проект, като има за цел да бъдат получени надеждни резултати от изпитването и да бъде осигурено благосъстоянието на участниците, участващи в изпитването, а също така документацията да е надеждна и пълна, за да се прецени точно безопасността и ефективността на изпитваната терапия. Точността на въвеждането на данни се проверява от монитор/специалист клинични изпитвания, който също отговаря за оценката дали клиничното проучване е проведено съгласно GCP/ICH и приложимите закони. Всички клинични проучвания изискват непрекъснат мониторинг на данните и безопасността, който се изпраща до Комитета за управление на данни за всеки спонсор. Чрез контролни посещения монитор/специалист клинични изпитвания може да действа като връзка между спонсора и изследователския център.

16. Директен достъп. Разрешение за изследване, анализиране, проверка и възпроизвеждане на всички записи и доклади, които са важни за оценка на едно клинично изпитване след разрешение. Всяка страна (напр. местните или чуждите регулаторни органи, мониториращите на възложителя и проверяващите) с директен достъп взима всички необходими предпазни мерки съгласно приложимите нормативни изисквания за запазване на поверителността относно самоличността на участниците и притежаваната от възложителя информация.

Фармацевтът може да бъде част от одиторски и/ или инспекторски комисии с цел проследяване и установяване на контрол в прилагането на нормативните изисквания и спазване на предвидения клиничен протокол.

17. Документация. Всички записи във всякаква форма (вкл., без да се ограничава до, писмени, електронни, магнитни, оптични записи, електроенцефалографии, рентгенографии, електрокардиограми, хроматограми), описващи или записващи метода, провеждането и/или резултата от изпитването, факторите, влияещи на изпитването и предприетите действия.

Фармацевтът има пряка и съществена роля при документирането на основните процеси при провеждането на клиничното изпитване както специфичните процеси при отпускане на лекарствения продукт така и при производството и всички научно-изследователски дейности.

18. Независим свидетел. Лице, което: не участва и няма интерес от клиничното изпитване; не може да бъде повлияно от страна на участниците в изпитването; присъства на подписването на информираното съгласие, ако участникът или неговият законен представител не могат да четат, и прочита формата за информирано съгласие и всякаква друга писмена информация, предоставяна на участниците.

Фармацевтът може да бъде в ролята на независим свидетел, в случай че няма пряк или косвен интерес от клиничното изпитване. В този случай може да осъществи помощ при прочитане и запознаване на пациента/участника с необходимата информация.

19. Инспекция . Официална проверка на контролните органи върху документи, условия, архив и всички други източници на данни, които се приемат от тях за свързани с клиничното изпитване и могат да се съхраняват в мястото на провеждане на клиничното изпитване, офиса на възложителя/ДИО или други места, които тези контролни органи приемат за подходящи.

Фармацевтът може да бъде част от одиторски и/ или инспекторски комисии с цел проследяване и установяване на контрол в прилагането на нормативните изисквания и спазване на предвидения клиничен протокол.

20. Институция (медицинска). Лечебни заведения, в които се провеждат клинични изпитвания.

Фармацевтът може да бъде представител на медицинска институция, при вземането на решение за участие и сключване на договор с Възложителя, с цел обезпечаване на фармацевтична услуга, необходима при изпълнението на изискванията за отпускане на лекарствени продукти.

21. Междинен доклад за клинично изпитване. Доклад за временните резултати от проучването и тяхната оценка въз основа на анализи, направени по време на провеждането на клиничното изпитване.

Фармацевтът може да участва в изготвянето на частични доклади и анализа им относно временните резултати получени от провеждането на клинични изпитвания.

22. Изпитван лекарствен продукт. Изпитван лекарствен продукт е лекарствена форма на активно вещество или плацебо, което се изпитва или използва като сравнение в клинично изпитване, включително продукти, за които има издадено разрешение за употреба, но се използват за неразрешено показание или с оглед получаване на допълнителна информация за разрешената форма, или са комплектувани (лекарствена форма или опаковани) по начин, различен от разрешената форма.

Фармацевтът има активна роля при приемането и отпускането на лекарствени продукти при провеждането на клинични изпитвания.

В същото време фармацевтът може да предоставя допълнителна лекарствена рандомизация на пациентите, ако е делегиран за тази дейност, а същото така да сътрудничи на изследователския екип при всички етапи от предписването на лекарствения продукт и възможните съпътстващи рискове от приема на изпитвания лекарствен продукт, както и възможните лекарствени взаимодействия и нежелани събития.

23. Изследовател. Изследовател е определеният от възложителя и от главния изследовател лекар или лекар по дентална медицина, който практически провежда клиничното изпитване под ръководството на главния изследовател съгласно одобрения протокол и ръководството за ДКПв изследователския център за провеждането на клиничното изпитване. Ако клиничното изпитване се провежда от екип, изследователят е ръководителят, който отговаря за екипа, и се нарича главен изследовател. Фармацевтът може да бъде част от изследователския екип, като заема съществена роля в провеждането на клиничното изпитване.

24. Брошура на изследователя. Документ, съдържащ всички клинични и не клинични данни за изследвания/те лекарствен/и продукт/и, които се отнасят за прилагането на изпитваните лекарствени продукти върху хора.

Фармацевтът може да участва при изготвянето и актуализирането на документа Брошура на изследователя, особено в частта отнасяща се за фармакологичните и/или фармакодинамичните/ фармакокинетичните данни.

25. Мониториране. Действие за наблюдение на развитието на клиничното изпитване и гарантиране, че то се провежда, записва и докладва в съответствие с протокола, СОП, ДКП и приложимите нормативни изисквания.

Фармацевтът може да участва в активното мониториране/ верифициране на данните получени и документирани от изследователските екипи, имащ за цел да документира наблюдаваните нежелание събития, както и всички дейности съпътстващи провеждането на клиничното изпитване.

26. Доклад от мониториране. Писмен доклад от лицето, извършващо мониториране, до възложителя след всяко посещение на мястото на провеждане и/или всяка свързана с изпитването комуникация съгласно СОП на възложителя.

Фармацевтът може да изготвя или проверява мониторинг доклади относно извършен мониторинг на данните събрани от изследователския екип. Осигуряване на качеството. Всички планирани и систематични действия, които са установени с цел да се осигури, че данните са получени, документирани (записани) и докладвани и че изпитването се провежда в съответствие с ДКП и приложимите нормативни изисквания.

27. Фармацевтът може да участва в изготвянето на системи и протоколи относно осигуряване на коректно надеждно документиране на получените данни.

28. Качествен контрол. Работни техники и действия, предприети в рамките на системата за осигуряване на качеството, с цел проверка дали са изпълнени изискванията за качество на свързаните с изпитването дейности.

Фармацевтът може да изпълнява функции на качествен контрол с цел осигуряване на изпълнение изискванията за качество при провеждане на дейностите по клинично изпитване.

29. Регулаторни органи. Национални компетентни органи за контрол на качеството, ефективността и безопасността на лекарствените продукти, както и органите, които оценяват подадената клинична документация и провеждат инспекции.

Фармацевтът може да бъде част от екипи оценяващи контрола на качеството, ефективността и безопасността на изпитваните лекарствени продукти.

30. Фармацевтът като част от изследователския екип, може да докладва сериозни нежелани събития, съгласно изискванията предвидени в нормативните документи и протокола на изпитването. В същото време фармацевтът може да участва в оценката на получените данни относно настъпили нежелани лекарствени събития

IV.3. РЕЗУЛТАТИ ПО ЗАДАЧА 2.3. Да изследваме с обективни инструменти готовността на болничните фармацевти, да участват в клинични изпитвания и неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти, в съответствие с последните нормативни промени в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г, изм. и доп. ДВ. бр. 81 от 20 Октомври 2015 г.

В този раздел ще представим резултатите от Анкетно проучване № 1:

Анализ на готовността на болничните фармацевти, да участват в клинични изпитвания и неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти. В проучването са включени 98 магистри по фармация, работещи като болнични фармацевти в лечебни заведения от цялата страна. Период на проучването – 2017 г. – 2019 г.

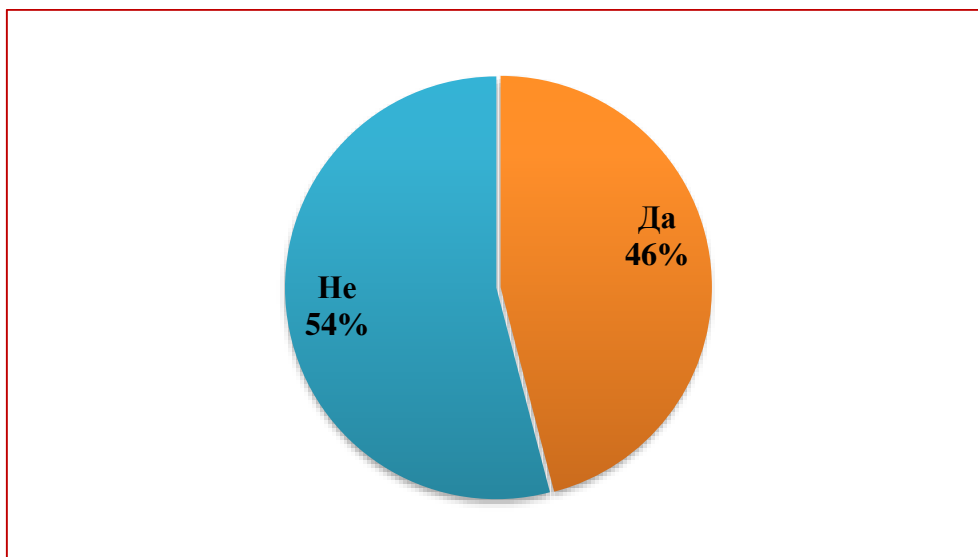
Разпределението по пол е равномерно, като най-голям е дялът на респондентите във възрастовия диапазон 41-50 г.

С цел да се проследи дали интервюираните магистър фармацевти продължават своето обучение и провеждат допълнителни курсове за специализация.

По-малко от половината анкетирани имат придобита допълнителна клинична и/или неклинична специалност. Посочилите допълнителна специалност са специализирали в три основни научни направления - „Клинична фармация“, „Организация и икономика на фармацията“ и „Болнична фармация“.

Мнозинството от анкетираните болнични фармацевти нямат допълнителна придобита специализация по „Болнична фармация, поради факта, че до средата на на 2016 година такава специалност не е утвърдена. През 2016 г. от Министерството на здравеопазването е утвърдена учебна програма за специализация по „Болнична фармация“. Програмата за специализация е съобразена с общата рамка за специалността на Европейската асоциация по болнична фармация. Целта на тази специализация е да се подготвят специалисти, работещи в здравната система, които изпълняват специфични дейности и да предоставят високоспециализирани услуги, свързани с избора, подготовката, съхранението, приготвянето и разпространението на лекарствата и медицинските изделия в лечебните заведения за болнична помощ.

Трудовият стаж на интервюираните е в диапазона между 1 и 30 години, само трима болнични фармацевти посочват, че имат стаж над 30 години в областта на болничната фармация. Основните групи респонденти посочват, че имат стаж от над 5 години в областта на болничната фармация. Тези резултатите, показват, че хората работещи в сферата има достатъчно опит, като това дава възможността да съветват медицинските специалисти и пациентите относно безопасното, ефективно и ефикасно използване на лекарствените продукти, с цел постигане на по-оптимални резултатите в лекарствената терапия на пациентите.



Фигура 1. Въпрос „Имате ли успешно завършено обучение по добра клинична практика?“

При разглеждане на получените резултати се наблюдава, че преобладаващия брой от анкетираните не притежават успешно завършено обучение по добра клинична практика. Тази тенденция е лесно предвидима, поради факта че към момента на провеждане на анкетата, много малка част от болничните фармацевти са били включвани в изследователските екипи.

Към момента на провеждане на анкетата 65% от анкетираните болнични фармацевти, не са участвали в клинични изпитвания. Тези резултатите показват, че е вероятно въвеждането на новата регулация да доведе до увеличаване на техния брой. Това от своя страна дава възможност за повишаване качеството на провеждане клинични изпитвания в България, поради участието на специалисти, които ще спазват стриктно изискванията за съхранение и работа с изследователски лекарствен продукт.

По-голямата част от респондентите не са участвали в клинични изпитвания към момента, както и че не са провеждали обучение по Добра клинична практика.

След анализ на получените данни, само 17 от анкетираните болнични фармацевти потвърждават, че са запознати със същността на неинтервенционалните проучвания на лекарствени продукти. По-голямата част от респондентите посочват, че не са запознати или са не напълно запознати, имат нужда от допълнителна информация. Това корелира с факта, че по-голямата част от тях нямат завършен курс по добра клинична практика. Необходими са допълнителни усилия относно допълнителни обучения в тази насока. Всеки член на изследователския екип следва да бъде обучен на правила за ДКП и след това има право да участва в провеждането на изпитване.

Повече от половината от респондентите декларират, че не познават същността и разликите между интервенционалните и неинтервенционалните клинични изпитвания.

Показани са резултатите, от които се вижда, че само 23% от анкетираните болнични фармацевти потвърждават че са добре запознати с задълженията на болничния фармацевт като част от екипа на клиничното изпитване. Болничните фармацевти е необходимо да получат допълнително обучение относно същността на клиничните изпитвания.

Преобладаващата част от анкетираните магистър фармацевти в болничните аптеки декларират желание за участие в допълнителни обучения за придобиване на знания за добрата клинична практика и нормативната уреба по отношение на участие на фармацевта в клинични изпитвания.

Голяма част от респодентите имат нужда от допълнителна и обучение относно същността на измененията Наредба № 28 от 9 декември 2008 г, изм. и доп. ДВ. бр.81 от 20 Октомври 2015г., в сила от 01.01.2017 за клиничните изпитвания. Също така се наблюдава, че основна част от анкетираните фармацевти посочват, че лечебните заведения не са предприело достатъчно действия по привеждане на организацията си на работа в съответствие с приетите промени.

IV.4. РЕЗУЛТАТИ ПО ЗАДАЧА 2.4. Да проучим комплайънсът на Главните изследователи в клинични изпитвания да наемат и работят съвместно с болничните фармацевти в съответствие с изискванията на ДКП и нормативните промени.

Разработихме анкетна карта, съдържаща 10 въпроса от затворен тип. Събирането на данни е извършено по метода „пряка индивидуална анкета“. Целева група са 42 лекари, участвали в клинични изпитвания на лекарствени продукти като главни изследователи, в различни центрове в страната. Период на проучването – 2017 г. – 2019 г.

Данните са обработени с дескриптивни статистически методи със софтуерния продукт SPSS версия 19

Разпределението по пол на респондентите показва, че преобладаващите анкетираните главни изследователи са мъже. Основната възрастова група на анкетираните е над 40 години.

Анкетираните главни изследователи са посочили тяхната придобита специалност. От представените резултатите може да се направи извод, че са анкетираните специалисти – главни изследователи от различни направления на медицината.

Респондентите посочват, че имат трудов стаж над 10 години. Това показва, че повечето анкетираните лекари притежават дългогодишен стаж в сферата на медицината. Това им предоставя възможност да познават в детайли системата на здравеопазване, наблюдението и комуникацията с пациентите.

Анкетираните главни изследователи посочват, че имат над 10 години трудов стаж като медицински специалисти, а също така участие в голям брой клинични изпитвания като главни изследователи.

Повече от половината респонденти потвърждават, че имат с опит с повече от 50 пациента, участвали в клинични проучвания с лекарствени продукти само за последната една година. Това е дало възможност на анкетираните изследователи да придобият опит върху работата в сферата на клиничните изпитвания с лекарствени продукт, както и комуникацията и наблюдението на участниците в тях. Те могат да предоставят аргументирана позиция върху клиничната част от провеждането на клинични изпитвания.

По-голямата част от запитаните потвърждават, че са запознати с разликите между интервенционалните и неинтервенционалните проучвания, което потвърждава, че специалистите имат опит в областта и създава предпоставки за бъдещо участие в клинично изпитване.

От представените данни се установява, че по-голяма част от главните изследователи са запознати с разликите между различните между интервенционалните (клинични изпитвания) и неинтервенционалните проучвания на лекарствени продукти.

Над 60% от анкетираните отбелязват, че изпитват проблем с процеса по изпълнението на клиничните проучвания. Това говори за неразбиране на част от процеса и

затруднение на главните изследователи да извършват работата си по тези проекти, което би трябвало да наложи промени, които да бъдат насочени към допълнително обучение на тези изследователи.

Преобладаващата част от главните изследователи посочват, че изпитват затруднения в цялостния процес по съхранение на изпитваните лекарствени продукти, като част от клинични изпитвания или неинтервенционални проучвания.

Повече от половината от анкетираните респонденти посочват, че не са или не напълно са запознати с промените в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г, изм. и доп. ДВ. бр.81 от 20 Октомври 2015г/, регламентиращи задължителното участие на болничните фармацевти, като част от изследователския екип на всяко клинично изпитване. Респондентите посочват, че очакват включването на фармацевт в изследователския екип да подобри организацията и процеса на съхранение и отпускане на изпитваните лекарствени продукти.

Това би подобрило условията за 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, докладване на вероятни лекарствени взаимодействия, а в някои частни и по-специфични случаи – фармацевтът е разслепен и е наясно на какъв лекарствен продукт е всеки пациент, за разлика от част от изследователския екип (включително главния изследовател), които са заслепени и не знаят на кой продукт е пациентът.

Основен източник на информация относно настъпващите промени в законодателството свързано с същността на клиничните изпитвания са договорните изследователски организации, по-малка част от респондентите в това проучване са посочили, че са се информирали за настъпилите промени в нормативната регулация за клиничните изпитвания на лекарствени от администрацията на лечебното заведение.

Наблюдава се, че основна част от анкетираните изследователи посочват, че лечебните заведения не са предприели достатъчно действия по привеждане на организацията си на работа в съответствие с приетите промени.

Преобладаващата част от анкетираните посочват, че са получили информация относно от промените от договорните изследователски организации. Също така посочват резерви относно имплементирането на задължителното участие на магистър фармацевти, като част от техните изследователски екипи.

IV.5. РЕЗУЛТАТИ ПО ЗАДАЧА 2.5. Проучване за оценка на готовността на болничните фармацевти, да участват в клинични изпитвания и неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти сред сътрудниците/специалистите клинични изпитвания (клинични монитори).

Разработихме анкетна карта, съдържаща 10 въпроса от затворен тип. Събирането на данни е извършено по метода „пряка индивидуална анкета“. Целева група са 48 сътрудници/специалистите клинични изпитвания, участвали в клинични изпитвания на лекарствени продукти като монитори, в цялата страна. Период на проучването – 2017 г. – 2019 г.

Данните са обработени с дескриптивни статистически методи със софтуерния продукт SPSS версия 19.

От обработените резултати се наблюдава, че в анкетата са еднакво представени и двата пола. Основната възрастова група на анкетираните е между 25 и 40 годишна възраст.

Анкетираните специалисти клинични изпитвания са посочили, че притежават образователна степен магистър . Сред анкетираните специалисти клинични изпитвания 62 % посочват, че притежават медицинска специалност. В много от фирмите за клинични изпитвания, медицинската специалност е критерии за наемането на работа.

Сред респондентите, преобладаващата част декларират, че имат между 6 и 10 години трудов стаж като специалист клинични изпитвания. Може да се направи извод от получените данни, че ангажираните специалисти познават същността на клиничните изпитвания.

Преобладаващата част от респондентите отговарят, че са запознати с с разликите между интервенционалните изпитвания и неинтервенционалните проучвания на лекарствени продукти. Специалистите по клинични изпитвания получават ежегодни допълнителни обучения по добра клинична практика и регулаторната рамка на национално и европейско ниво.

Специалистите по клинични изпитвания имат средно опит с работа от над 10 лечебни заведения и посочват висока степен на познаване на същността на клиничните изпитвания, както и разликите между интервенционалните клинични изпитвания и неинтервенционалните проучвания.

Респондентите категорично заявяват, че голяма част от лечебните заведения, с които работят в ежедневната си практика , болничната аптека не е отговорна за съхранението и отпускането на изпитваните лекарствени продукти.

От събраните данни става ясно, че към момента на провеждането на анкетата за съхранението и отпускането на изпитваните лекарствени продукти в изследователските центрове, с които работят специалистите по клинични изпитвания са отговорни главните изследователи или под–изследовател, включен в изследователския екип. Това поставя в риск цялостния процес по отпускане и съхранение на лекарствени продукти използвани в клинични изпитвания. Управлението на този специфичен процес е

необходимо да се изпълнява от специалисти, които изпълняват специфични дейности и да предоставят високоспециализирани услуги, свързани с избора, подготовката, съхранението, приготвянето и разпространението на лекарствата и медицинските изделия в лечебните заведения за болнична помощ.

Специалистите по клинични изпитвания посочват, че наблюдават известни проблеми с цялостния процес на съхранение и отпускане на изпитваните лекарствени продукти за клиничните изпитвания.

По-голяма част от респондентите, посочват че не са изцяло информирани относно промените от 21 октомври 2015 година в наредба 28 за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти (.

Тези резултатите показват, че регулаторните органи, както и съответните асоциации е необходимо да провеждат допълни и по-всеобхватни информационни кампании, с цел нововъведените регулации да достигнат по-ефикасно до специалистите в съответната сфера.



Фигура 2. Въпрос № 8: „Смятате ли, че включването на фармацевт във изследователския екип ще подобри организацията и процеса на съхранение и отпускане на изпитваните лекарствени продукти?“

Преобладаващата част от респондентите приемат направените законодателни промени по включване на фармацевт, като член на изследователските екипи, като необходими и разумни, но считат, че това има своите недостатъци.

Голяма част от анкетираните посочват, че не са напълно информирани относно направените нормативни промени, но също така оценяват сегашната организация по съхранение и отпускане на изпитваните лекарствени продукти като незадоволително.

V. ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Във връзка с проведените проучвания за ролята и участието на фармацевта в клинични изпитвания на лекарствени продукти могат да бъдат направени следните основни изводи:

1. Прегледът на литературните източници показва, че както в България, така и в световен мащаб, ролята и участието на фармацевта в клинични изпитвания на лекарствени продукти не са достатъчно детайлно проучени, описани и анализирани.
2. Научните, регулаторни и научно-практически правила и норми, определящи мястото, ролята, участието и функциите на магистрите по фармация могат да бъдат определени като фундаментални за провеждането и осигуряването на качеството на клиничните изпитвания на лекарствените продукти при хора.
3. Основната роля на фармацевта може да се дефинира и трябва да е фокусирана в спазването на научните изисквания за качество при планирането, провеждането, отчитането и докладването на клинични изпитвания, производството на изследователски лекарствени продукти, в съответствие с Добрата производствена и Добрата лабораторна практика, етичните норми и стандарти, дейностите на Комисиите по етика, мониториране, изготвяне на Брошура на изследователя, контрол, санкции.
4. Фармацевтите са припознати, като единствените медицински специалисти, които притежават необходимите знания и компетентности за гарантиране съхранението и отпускането на изпитвани лекарствени продукти, могат да участват на всички етапи на документиране на процесите, както в мониторинга и контрола им.
5. Ролята на фармацевта при провеждането на клинични изпитвания не е специфично дефинирана от Правилата за Добра клинична практика, съответно е необходимо да бъде допълнена, но не ограничава тяхното участие в клиничните изпитвания. Незадоволително е нивото на имплементиране на промените в законодателството, както и готовността на болничните фармацевти и членове на изследователските екипи за включване и възлагане на специфични дейности на фармацевтите.
6. Изготвените и апробирани анкетни карти и проведени теренни проучвания, които са специфични за целите на дисертационния труд показват, че фармацевтите не са готови за активно и отговорно участие в провеждането на клинични изпитвания, нуждаят се от специфично обучение и придобиване на допълнителни умения и компетенции.

VI. ПРИНОСИ

VI.1 Научно-теоретични

1. За първи път е направен цялостен и изчерпателен регулаторен, научен и практически анализ на ролята и участието на фармацевта в клинични изпитвания на лекарствени продукти в България.
2. Формулирани са основни насоки и визия за развитие на професията на фармацевта и необходимостта от придобиване на специфични умения и компетентности за участие и активна роля в провеждането на клинични изпитвания.

VI.2 Научно-методични

1. Създадени и апробирани са методични инструменти – анкетни карти, които могат да бъдат използвани в медико-социални гнездови и целенасочени проучвания на напредъка и развитието на участието на фармацевтите в клинични изпитвания на лекарствени продукти в бъдеще.

VI.3 Научно-приложни

1. Представени са възможностите, предимствата, недостатъците и „тесните“ места при реализацията на фармацевтите в провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти в България.
2. Проведените изследвания позволяват формулирането на конкретни препоръки за развитие на обучението на студенти за образователно-квалификационна степен „магистър“ в професионално направление „фармация“ и могат да спомогнат за специализация и разработването на нови сфери на реализация на магистър-фармацевтите.

VII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Atanasov V**, Hristov E, Getov I, Violeta Getova V, Parvova I. In-depth analysis of the role and involvement of pharmacists in clinical studies, clinical trials and non-interventional studies of medicinal products. Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S68-69. **SCOPUS**
2. **V. Atanasov**, I. Getov, Survey of the knowledge and attitudes of medical doctors and patients for participation in post-marketing clinical trials. PHARMACIA, vol. 63, No. 2/2016, **SCOPUS**
3. S. Stoev, H. Lebanova, E. Naseva, **V. Atanasov**, I. Getov, Ad-hoc comparative analysis of regulatory safety information and web-based data for recombinant medicines for assisted reproduction techniques, Bulgaria 6th Congress of Pharmacy in Macedonia, Madeconian pharmaceutical bulletin, 62 (suppl) 73-74 (2016), ISSN 1409-8695, UDC:615.065(497.2)
4. Svetoslav Stoev, **Vladimir Atanasov** and Ilko Getov, The role of patients and medical specialists in achieving higher level of therapy compliance – an example with willingness to participate in clinical trials, CBU International Conference on Innovations in Science and Education, Prague, March 23-25, 2016, Vol.4 (2016) 767-772, **Web of Science**
5. **Владимир Атанасов**, Емил Костов, Христина Лебанова, Виолета Гетова, Мария Попова, Илко Гетов, Същност и особености на неинтервенционалните проучвания на лекарствени продукти, *Наука Фармакология* 2016 1(7):19-24.
6. **V. Atanasov**, S. Stoev, I. Getov, Review and comment on design and raw data of post-marketing clinical trial for efficacy of investigational medicinal product in patients with coronary artery disease, 6th Congress of Pharmacy with International participation, Sandanski Bulgaria, 2016