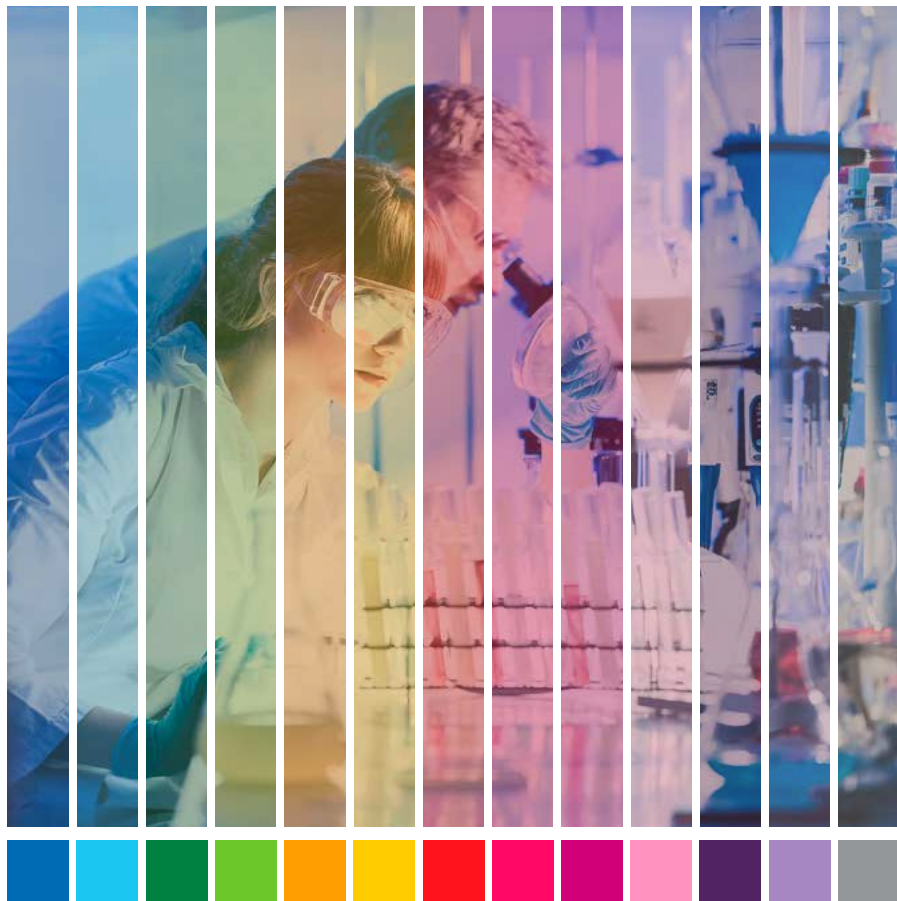
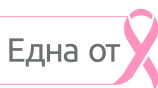


КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ КАКВО Е ВАЖНО ДА ЗНАЕМ?



Българска
Асоциация по
Клинични
Проучвания



Една от

СЪДЪРЖАНИЕ:

Клинични изпитвания в България и по света. Контрол и ползи от клиничните изпитвания	2
Въведение в клиничните изпитвания. Очаквани ползи и неудобства. Грижа за пациента	4
Фази на клиничните изпитвания	8
Организиране, структура и вид на клиничните изпитвания	10
Какво означава методът на заслепяване в клиничните изпитвания и защо е необходим?	14
Как може да се включите в клинично изпитване?	16
Защо са необходими включващи и изключващи критерии в протокола на проучването?	20
Оценка на съобщаваните от пациентите резултати	22
Какви разходи ще имате, ако се съгласите да се включите в изпитването? Какво ще стане, ако се получи увреждане в резултат на участието Ви в изпитването и какви други възможности имате, ако решите да не участвате?	26
Жени с детеродна способност в клиничните изпитвания	32
Етика в клиничните изпитвания с хора	36
Етичната комисия за клинични изпитвания	38
Участници в клиничните изпитвания - права и отговорности, роля на пациентските организации	42
Полезна информация.....	47

КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ И ПО СВЕТА.

Контрол и ползи от клиничните изпитвания



В съвременния свят едно ново лечение може да получи разрешение за употреба и да навлезе широко в клиничната практика, само след като неговата безопасност, качество и ефикасност се докажат чрез множество клинични изпитвания.

За да получи одобрение едно клинично изпитване, то трябва да бъде представено на националните здравни институции. Изпитването се разглежда в детайли от здравните власти, а също и от етична комисия, чиято роля е да прецени дали са защитени достойнството, правата, безопасността и благополучието на

хората, които ще вземат участие в клиничните изпитвания. Ако здравните власти и комисията по етика не одобрят изпитването, то последното не може да бъде проведено.¹

Всички клинични изпитвания в България се провеждат съгласно националното законодателство, което е съгласувано с регулациите на Европейския съюз. Законодателните текстове дефинират строги правила за защита на пациентите, които участват в клинични изпитвания. Провеждането на всяко клинично изпитване се контролира строго от регулаторните органи и

е обект на стриктно наблюдение от Етичната комисия за клинични изпитвания с цел да се гарантира спазването на всички етични стандарти за провеждане на изпитвания върху хора.

Проектът за национална стратегия за развитие на клиничните изпитвания в България, публикуван на интернет страницата на Министерството на здравеопазването, подчертава, че изпитванията носят ползи в различни направления (принос към икономиката, създаване на нови работни места, професионално развитие на изследователите и др.), но най-важни са ползите по отношение на пациентите. Проектът за национална стратегия формулира ползите за пациентите по следния начин:²

- Достъп до иновативно лечение, което иначе би било недостъпно поради липсващо разрешение за употреба или неналично покриване на разходите за лечение от Националната здравноосигурителна каса.
- Достъп до лечение при ключови специалисти и здравни заведения.
- Лечение с гарантирано спазване на международните стандарти за съответното заболяване.
- Диагностика в международни лаборатории и специализирани центрове.
- Оборудване на центровете със съвременна инфраструктура и апаратура.

В съвременния свят клиничните изпитвания имат своите доказани ползи за пациенти, лекари, общество и държава. Колкото по-развита е една страна, толкова по-активно участва тя в клинични изпитвания, като само в три държави в света не се извършват такива – Куба, Мианмар и Северна Корея.³

Ако се направи справка на интернет страницата на Американския институт за здравето (clinicaltrials.gov), ще се види, че голямата разлика в броя на регистрираните проучвания на територията на България и Западна Европа е очевидна, като проучванията в страните от Западна Европа са значително повече.⁴

Много държави изработват национални стратегии за повишаване на броя на клиничните изпитвания, като сред тях са Полша, Канада, Великобритания и други.²

България също работи в посока създаване и изпълнение на национална стратегия, която да доведе до подобряване на условията за провеждане на клинични изпитвания и намаляване на тежестта на административните процедури. България работи и в посока да се подобрят информираността, прозрачността и достъпът до тези изпитвания.^{2,5}

ВЪВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ.

Очаквани ползи и неудобства.

Грижа за пациента

КАКВО Е КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ?

Клиничните изпитвания са медицински научни изследвания, които имат за цел да установят дали едно лекарство, ваксина, хранителна добавка, медицинско изделие или определен подход при лечението на дадено заболяване са безопасни и ефективни. Изпитвания се провеждат също така и за да се получи допълнителна информация за ефикасността и безопасността на комбинации от вече одобрени лекарства. Или за сравнение на различен начин на приложение на одобрено лекарство (напр. поглъщане на таблетка спрямо поставяне на инжекция).⁶

Клиничните изпитвания имат за цел да установят:

- Как да се предотврати появата на заболяване или да се намали броят на хората, които се разболяват?
- Как да се постигне пълно излекуване на дадено заболяване или да се удължи продължителността на живота при нелечими заболявания?
- Как да се предотврати завръщането на заболяването?
- Как да се подобри качеството на живот посредством намаляване

на симптомите на болестта или страничните ефекти на терапията (напр. химиотерапия)?

- Как да се диагностицират по-добре заболяванията?

Клиничните изпитвания включват доброволци – здрави хора или такива, които имат конкретно заболяване. При пациентите с конкретно заболяване участието в клинично изпитване може да им бъде предложено като част от цялостния план за лечение на тяхното заболяване.

ЗАЩО СА ВАЖНИ КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ?

Здравните специалисти и пациентите имат нужда от доказателства, за да преценят кое лечение е най-доброто. Клиничните изпитвания са най-добрият начин за сравнение на различните начини за лечение и превенция на дадено заболяване. Като правило всички лекарства и методи за лечение на дадено заболяване са преминали клинични изпитвания.

Цел на клиничните изпитвания е получаването на научни данни, поради което изпитванията следват стриктни научни стандарти. Тези

стандарти помагат за защитата на пациентите и подпомагат получаването на достоверни резултати. Клиничните изпитвания са най-надеждният източник на научни данни, които се използват при вземането на медицински решения за лечение на пациентите.⁶

КАКВИ СА РИСКОВЕТЕ, ПОЛЗИТЕ И НЕУДОБСТВАТА ОТ ЕДНО КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ

Клиничните изпитвания са внимателно проектирани, така че да има минимални рискове и максимални ползи за всички участници, без значение от вида на лечението, което получават. При някои изпитвания, предвид естеството на изпитваното лечение, има много малко рискове. В по-ранните етапи

на изпитване на едно лекарство, обаче, когато все още не са известни повечето от ефектите му, рисковете са по-големи.

При всички изпитвания е възможно лечението да доведе до неочаквани странични ефекти, които лекарите не биха могли да предвидят. Преди един човек да се включи в клинично изпитване, трябва да му бъде предоставена цялата информация, която вече е известна за новото лечение в документ, наречен Формуляр за информирано съгласие. Едва след като се запознае с цялата информация, пациентът ще направи своя информиран избор и ще реши дали да се включи или да откаже.



Потенциалните ползи от участието в едно клинично изпитване включват:

- Достъп до обещаващи нови терапии, които често не са достъпни извън клиничното изпитване в стандартната медицинска практика.
- Лечението по клиничното изпитване може да се окаже по-ефективно от стандартното лечение, което е използвано при конкретното заболяване.
- Задълбочено проследяване на заболяването от лекарите и медицинските сестри по изпитването, които са запознати с Вашето състояние.
- Възможност да сте сред първите, които се възползват от нов изпитван метод за лечение на заболяване.
- Възможност да участвате активно в грижата за собственото си здраве и да придобиете повече познание за състоянието си.
- Дори и да не получите директна полза от участието си в изпитването, информацията, която е събрана с Ваша помощ за Вашето заболяване, може да помогне на други хора и да подпомогне медицинската наука. Участниците в клинични изпитвания са изключително важни за подобряване на медицинските грижи като цяло.

Възможните рискове и неудобства при участие в клинично изпитване са следните:

- Лечението Ви в рамките на клинично изпитване може да изисква да отделяте повече време, сравнено с обичайното лечение поради необходимостта от по-чести посещения в здравното заведение, повече лечебни процедури, престой в болница и др.
- Възможна е проявата на странични ефекти с различна степен на сериозност, включително и животозастрашаващи, от експерименталното лечение.

Трябва внимателно да обсъдите участието си в изпитването с Вашия лекар, като вземете предвид потенциалните ползи и рискове за Вас в клиничното изпитване. Ако отговаряте на критериите за включване, решението дали да се включите е само Ваше.

Етичната комисия наблюдава клиничното изпитване, за да потвърди, че правата на всички пациенти са спазени. В случай че отговаряте на критериите и имате желание да се включите, лекарят по изпитването ще Ви предостави документ, наречен Формуляр за информирано съгласие. Този документ съдържа подробна информация за клиничното изпитване и какво

да очаквате като участник в него, включително потенциалните ползи и рискове. Ако не сте доволни от участието си в изпитването по време на неговото провеждане, то Вие сте свободни да се откажете от изпитването по всяко време.

ГРИЖА ЗА ПАЦИЕНТА

Грижата за пациента в рамките на клинично изпитване често се различава от тази, която ще получите при обичайното лечение на Вашето заболяване. Разликата може да се състои в по-чести посещения при Вашия лекар, по-голям брой кръвни и други изследвания и т.н. Ако Вие решите да се включите в клинично изпитване, ходът на Вашето заболяване и лечението Ви ще се наблюдават задълбочено по време и след края на изпитването. Това може да включва:

- Редовни изследвания – подробни кръвни тестове, образни изследвания (компютърна томография, костна сцинтиграфия) и др.
- Електрокардиограми и други в зависимост от естеството на заболяването, които могат да бъдат с по-голяма честота от подобни изследвания в стандартната медицинска практика.
- Попълване на въпросници с цел да се добие информация за това как се чувствате поради болестта и в резултат на лечението, както и какви симптоми имате.
- Допълнителни посещения и прегледи в здравното заведе-

ние, в което се провежда клиничното изпитване или в други здравни заведения.

- Ежемесечни тестове за бременност за жените в детеродна възраст и след дадено допълнително съгласие, проследяване на изхода от настъпила бременност.

Възможно е някои от изследванията в рамките на клиничното изпитване да не се прилагат обичайно в стандартната медицинска практика в страната. Тези изследвания могат да бъдат стандартни по своята същност, като напр. допълнително ЕКГ или такива, които все още не са достъпни в страната – напр. високотехнологично кръвно изследване. И в двата случая, тези изследвания имат за цел лекарите да разберат максимално подробно какво се случва с Вашето заболяване и как то реагира на изпитваното лечение. Естеството, ползите и рисковете от всяко едно изследване, което е свързано с изпитването са разяснени във Формуляра за информирано съгласие.

Възможно е лекарят по изпитването, да Ви даде да електронно устройство, което да използвате и/или попълвате по време на изпитването - преносим електронен дневник, устройство за проследяване на различен етап от заболяването, таблет, апарат за измерване на кръвно налягане и т.н.

ФАЗИ НА КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ



Създаването и разработването на едно лекарство преминава през множество етапи. Целият процес започва с разработването на дадено съединение в лабораторни условия, за да се прецени дали то би могло да е полезно за предотвратяване или лечение на дадено заболяване. След това се провеждат изследвания при животни с оглед да се установят безопасността и какво е влиянието върху различните организми. Ако се прецени, че даденото съединение има полезни качества и желан профил на безопасност, то съединението ще бъде изследвано през различните етапи на клиничните изпитвания. При разработването на лекарства, различните етапи на клиничните изпитвания се наричат фази.⁷

ФАЗА 1

Фаза 1 е първият етап и обикновено включва малки групи (20 до 100 участника) от здрави хора (доброволци), понякога и пациенти. Изпитванията Фаза 1 са основно насочени към установяване какъв е профилът на безопасност на съединението, както и как се усвоява (резорбира), преработва (метаболизира) и отделя (екскретира) съединението от организма. Тези изпитвания се провеждат в специализирани центрове и клиники.^{7,8}

ФАЗА 2

В момента, в който дадено лекарство достигне Фаза 2, лекарите изследователи вече ще знаят доста неща за него. В тази фаза се провеждат първите изпитвания при па-

циенти, които имат заболяването, към което е насочено лекарството. Тези изпитвания се провеждат с около 100 до 500 пациенти, като освен болнични заведения могат да участват лични лекари или групови лекарски практики. Основната цел при тези изпитвания е да се докаже идеята за ефективна и безопасна употреба на това лекарство при даденото заболяване. Също така се цели да се опише терапевтичният ефект от лекарството и да се установят оптималната доза и дозируваният режим. Задължително се описват и допълнителните данни, свързани с безопасността на лекарството. Понякога може да бъде проведено и сравнение с други лекарства, ако има такива, които са одобрени за лечение на съответното заболяване.^{7,8}

ФАЗА 3

Фаза 3 изпитванията са големи изпитвания в много страни и включващи хиляди пациенти. При тези изпитвания се потвърждават ефективността и безопасността на лекарството, като се оценява колко добър е ефектът от лекарството и каква е продължителността на действието му. Ако съществува одобрено лечение за същото заболяване, може да бъдат направени сравнителни изпитвания. Също така се цели да се установят в подробности

колко чести и сериозни са, които и да било нежелани ефекти, както и какви проблеми биха възникнали в по-дългосрочен план.^{7,8}

След успешно завършване на Фаза 3 изпитванията, производителят/създателят на даденото лекарство подава пълна документация, с всички събрани данни от всички изпитвания до здравните власти, за да се получи разрешение за употреба на медикамента в стандартната клинична практика.

ФАЗА 4

Изпитванията, които се провеждат в тази фаза, са известни като „пострегистрационни проучвания“, тъй като се провеждат след като е получено разрешение за употреба на съответното лекарство. Обикновено тези проучвания се провеждат в условията на реалната клинична практика и напълно следват одобрената употреба на дадения лекарствен продукт. При тях участват много голям брой пациенти и чрез тях се провеждат дългосрочни оценки и наблюдения на ефекта и безопасността на даденото лечение. Тези наблюдения дават възможност за постоянно обновяване на информацията за лекарството. Резултатите от тези проучвания могат да послужат за оптимизиране терапията на съответното заболяване.^{7,8}

ОРГАНИЗИРАНЕ, СТРУКТУРА И ВИД НА КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ



Клиничните изпитвания са разработени от екип от различни специалисти и се взема предвид становище на водещи медици в областта. Преди всичко те проучват внимателно резултатите от другите завършили изпитвания, за да установят какво вече е известно и кои области се нуждаят от допълнително изследване.⁸

След като се реши на кой научен въпрос трябва да се отговори, клиничните изпитвания се организират и провеждат по най-добрия възможен начин. Това се прави с цел да се получат прецизни и достоверни резултати, при осигуряване на максимална защита на пациентите.⁸

Организацията на клиничните изпитвания (наречена още дизайн) е различна. Тя се определя от целта на конкретното изпитване, вида на проучваното заболяване, начина на разпределение на участниците към групите на лечение и други фактори.

Основните видове клинични изпитвания, в зависимост от начина на организиране и структурата са:

1. Контролирани клинични изпитвания: при тях участниците са разпределени поне в две групи. Едната се нарича тествана група, която приема изпитваното лекарство, а другата е т. нар. контролна група (или група за сравнение).^{8, 9, 10}

■ Когато контролната група приема обичайното за дадено заболяване лекарство (т.е. стандарт на лечение), изпитванията се наричат **активно контролирани**. Сравнявайки резултатите в тестваната група с тези в групата със стандартно лечение, учените могат да разберат дали благоприятният ефект наистина се дължи на изпитваното лекарство, а не е случаен.^{8, 9}

■ Понякога обаче за дадено заболяване няма утвърдено лечение. В тези случаи контролната група приема плацебо – това са т. нар. **плацебо контролирани** изпитвания. Плацебото изглежда точно като изпитваното лекарство, но за разлика от него не съдържа активно вещество. Сравнявайки резултатите в тестваната група с тези в групата с плацебо, учените могат да кажат дали има реална полза от изпитваното лекарство.^{8, 9}

2. В зависимост от начина, по който участниците са разпределени към тестваната и контролната група, клиничните изпитвания се делят на **рандомизирани и нерандомизирани**.

■ При **нерандомизираните клинични изпитвания** лекарят сам избира към коя група да разпреди даден участник, но решението му може да бъде повлияно от това, което вече знае за пациента и неговото заболяване. Така в тестваната група могат да попаднат пациентите, които според лекаря ще се повлияят най-добре от изпитваното лекарство, а в контролната група – останалите пациенти. В тази ситуация няма да е ясно дали резултатите се дължат на изпитваното лекарство или на умишления подбор на участниците.⁸

■ Поради това **повечето клинични изпитвания са рандомизирани**. Това означава, че участниците са разпределени на случаен принцип към групите на лечение, обикновено чрез използването на компютърна програма. Този процес на случайно разпределение се нарича **рандомизация**. Рандомизацията премахва вероятността за грешки поради неправилен подбор на участниците.^{8, 9, 10, 11}

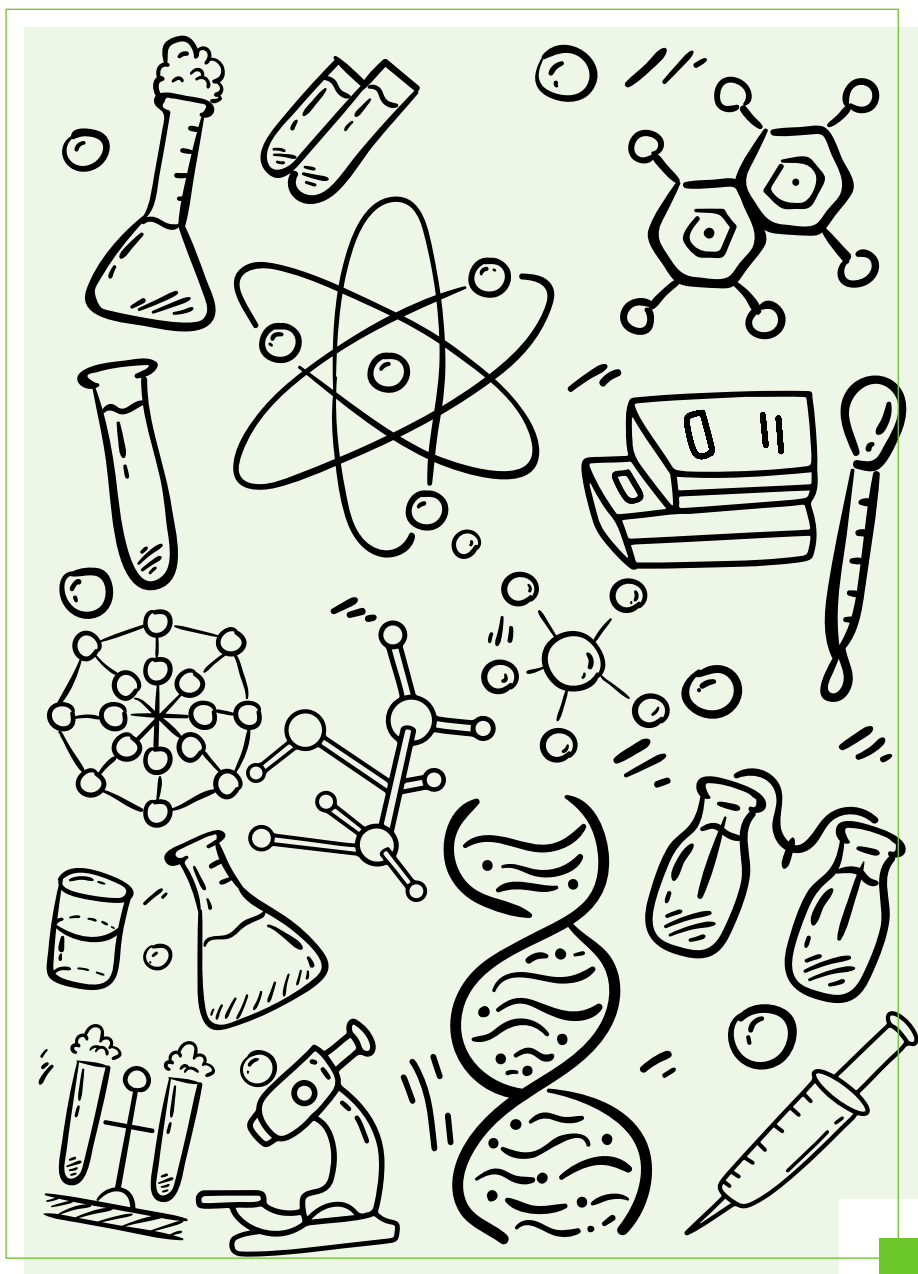
3. Най-често, за да се осигури максимална достоверност на резултатите, участниците и/или изследователите не знаят към коя група са разпределени участниците. В зависимост от това клиничните изпитвания се делят основно на **двойно слепи и на едностранно заслепени**.¹¹

По-подробно това е разгледано в частта „Какво означава методът на заслепяване в клиничните изпитвания и защо е необходим?“.

4. В зависимост от целта на изпитванията и очакваната разлика в резултата между групите и вида на лечение, те се делят на:

■ **Клинични изпитвания за доказване на превъзходство:** целят да докажат, че изпитваното лекарство е по-ефикасно от обичайното за дадено заболяване лекарство (т.е. стандарта на лечение);¹¹

■ **Клинични изпитвания за доказване на не по-малка ефикасност:** целят да докажат, че изпитваното лекарство е поне толкова ефикасно, колкото обичайното за дадено заболяване лекарство (т.е. стандарта на лечение).¹¹



КАКВО ОЗНАЧАВА МЕТОДЪТ НА ЗАСЛЕПЯВАНЕ В КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ И ЗАЩО Е НЕОБХОДИМ?

В клиничните изпитвания участниците се разпределят в поне две групи. Едната се нарича тествана група, която приема лекарство, което се изпитва, а другата е т. нар. контролна група (или група за сравнение). Участниците в клиничните изпитвания попадат в тези групи на случаен принцип. Това дава възможност за намаляване на предубедеността при провеждане на клиничните изпитвания. По този начин не се дава възможност на участниците и лекарите да разберат в коя група на лечение би попаднал пациентът. Този процес е известен като „заслепяване“.¹²

„Заслепяването“ е важен аспект при което и да е изпитване. То се прави с цел да се избегне и предотврати съзнателната или несъзнателната предубеденост при създаване и провеждане на изпитването.

Различните участващи страни в дадено клинично изпитване са възможни източници на предубеденост и целта е всички тези страни да бъдат „заслепени“, за да се осигури обективност на получените резултати.¹⁴ Така например, ако лекуващият лекар знае кой пациент приема лекарството, което се изпитва, то той може, без да иска, да

оценява леко преувеличено благоприятните му ефекти или непреднамерено да подцени евентуални нежелани ефекти.

За да се предотврати възможността участниците да познаят кое лечение получават, то всички лекарства за изпитването се правят да изглеждат по възможно един и същи начин. Например, в дадено изпитване, всички таблетки ще изглеждат по един и същ начин, независимо дали съдържат новото лекарство или лекарството, с което се сравнява новото лечение.⁸

ВИДОВЕ ЗАСЛЕПЯВАНЕ

За клиничното изпитване се казва, че е „едностранно заслепено“, когато само едната страна е „заслепена“, и това обикновено са участниците в изпитването. Ако и участниците, и лекарите по изпитването са „заслепени“, то това изпитване се нарича „двойно заслепено“. При „тройно заслепените“ изпитвания, „заслепяването“ обхваща и хората, които анализират данните. Изпитване, при което няма „заслепяване“ и всички страни: участници, лекарски екипи и анализатори, знаят в кои на групи на лечение участват – се нарича „открито“ или „незаслепено“ изпитване.



ВИД НА ЗАСЛЕПЯВАНЕТО	ОПИСАНИЕ
Открито или незаслепено	Всички страни са наясно с лечението, което получават участниците.
Едностранно заслепено	Само участниците не знаят какво лечение получават.
Двойно сляпо; двойно замаскирано	И участниците, и лекарите не знаят кое лечение получават участниците.
Тройно сляпо	Участници, лекари и анализатори на данните не знаят кое лечение получават участниците.

Обратният на „заслепяването“ процес се нарича „разслепяване“ и представлява разкриване на участниците и/или на лекарите, кое лечение е получавал участникът по време на изпитването. Проце-

сът на „разслепяване“ е планиран и е описан в протокола на изпитването. Този процес е необходим, за да се гарантира безопасността на пациентите в случай на спешни състояния.¹³

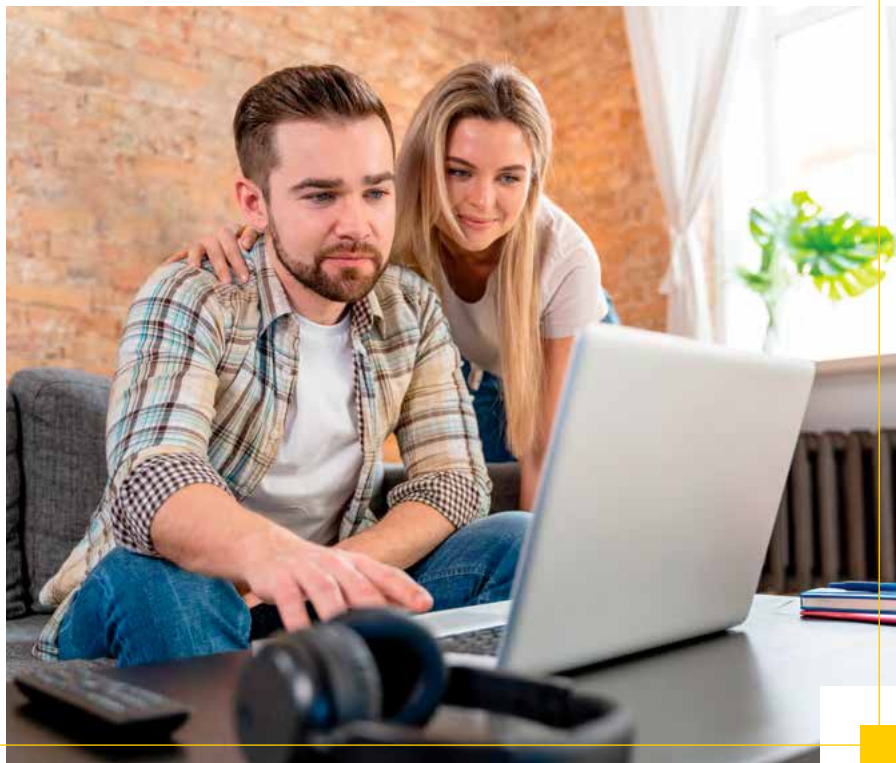
КАК МОЖЕ ДА СЕ ВКЛЮЧИТЕ В КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ?

Ако желаете да участвате в клинично изпитване, но не сте били поканен/а, най-добрият начин е да обсъдите това с Вашия личен лекар. Той вероятно знае за изпитване, което може да е подходящо за Вас и да Ви насочи.

Съществуват сайтове в интернет за търсене на клинични изпитва-

ния. Най-популярната страница за текущи клинични изпитвания е www.clinicaltrials.gov, която се поддържа от регулаторните органи на САЩ, за изпитвания, които се провеждат на територията на страната.

Важно е да знаете обаче, че може и да няма изпитване, което да е подходящо за Вас.



КАКВО ОЗНАЧАВА СКРИНИНГ ПРОЦЕС И ЗАЩО Е ВАЖНО ИНФОРМИРАНОТО СЪГЛАСИЕ?

Първата и най-важна стъпка преди да се съгласите да участвате в едно клинично изпитване е да се запознаете с рисковете и ползите от такова участие, за да вземете информирано решение. Този процес се нарича „информирано съгласие“. Лекарите от екипа ще Ви дадат листовка с информация за протичането на клиничното изпитване. Отделете си време и прочетете внимателно цялата информация. Също така може да я обсъдите с Ваш приятел, близък или с личния лекар.

Съдържанието на тази листовката с информация е определено от международни правила, които имат за цел да защитят правата на пациентите. Листовката трябва да обяснява следното (но може да дава и допълнителна информация):

- Целта на изпитването, т.е. защо се провежда изпитването;
- Процедурите, които ще се извършат по време на клиничното изпитване;
- Информация за други възможни процедури и курсове на лечение, които са възможни за участниците и важни техни потенциални рискове и ползи;
- Задълженията на участниците;
- Очакваните ползи. Едно клинич-

но изпитване може да включва директни медицински ползи за участниците, но може и също да доведе до нови знания, които могат да помагат на други пациенти в бъдеще;

- Предвидими рискове или неудобства за участниците;
- Компенсацията и/или възможното лечение за участниците в случай на свързано с клиничното изпитване увреждане;
- Очакваното пропорционално заплащане за участие в изпитването, ако има такова;
- Очакваните разходи за участие в изпитването, ако има такива;
- Поверителност - информира се за степента, до която информацията на участника ще се пази в тайна; за всички групи или организации, които могат да имат достъп до данните на пациента (например регулаторни органи, комисии по етика, представители на възложителя);
- Предвидимите обстоятелства или причини, поради които участието на пациента в изпитването може да бъде прекратено;
- Очакваната продължителност на участие в изпитването и приблизителният брой на включените участници.^{1, 14}

След като сте се запознали с информацията за пациента, можете да попитате за допълнителни разяснения лекарите, които провеж-

дат изпитването. **Ваше право е да получите отговори на всички въпроси, които са свързани с изпитването преди да дадете съгласие за участие!**

След като сте получили отговори на всички Ваши въпроси, ще бъдете помолени да подпишете собствено ръчно два екземпляра от формуляра за информирано съгласие. С подписа си Вие потвърждавате, че сте запознат и сте разбрали предоставената информация и **доброволно** сте взели решение за участие в клиничното изпитване.

В случай че пациентът или неговият законен представител не може да чете, независимо лице (което е независимо от екипа, провеждащ изпитването) присъства и декларира устното съгласие на участника (или законен представител), както и подписва документа за съгласие от негово име.

Участникът получава копие от подписаното информирано съгласие, което да съхранява и може да прегледа по всяко време.

Всяка нова информация, която може по някакъв начин да повлияе Вашето решение за участие, ще Ви бъде предоставена от лекарите и Вие имате право да прекратите участието си в изпитването по всяко време, без да давате обяснение.

Важно е да знаете, че участието в клиничното изпитване е абсолютно доброволно. Ако решите да не участвате в изпитването, решението Ви ще бъде уважено и не е необходимо да посочвате причина. Ще продължите да получавате подходящото медицинско лечение, което всеки друг пациент би приемал.

Всички изпитвания следват одобрен от регулаторните органи протокол и имат включващи и изключващи критерии (виж раздел „Защо са необходими включващите и изключващите критерии в протокола на проучването?“) за участниците като напр. определена възраст, пол, стадий на заболяването, предишна история за заболявания, които определят дали сте подходящ за участие или не.¹

В случай че отговаряте на първоначалните изисквания, лекар, който провежда изпитването, може да Ви покани да посетите центъра за провеждане на така наречената визита скрининг (или скринингова визита). Тази визита има за цел лекарят да определи дали отговаряте на всички критериите за участие в клиничното изпитване. Може да Ви бъдат зададени въпроси за здравословното Ви състояние, Вашите минали и настоящи заболявания и за всички лекарства, които евентуално приемате.



Лекарят може да Ви направи медицински преглед, включващ измерване на ръст, тегло, кръвно налягане, сърдечна честота и други. Може да се изисква провеждане на други прегледи, напр. електрокардиограма (наричана често ЕКГ, чрез устройство за проследяване на сърдечната дейност), лабораторни изследвания на кръвта и т.н. в зависимост от изискванията на изпитването.

Лекарят ще разгледа резултатите от процедурите за скрининг и ще Ви информира дали отговаряте на изискванията за продължаване на участието в изпитването.

Ако не отговаряте на критериите за участие, участието Ви ще приключи след периода на скрининг.

ЗАЩО СА НЕОБХОДИМИ ВКЛЮЧВАЩИ И ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ В ПРОТОКОЛА НА ПРОУЧВАНЕТО?





Определянето на критериите за включване и изключване е научно обосновано и изисква сериозни познания и експертиза. Правилното им определяне е пряко свързано с качеството и надеждността на резултатите от изпитването. Тези критерии се спазват строго, тъй като тяхното нарушаване може да крие риск за самия пациент и/или да доведе до ненадеждни, дори грешни резултати и изводи в края на изпитването.

Включващите и изключващите критерии са описани в протокола и се различават за различните клинични изпитвания в зависимост от научната цел.¹

ВКЛЮЧАВАЩИ КРИТЕРИИ^{1, 15, 16}

Включващите критерии са характеристиките, които даден пациент трябва да притежава, за да вземе

участие в изпитването. Тези критерии описват пациентската група, която е определена да бъде обект на даденото изследване.

Включващите критерии посочват изследванията, които трябва да бъдат направени, за да се определи дали даден пациент може да бъде включен, както посочват и специфични изисквания по отношение на заболяването (тежест, успех или неуспехи от предишни терапии и др.)

ИЗКЛЮЧАВАЩИ КРИТЕРИИ^{15, 16}

Това са критериите, които определят кои пациенти не са подходящи да бъдат включени в клиничното изпитване. В зависимост от изпитването изключващи критерии могат да бъдат: пол, възраст, стадий/тежест на заболяването, наличие или отсъствие на дадено съпътстващо заболяване и т.н.

ОЦЕНКА НА СЪОБЩАВАНИТЕ ОТ ПАЦИЕНТИТЕ РЕЗУЛТАТИ¹



Резултатите, съобщавани при попълване на въпросниците, като напр. симптоми, качество на живот (свързано със здравословното Ви състояние) или удовлетвореност от грижите, се съобщават пряко от Вас, без да бъдат тълкувани от лекаря или други обгрижващи лица¹⁷. Резултатът, съобщен от Вас, може да се измерва като тежест на симптома, признак, състояние на заболяването или като промяна спрямо предишно измерване¹⁸. В тази връзка все повече се акцентира върху разработването на съобщавани от Вас, пациентите, резултати (под формата на въпросници), основаващи се на начина, по който Вие възприемате заболяването и съответното лечение¹⁷. Така събраните резултати по отношение на здравословното Ви състояние осигуряват информация за взимане на терапевтични решения от страна на лекарите.

ЗАЩО СА ВАЖНИ РЕЗУЛТАТИТЕ, СЪОБЩАВАНИ ОТ ПАЦИЕНТИТЕ?¹⁷

Вие сте истински експерти по отношение на своето заболяване. Резултатите, съобщавани от Вас, могат да осигурят информация относно „въздействието върху ежедневието Ви живот“. Те помагат да се разгледа обективно дадено заболяване/лечение, което не може да се постигне само с медицински преглед. Дават на лекарите незаменими знания, затова как една терапия може да Ви повлияе. Измерването на резултатите, съобщавани от Вас, е важно, тъй

като чрез него може да се развие медицина, която да е насочена много повече към действителните ползи, които Вие искате да получите при лечението на заболяването Ви.¹⁷

КАК РЕЗУЛТАТИТЕ, СЪОБЩАВАНИ ОТ ВАС ПАЦИЕНТИТЕ, СЕ ИЗПОЛЗВАТ, ИЗМЕРВАТ И ТЪЛКУВАТ?²⁴

Обикновено резултатите, съобщавани от пациентите, се измерват чрез въпросници или анкети, които се попълват или извършват от пациентите самостоятелно, от пациента в присъствието на изследователя или от изследователя чрез лична среща или разговор по телефона¹⁷.

Основните елементи, измервани в съобщаваните от Вас резултати, са следните:

- качеството Ви на живот, свързано със здравословното Ви състояние;
- удовлетвореността Ви от лечението;
- физическото, социалното и психологическото Ви състояние;
- признаци и симптоми, свързани с Вашето заболяване и как те се отразяват на ежедневието Ви;
- придържане към лечението¹⁷.

Методите за измерване обикновено се групират в общи или прицелни категории.

- Общите методи за измерване могат да бъдат прилагани при всички пациенти и имат за цел

да получи възможно най-изчерпателна гледна точка за елемента, който се измерва.¹⁸

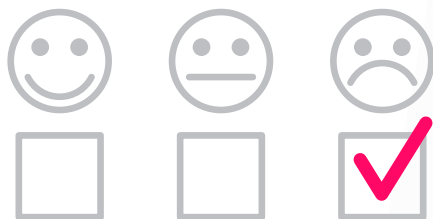
- Прицелните измервания или въпросници за определени заболявания са предназначени за оценяване на сериозните тревоги на дадена група пациенти с конкретно заболяване²⁵

Резултатите, съобщавани от Вас, дават уникална гледна точка за ефикасността на лечението. Получените резултати, могат да бъдат по-надеждни, ако са получени в рамките на неформалното интервю, поради факта, че някои ефекти от лечението са известни само на Вас, напр. симптоми на изтощение, депресия, болка, как се чувствате, как функционирате и как възприемате грижите или лечението.

При резултатите, съобщавани от Вас, е необходимо Вие да отговорите на въпроси (или да направите описание) относно Вашите възприятия или действия, напр. като симптоми, способности или изпълнение на функции и задължения. Тези отговори обикновено се

комбинират по определен начин, за да формират обобщени резултати, които могат да се използват за измерване на Вашето физическо, психическо или социално състояние, или тежест и острота на симптомите, които са свързани с Вашето заболяване. Симптомите от своя страна могат да бъдат оценени по тяхната честота, тежест, продължителност, степен на проявление или влияние върху дейностите Ви.¹⁹

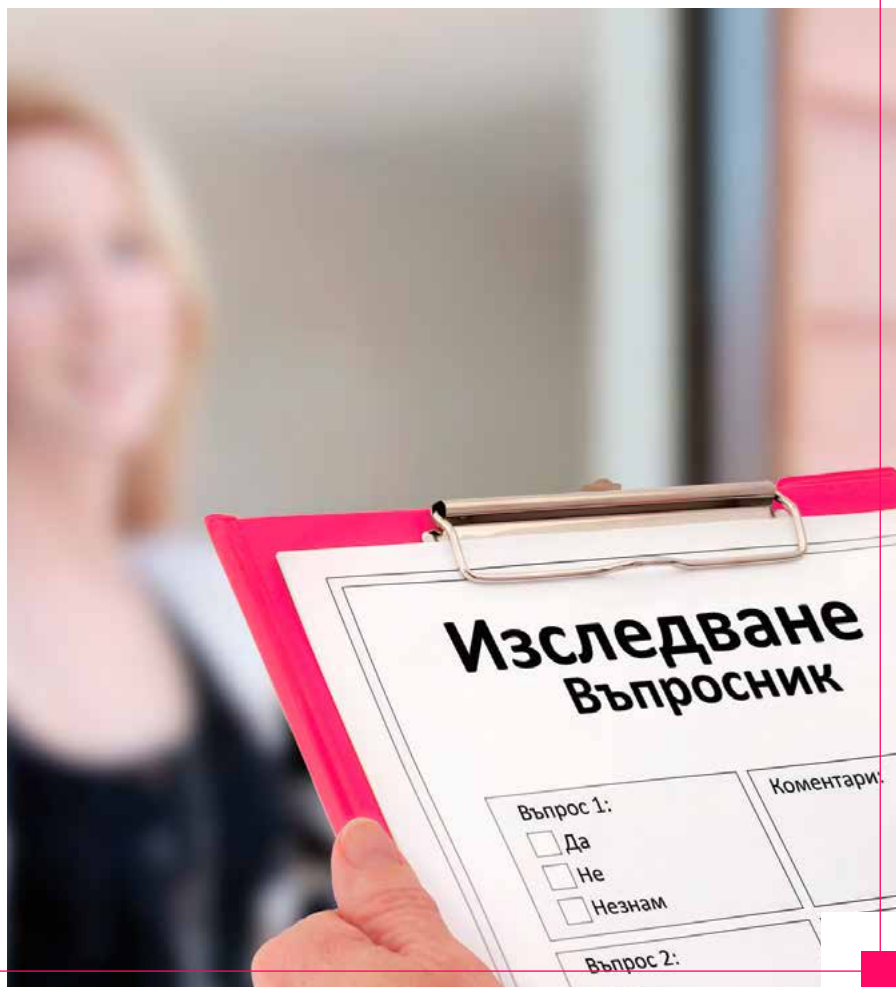
Използват се различни статистически методи за тълкуване на информацията при оценка на резултатите. За да може данните, съобщавани от Вас, да бъдат приети като доказателство за ефикасността на лечението, съдържанието на въпросниците, които ще се ползват в клиничното изпитване, трябва да бъде потвърдено и сертифицирано. Също така преди конкретен въпросник да бъде използван в клиничното изпитване, то трябва да са налице доказателства, които документират избора му, т.е. защо точно този въпросник е предпочитан от екипа на проекта и какви резултати цели да получи с използването му.¹⁹



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С получаването на всички тези резултати може да се развие медицина, която се основава на действителните резултати и на личния опит на голям брой пациенти и да се натрупат задълбочени познания

за конкретна терапия и/или медикамент. Тези знания, основани на резултатите от едно или повече клинични изпитвания, са незаменими, както за бъдещето на една терапия, така и за нейното приложение и ефект върху пациентите.



КАКВИ РАЗХОДИ ЩЕ ИМАТЕ, АКО СЕ СЪГЛАСИТЕ ДА СЕ ВКЛЮЧИТЕ В ИЗПИТВАНЕТО?

Какво ще стане, ако се получи увреждане
в резултат на участието Ви в изпитването
и какви други възможности имате,
ако решите да не участвате?



След като сте се съгласили да участвате, ще Ви бъдат предоставени конкретни инструкции за изпитването. Например, може да се наложи да отидете до болницата / изследователския център за лечение или може да се наложи да вземате лекарства у дома.

Важно е да следвате внимателно тези указания, заради Вашата безопасност, а също така и за възможно най-голяма достоверност на резултатите от изпитването.

Това означава, че ще трябва:

- Да отидете при Вашия лекар по изпитването за всички уговорени посещения;
- Да Ви бъдат проведени всички необходими изследвания;
- Да приемате предоставените Ви лекарства навреме според инструкциите на лекаря по изпитването;
- Да попълвате всички дневници и въпросници, които са Ви предоставени.

Участието в клинично изпитване би могло да наложи провеждане на повече изследвания, както и по-чести посещения при Вашия лекар, от обикновеното. Целта на тези посещения и изследвания е да се постигне по-добър контрол върху безопасността на Вашето здраве, а също така и да се проследява как работи лечението.

ЩЕ ИМАМ ЛИ РАЗХОДИ, ЗА ДА УЧАСТВАМ В КЛИНИЧНОТО ИЗПИТВАНЕ?

Разходите за клиничното изпитване, като лечение, изследвания и пациентски прегледи, се заплащат от организацията, която финансира и/или провежда изпитването.

Това означава, че няма да имате парични разходи за лекарството/вата по изпитването, изследванията и пациентските прегледи по повод участието си в клинично изпитване. Също така такива парични разходи няма да бъдат заплащани за сметка на Вашата застраховка или покривани от обществените фондове.

Вие ще продължите да бъдете отговорни за разноските за Вашите обичайни медицински грижи, включително за процедури и/или медикаменти, които не са обект на изпитването и които Вашият личен лекар или лекарят, провеждащ изпитването, изисква за Вашето обичайно лечение.

В много клинични изпитвания е предвидена някаква форма на компенсация за участниците, целяща покриване на Вашите разходи за транспорт, настаняване и храна. Това може да бъде под формата на пари за възстановяване на пътни разходи, свързани с посещение на центъра по изпитването, храна и настаняване по време на посещенията или ваучери за храна.



ЩЕ МИ БЪДЕ ЛИ ПЛАТЕНО ЗА ТОВА, ЧЕ УЧАСТВАМ В КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ?

Заплащането за участие в клинично изпитване подлежи на регулация от действащото законодателство в Република България и Европейския съюз.

Обикновено компенсация за участие се заплаща в клинични изпитвания фаза 1, които се провеждат със здрави доброволци - заплаща се на участниците за това, че са

отделили от своето време, както и за техния принос в полза на науката.²⁰ При клиничните изпитвания фаза 1 се събират първоначалните данни от прилагането на нови лекарства при хора. В тази фаза все още не се знае достатъчно за възможните рискове и ползи от съответното лекарство. Целта на изпитването е да се определят най-добрият начин за прием на новия медикамент и най-подходящите дози спрямо токсичността му. На този етап

все още не може да се говори за постигане на лечебен ефект. Безопасността на участниците е причината критериите за участие да бъдат значително ограничаващи и да се провеждат при малки групи от хора. Тези групи обикновено са съставени от здрави доброволци.

Заплащането на компенсация е обект на по-специално внимание, в случай че е свързано с уязвими групи от населението, особено при деца и хора с интелектуални и умствени увреждания. Хората в тези уязвими групи от населението не са в състояние да взимат свои собствени решения, така че техните родители/настойници решават вместо тях. Това създава условия за възникването на ситуации, в които би могло рискът от участие в клинично изпитване да бъде изцяло върху лицето, неспособно да взема решения, а компенсацията да бъде предоставена на родителя/настойника.²⁰

Ето защо европейското законодателство не позволява да бъдат предоставяни стимули или финансови изгоди на недееспособни участници или непълнолетни лица (или някой техен законово определен представител), или на бременни жени, с изключение на компенсация за разходи и загуба на доходи, пряко свързани с участието им в клиничното изпитване.²⁰

КАКВО ЩЕ СТАНЕ, АКО СЕ ПОЛУЧИ УВРЕЖДАНЕ В РЕЗУЛТАТ НА УЧАСТИЕТО МИ В ИЗПИТВАНЕТО?

Важно е да следвате внимателно всички указания, дадени Ви от лекаря и персонала по изпитването, за да намалите рисковете, които са свързани с вашето участие.

Въпреки всички мерки за безопасност не е изключено в резултат на участието Ви в клиничното изпитване състоянието Ви да се влоши, да се разболеете от друго заболяване или да получите физическо увреждане.

Ако имате съмнение или това се случи с Вас, веднага трябва да уведомите лекаря по изпитването. Той/тя ще Ви назначи лечение и/или ще Ви насочи към такова.

Грижата за безопасността на пациента е от изключителна важност при провеждането на клинични изпитвания. Всички медицински екипи, провеждащи изпитването, работят по едни и същи правила, които са предварително представени и одобрени. При провеждане на което и да е клинично изпитване се прилагат редица механизми (протокол от правила за провеждане, регулация и одобрение на няколко нива от различни правителствени организации, провеждане на медицински изследвания, следящи безопасността на пациента и други), целящи да намалят възможно най-много евен-

туалните рискове за участниците. Състоянието на пациента се следи изключително внимателно по време на участието. Ако лекарят по изпитването прецени, че рискът от участието е повишен, той може да реши да прекрати участието на пациента и/или да промени лечението му. Поради това че невинаги всички рискове от участие в клинично изпитване са предварително известни, е предвидено и сключването на застраховка в съответствие с изискванията на приложимите закони в Република България и Европейския съюз. Тази застраховка

покрива задълженията и отговорностите на организацията, която финансира и/или провежда изпитването. Също така застрахова или осигурява лекарите изследователите и медицинските екипи, които провеждат изпитването по отношение на отговорността им към пациентите, участващи в изпитването за причинени увреждания на здравето, както и други материални или нематериални загуби, причинените при или по повод провеждането на клиничното изпитване в съгласие със Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.



Тази застраховка се представя за одобрение от регулаторните власти - Етичната комисия за клинични изпитвания. Изпълнителната агенция по лекарствата. Покритието на застраховката се предоставя според изискванията и условията на застрахователната полица.

КАКВИ ДРУГИ ВЪЗМОЖНОСТИ ИМАТЕ, АКО РЕШИТЕ ДА НЕ УЧАСТВАТЕ?

Вашето решение да участвате в клинично изпитване е изцяло доброволно. Можете да изберете да не участвате или можете да се оттеглите от изпитването по всяко време поради каквато и да е причина, без негативен ефект върху бъдещата медицинска грижа за Вас. Вие може да искате да се оттеглите, защото:

- Вече не разполагате с време или възможност да се ангажирате с изпитването;
- Не смятате, че Ви помага;
- Получили сте нежелани реакции;
- Преживяли сте нежелани събития;
- Вашето здраве се влошава;
- Преместили сте се да живеете по-далече;
- Променили сте мнението си;
- Други.

Можете да обсъдите своите по-нататъшни редовни медицински грижи с лекаря по изпитването. Решението да се откажете от участието си в клиничното изпитване няма да

окаже влияние върху медицинските грижи, които получавате.

Вие може да решите, че желаете не само да спрете изпитваното лечение, но и че не искате да ходите на посещения, не желаете да Ви бъдат извършвани повече изследвания или да отговаряте на въпроси, с които се оценява Вашето здраве, нито екипът по изпитването да се свързва с Вас. Това се приема за оттегляне на съгласието Ви за участие в това изпитване. Важно е да информирате Вашия лекар в изпитването за решението си да оттеглите съгласието си. Имате право да оттеглите съгласието си за използване на личните Ви данни.

ВАЖНО Е ДА ЗНАЕТЕ, ЧЕ:

Подробна информация относно разходите Ви за участие, компенсациите, очакваните ползи и съществуващите рискове, застраховката срещу евентуално увреждане на здравето по време на участието, възможностите за отказ или оттегляне от участие в клинично изпитване, ще Ви бъде предоставена в ИНФОРМАЦИЯТА ЗА ПАЦИЕНТА И ФОРМАТА ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ. Този формуляр представлява своеобразен договор между пациента и изследвателя. Ще Ви бъде предоставен преди да са извършени каквито и да било процедури или изследвания, които са свързани с клиничното изпитване.

ЖЕНИ С ДЕТЕРОДНА СПОСОБНОСТ В КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНЯ



Може би сте забелязали, че във всяка листовка за пациента има задължителна графа "Бременност и кърмене". Причината за това е, че всеки медикамент има потенциал да повлияе развитието на човешкия ембрион по време на бременност. Трагичен пример за това е лекарството Талидомид. В края на 50-те и началото на 60-те години на 20-ти век Талидомид е използван срещу сутрешно гадене при бременни жени, както и за лечение на главоболие, безсъние и настинки. Той е бил наличен на пазара в различни европейски държави в продължение на няколко години. В последствие е установено, че при-

емът му от бременни жени води до трайни увреждания при новородените и лекарството било спряно. В следствие на тази трагедия, вниманието към данните за безопасност при бременни и кърмещи жени е нараснало, а това е довело и до регламентиране на участието им в клинични изпитвания. Според действащият Закон на територията на България: *"...не може да бъде извършвано клинично изпитване на лекарствен продукт върху бременни жени и майки-кърмачки, освен ако лекарственият продукт е необходим за лечението им или не може да бъде изпитван върху друга група пациенти"*.

Жените с детеродна способност в клиничните изпитвания също представляват рискова група, тъй като в случай на забременяване по време на изпитването, ембрионът може да бъде изложен на действието на изпитвания лекарствен продукт. Това трябва да се предотврати при изпитвани медикаменти, за които няма достатъчно данни, позволяващи анализ на потенциалната полза или за риска за ембриона. Има различни начини за минимизиране на риска при участие на жени с детеродна способност в клинични изпитвания:^{21, 22}

- Извършването на проучвания за репродуктивна токсичност, с цел установяване на рисковия профил на изпитваният лекарствен продукт. За тази цел най-често се използват животински модели;²²
- Предотвратяване на случайна бременност по време на клиничното изпитване. Това са и някои от методите:²²
 - Извършване на тестове за бременност преди включване и по време на изпитването;
 - Използване на високоефективно средство за предпазване от забременяване за целия период на приложение на изпитваното лекарство. При тези високоефективни методи за предпазване от забременяване има по-малко от 1% вероятност да възникне не-

желана бременност, при условие че се използват правилно, според указанията на производителя. Примери за такива високоефективни методи са:

- Пълно сексуално въздържане, когато това съответства на начина на живот, който е предпочитан и обичаен за пациента. Периодичното въздържане от сексуални контакти чрез използване на различни методи като календарен, овулационен, симптотермален, следовулационен, както и прекъсването на половия акт, не се считат за приемливи методи за предпазване от забременяване.

- Употреба на комбинация на поне 2 от методите изброени по-долу. Например методи **а) + б)** или **а) + в)**, или **б) + в)**:

- а)** Употреба на перорални, инжекционни или имплантируеми хормонални методи за предпазване от забременяване или други форми на предпазване от забременяване чрез хормони, които имат подобна ефективност (честота на неуспех <1%), като хормонален вагинален пръстен или трансдермална (през кожата) хормонална контрацепция. При перорална контрацепция трябва да се използва едно и също лекарство в постоянна доза за най-малко 3 месеца преди да започнете лечението по изпитването;

б) Поставяне на вътрематочно средство (IUD) или вътрематочна система (IUS);

в) Употреба на оклузивна преграда (диафрагма или цервикална шапка) или на презерватив от страна на партньора от мъжки пол в комбинация със спермидна пяна/гел/филм/крем/вагинални супозитории.

Трябва да имате предвид, че изискванията към контрацептивните мерки са специфични за всяко клинично изпитване и трябва да са добре описани в информацията за пациента и във формата за информирано съгласие.

При някои изпитвани лекарствени продукти, като биотехнологичните препарати, е невъзможно провеждането на проучвания за ембрионална токсичност в подходящи животински модели. В такива случаи е от особена важност да се вземат следните мерки за намаляване на риска от ембрионални увреждания:²²

- Дискусия с пациента относно възможните рискове за ембриона, включително и подробно описание на рисковете в информацията за пациента и формата за информирано съгласие;
- Обучение на пациента как да се предпази от нежелана бременност;
- Провеждане на тестове за бременност по време на клиничното изпитване;

■ Яснота относно механизма на действие на изпитвания лекарствен продукт и степента на излагане на ембриона към медикамента. Например, за моноклоналните антитела е известно, че степента на излагане на ембриона по време на развитието на органи е ниска при хора.

Тъй като, основната цел на клиничните изпитвания е да предостави научни доказателства, водещи до промяна и подобрение в стандарта на лечение, то е наложително да се определи дали изпитваният медикамент засяга мъжете и жените по различен начин. Така според Агенцията за контрол на храните и лекарствата в САЩ включването на жени в клиничните изпитвания е толкова важно, че единствената основателна причина да се спре участието на жени с детеродна способност от клинично изпитване е неопровержимо доказателство, че предложеното изпитване ще бъде неподходящо по отношение на здравето на пациента или целта на проучването.²³

Когато вземате решение, дали ще се включите в изпитване, което предвижда участието на жени с детеродна способност, трябва да имате предвид, че това изпитване е било одобрено от Етичната комисия за клинични изпитвания и Агенцията по лекарствата на база на наличните данни за

изпитвания лекарствен продукт, включително данните от проучвания за репродуктивна токсичност. Трябва задължително да вземете предвид казаното по-горе и да сте готова да спазвате изискванията на изпитването по отношение мерките за предотвратяване на нежелана бременност. Също така преди да вземете решение за участие, трябва

внимателно да прочетете информацията за пациента и формата за информирано съгласие, тъй като там трябва да бъдат описани всички налични данни относно рисковете при настъпване на бременност по време на клиничното изпитване. Лекарят, предоставящ Ви информираното съгласие, може да Ви разясни допълнително тези рискове.



ЕТИКА В КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ С ХОРА

Медицинският прогрес се базира на научни изследвания, които в основата си задължително се основават на изпитвания върху хора. Основната цел на медицинските научни изследвания върху хора е да се усъвършенстват процедурите за профилактика, диагностика и лечение и да бъде установена първопричината на заболяването. Те са подчинени на етични стандарти, които призовават към уважение на всички човешки същества и защита на тяхното здраве и права. Някои групи от пациенти, включени в научни изследвания, са уязвими и се нуждаят от специална защита. Специално внимание се изисква и към онези, които не могат да дадат или откажат съгласие за себе си, както и за онези, които могат да дадат съгласие под натиск.²⁴

След края на Втората световна война, по време на Нюрнбергския процес през 1947 г. са дефинирани етичните принципите в изследванията с хора, които въвеждат като задължителна стъпка доброволното информирано съгласие. Организацията на обединените нации (ООН) и Световната здравна организация (СЗО), поставят на фокус благосъстоянието на индивида над интересите на обществото и пациентите като цяло. През 1964 г. Световната медицинска асоциация (WMA) разработва и продължава да обновява и адапти-

ра Декларацията от Хелзинки, която трябва да служи като ръководство за всички лекари, които извършват изпитвания при хора. Един от основните принципи на декларацията от Хелзинки е, че правата, безопасността и благополучието на участниците в изпитването са от първостепенно значение и те стоят над интересите на науката и обществото. Този принцип е залегнал с голяма значимост и в българското законодателство. Така, преди да е започнало едно изпитване, се сравняват всички предвидими рискове с очакваната полза индивидуално за участника и за обществото. Съществено участие тук имат Етичната комисия за клинични изпитвания и Агенцията по лекарствата. Планът и извършването на всяка процедура по изпитването, включваща хора, трябва да бъдат точно формулирани в протокол за проучването. Този протокол трябва да бъде предоставен за обсъждане, коментар, насоки и одобрение от Етичната комисия за клинични изпитвания, която задължително трябва да бъде независима от ръководителя на изследователския екип, възложителя или друг вид влияние. Етичната комисия за клинични изпитвания контролира текущите изпитвания. Ръководителят на изследователския екип е задължен да предоставя информация на Комисията и по-специално за сериозни странични реакции. Ръководителят на изследователския екип трябва също така да предоставя на Комисията,

за преглед, информацията относно възложителя, начините на финансиране на изпитването, различни организационни връзки, други потенциални конфликти на интереси и стимули за участниците.^{22, 24, 25}

Както вече споменахме, информираното съгласие е основен елемент в клиничните изпитвания. Лекарят трябва подробно да информира пациента кои аспекти от лечението са свързани с научното изследване. Отказът на пациента да участва в изпитването никога не трябва да оказва влияние върху връзката пациент - лекар, както и върху възможността на пациента за по-нататъшно лечение. Този принцип, заложен в Декларацията от Хелзинки, осигурява етично провеждане на клинични изпитвания в целия свят.²⁴

През 1979 г. Националната комisia за защита на участниците в биомедицински и поведенчески изпитвания в САЩ публикува доклада "Белмонт". Този доклад определя 3 основни етични принципа при провеждането на клинични изпитвания при хора: уважение към личността, благотворителност и справедливост.²⁶

Принципът на уважение към личността включва в себе си две етични убеждения: първо, изискването за признаване на неприкосновеността на личността и вто-

ро, изискването за защита на хора с ограничени права. В основата си този принцип има за цел да защити правото на свободен избор.²⁶

В основата на принципа на благотворителност е заложено осигуряването на благосъстоянието на пациента. Две основни правила са формулирани като допълващи се прояви на благотворни действия: (1) "не вреди" и (2) "увеличение на възможните ползи и намаляване на евентуалните вреди".²⁶

Не на последно място е и принципът на справедливостта. Този принцип изисква ползите и неудобствата на клиничното изпитване да бъдат безпристрастно разпределени между участниците. Изборът на пациенти в клиничните изпитвания не е ограничен до определени групи (малцинства и др.), а се основава единствено на безпристрастни, обективни критерии, приложени от страна на лекаря.²⁶



КОМИСИЯ ПО ЕТИКА В КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ



Правата, безопасността и благосъстоянието на пациентите трябва винаги да стоят над интересите на обществото и науката.^{27, 28, 29}

КЪДЕ СЕ НАМИРА ЕТИЧНАТА КОМИСИЯ ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ (ЕККИ) В БЪЛГАРИЯ?

В България, според закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, към Министъра на здравеопазването се създава Етична комисия за клинични изпитвания³³, която разглежда и одобрява провеждането на клиничните изпитвания.

Ръководителите на лечебните заведения, в които се извършват клинични изпитвания, определят лице или лица за контакт.³³

Те имат квалификация и опит да осъществяват мониторинг върху провежданите в лечебното заведение клинични изпитвания за спазване на правилата на Добрата клинична практика.³³

РОЛЯ НА ЕТИЧНАТА КОМИСИЯ ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Както показва името на Комисията, тя е свързана с това да осигури спазване на етично провеждане на всяко клинично изпитване и защита правата и безопасността на пациентите. За да се осигури това, нито едно клинично изпитване не може да започне преди Етичната комисия за клинични изпитвания да е дала своето положително становище за провеждане на изпитването.²¹

НЕЗАВИСИМОСТ НА ЕТИЧНАТА КОМИСИЯ ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ И НЕЙНИТЕ ЧЛЕНОВЕ

Етичната комисия за клинични изпитвания трябва да бъде независима от възложителите на клинични изпитвания, изследователите и от всяко друго въздействие, било то политическо, институционно или комерсиално. Чрез това се осигурява поставяне на интереса на участниците в клинични изпитвания на първо място и над интересите на обществото и науката. За да се осигури независимостта на ЕККИ, членовете ѝ декларират, че нямат конфликт на интереси (т.е. не участват в конкретно изпитване) и са независими от възложителя, лечебното заведение, където се провежда клиничното изпитване, и от главния изследовател³³. Когато има такива членове, то те не участват в обсъждането на съответното изпитване.²¹

СЪСТАВ НА ЕТИЧНАТА КОМИСИЯ ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Членовете на ЕККИ се избират така, че чрез квалификациите и опита си да осигурят един пълен преглед на етичните, научните, медицинските и финансовите аспекти на изпитването. В България съставът на Комисията по етика се определя, следвайки одобрена процедура. Тази процедура указва как се избират

членовете на комисията, какви са отговорностите им, а също и как, и кога се актуализира този състав (на определен период съставът на Етичната комисия се променя).^{21,25} Тя включва лица с медицинско образование и не по-малко от двама членове с немедицинско образование – представители на двата пола, които са финансово независими от лечебното заведение, където се провежда клиничното изпитване. При клинични изпитвания върху малолетни и непълнолетни за подпомагане на дейността си съответната комисия привлича задължително и външни специалисти.²¹

РАБОТА НА ЕТИЧНАТА КОМИСИЯ ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

ЕККИ работи съобразно установени процедури, съобразени с международното и Българското законодателство.

Етичното обсъждане на едно изпитване включва внимателно разглеждане на Протокол на изпитването, Форма за информирано съгласие и всички други документи, които възложителят на изпитването предоставя в съответствие с изискванията на местното законодателство.²⁵

Взимането на решения (положителни или негативни) се провежда чрез гласуване на закрити срещи на Етичната комисия за клинични

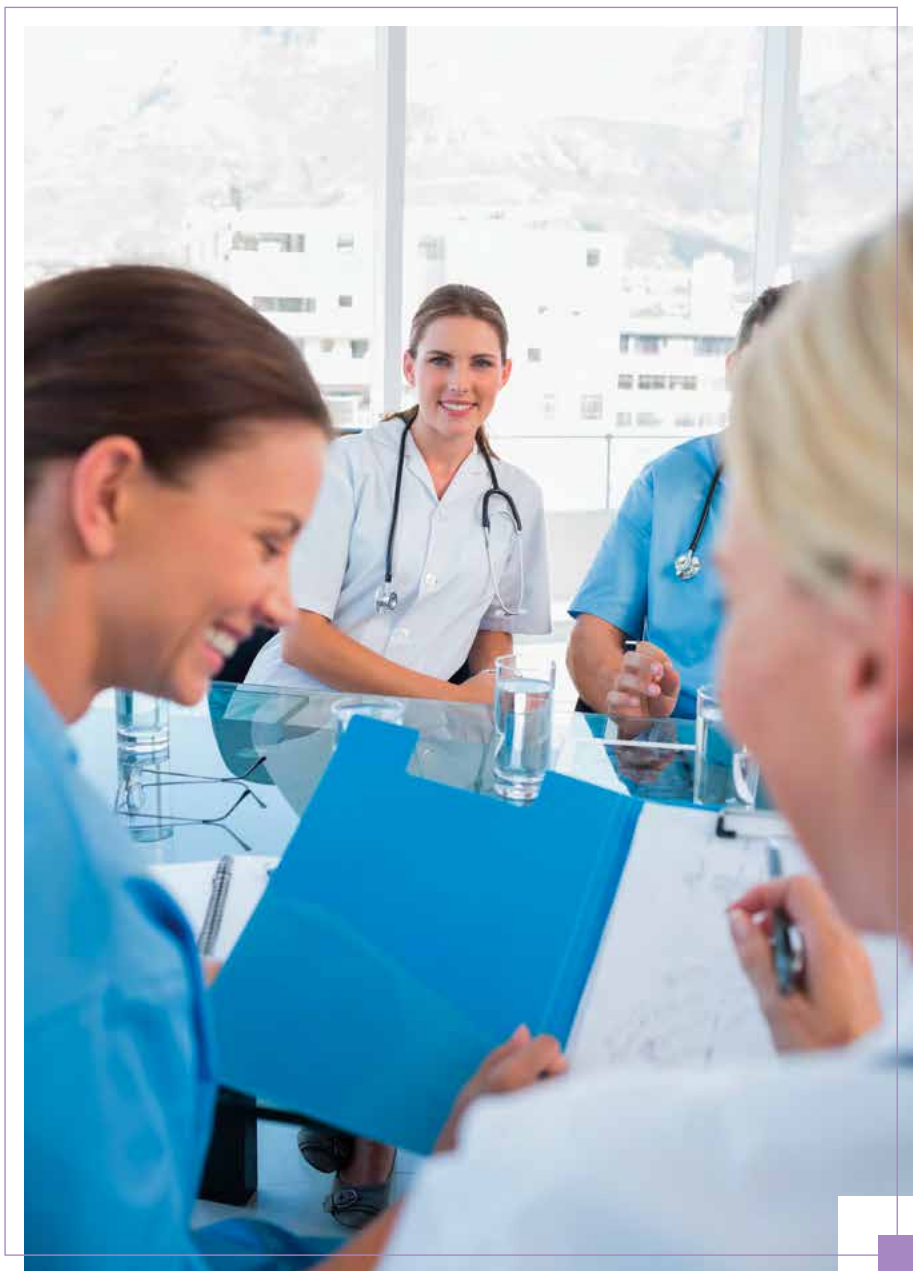
изпитвания при наличен кворум на членовете ѝ.

Становището на Етичната комисия за клинични изпитвания винаги се издава в писмен вид и се предоставя на възложителя на изпитването, който го съхранява в документацията по изпитването.²⁵

Изпитване, което не е научно обосновано, не може да бъде и етично обосновано. Такова изпитване не може да бъде прието, тъй като рисковете за участниците са по-големи от възможните ползи.³⁰

Никое клинично изпитване с хора не може да започне без издадено положително становище от Етичната комисия за клинични изпитвания! Това означава, че нито един пациент не може да се включи в клинично изпитване, без то да е получило положително становище от ЕККИ!²⁵

Всяка съществена промяна в изпитването (промяна в протокол на изпитването или друг важен документ, която може да повлияе безопасността или физическото и психическо здраве на участниците, или научната стойност на изпитването) трябва да бъде разгледана и Етичната комисия за клинични изпитвания да издаде положително становище преди промяната да бъде приложена в изпитването.^{21, 25}



УЧАСТНИЦИ В КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ

права и отговорности, роля на пациентските организации

ПРАВА И ОТГОВОРНОСТИ НА УЧАСТНИЦИТЕ В КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ

Права:

Правата на участниците в клиничните изпитвания са гарантирани и защитени от законовите нормативни актове на Министерството на здравеопазването.

Законът за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) изрично определя, че правата, безопасността и здравето на участниците в клиничните изпитвания се поставят над интересите на науката и обществото (чл. 83, ЗЛПХМ).²¹

Всеки участник има право²¹:

- Да бъде напълно информиран за всичко, свързано с конкретното клинично изпитване - за целите, ползите, рисковете и неудобствата на изпитването, както и за условията, при които ще се провежда. В случай на поява на нова информация, свързана с ползите или рисковете в хода на изпитването, участниците трябва да бъдат уведомявани своевременно от лекарите изследователи.
- Да вземе решението си да участ-

ва в клиничното изпитване или да откаже по абсолютно независим и доброволен начин.

- Да задава въпроси на своя лекар и да изразява съображения свързани, с клиничното изпитване.
- Да се откаже от клиничното изпитване по всяко време от неговото провеждане, без това да има отрицателни последствия за него.
- Да се гарантира неговата физическата и психическата неприкосновеност, правото на неприкосновеност на личния му живот и правото на защита на личните му данни съгласно Закона за защита на личните данни.

Законовите разпоредби дефинират допълнителни права и за т. нар. уязвими групи пациенти – недееспособни, малолетни, непълнолетни лица и др.

Задължения на участниците в клиничните изпитвания:

- Да се придържат към предписанията на лекарите и дисциплинирано да приемат лекарствата си съгласно определената им схема. Непридържането към назначената терапия може да има рискове за самия пациент, като и да стане причина за получаване на объркващи резултати от изпит-

ването, които резултати са трудни за интерпретиране и изводи.

- Да докладват и обсъждат с лекаря си появата на всякакъв вид неблагоприятни ефекти в рамките на провеждащото се изпитване.
- Да проявяват отговорност към своето собствено здраве и да се избягват ненужни рискове.³⁰

Роля на Пациентските организации

В съвременния свят, когато все повече се говори за научно-изследователска дейност, изцяло фокусирана върху пациента и неговите нужди, ролята и важността на Пациентските организации придобиват нови измерения.³¹ На европейско ниво все по-често представители на пациентски организации дискутират заедно с Европейската лекарствена агенция (EMA) регулаторната рамка за провеждане на клинични изпитвания, обсъждат с изследователите областите, където има нужда от разработване на нови медикаменти и

нови медицински подходи. Експертизата на пациентските организации е изключително ценна при разработването на редица документи, необходими за провеждане на едно изпитване. Например създаване и/или редактиране на информираниите съгласия за по-ясно разбиране от страна на пациентите на същността, ползите и рисковете при даденото клинично изпитване.³²

Пациентските организации имат ключова роля за повишаване на осведомеността и познанията, за подобряване на разбирането по отношение процесите и стъпките при създаването на нови медикаменти. В ролята си на независим съветник, те могат да помагат на пациентите като обсъждат с тях желанието им да участват или да не участват в дадено изпитване. Могат да разработват обучителни програми или да създават телефони за консултации, каквито инициативи вече има и в България.^{30, 32}



БИБЛИОГРАФИЯ:

1. EGAN (European Genetic Alliance Network): Често задавани въпроси за клиничните проучвания (www.biomedinvo4all.com/biomedinvo4all/media/.../FAQonClinical-TrialsBulgarian&gws_) (достъп септември 2024)
2. https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/11/12/proekt-strategiq-razvitie-klinichni-izpitvaniq-neintervecioncionalni-prouchvaniq.pdf (достъп - септември 2024)
3. <http://www.investor.bg/ikonomika-i-politika/332/a/klinichnite-prouchvaniia-zdravnaalternativa-i-iztochnik-na-novi-investicii-212993/> (достъп - септември 2024)
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map?map=EU> (достъп - септември 2024)
5. <https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/pdf/2016/05/KPMG-Bulgaria-clinical-trials-EN.pdf> (достъп - септември 2024)
6. The U.S. Department of Health and Human Services; National heart, Lung and Blood Institute <http://www.nhlbi.nih.gov/studies/clinicaltrials> (достъп - септември 2024)
7. EUPATI (European Patients' Academy): <https://www.eupati.eu/?s=phases> / (достъп - септември 2024)
8. The UK Clinical Research Collaboration (UKCRC) - Understanding Clinical Trials: http://www.ukcrc.org/wp-content/uploads/2014/03/iCT_Booklet.pdf (достъп - септември 2024)
9. National Institute for Health Research (NHS). Clinical Trials-NHS choices. <https://www.nhs.uk/conditions/clinical-trials/> (достъп - септември 2024)
10. <https://bgpatients.org/index.php/responsive-layout/lecenie/78-2019-06-21-08-54-25/403-2019-07-18-12-51-12> (достъп - септември 2024)
11. EUPATI (European Patients' Academy): <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/clinical-trial-designs/> (достъп - септември 2024)
12. Cancer.net: <http://www.cancer.net/research-and-advocacy/introduction-cancer-research/nderstanding-cancer-research-study-design-and-how-evaluate-resultsm> (достъп - септември 2024)
13. EUPATI (European Patients' Academy): <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/concept-blinding-clinical-trials/> (достъп - септември 2024)

14. EUPATI (European Patients' Academy):
<https://toolbox.eupati.eu/resources/enrolling-in-clinical-trials/>
(достъп - септември 2024)
15. <https://www.clinicaltrials.gov/study-basics/learn-about-studies> (достъп-септември 2024)
16. EUPATI (European Patients' Academy):
<https://toolbox.eupati.eu/glossary/inclusion-criteria/> (достъп - септември 2024)
17. EUPATI (European Patients' Academy):
<https://toolbox.eupati.eu/resources/patient-reported-outcomes-pros-assessment/>
(достъп - септември 2024)
18. Stefan D. Anker at all: The importance of patient -report ed outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials; European Heart Journal (2014) 35, 2001–2009 doi:10.1093/eurheartj/ehu205
19. D. Revickia at all: Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes; Journal of Clinical Epidemiology 61(2008) 102-109
20. EUPATI (European Patients' Academy):
<https://toolbox.eupati.eu/resources/compensation-in-clinical-trials/> (достъп - септември 2024)
21. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, изм. и доп., ДВ бр. 48 от 27.06.2015 г.
22. EUPATI (European Patients' Academy): Women of childbearing potential in clinical trials:
<https://toolbox.eupati.eu/resources/women-of-childbearing-potential-in-clinical-trials/>
(достъп - септември 2024)
23. Stanford University: Women as Subjects in Research:
<https://doresearch.stanford.edu/policies/research-policy-handbook/human-subjects-and-stem-cells-research/women-subjects-research> (достъп - септември 2024)
24. Декларация от Хелзинки на Световната Медицинска Асоциация - Етични правила за медицински изследвания върху хора, 64-то Общо Световно Медицинско Събрание, Форталеза, Бразилия, Октомври 2013

25. Наредба № 31 от 12 август 2007 г. за определяне на правилата за добра клинична практика
26. The Belmont Report , National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, April 18, 1979.
(<http://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/>) (достъп - септември 2024)
27. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1), version 4, dated 10 June 1996:<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html> (достъп - септември 2024)
28. European Parliament (2001). Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations, and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Retrieved 8 October, 2015:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/BG/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020> (достъп - септември 2024)
29. European Parliament (2014). Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Retrieved 8 October, 2015:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/BG/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536> (достъп - септември 2024)
30. EUPATI (European Patients' Academy);
<https://toolbox.eupati.eu/resources/participants-rights-responsibilities-organisations/>
(достъп - септември 2024)
31. Clinical Trials Transformation Initiative:
<https://ctti-clinicaltrials.org/type/news/cttis-patient-engagement-2-0-strategy-seals-patient-groups-as-equal-partners-in-the-clinical-research-process/>
(достъп - септември 2024)
32. Marvis M. and Cam Y. Le; Involvement of Patient Organizations in Research and Development of Orphan Drugs for Rare Diseases in Europe; Mol Syndromol 2012;3:237–243
33. <https://lex.bg/laws/ldoc/2135549536>

ПОЛЕЗНА ИНФОРМАЦИЯ

информация относно протичащите в момента клинични проучвания на територията на страната

- Регистри клинични изпитвания - Официална страница на Изпълнителната агенция по лекарствата към Министерството на Здравео на Република България (bda.bg)

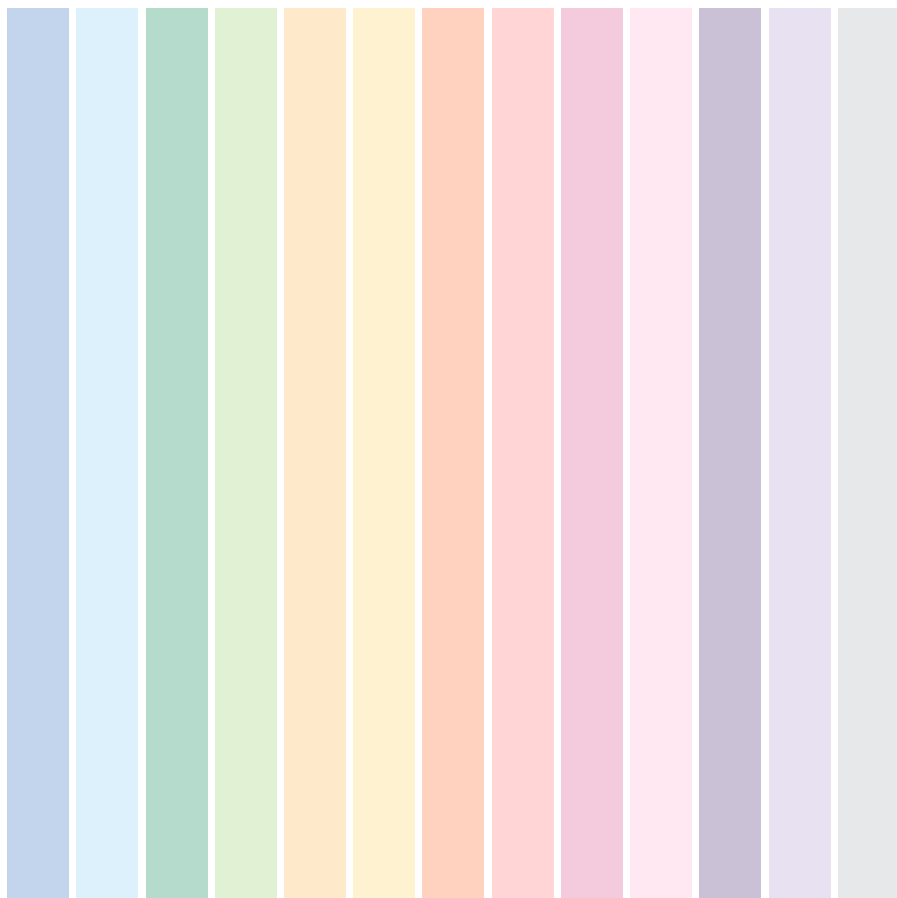


- Clinical Trials register - Search for bulgaria



- Home | ClinicalTrials.gov





Партньори



Новартис България ЕООД

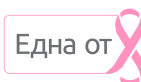
Бул. „Никола Вапцаров“ № 55
Експо 2000 офис парк, сграда 4, етаж 4
София 1407, България
Тел.: +359 2 489 98 28

FA-11442340



Българска
Асоциация по
Клинични
Проучвания

ул. „Поп Богомил“ №49
София 1202, България
Тел.: +359 89 797 1955



Фондация

Нана Гладуиш - Една от 8

Бул. „Витоша“ № 63, ап.8
София 1000, България
Тел.: +359 878 16 17 18