

КОМИСИЯ ПО ЕТИКА ЗА МНОГОЦЕНТРОВИ ИЗПИТВАНИЯ  
Стандартна оперативна процедура № 07  
Оценка на документацията за клинично изпитване с лекарствени продукти

Изготвил:

Д-р Александър Оскар  
Председател, Комисия по етика за  
многоцентрови изпитвания

Утвърдил:

Доц. Асена Стоименова, дф  
Изпълнителен директор,  
Изпълнителна агенция по  
лекарствата



**ОЦЕНКА НА ДОКУМЕНТАЦИЯТА ЗА КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

- 1.Целта** на процедурата е да се определи редът за оценка на документацията по постъпило ново заявление за клинично изпитване.
- 2.Обхваща** всички клинични изпитвания, представени за становище на Комисията
- 3.Отговорността** по изпълнението е на председателя, членовете, и външните експерти към Комисията.

**4.Документи, необходими за изпълнението на тази СОП**

СОП\_07\_формуляр\_02\_Оценка  
СОП\_07\_формуляр\_01\_Check\_list\_

**5.Нормативни актове и документи, използвани за изготвянето на тази СОП**

- 5.1. Наредба 31, обн. ДВ, бр. 67 от 17. 8. 2007 г.,
  - 5.1.1. Приложение 1 - принципите на Добрата Клинична Практика (ДКП)

**6.Процедура**

- 6.1. Комисията по етика за многоцентрови изпитвания следи за наличие и съответствие на представената документация с изискванията на Наредба № 31 и останалите нормативни актове, регламентиращи реда и условията за извършване на клинични изпитвания в Р. България като извършва оценка на пълнотата и съответствието на заявленията и представената документация, на научните, медицинските и етичните аспекти на изпитването.
- 6.2. След постъпване на заявлението Комисията на свое заседание определя:
  - 1.2.1. Експерт с юридическо образование - технически сътрудник или член на Комисията, който да извърши оценката на пълнотата на документацията и съответствие на заявлението и представената документация с нормативните актове (СОП\_07\_формуляр\_01\_Check\_list) в определен от комисията срок, който не може да бъде по-дълъг от  $\frac{1}{2}$  от определения от ЗЛПХМ срок за произнасяне на комисията.
  - 1.2.2. Рецензент от състава ѝ или външен рецензент, който да изготви становище по образец относно научната, медицинската и етична оценка на изпитването в определен от комисията срок, който не може да бъде по-дълъг от  $\frac{1}{2}$  от определения от ЗЛПХМ срок за произнасяне на комисията.Лицата по т. 1.2.1. и 1.2.2. информират секретаря на комисията след приключване на работата си и предствят становищата си . В случай, че след

извършената оценка на пълнотата на документацията има установени пропуски с административен характер, то Комисията информира заявителя с писмо. Срокът спира да тече до представяне на необходимата документация.

### 6.3. Становище на рецензента

Становището на рецензента е писмено и се представя в стандартен формуляр на Комисията (СОП\_07\_формуляр\_02\_Оценка), съдържащ основните елементи за оценка на клинично изпитване. Същото се изпраща по мейл на техническия сътрудник или главния секретар, за да бъде изпратено на всички участници в комисията, не по късно от три дни преди датата на заседанието в чийто дневен ред е включено разглеждането на заявлението относимо към становището. В деня на заседанието рецензентът следва да го представи в писмен вид и на електронен носител, подписано и датирано, за да бъде приложено към документацията на клиничното изпитване.

Рецензентите извършват критична оценка, която завършва със заключение – окончателна положителна или отрицателна оценка на съотношението на очакваните ползи и рискове - очакваните терапевтични ползи за участниците в изпитването, за настоящите и бъдещите пациенти и ползите за здравеопазването оправдават ли предвидимите рискове при предложеното клинично изпитване.

Становището включва препоръка на рецензента за текущия надзор на хода на проучването – необходимо ли е представяне на доклади за прогреса на проучването на интервали по-малко от една година.

#### 6.3.1. След издаване на становище на Комисията за изпитването, подписаното писмено становище на рецензента се прилага към документацията на клиничното изпитване.

### 6.4. Научната, медицинската и етична оценка на изпитването е задълбочена и включва:

- Оценка на протокола;
- Оценка на брошурата на изследователя и наличните клинични и предклинични данни;
- Оценка на съдържанието на Информацията за пациента и формуляра за информирано съгласие;
- Оценка на условията и реда за набиране на участници, включително рекламни материали;
- Оценка на процедурите по включване на лица, неспособни да дадат информирано съгласие;
- Оценка на условията и реда за възнаграждение или обезщетение на участниците в клиничното изпитване, включително размера и разпределението на заплащането на здравите доброволци;
- Оценка на обема, вида и реда компенсиране на участниците;
- Оценка на предвиденото обезщетение или възстановяване в случаи

на вреди или на смърт, настъпили при или по повод участието в клиничното изпитване;

- Оценка на главния изследовател, изследователския екип и изискваните по протокол условия и оборудване;
- Оценка на застраховката, покриваща отговорността на главния изследовател и възложителя

6.4.1. Оценката на протокола включва:

- потвърждаване на идентификаторите на изпитването (тема, идентификационен код и дата; възложител);
- ясно и подробно ли е описано проучването в протокола;
- оценка на научната стойност на проекта - приложимост на дизайна към посочените задачи и цел на проучването; взети ли са предвид публикуваните от ЕК и ЕМЕА научни ръководствата за провеждане на клинични изпитвания в съответната нозологична единица, съгласно чл.84,ал.2 от ЗЛПХМ;
- критерии за включване и изключване на участници;
- критерии за прекратяване на участието в проучването;
- процедури по проучването - рискове, болка и дискомфорт, свързани с изпитването;
- лечение на участниците (наличие на чисто плацебо рамо и мерки за контрол на заболяването в периодите на приложение на плацебо – обосноваване на срока, възможности за поддържаща терапия, честота на клиничните и др. прегледи за преценка влошаване основното заболяване)
- адекватност на критериите и сроковете за оценка на ефективността и сроковете за оценка (в зависимост от показанията – естествен ход на заболяването, тип и характер на действието на изпитвания продукт);
- критерии за оценка на безопасността на изпитвания продукт;
- статистическа обосновка на изпитването (брой планирани пациенти, критерии за ефективност и безопасност);
- очаквани терапевтични ползи за участниците в изпитването, за настоящите и бъдещите пациенти и ползите за здравеопазването;
- начин за гарантиране физическата и психическата неприкосновеност на участника в изпитването;
- начин за гарантиране на правото на неприкосновеност на личния живот и правото на защита на личните данни на участника;

6.4.2. Оценката на брошурата на изследователя включва:

- оценка за актуалност на информацията (последната версия трябва да е издадена преди не повече от 1 година от подаването на документацията или да се съпътства от документ, удостоверяващ, че няма нови данни за

последния едногодишен период, които да налагат актуализация);

- оценка на наличните неклинични и клинични данни – наличие на подробно описание на химичните и фармацевтични характеристики; фармакологията, токсикологията (проведени ли са фармакологично-токсикологични проучвания в съответствие с изискванията на Добрата лабораторна практика, чл.89, ал.3 от ЗЛПХМ), фармакокинетиката и клиничния профил на изпитвания продукт;
- описаните данни аргументират ли предложения в изпитването дозов режим, път на въвеждане на изследвания продукт, честота и характер на проследяване за нежелани реакции и др.

6.4.3. При оценка на Информация за пациента и формуляр за информирано съгласие се преценява:

- дали са включени всички елементи на съгласие, определени от нормативните изисквания – т.4.8.10 от правилата за Добра клинична практика;
- достъпността на езика;
- съдържа ли информацията всички важни детайли от протокола, особено честотата и вида на инвазивните процедури;
- наличието на информация за компенсациите в случай на щети от изпитването;
- отразяване на информация по отношение на заплашането на здравите доброволци/пациентите, вкл. количество, метод на заплащане и периодичност (начинът, по който плащането ще бъде разпределено трябва да бъде посочен).
- наличието на информация, че пациентът е свободен да се оттегли от изследването по всяко време, без да дава обяснения за това и без това да се отразява на полагащите за него/нея бъдещи грижи и лечение;
- съдържание на данните за контакт с независимо лице и данните за контакт с изследвателя.

По своя преценка Комисията може да изиска представянето на повече информация от описаната в т. 4.8.10 от Правилата за Добра клинична практика, когато това допълнение има значение за запазване на правата и безопасността и/или здравето на пациентите.

6.4.4. Оценка на процедурите за набиране на пациенти и участие на уязвими групи

Комисията оценява аргументирано ли е провеждането на клиничното изпитване сред лица неспособни да дадат информирано съгласие – недееспособни, непълнолетни / малолетни; лица, временно неспособни да дадат съгласие, с оглед условията в чл. 96, чл. 97, чл. 98, чл. 100 и чл. 101 от ЗЛПХМ.

Когато за провеждането на не-терапевтично изпитване е необходимо съгласието на законен представител на участника или протоколът на клинично изпитване позволява включване на пациент, без да е възможно неговото непосредствено писмено съгласие или съгласието на неговия законен представител, Комисията се произнася по въпроса, дали предложеният протокол и/или други документи съвпадат с етичните норми, според правилата за Добра клинична практика и Декларацията от Хелзинки, и дали отговарят на приложимите нормативни изисквания за такъв тип изпитвания (ЗЛПХМ и Закон за здравето, Конвенция за защита правата на човека и човешкото достоинство във връзка с прилагането на постиженията на биологията и медицината).

6.4.5. Оценката на условията и реда за възнаграждение или обезщетение на участниците в клиничното изпитване, включва:

- размера на заплащането на здравите доброволци;
- разпределението на заплащането на здравите доброволци;
- гарантирано пропорционално на участието във времето заплащане;
- липса на финансови стимули за продължаващо участие при желание на участника да се оттегли;
- оценка дали възнаграждението отразява реално реимбурсиране за времето, усилията и разходите им, или сумата е по-значителна и може да доведе до предубедено повлияване на изследваните да участват;
- условия и ред за възстановяване на разходи;
- гарантирано запазване на правата на застрахователно покритие, независимо от получаваното заплащане за участието.

6.4.6. Оценката на главния изследовател и изследователския екип включва:

- Спазване на изискването на чл.86, ал.2 от ЗЛПХМ – клинична специалност в съответната област;
- спазването на изискването на чл.86, ал.1 от ЗЛПХМ
  - възможност на екипа да извършва специфични диагностични / лечебни процедури, свързани с изпитването,
  - опит в провеждането на клинични изпитвания (установен с документите по чл.6, ал.1 т.3 от Наредба №31);
  - получено ли е съгласието на ръководителя на лечебното заведение, в което ще се провежда клиничното изпитване, съгласно чл.87 ал.2;
  - наличие на специалисти с други профилни специалности (извън основното заболяване, за което се изпитва продукта) при известни специфични нежелани реакции, налагащи проследяване в хода на проучването.

6.4.7. Комисията по етика дава оценка на необходимите условия и оборудване за изпълнение на протокола:

- Спазване на изискванията на чл.87, ал.1 от ЗЛПХМ;
- наличие на необходимото техническо оборудване за изпълнение на протокола – акредитирани локални / централни лаборатории, други технически съоръжения с необходимата според протокола спецификация (ЯМР, КАТ, специфични методи на изследване); при използване на централизирано техническо оборудване – оперативност и удобство за участниците; уредите, функциониращи с източници на йонизиращи лъчения да разполагат със съответни актуални лицензии, издадени от Агенция за ядрено регулиране.
- възможност за провеждане на спешни реанимационни мероприятия (в зависимост от показанията и фазата на развитие на продукта);
- оценката на условията за изпълнение на проекта се прави за всеки от предложените центрове.

#### 6.4.8. Оценката на застраховката включва

- покриване на отговорността на възложителя и главния/те изследовател/и;
- оценка на предвиденото индивидуално и агрегатно покритие;
- условията за подновяване на застраховката;
- сроковете на покритието;
- сроковете и условията за предявяване на искове от участниците (обосновани ли са спрямо очакваната продължителност на проучването, характера и механизма на действие на изпитвания лекарствен продукт);
- Наличие/липса в общите условия на изисквания, които противоречат на включващите и изключващите критерии.

#### 6.4.9. Оценката на условията и реда за възнаграждение или обезщетение на изследователите в клиничното изпитване

- Липса на финансови стимули за продължаване на участието на пациент (напр. заплащане за пациент “завършил” проучването, vs. пропорционално броя изпълнени визити) в клинично изпитване;
- Размерът на възнаграждението не подлежи на отделна оценка.

#### 6.4.10. Оценката на елементите на договора между възложителя и лечебното заведение включва:

- покриване на медицинските грижи за участниците;
- условия и срокове за архивиране на документацията по клиничното изпитване, ако е предвидено архивиране от лечебното заведение;
- условия за прекратяване на договорите – срокове на предизвестия (позволяват ли прехвърлянето на грижата и проследяването на участниците в проучването в други центрове, условия за съхранение на документацията на изследователя при прекратяване на договора с лечебното заведение)