

Приложение № 6 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "д"

Модул 5: Доклади от клинични изпитвания

I. Общото съдържание на модул 5 е, както следва:

5.1. Съдържание.

5.2. Таблично изброяване на всички клинични изпитвания.

5.3. Доклади от клинични изпитвания.

5.3.1. Доклади от биофармацевтични изпитвания.

5.3.1.1. Доклади от изпитвания за бионаличност.

5.3.1.2. Доклади от сравнителни изпитвания за бионаличност и биоеквивалентност.

5.3.1.3. Доклади от изпитвания за *in vitro* - *in vivo* корелация.

5.3.1.4. Доклади от изпитвания чрез биоаналитични и аналитични методи при хора.

5.3.2. Доклади от изпитвания, касаещи фармакокинетиката с използването на човешки биоматериали.

5.3.2.1. Доклади от изпитвания за свързване с плазмените протеини.

5.3.2.2. Доклади от изпитвания върху чернодробния метаболизъм и лекарствените взаимодействия.

5.3.2.3. Доклади от изпитвания с други човешки биоматериали.

5.3.3. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката при хора.

5.3.3.1. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката при здрави доброволци и първоначална поносимост.

5.3.3.2. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката при пациенти и първоначална поносимост.

5.3.3.3. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката, изследващи влиянието на вътрешните фактори.

5.3.3.4. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката, изследващи влиянието на външните фактори.

5.3.3.5. Доклади от изпитвания за популационната фармакокинетика.

5.3.4. Доклади от изпитвания върху фармакодинамиката при хора.

5.3.4.1. Доклади от изпитвания върху фармакодинамиката и фармакокинетика/фармакодинамика при здрави доброволци.

5.3.4.2. Доклади от изпитвания върху фармакодинамиката и фармакокинетика/фармакодинамика при пациенти.

5.3.5. Доклади от изпитвания за ефикасност и безопасност.

5.3.5.1. Доклади от контролирани клинични изпитвания относно заявените индикации.

5.3.5.2. Доклади от неконтролирани клинични изпитвания.

5.3.5.3. Доклади от анализи на данни от повече от едно изпитване, включително интегрирани анализи, мета-анализи и свързващи анализи.

5.3.5.4. Доклади от други клинични изпитвания.

5.3.6. Доклади от постмаркетинговото проследяване.

5.3.7. Клинични карти на пациентите и списъци на отделните пациенти.

5.4. Библиография.

II. Основни принципи и изисквания

Особено внимание следва да се обърне на следните елементи:

1. Клиничните подробни данни трябва да дават възможност за съставянето на научно добре обосновано и валидно становище за това дали лекарственият продукт отговаря на основните критерии за разрешаване за употреба. Следователно основно изискване е резултатите от всички клинични изпитвания да се съобщават - били те благоприятни или неблагоприятни.

2. Клиничните изпитвания трябва винаги да се предшества от подходящи фармакологични и токсикологични изпитвания, които се провеждат върху животни съгласно изискванията на приложение № 4. Изследователят трябва да се запознае със заключенията от фармакологичните и токсикологичните изпитвания следователно възложителят трябва да му предостави брошурата на изследователя, в която се съдържа цялата съответна информация, известна преди началото на клиничното изпитване, включително химичните, фармацевтичните и биологичните данни, токсикологичните, фармакокинетичните и фармакодинамичните данни при изпитвания върху животни и резултатите от по-ранните клинични изпитвания, с подходящи данни в подкрепа на естеството, мащаба и продължителността на предложеното изпитване; пълните фармакологични и токсикологични доклади трябва да се предоставят при поискване. При материали от човешки и животински произход следва да се използват всички налични средства с цел предотвратяване предаването на причинители на инфекции преди започване на проучването.

3. Притежателите на разрешението за употреба трябва да подготвят основната документация от клиничното изпитване (включително клиничните карти на пациентите), освен данните от медицинските досиета на участниците в изпитването, които се съхраняват от притежателите им:

- а) най-малко 15 години след приключване или прекратяване на изпитването;
- б) или поне две години след получаването на последното разрешение за употреба в Европейската общност и когато не съществуват настоящи или планирани заявления за разрешаване за употреба в рамките на Европейската общност;
- в) или поне две години след официално приключване на клиничното разработване на изпитвания продукт.

Медицинските досиета на участниците трябва да се съхраняват съгласно действащото законодателство и в съответствие с максималния период от време, разрешен от лечебното заведение.

Документите може да се съхраняват за по-дълъг период от време, ако това се изисква от действащите регулаторни разпоредби или със съгласието на възложителя. Отговорност на възложителя е да информира лечебното заведение, когато не е необходимо тези документи да се съхраняват повече.

Възложителят или друг притежател на данните съхранява всички останали документи, имащи отношение към проучването, докато продуктът бъде разрешен за употреба. Тази документация трябва да включва: протокола, включително обосновката, целите и статистическия дизайн и методология на изпитването, заедно с условията, при които изпитването се провежда и контролира, както и подробни данни за изпитвания продукт, използвания референтен лекарствен продукт и/или плацебо; стандартните оперативни процедури; всички писмени становища относно протокола и процедурите; брошурата на изследователя; клиничните карти на пациентите за всеки участник в изпитването; окончателен доклад; сертификат(и) от проверка, ако са налични. Окончателният доклад се съхранява от възложителя или от следващия му притежател пет години след изтичане на срока на разрешението за употреба на лекарствения продукт.

За проучвания, провеждани в рамките на Европейската общност, притежателят на разрешението за употреба трябва да предприеме някои допълнителни мерки за архивиране на документацията съгласно съответните ръководства, публикувани от Европейската комисия, глава IV ЗЛПХМ и наредбата по чл. 82, ал. 3 ЗЛПХМ.

Всяка промяна на собствеността върху данните трябва да се документира.

Всички данни и документи трябва да се предоставят при поискване от съответните органи.

4. Подробните данни от всяко клинично изпитване трябва да съдържат достатъчно детайли, които да дават възможност за обективна оценка:

а) протоколът, включително обосновката, целите и статистическият дизайн и методологията на изпитването заедно с условията, при които се изпълнява и контролира, както и подробности около използвания изпитван лекарствен продукт;

б) сертификати от проверки, ако са налични;

в) списък на изследователя(ите), като всеки изследовател трябва да посочи име, адрес, длъжност, квалификация, месторабота, държавата, в която е проведено изпитването, и окомплектоване на информацията относно всеки отделен пациент, включваща клиничните карти на всеки един участник в изпитването;

г) окончателен доклад, подписан от изследователя, а в случаите на многоцентрови изпитвания - от изследователите или от координиращия главен изследовател.

5. Подробните данни от клиничните изпитвания, описани по-горе, трябва да се предоставят на Изпълнителната агенция по лекарствата. Изследователят може да пропусне част от тази информация със съгласието на Изпълнителната агенция по лекарствата. Пълна информация ще се предоставя само при поискване.

В своите заключения от експерименталните данни изследователят трябва да изрази своето становище относно безопасността на продукта при нормални условия на приложение, неговата поносимост, ефикасност и всяка полезна информация, свързана с показанията и противопоказанията, дозировката и средната продължителност на лечението, както и някои специални предупреждения при употреба и клиничните симптоми при предозиране. При докладване на резултатите от многоцентрови изпитвания главният изследовател в своите заключения следва да изрази становище относно безопасността и ефикасността на изпитвания лекарствен продукт от името на всички центрове.

6. Клиничните наблюдения се обобщават за всяко изпитване, като се включва следното:

6.1. Броят и полът на лекуваните участници;

6.2. Подборът и възрастовото разпределение на изследваните групи пациенти и сравнителните изпитвания;

6.3. Броят на преждевременно отпаднали от изпитванията пациенти и причините за тяхното отпадане;

6.4. Там, където са проведени контролирани изпитвания при горните условия, да се посочи дали контролната група:

а) не е получавала лечение;

б) е получавала плацебо;

в) е получавала друг лекарствен продукт с известно действие;

г) е получавала лечение, различно от лечение с използване на лекарствени продукти.

6.5. Честотата на наблюдаваните нежелани реакции;

6.6. Подробни данни относно високорисковите групи пациенти, например възрастни пациенти, деца, бременни жени, жени по време на менструация или такива, чието физиологично или патологично състояние налага специална преценка;

6.7. Параметри или критерии за оценка на ефикасността и резултати по отношение на тези параметри;

6.8. Статистическа оценка на резултатите, когато това се налага от дизайна на изпитването и намесените променливи фактори.

7. Освен това изследователят следва винаги да посочва своите наблюдения върху:

а) всички признаци на привикване, зависимост или трудности при преодоляване на зависимостта на пациенти към лекарствения продукт;

б) всички наблюдавани взаимодействия с други, едновременно прилагани лекарствени продукти;

в) критериите, определящи изключването на дадени пациенти от изпитванията;

г) всички смъртни случаи, станали по време на изпитването или в проследявания период.

8. Подробните данни, касаещи нова комбинация от лекарствени вещества, трябва да са идентични на тези, които се изискват за новите лекарствени продукти, като същевременно се привеждат доказателства в полза на безопасността и ефикасността на комбинацията.

9. Пълното или частичното пропускане на данни трябва да се обясни. Ако по време на изпитванията се получат неочаквани резултати, трябва да се проведат и подложат на анализ допълнителни неклинични токсикологични и фармакологични изпитвания.

10. Ако лекарственият продукт е предназначен за дългосрочно приложение, следва да се подадат подробни данни относно всички разновидности на фармакологично действие, което се извява след многократно приложение, както и установяване на дозировката при дългосрочна употреба.

5.3.1. Доклади от биофармацевтични изпитвания

Представят се доклади от изпитвания за бионаличност, доклади от сравнителни изпитвания за бионаличност и биоеквивалентност, доклади от изпитвания за *in vitro* - *in vivo* корелация, както и доклади за изпитвания чрез биоаналитични и аналитични методи.

Освен това се прави оценка на бионаличността, където е необходимо да се покаже биоеквивалентност на лекарствените продукти, описани в чл. 28, ал. 1 ЗЛПХМ.

5.3.2. Доклади от изпитвания относно фармакокинетика с използването на човешки биоматериали

В тази връзка се представят доклади от изпитвания за свързване с плазмените протеини, доклади от изпитвания върху чернодробния метаболизъм и взаимодействията на активното(ите) вещество(а) и доклади от изпитвания с други видове човешки биоматериали.

5.3.3. Доклади от изпитвания на фармакокинетиката при хора

5.3.3.1. Следните фармакокинетични характеристики трябва да бъдат описани:

- а) абсорбция (степен и диапазон);
- б) разпределение;
- в) метаболизъм;
- г) екскреция.

Описват се клинично значимите особености, включително значението на кинетичните данни за дозовия режим, особено при пациентите от рисковите групи, както и различията между човека и животинските видове, използвани в неклиничните изпитвания.

В допълнение към стандартните многократни фармакокинетични изпитвания, популационни фармакокинетични анализи, основани върху случайно взети отделни проби по време на клиничните изпитвания, също могат да предизвикат въпроси относно приноса на външните и вътрешните фактори към вариабилността на причинно-следствената връзка между доза и фармакокинетичен отговор. Представят се докладите от изпитвания на фармакокинетиката и първоначалната поносимост при здрави доброволци и при пациенти, докладите от фармакокинетични изпитвания за оценка на ефектите на външните и вътрешните фактори, както и докладите от изпитвания за популационната фармакокинетика.

5.3.3.2. Ако лекарственият продукт обикновено се прилага едновременно с други лекарствени продукти, следва да се дадат подробни данни от проведените изпитвания на съвместното приложение, които да покажат възможното изменение на фармакологичното действие. Фармакокинетичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества трябва също да бъдат проучени.

5.3.4. Доклади от изпитвания на фармакодинамиката при хора

5.3.4.1. Фармакодинамичното действие, съпоставено с ефикасността, включва :

- а) причинно-следствената връзка между доза и отговор и нейното развитие във времето;
- б) обосновка на дозировката и условия за приложение;

в) начин на действие, ако е възможно.

Описва се фармакодинамичното действие, несвързано с ефикасността.

Демонстрирането на фармакодинамичните ефекти върху хора само по себе си не е достатъчно за обосноваване на изводите по отношение на всеки отделен потенциален терапевтичен ефект.

5.3.4.2. Ако лекарственият продукт обикновено се прилага едновременно с други лекарствени продукти, следва да се дадат подробности относно проведените изпитвания на съвместното приложение, които да покажат възможното изменение на фармакологичното действие.

Фармакодинамичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества трябва също да бъдат проучени.

5.3.5. Доклади от изпитвания за ефикасност и безопасност

5.3.5.1. Доклади от контролирани клинични проучвания относно заявените индикации

По принцип клиничните изпитвания трябва да се провеждат като "контролирани клинични изпитвания", ако е възможно, да са рандомизирани и ако е подходящо - срещу плацебо и/или срещу утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност; всеки друг дизайн на изпитването трябва да бъде обоснован. Лечението на контролните групи варира при отделните случаи, а също и зависи от етични съображения и от терапевтичната област. В някои случаи може да бъде по-уместно да се сравни ефикасността на даден лекарствен продукт с тази на вече утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност, вместо да се сравнява с ефекта на плацебо.

1. Доколкото това е възможно и особено в изпитвания, където ефектът на продукта не може да бъде обективно измерен, следва да се предприемат стъпки, които да избегнат отклоненията, включително методите на рандомизиране и заслепяване.

2. Протоколът от изпитването трябва да включва цялостното описание на статистическите методи, които се използват, броя пациенти и причините за включването (включително изчисления за силата на изпитването), степента на важност, както и описание на статистическата единица. Следва да се документират взетите за избягване на отклонението мерки, по-специално методите за рандомизация. Включването на голям брой участници в изпитването не трябва да се разглежда като равностойно на правилно контролирано изпитване.

Данните за безопасността трябва да се разглеждат, като се вземат предвид ръководствата, публикувани от Европейската комисия, като особено внимание се обърне на случаите, появили се в резултат на промяната в дозировката или необходимостта от съпътстващо лечение, сериозни нежелани събития, събития, които водят до отпадане, както и смъртни случаи. Трябва да се идентифицират всички пациенти или групи пациенти с повишен риск, като особено внимание следва да се отдели на потенциално уязвимите пациенти, чийто брой може да е незначителен, например деца, бременни жени, възрастни хора с крехко здраве, хора с проявени аномалии в метаболизма или в екскрецията и т.н. Трябва да се опише значението на оценката на безопасността по отношение на възможната употреба на лекарствения продукт.

5.3.5.2. Доклади от неконтролирани клинични изпитвания, доклади, включващи анализи на данните от повече от едно изпитване, и други доклади от клинични изпитвания

Трябва да се представят тези доклади.

5.3.6. Доклади от постмаркетингово проследяване

Ако лекарственият продукт вече е получил разрешение за употреба в трети държави, при възможност се представя информация относно нежеланите реакции на съответния лекарствен продукт и лекарствените продукти, които съдържат същото активно(и) вещество(а) във връзка с използваните дози.

5.3.7. Клинични карти на пациентите и списъци с отделни пациенти

Когато се представят, съгласно съответните ръководства, публикувани от Европейската агенция по лекарствата, клиничните карти на пациентите и списъците с отделни пациенти трябва да са подредени и представени в същия ред, в който са представени в докладите от клиничните изпитвания и идентифицирани по изпитвания.