



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“

Катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“

ас. ЕМИЛ СВЕТЛИНОВ КОСТОВ

***ИЗСЛЕДВАНЕ НА НЕИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИТЕ
КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ В ПОСТМАРКЕТИНГА НА
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В БЪЛГАРИЯ***

Автореферат

на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен “Доктор”
Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление: 7.1. Медицина
Научна специалност: Социална медицина и организация на
здравеопазването и фармацията

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:

Доц. Христина Лебанова, д.ф.
Доц. Евгени Григоров, д.м.

Гр. Плевен, 2021 г.

Дисертационният труд съдържа 140 страници. Резултатите са представени в 19 таблици, 20 фигури, 2 приложения и библиографска справка със 155 заглавия.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на разширен катедрен съвет на Катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“ на Медицински Университет – Плевен на 19.05.2021 г. с решение за официална защита.

Научното жури назначено със заповед на Ректора на МУ-Плевен 1301/01.06.2021 г. е в състав:

Вътрешни за МУ-Плевен:

- Проф. д-р Силвия Александрова-Янкуловска, д.м.н.
- Доц. Надя Руменова Велева, д.м.
- Доц. Христина Викторова Лебанова, д.ф.(резервен член)

Външни за МУ-Плевен:

- Проф. Илко Николаев Гетов, д.ф.
- Доц. Евгени Евгениев Григоров, д.м.
- Доц. д-р Йорданка Георгиева Узунова, д.м.
- Доц. Станислав Радославов Георгиев, д.ф. (резервен член)

Официални рецензенти:

- Проф. д-р Силвия Александрова-Янкуловска, д.м.н.
- Проф. Илко Николаев Гетов, д.ф.

Материалите по защитата са на разположение в катедрта „Фармацевтични науки и социална фармация“, Факултет Фармация, МУ-Плевен, както и на сайта на университета – <http://www.mu-pleven.bg>

Защитата на дисертационният труд ще се състои на 17.09.2021 г. от 13:00 часа на открито заседание на Научното жури в зала Амброаз Паре, ТЕЛЕЦ, МУ – Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
1 ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ	7
2. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	14
3. ИЗВОДИ, ПРИНОСИ И ПРЕПОРЪКИ	60
4 ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	64

СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

ДДП/GDP - Добрата дистрибуторска практика (Good Distribution Practice)
ДИО - Договорна изследователска организация
ДКП/GCP - Добрата клинична практика (Good Clinical Practice)
ДПП/GMP - Добрата производствена практика (Good Manufacturing Practice)
ЕМА - European Medicines Agency (Европейската агенция по лекарствата)
ЕС – Европейски съюз
ЗЛАХМ - Законът за лекарствата и аптеките в хуманната медицина
ЗЛПХМ - Законът за лекарствените продукти в хуманната медицина
ЗЛСАХМ - Закона за лекарствените средства и аптеките в хуманната медицина
ИАЛ – Изпълнителна агенция по лекарствата
КЕМИ - Комисия по етика за многоцентровите изпитвания
КХП – Кратка характеристика на продукта
МЗ – Министерство на здравеопазването
НИП - Неинтервенционалните проучвания
ООН - Организацията на обединените нации
СЗО - Световната Здравна Организация
ЦКЕ - Централната комисия по етика
ARPharM - Асоциацията на научноизследователските фармацевтични производители в България
CDRA - Conference of Drug Regulatory Authorities (Конференция за регулиране на лекарствените пълномощия)
CNIL - Commission nationale de l'informatique et des libertés (Агенцията за защита на данните)
DIR 2001/20/EC - Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 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
ЕС - Ethics Committee
EFPIA - Европейската федерация на фармацевтичните индустрии и асоциации
ENCePP - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (Европейска група на центровете за фармакоепидемиология и фармаковигиланс)
EudraCT - European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
ЕККИ - Етична комисия по клинични изпитвания
FDA - Food and Drug Administration (Администрация за храни и лекарства)
GCP - Good Clinical Practice
GVP - Good Pharmacovigilance Practices
ICH - International Conference on Harmonization (Международната конференция по хармонизация)
IFPMA - International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (Международната федерация на фармацевтичните производители и асоциации)
IMP - Investigational Medicinal Product
MRC - Medical Research Council (Съвет по медицински проучвания)
PAES - Постмаркетингови проучвания за ефикасност
PASS - Постмаркетингови проучвания за безопасност
PRO - Patient-reported outcome
REC - Research ethics committees (Комитета за научна етика)
REG 536/2014 - Clinical Trial Regulation (EU) No. 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
WMA - World Medical Association (Световната Медицинска Асоциация)

ВЪВЕДЕНИЕ

Клиничните изпитвания имат своята дълга история на развитие, която създава съвременния им облик. От древните писмени доказателства за провеждане на клинични наблюдения, през първите изпитвания на нови терапии до контролираните и двойно-слепите рандомизирани клинични проучвания те извървяват дълъг път, който в днешно време налага строгата им регулация на световно, европейско и национално ниво. В резултат от развитието на законодателството и непрекъснатото въвеждане на нови изисквания за доказване на качеството, ефикасността и безопасността на лекарствата възникват и неинтервенционалните изпитвания.

Разработването на нови лекарства е скъп, дълъг и много сложен процес. В него се изисква интердисциплинарното сътрудничество на медицинската химия, биология, фармакология, фармацевтично производство, технология на лекарствата, статистика, клинични изпитвания и др. Последната стъпка от този процес е провеждането на неинтервенционални изпитвания, които имат своята важна роля в проследяването на лекарствената безопасност и ефективност след разрешението за употреба на даден лекарствен продукт.

Едно изпитване се определя като „неинтервенционално“, когато лекарственият продукт се предписва по обичайния начин, при условията описани в разрешението за употреба. Като допълнително важно условие е, че прилагането на наблюдаваната терапевтична стратегия попада в текущата практика и решението за предписване на лекарството е ясно разграничено от решението да се включи пациента в изпитването, а не се определя предварително чрез утвърден протокол за изпитване.

Неинтервенционалните проучвания са източник на ценни доказателства за терапевтичната ефективност и безопасността на лекарствените продукти от реалната клинична практика (т.нар. real world evidence) и са в основата на медицината, основана на доказателства. Провеждането им има важна роля за общественото здраве, води до получаване на нови данни за безопасността и ефективността на лекарствените продукти изследвани сред големи групи пациенти, използвани в рутинната практика и за по-дълги периоди от време. Резултатите от тези проучвания служат за взимането на обосновани регулаторни решения,

обновяването на терапевтичните ръководства и оценка на стойностната ефективност на терапиите.

В днешни дни тези проучвания са структуроопределящи за отрасъла „Фармацевтична индустрия“ в глобален мащаб, като броят им в света е изключително висок и съставлява около $\frac{1}{4}$ от всички проекти, които се провеждат. Въпреки това, в България секторът на неинтервенционалните клинични проучвания значително изостава от темповете на развитие в световен мащаб. Причините могат да се търсят както и в специфичните особености на законодателството ни спрямо европейските практики, така и в запознатостта и интереса на изследователите към провеждането на такъв тип проучвания.

Актуалността на разработката се обуславя от необходимостта за събиране и обработване на данните от реалната клинична практика. Те придобиват все по-голямо значение, както в световен мащаб, така и в нашата страна. България е държава, в която е налице оценка на здравните технологии, а данните от стандартната практика заемат важно място в този процес. Наскоро в нашата страна беше издадена специална Наредба на МЗ, с която се осъвремениха изискванията към неинтервенционалните проучвания, предостави се също облекчен и гъвкав регулаторен режим за намаляване на административната тежест при провеждането им.

Провеждането на настоящото научно проучване отговаря на необходимостта от изследване и анализ на данни относно проведените и протичащи в България неинтервенционални проучвания и запознатостта с тях на медицинските специалисти.

Представени са резултати от проследяване на тенденциите в провеждането на неинтервенционални проучвания в България и оригинално авторско проучване на мнението и запознатостта на медицински специалисти с тях.

На основата на проведеното комплексно проучване се правят изводи и се формулират препоръки по отношение на основните фактори и предпоставки възпрепятстващи реализирането на НИП на национално ниво и са формулирани препоръки за справяне с проблема.

1 ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ

1.1 НАУЧНИ ХИПОТЕЗИ

- ❖ Нашата страна изостава от европейските тенденции в неинтервенционалните проучвания.
- ❖ Законодателните бариери за неинтервенционални проучвания са причина за ниският им брой в България.
- ❖ Незапознатостта и липсата на интерес на лекарите/изследователите към неинтервенционални проучвания са причини за ниския брой на този специфичен тип постмаркетингови проучвания в България.

1.2 ЦЕЛ

Изхождайки от тези хипотези, целта на настоящото проучване е чрез изследване и анализ на данни относно проведените и протичащи в България неинтервенционални клинични проучвания и запознатостта с тях на медицинските специалисти, да бъдат идентифицирани основните фактори и предпоставки възпрепятстващи провеждането на НИП на национално ниво и да бъдат формулирани препоръки за справяне с проблема.

1.3 ЗАДАЧИ

Постигането на изследователската цел е свързано с реализирането на следните задачи:

1. Да се проучи и анализира Европейската регулаторна рамка в областта на клиничните изпитвания и неинтервенционалните проучвания;
2. Да се проучи и анализира българското законодателство в областта на клиничните изпитвания и неинтервенционалните проучвания и да бъдат идентифицирани законодателните бариери за НИП.
3. Да се проследи развитието и броя на НИП в България;

4. В случай, че се установи малък брой НИП в България, да се установят причините за това;
5. Да се проучи запознатостта на медицински специалисти в България с НИП и мнението им за тях.;

1.4 МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО

ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ

Подбор и преглед на научни публикации за целите на литературния обзор

Подборът и прегледът на научните публикации за извършени чрез търсене в научните бази данни Pubmed, Scopus, Google Scholar, Medline по ключови думи за периода 2000г. – 2020г. Използвани са следните ключови думи:

- Clinical study, clinical trial, history of clinical trials, non-interventional study, non-intervention, postmarketing studies
- Клинични изпитвания, клинични проучвания, неинтервенционални проучвания, история на клиничните изпитвания/проучвания, постмаркетингови проучвания

Идентифицирани са 155 публикации, които са прегледани, селектирани, обобщени и включени в литературния обзор на дисертационния труд.

Анализ на съдържанието (content-analysis)

Проведен е сравнителен анализ на съдържанието на Правилата за Добра клинична практика на ИСН, Декларацията от Хелзинки, Кодекса на професионалната етика на лекарите в България (ДВ, бр. 85 от 2013 г.) с фокус върху изискванията и етичните аспекти при провеждането на клинични и неинтервенционални проучвания.

Документен анализ (Documentary analysis)

- ❖ Проведен е законодателен анализ на действащите към момента на разработване на дисертационния труд Европейски нормативни актове – директиви и регламенти в областта на клиничните и неинтервенционални проучвания.

- ❖ За националното законодателство в България, методът е приложен към Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), Закона за здравето (ЗЗ), Закона за лечебните заведения (ЗЛЗ), Закона за съсловните организации на лекарите и стоматолозите, Закона за контрол на наркотичните вещества и прекурсорите (ЗКНВП), Наредба №31 на МЗ (определя правилата на Добрата клинична практика), Наредба №28 на МЗ (определя ролята на болничните фармацевти в клиничните изпитвания).
- ❖ Работни документи на международни и национални институции и организации с компетенции в областта на клиничните и неинтервенционални проучвания
- ❖ Регистър на clinicaltrials.gov

Анализирани са актуалните версии на нормативните документи към момента на разработване на дисертационния труд, налични в официалните уеб-сайтове на съответните институции.

Анализ на база – данни

Проведен е ретроспективен анализ на базата данни в портала clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov е специализирана уеб-базирана платформа, която осигурява на пациентите, медицинските специалисти, изследователите и обществеността лесен достъп до информация за публично и частно спонсирани клинични проучвания на широк спектър от заболявания и състояния. Сайтът се поддържа от Националната библиотека по медицина (NLM) в Националния институт по здравеопазване (NIH) на САЩ. Информация за ClinicalTrials.gov се предоставя и актуализира от спонсорите или главните изследователи на клинични проучвания, като информацията се добавя при започване на всеки проект и се актуализира по време на провеждането му. Тази база данни на клинични проучвания е най-широко използвания и най-пълен регистър в световен мащаб. Сайтът съдържа данни за провежданите изпитвания в САЩ, ЕС, както и още 192 страни.

Анализирани са:

- Броят на активните клинични и неинтервенционални проучвания, проведени в България за периода 2013г. – 2020г.

- Общ брой проучвания в световен мащаб (по държави)

Статистически методи

По същество, данните са анализирани посредством описателни статистики. (142) Първоначалната обработка и въвеждане на данните са осъществени със специализиран продукт, а статистическата обработка – с помощта на програмен продукт SAS Версия 9.

За обобщение на количествени параметри са представени брой отговори, средна аритметична, медиана, стандартно отклонение, минимална и максимална стойност. (143) За обобщение на качествени параметри са предоставени брой и процент на респондентите във всяка категория, използвайки всички нелипсващи данни.

❖ Дескриптивен анализ

- Вариационен анализ - за описание на количествени променливи. Чрез този анализ се намират средна аритметична величина (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD). (144)
 - Средна аритметична величина (Mean) – мярка за средното ниво на дадена извадка. Средната аритметична е сума от всички измерени стойности, разделена на броя единици на наблюдение.
 - Медиана (Median) – мярка за централната тенденция. Тя е онази стойност на променливата величина, която заема средно положение във вариационния ред и го дели на две равни части. Броят на стойностите, които са по-малки или равни на медианата, е равен на броя на тези, които са по-големи или съвпадат с нея.
 - Стандартно отклонение (SD) – най-често използваната мярка за статистическо разсейване.
- Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови) – включва абсолютни и относителни честоти (%). Резултатите са представени във вид на честотни таблици
 - Едномерни таблици
 - Абсолютни честоти - определяне на броя на единиците в отделно взета група.

- Относителни честоти - определяне на структура чрез относителни дялове и на разновидността на признаците, характеризиращи различните параметри.
- Двумерни таблици - за честотно разпределение между категоричните величини. Тези таблици се наричат кростаблици (свързани редове).
- ❖ Методи за проверки на хипотези
 - Тест на Пийърсън (Pearson)(145) е използван, за да се проверят статистически значими ли са разликите между подгрупите.

За ниво на значимост на нулевата хипотеза е прието $P < 0,05$, при интервал на доверителност 95%.

Общи изследователски методи

- ❖ Исторически метод – при преглед на публикуваната литература и нормативната регулация е следвана историческа хронологичност, свързаност и надграждане на информационния масив
- ❖ Системен анализ – при провеждане на проучванията с регулаторен характер, чрез декомпозиция, синтез и индукция (на ниво ЕС и България)
- ❖ Интернет – справка и преглед на съдържанието на официални уеб-сайтове (посочени в използваната литература)
- ❖ Метод на теоретичния дедуктивен анализ за разкриване на вътрешни връзки и взаимодействия между различните данни и процеси
- ❖ Графично и таблично представяне на резултатите – дисертационният труд съдържа общо 20 фигури, 19 таблици и 2 приложения.

Методология на анкетното проучване

- ❖ Обект на проучването – специалисти и общопрактикуващи лекари в лечебни заведения за болнична и извънболнична помощ
- ❖ Предмет на изследването – мнението и запознатостта на лекарите с неинтервенционните проучвания

- ❖ Технически единици на наблюдението – лечебни заведения за болнична и извънболнична помощ
- ❖ Логическа единица на изследването – всеки един лекар, попаднал в извадката
- ❖ Признаци на наблюдение в анкетното проучване
 - Демографски характеристики – пол, възраст, трудов стаж, място на практикуване, медицинска специалност
 - Опит в клинични изпитвания
 - Опит в неинтервенционални проучвания
 - Източници на информация относно неинтервенционалните проучвания
 - Мнение относно ползите от НИП
 - Мнение относно бариерите пред провеждането на НИП

Използвани методи в анкетното проучване

Метод на пряката, индивидуална, анонимна анкета с анкетна карта

За целите на дисертационния труд е съставена, статистически валидирана и проведена пряка индивидуална анонимна анкета (Приложение 1). Анкетното проучване е проведено в периода 01.09.2015 – 01.02.2016. По данни на НСИ броя на лекарите в България за дадения период е около 29 500. На случаен принцип от всички лекари бяха избрани 450 и запитани дали биха участвали в анкетата. От тях 411 се съгласиха да участват, което показва 91.3% отзоваване. Анкетираните 411 лекари представляват 1.4% от цялата популация, като случайния принцип на избор прави проучването представително за България. При размер на популацията 29 500, ниво на доверие 95% и обем на извадката 411 нивото на грешката е 4.8%. Използвана е пряка индивидуална анонимна анкета, като анкетъори посещаваха респондентите на работните им места. Анкетата съдържа и 1 скала на Ликерт. Въпросникът е структуриран на фуниен принцип, като се започва от общи въпроси и се преминава към въпроси, свързани с целите на конкретното проучване. Въпросите са общо 16 на брой, като 8 от тях са затворени, 3 са отворени и 4 са полуотворени. Анкетата съдържа и 1 скала на Ликерт (146). Анкетната карта условно може да бъде структурирана в няколко обособени части, които групират сходни въпроси:

- Първата част от 5 въпроса са паспортни, като изследват възрастта, пола, специалността и информация за медицинската практика на респондентите
- Втората част въпроси са специфични, като те са 11 на брой. Те проучват опита и запознатостта на респондентите с клиничните изпитвания и неинтервенционалните такива, както и изследват мнението на лекарите/изследователите за факторите, които влияят върху провеждането на тези проучвания у нас.

Моделът на извадката е сред отзовалите се. Участниците в анкетното проучване са лекари в болници, медицински центрове и индивидуални/групови практики за амбулаторно лечение, както и общопрактикуващи лекари.

2. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

2.1. АНАЛИЗ НА ЕВРОПЕЙСКАТА РЕГУЛАТОРНА РАМКА ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА НИП И КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Задача 1: Да се проучи и анализира Европейската регулаторна рамка в областта на неинтервенционалните проучвания

Проведен е преглед на европейските нормативни актове в областта на регулацията на неинтервенционалните проучвания. Целта е да се отличат и анализират разликите в регулацията спрямо клиничните изпитвания, както и да се съпоставят европейските регулаторни документи с приложимото българско законодателство. Спецификата на НИП, а именно по-ниският риск при провеждането им, спрямо интервенционалните изпитвания, е водещо за отделното им регулиране, а не чрез Директива 2001/20/EU, както и за необхващането им от Регламент (ЕС) 536/2014. Те са неприложими при НИП (чл. 1). В допълнение, според секция 1 от глава 1.7. на Eudralex, издание 9 А, препоръките на Добра клинична практика не са приложими за пост-маркетинговите неинтервенционални проучвания.

Основната глобална нормативна рамка, която регулира всички клинични изпитвания остава валидна в частност и за НИП. Подобни са, както следва:

- Декларацията от Хелзинки;
- Международната конференция по хармонизация; (147)
- Ръководство E2E за планиране на фармаковигиланс; (138)
- Регламент 1235/2010 (148) на Европейския Парламент и на Съвета за изменение по отношение на фармакологичната бдителност за лекарствени продукти за хуманна употреба на Регламент (ЕО) 726/2004 за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата;

- Регламент (ЕО) № 1394/2007 относно лекарствените продукти за модерна терапия; (29)
- Директива 2010/84/ЕС за изменение по отношение на фармакологичната бдителност на Директива 2001/83/ЕО за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба.
- EFPIA code of Market Practices от октомври 2007г. (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). Следва да се има предвид, че не е хармонизиран на ниво Европейски съюз, като всяка държава-членка адаптира индивидуално кодекса на EFPIA;
- Европейското постановление за защита на личните данни (95/46/ЕС) – то също се адаптира индивидуално от всяка страна-членка.

Чл. 2 на Директива 2001/20/ЕС дефинира НИП като проучване, при което назначаването на дадено лечение на пациента не се решава предварително от изследователския протокол, а е резултат от стандартната практика, като решението за назначаване на лечението е независимо от решението за включване на пациента в проучването. Според тази дефиниция НИП се стремят да проучат употребата на маркетирани продукти в реални условия, вкл. да се допълнят данните за съотношението риск/полза, изпозването на здравните ресурси, удовлетворението на пациента и др.

При НИП клиничните процедури и оценки трябва да следват стандартната клинична практика, за разлика от клиничните изпитвания, които следват протокола. Дефиницията за „стандартна клинична практика“ обаче може да бъде субективна и да варира широко в различните страни от ЕС. За постигането на хармонизация, макар и в минимална степен, ЕМА включва в Ръководството по добра практика за лекарствена бдителност, Модул VIII, че при НИП „интервюта, въпросници, кръвни проби и проследяване на участниците могат да се извършват като част от нормалната клинична практика." Прилагането на такива оценки обаче не трябва да се извършва по начин, който се счита за значително различен от клиничната практика.

Индивидуалното регулиране се определя и в Eudralex, издание 9 А (132), където се посочва: „За неинтервенционални пост-маркетингови проучвания за безопасност, притежателят на

разрешението за употреба и изследователят трябва да спазват съответното национално законодателство в държавата, в която се провежда проучването“.

Въпреки дефиницията за НИП в Директива 2001/20 / ЕС, неинтервенционалните проучвания са извън обхвата ѝ. Поради липсата на хармонизирана регулация, някои проучвания, планирани като неинтервенционални могат да се считат за клинични изпитвания от органите на ЕС. Поради това се препоръчва на възложителите да се консултират с регулаторните органи, когато планират проучвания при тези условия и / или когато целите или дизайнът могат да повдигнат въпроси. Поради липсата на хармонизирани насоки или регламенти на ЕС по отношение на планирането и провеждането на НИП, възложителите и изследователите трябва да осигурят безопасността на участниците в проучването и събирането на висококачествени данни, като следват подходящ план за проучване. За тази цел трябва да се следват някои регламенти и насоки на ЕС, включително, но не само:

- Регламент 2016/679 относно защитата на личните данни.
- Директива 2010/84 / ЕС относно фармакологичната бдителност и докладването за безопасност (член 107).
- Директива 2001/83 / ЕО относно изискванията за етикетиране.
- ЕМА GVP модул VIII, специфичен за PASS.
- Европейски центрове за фармкоепидемиология и съображения за фармакологична бдителност относно дефиницията на неинтервенционални изпитвания.
- Указания за добра фармкоепидемиологична практика.
- Приложимо законодателство и насоки, издадени от държавите-членки на ЕС.
- Няма централизирана процедура за одобрение на неинтервенционни проучвания, с изключение на неинтервенционни PASS, наложени като задължение от компетентен орган на ЕС. Тъй като НИП нямат хармонизирано законодателство, някои държави-членки изискват получаване на одобрение от регулаторните органи, докато други не. Ето защо е важно възложителите да са запознати с регулаторната рамка на целевите държави-членки на ЕС и да се консултират с местните компетентни органи и етични комисии.

- Основните точки на регулиране, които са зададени чрез Регламент 1235/2010 към ЕМА са, както следва:
 - създава се самостоятелен Комитет за оценка на риска в областта на лекарствената бдителност (PRAC, pharmacovigilance risk assessment committee);
 - Основни задачи на Комитета са: изготвянето на оценки на лекарствената безопасност на равнището на Европейския съюз; инспекции; оценка на риска и ползата от лекарствените продукти за хуманна употреба, разрешени по централизирана процедура; препоръки, свързани със системите за управление на риска и наблюдение на тяхната ефективност;
 - Заедно с Директива 2010/84 (149) задължават притежателите на разрешение за употреба на лекарствен продукт на територията на Общността да провеждат постмаркетингови проучвания за безопасност (PASS) и/или ефикасност (PAES) по време на процедурата за разрешение за употреба или след това.

По отношение на изискването за регистриране на проучването в общодостъпна база-данни, на европейско ниво то е валидно само за PASS, които трябва да бъдат регистрирани в електронния регистър на ЕС след получаване на одобрение за провеждане. Въпреки това, някои държави-членки могат да изискват регистрация в бази данни за всички НИП и по тази причина почти всички компании регистрират техните проучвания в портала clinicaltrials.gov, въпреки че съществуват и други възможности. Британското сдружение за клинични проучвания позволява да бъдат регистрирани на техния портал (150). Новата ENCePP (Европейска група на центровете за фармкоепидемиология и фармаковижиланс) е създадена от ЕМА, за да се улесни публикуването на публична информация за PASS проучвания, като по този начин се създава огромна база данни на европейско ниво. ЕМА следи стриктно провеждането на PASS проучвания, като има поставени 3 главни цели през 2015г., които са: посрещане на нуждите на общественото здраве, подобряване на достъпа до лекарства, оптимизиране на тяхната безопасна употреба. Като координатор на дейността в областта на лекарствата, ЕМА планира активни действия по отношение на заплахите за общественото здраве, свързани с употребата на лекарства. Агенцията планира да наблегне на доказателствената база и на фазата след получаване на одобрение в процеса на

разработка на лекарствата. Скорошна публикация от Eichler и сътр. в Nature Review Drug Discovery (151) описва съвсем ясно ситуацията в момента. Индустрията изисква благоприятни условия за разработката на нови лекарства, но потребителите/здравноосигурителните фондове изискват сигурни данни за стойностна ефикасност и ефективност. Пациентските организации настояват за ранен достъп до новите лечения, докато медиите и научната общност изискват по-стриктно и строго оценяване, след няколко изтегляния на лекарствени продукти от пазара. Освен това, в определени терапевтични области се чувства все по-осезаемо липсата на адекватни лечения, на фона на пресищане на пазара в други области. (152) Всичко това потвърждава, че стратегически решения трябва да бъдат взети в близко бъдеще, като това трябва да стане с участието на всички участници на пазара.

Двата вида проучвания PASS и PAES са с ключово значение за НИП, като общата им цел е да се съберат достатъчно данни за безопасността и/или ефективността на лекарствения продукт по време на употребата му в ежедневната медицинска практика (real-world evidence). Предвижда се също „условно” разрешение за употреба, когато съществува допълнително изискване за провеждане на PASS/PAES. Подобен е случаят при притеснения или недостатъчно данни, свързани с ефикасността и/или безопасността на лекарствения продукт. Съществува и ситуация, при която даден продукт е получил разрешение за употреба, но компетентният орган изисква от притежателя на разрешението за употреба да проведе PAES, когато е необходима ревизия, например при променени разбиранията за заболяването или клиничната методология.

Що се отнася до етичните изисквания, за всички неинтервенционални проучвания се изисква положително становище на централна или местни ЕК (в зависимост от местните разпоредби), с изключение на Дания. Обикновено се изисква информирано съгласие.

Чрез ЗЛПХМ се постига хармонизация на българското с европейското лекарствено законодателство, при спазването на изискванията на актовете, издавани в ЕС, при спазване на Добрата клинична практика. По този начин се гарантира единната употребата на лекарствени продукти, които отговарят на изискванията за качество, безопасност и ефикасност. Описаното е видно от чл. 82, където се поставя спазването на основните принципи на защита на правата на човека и човешкото достойнство при всяко медико-

биологично проучване съгласно Декларацията от Хелзинки, заедно с правилата за Добра клинична практика и на Регламент (ЕО) № 1901/2006. В чл. 83 – 99 са заложили международните принципи за провеждане на клинични изпитвания, въведени чрез вече посочените стандарти и кодекси.

Изводи и препоръки

При прилагането на Регламент 536/2014 в ЕС трябва да се вземат предвид три различни дефиниции на клинично проучване: клинично изпитване, клинично изпитване с ниска интервенция и неинтервенционално проучване.

Неинтервенционалните проучвания са извън обхвата на регламента, подобно на настоящата Директива 2001/20 / ЕО. Тъй като липсва хармонизирана регулаторна дефиниция на ЕС за тези проучвания, дори и след прилагането на новия регламент ще продължи липсата на хармонизация в класификацията на неинтервенционните проучвания в държавите-членки на ЕС. В допълнение, добавянето на проучвания с дефиниция с ниска интервенция може да доведе до изпитвания, които понастоящем се считат за НИП, за да се считат за клинични в бъдеще, с всички оперативни и регулаторни последици от това.

Липсата на хармонизация неизменно вреди на развитието на сектора в ЕС, тъй като възложителите трябва да бъдат подготвени не само за предстоящия регламент на ЕС, но и за това как държавите-членки ще адаптират собственото си законодателство след прилагането му, тъй като това ще има потенциално въздействие върху клиничното развитие на техните продукти.

2.2. АНАЛИЗ НА БЪЛГАРСКОТО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО В ОБЛАСТТА НА НИП И КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ И КРИТИЧЕН ПРЕГЛЕД НА ЗАКОНОДАТЕЛНИТЕ БАРИЕРИ В ОБЛАСТТА НА НИП

Задача 2: Да се проучи и анализира българското законодателство в областта на клиничните изпитвания и неинтервенционалните проучвания и да бъдат идентифицирани законодателните бариери за НИП.

Проведен е преглед на българските нормативни актове в областта на регулацията на неинтервенционалните проучвания. Целта е да се анализира правната, административната и стратегическата рамка на провеждане на този тип проучвания и да се формулират препоръки за оптимизиране на процеса.

Национална правна рамка

Регламентацията на неинтервенционалните проучвания, свързани със закрилата на пациентите е базирана на принципите, определени в българската Конституция [”Чл. 29.“].

Основният принцип, прокламиран в Конституцията и доразвит в специални закони и подзаконови нормативни актове е, ангажиментът на държавата да защитава и гарантира основните права на гражданите и пациентите във всички етапи на процеса на разработване и проучване на лекарствени продукти и медицински изделия, като предвижда и осъществява мерки за наличието на информирано съгласие при участие на човек в проучване.

Законът за лекарствените продукти в хуманата медицина, приет през 2007 г. поставя закрилата на пациента в центъра на държавната политика и създава условия, които се осигуряват пускането на пазара на лекарствени продукти, които отговарят на изискванията за качество, безопасност и ефикасност. В него с промените от началото на 2011 година е залегнала една нова философия за неинтервенционалните проучвания – на участниците в тях не се прилагат диагностични или проследяващи процедури, различни от обичайната практика, като за анализ на получените данни се използват епидемиологични методи. Стремeжът на законодателя е да обхване целия възможен спектър от правата, принципите и мерките за закрила на пациентите при този вид проучвания. В края на 2012 година са приети промени в ЗЛПХМ, с които се отменят членовете, в които се уточнява, че

неинтервенционални проучвания могат да се провеждат и в лечебни заведения за извънболнична помощ – амбулатории за ПИМП и СИМП, лечебни заведения за болнична помощ, центрове за спешна медицинска помощ, центрове за трансфузионна хематология и центрове за психично здраве.

На 6 април 2021г. в Държавен вестник е обнародвана НАРЕДБА № 8 от 31 март 2021 г. за условията и реда за провеждане на неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти на територията на Република България. Законодателният документ е изготвен във връзка с необходимостта от създаване на нова специализирана нормативна уредба, касаеща условията и реда за провеждане на неинтервенционални проучвания на територията на нашата страна, съгласно изискването на чл. 145к от ЗЛПХМ.

С Наредбата се въвеждат ясни правила за провеждане на неинтервенционалните проучвания. Регламентирано е, че при провеждането на неинтервенционално проучване на лекарствен продукт на територията на Република България притежателят на разрешението за употреба представя пред Изпълнителната агенция по лекарствата проект на протокола на проучването, информация, в която се посочва източникът на финансиране, писмено съгласие от пациента и документ за платена такса. Представянето на изброените документи се прави с цел в максимална степен регулаторния орган да се запознае с цялата информация за провежданото неинтервенционално проучване, като по този начин се гарантира защита правата на пациентите, участващи в проучването.

В случаите, когато проучването се провежда и на територията на други държави членки притежателят на разрешението за употреба е длъжен да представи в Изпълнителната агенция по лекарствата уведомление за одобрение на протокола на проучването от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност на ЕМА, създаден по реда на член 56 от Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 година за установяване на процедури на Съюза за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата.

С цел осигуряване защита здравето на пациентите в Наредбата е предвидена процедура по провеждане на мониторинг на получените данни от проучването, който следва да отчете влиянието им върху съотношението полза/риск за лекарствения продукт. В изпълнение на

законовата разпоредба на чл. 145к, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина при провеждането на неинтервенционални проучвания на територията на Република България се посочва източникът на финансиране. Като лицата, които ще осъществяват неинтервенционалните проучвания са задължени да осигуряват всички финансови средства, необходими в процеса на провеждането им. Не се предвижда финансова тежест за пациентите, които участват в проучването. За публичните финанси също няма да има финансово отражение, тъй като проучването се провежда изцяло за сметка на възложителя.

Очакваният резултат от приемането на Наредбата за условията и реда за провеждане на неинтервенционални проучвания е създаване на облекчен регулаторен режим, който да насърчава провеждането им и също да се подобри достъпа на пациентите до нови терапии. На следващо място като резултат от провеждането на неинтервенционални проучвания е заложено получаването на допълнителна информация за лекарствения продукт предмет на проучването. Получената информация може да бъде използвана за подобряване на безопасността или ефективността на изпитвания лекарствен продукт, за да се гарантира в най-пълна степен защита здравето на пациентите, при употребата на съответния продукт.

Други нормативни актове, които се отнасят към дейностите по неинтервенционални проучвания, са Закон за здравето, Закон за лечебните заведения , Закон за контрол върху наркотичните вещества и прекурсорите, Закон за медицинските изделия, Закон за съсловните организации на лекарите и стоматолозите, Наредба 31/2007 г., Наредба 28/9 декември 2008 г., Кодекс на професионалната етика, Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и ЕС, Директива 2005/28/ЕО на Комисията

Изводи и препоръки

- Националната правна уредба, регулираща обществените отношения, свързани с клиничните изпитвания и неинтервенционални проучвания, включва голям брой нормативни актове от различен ранг – закони, наредби и др. Не съществува голямо разнообразие на органите, на които е възложено приемането, съответно издаването на отделните актове и това е основно Министерството на здравеопазването.

- Предвид динамиката, произтичаща от процеса на хармонизиране на законодателството с правото на Европейския съюз и прилагането на общото европейско законодателство, това разнообразие на нормативни актове, свързани с неинтервенционалните проучвания създава условия за непоследователност в прилагането ѝ, неяснота в някои аспекти и дори съществуване на взаимно противоречащи си норми.
- Необходимо е усъвършенстване на структурата и съдържанието на нормативната уредба, още повече, че съгласно Закона за нормативните актове "Обществени отношения от една и съща област се уреждат с един, а не с няколко нормативни актове от същата степен." [чл. 10, ал. 1]. При планиране на мерките за усъвършенстване е препоръчително да се направи цялостна кодификация на нормативната уредба и синхронизиране на механизмите по последващо издаване на подзаконови актове.
- Данните от реалната клинична практика придобиват все по-голямо значение, както в световен мащаб, така и в нашата страна. Република България е държава, в която е налице оценка на здравните технологии, а данните от реалната клинична практика заемат все по-важно място в този процес. С приемането на Наредбата за условията и реда за провеждане на неинтервенционални проучвания са осъвременени изискванията, както и е предоставен по-облекчен и гъвкав регулаторен режим.
- Създаването само на един специализиран орган, а именно на Етична комисия за клиничните проучвания към Министъра на здравеопазването е един ефективен механизъм за ускоряване на процеса по разрешаване на неинтервенционални проучвания или съществени изменения, като се намали административната тежест.
- Определянето на отделни, специфични условия и ред за провеждане на неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти на територията на Република България, чрез приемането на специална Наредба е една дългоочаквана законова регулация, с която се изяснява какъв да е административния подход за тях.
- В случаите, в които неинтервенционално проучване се провежда на територията и на други държави-членки на ЕС, притежателят на разрешението за употреба е длъжен да представи в ИАЛ уведомление за одобрение на протокола на проучването

от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност на ЕМА. С цел осигуряване защита здравето на пациентите е предвидена процедура по провеждане на мониторинг на получените данни от проучването, който следва да отчете влиянието им върху съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

- Намаляване на административната тежест при провеждането на неинтервенционални проучвания, който да насърчава провеждането на по-голям брой от тях в Република България.
- Сроковете за одобрение на НИП в България за проучвания, провеждани само на територията на страната е идентична на тази по одобрение на клиничните изпитвания. Независимо от много по-опростените протоколи, без наличието на процедури или допълнителни рискове за пациента по време на участието му в такива проекти, срокът за първоначално одобрение е 60 дни – един от най-дългите в ЕС. Срокът за одобрение на планирани съществени промени в НИП отново е идентичен с този, приложим за клинични изпитвания – 30 дни от датата на получаване на документацията от ИАЛ. Съкращаването на тези срокове би спомогнало значително за развитие на сектора у нас.

Административна рамка

Административната организация за прилагането на политиката за клиничните изпитвания и неинтернационалните проучвания в България включва две основни административни структури – Министерството на здравеопазването и Изпълнителната агенцията по лекарствата.

Основните функции и оперативното изпълнение на мерките свързани с неинтервенционални проучвания се изпълняват от едноимения отдел, който е в структурата на Дирекция "Лекарствена информация и неинтервенционални проучвания" в ИАЛ. Към министъра на здравеопазването е създадена и Етична комисия за клинични изпитвания, чийто състав се определя с негова заповед и включва редовни и резервни членове. В МЗ, дирекция „Лекарствена политика“ подпомага министъра при провеждане на лекарствената политика и тази относно медицинските изделия като част от Националната здравна

политика. Събира и обработва данни относно използваните лекарствени продукти в лечебните заведения, извършва анализи, оценки и прогнози по проблемите на лечението с лекарствени продукти. Неинтервенционалните проучвания попадат именно в обсега на тези нейни функции.

Основна мисия на лекарствената регулация в ЕС е защита на общественото здраве, единен европейски пазар, наличие и достъп на лекарства до населението, качествена промяна от национална към интернационална регулаторна практика. Изпълнителната агенция по лекарствата е специализиран орган към министъра на здравеопазването за надзор върху качеството, безопасността и ефикасността на лекарствата. Тя е юридическо лице на бюджетна издръжка със седалище в гр. София към министъра на здравеопазването. Безспорно важен елемент от националната лекарствена политиката е подпомагане регулирането и провеждането на неинтервенционални проучвания, за което към настоящия момент са създадени отлични предпоставки и организация от страна на държавата. Всъщност, основен акцент на актуалната политика в тази област е именно административното подпомагане и работата с институциите. Така, на практика, за една голяма част от провеждащите се извън страната неинтервенционални проучвания, България може да стане едно притегателно място.

За стартиране и провеждане на неинтервенционални проучвания в нашата страна е необходимо да се получи становище от Етичната комисия за клинични изпитвания. Това става по утвърдена стандартна оперативна процедура. Публично обявената към началото на май 2021 г. такава СОП на сайта на ИАЛ не е актуализирана с новоприетата НАРЕДБА № 8 от 31 март 2021 г. за условията и реда за провеждане на неинтервенционални проучвания на лекарствени продукти на територията на Република България.

Съгласно ЗЛПХМ, Лекарствената политика е част от държавната здравна политика в Република България и се осъществява от министъра на здравеопазването. Той е и национален координатор по проблемите на лекарствените продукти. На подчинение към министъра е ИАЛ, която се ръководи и представлява от изпълнителен директор, който се назначава по реда на Закона за администрацията. Структурата, функциите и организацията на работа на ИАЛ се определят в устройствен правилник, приет от Министерския съвет.

На практика, пряко осъществяване на своите правомощията по отношение на неинтервенционалните проучвания, министъра на здравеопазването прави чрез утвърждаването на правилник за условията и реда за работа на Етичната комисия за клинични изпитвания.

Анализът на развитието на системата за администриране на неинтервенционалните проучвания показва значително разпокъсване на функциите и дублиране на елементи между Изпълнителната агенцията по лекарствата и всички съществували и съществуващи към момента комисии, занимаващи се с оценка на етичните аспекти. В същото време към настоящия момент са запазени и функционират норми и структури, които са остарели и залагат на философия, която е в противоречие както с действащия Регламент за клиничните изпитвания в ЕС.

Броят и разпределението в страната на провеждащите се клинични изпитвания продължават да бъдат относително константни през последните 5 години. Реализирането на неинтервенционални проучвания обаче рядкост и те заемат много малък дял от текущите проекти в България. Ситуацията обаче е изключително тежка особено в малките населени места, където липсата на медицински и административен капацитет рефлектират върху интереса на фармацевтичните компании.

Изводи и препоръки

- Общата оценка на административната система за неинтервенционални проучвания е, че тя е изградена непоследователно и твърде централизирано, без да се отчитат в достатъчна степен, както общите цели на политиката, така и най-подходящите начини за нейното оперативно прилагане.
- Нормативната уредба възлага различни правомощия във връзка с неинтервенционалните проучвания на множество органи, най-вече от системата на централната изпълнителна власт. Между органите в системата за неинтервенционални проучвания липсват надеждни механизми за координация, а разпределението на правомощията не е балансирано – приоритет имат по-скоро въпросите, свързани с администрирането и контрола, докато позитивните елементи са поставени на втори план.

- Административната организация за прилагане на политиката за неинтервенционални проучвания не съответства на общата логика на политиката за клиничните изпитвания. Липсва основната мисия на ИАЛ в този процес. Въпреки определените правомощия във връзка с предоставянето на етична оценка, Етичната комисия за клинични изпитвания не е включена в механизма за сътрудничество при прилагането на държавната политика в областта на клиничните изпитвания.
- Моделът на системата за неинтервенционални проучвания показва, че той не осигурява условия за провеждане на ефективна политика в областта на клиничните изпитвания и налага предприемане на целенасочени, стратегически ориентирани мерки за трансформация, най-вече по отношение разпределението на правомощията между органите в системата и в начина за организиране на администрацията за прилагане на политиката.
- Необходимо е възприемане на широката концепция за провеждане на неинтервенционални проучвания, включваща всестранно гарантиране на правата на участниците в тях и задоволяване и потребностите на лечебните заведения за провеждането им.
- Развиване на политики с фокус върху привличането на провеждане на неинтервенционални проучвания в България.

Стратегическа рамка

Държавната политика за неинтервенционалните проучвания се осъществява въз основа на одобрената от Министерския съвет по предложение на министъра на здравеопазването Националната здравна стратегия. Тя е водещият стратегически документ, който конкретизира целите за развитие на системата на здравеопазването и е в съответствие с ангажиментите на България на европейско и международно ниво, но възплъщава и стремежа на държавата за избор на национален път за развитие на системата на здравеопазване.

Визията, целите и приоритетите на Стратегията са дефинирани на базата на анализ на здравно-демографското състояние и състоянието на системата на здравеопазване в ежегодните доклади за здравето на гражданите, които показват, че през последните

десетилетия българската здравна система изостава спрямо здравните системи на страните от ЕС по отношение на ключовите фактори за устойчиво развитие.

Действащата до края на 2020г. стратегия (новата от 2021г. до 2030 г. все още не е приета) съдържа приоритети и политики за преодоляване на нарастващите предизвикателства пред здравето на българските граждани. В нея са представени и начините за обвързване на здравните политики с мерките, осигуряващи равнопоставеност, необходимите въздействия върху социалните детерминанти на здравето и основните предпоставки за функциониране на здравната система. Министерският съвет, съгласно утвърдената досега практика на всеки 10 години одобрява Националната здравна стратегия, както и приема плана за действие.

През последните години се работи активно в областта на неинтервенционалните проучвания – Република България стана страна по редица международни правни инструменти, като беше приет и един много важен национален стратегически документ. През 2015 г. на сайта на МЗ е публикувана „Стратегия за насърчаване на клиничните изпитвания и неинтервенционалните проучвания в България“ като малко след това бяха обнародвани и промените в ЗЛПХМ, които касаеха тази област.

Изводи и препоръки

- Посочените национални стратегически и програмни документи формират една твърде обширна документална рамка за дейностите неинтервенционалните проучвания, още повече като се има предвид, че почти всяка стратегия предвижда и последващо приемане на план за действие.
- Стратегическата рамка, обаче е силно фрагментарна и не координирана спрямо различните елементи на политиката за клиничните изпитвания и неинтервенционалните проучвания. Съществен недостатък на всички посочени стратегически документи е липсата на конкретен механизъм за финансово осигуряване за тяхното изпълнение.
- Наличието на множество стратегически и програмни документи, всеки със своите цели, приоритети и задачи, на практика създава впечатление за липса на приоритети и превръща всички тези документи във формални актове, без реално практическо приложение и нарушава континуитета на политиката и административната дейност.

- Необходимо е опростяване на стратегическата рамка за изпълнение на политиката за клиничните изпитвания и неинтервенционалните проучвания и обвързването ѝ с националната лекарствена политиката, както и с бюджетните процедури на централно и на местно ниво.

Честите законодателни промени в нормативните актове регулиращи клиничните изпитвания и неинтервенционалните проучвания в България също са една от пречките за създаване на устойчива стратегия в тази област.

Идентифицирани законови бариери в областта на НИП

- Наличието на множество стратегически и програмни документи, всеки със своите цели, приоритети и задачи, на практика създава впечатление за липса на приоритети и превръща всички тези документи във формални актове, без реално практическо приложение и нарушава континуитета на политиката и административната дейност.
- Разнообразието на нормативни актове, свързани с неинтервенционалните проучвания създава условия за непоследователност в прилагането им, неяснота в някои аспекти и дори съществуване на взаимно противоречащи си норми.
- Сроковете за одобрение на НИП в България за проучвания, провеждани само на територията на страната са едни от най-дългите в ЕС и са една от съществените пречки за провеждането им у нас.
- Честите законодателни промени в сферата на НИП създават условия за непоследователност и са една от пречките за създаване на устойчива стратегия в тази област

2.3. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ТЕНДЕНЦИИТЕ В ПРОВЕЖДАНЕТО НА НЕИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ ПРОУЧВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ

Задача 3: Да се проследи развитието и броя на НИП в България

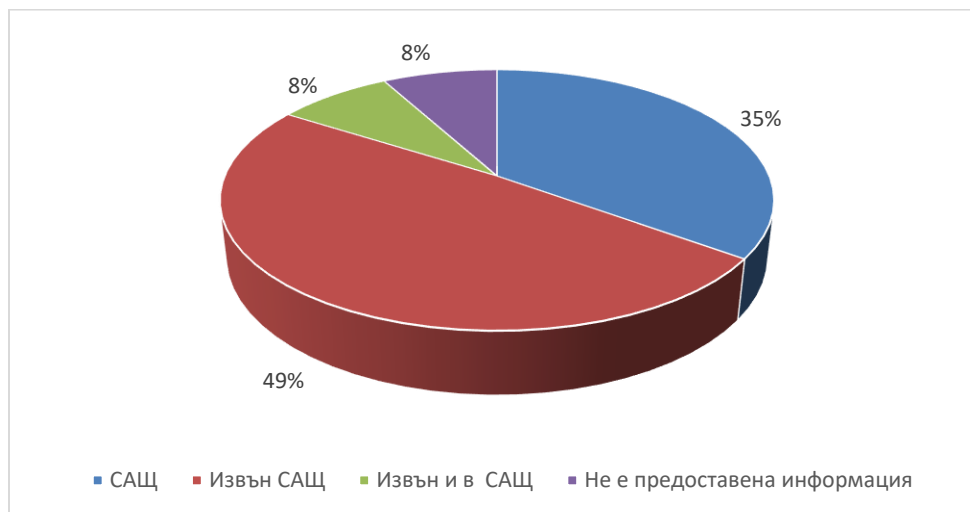
Броят на неинтервенционалните проучвания – стартираци, активни и успешно приключили беше проследен спрямо броят на стартирали, активни и успешно приключили клинични изпитвания в България в платформата ClinicalTrials.gov, за да се оценят като абсолютен показател, както и да се направят изводи за съотношението им и тенденцията за развитие спрямо всички провеждани в страната научно-изследователски проекти.

ClinicalTrials.gov е създаден заради влизането в сила на Закона за модернизация на Агенцията по храните и лекарствата на 1997 г. (FDAMA). FDAMA изисква Американското министерство на здравеопазването и човешките ресурси (NHS), чрез NIH, да създаде регистър на държавно и частно финансираните проучвания. NIH и Администрацията по храните и лекарствата (FDA) работят заедно за развитието на сайта, който се предоставя на разположение на обществеността през февруари 2000 година.

В периода 01 октомври 2013 – 30 декември 2020г. броят на активните клинични проучвания както и броят на активните неинтервенционални проучвания в регистъра беше проследяван ежесечно. Общия брой проекти, регистрирани в портала също беше проследяван. На всяко първо число от месеца беше сваляна актуална към момента информация за броя на КИ и броя на НИП в световен мащаб, за всички държави, за които има информация в портала, както и за България. Свалените данни са за период от 75 месеца, като това ни позволява да изведем зависимости и да отчетем ясната тенденция на темпа на развитие на сектора в глобален мащаб, както и да отчетем разликите със ситуацията у нас. В допълнение, продължителността на проследяването дава възможност за дългосрочно проследяване на тенденциите и извеждане на съответните изводи от това. В рамките на проучването е направено сравнение на ситуацията в началото на периода, към 01.07.2015 и към 31.12.2020 г.

Фигура 1 по-долу показва разпределението на всички проекти, регистрирани на Clinicaltrials.gov според региона, в който се провеждат в началото на проекта – към 01.07.2015 г.

Към 01.07.2015 – Общо проучвания N=183035



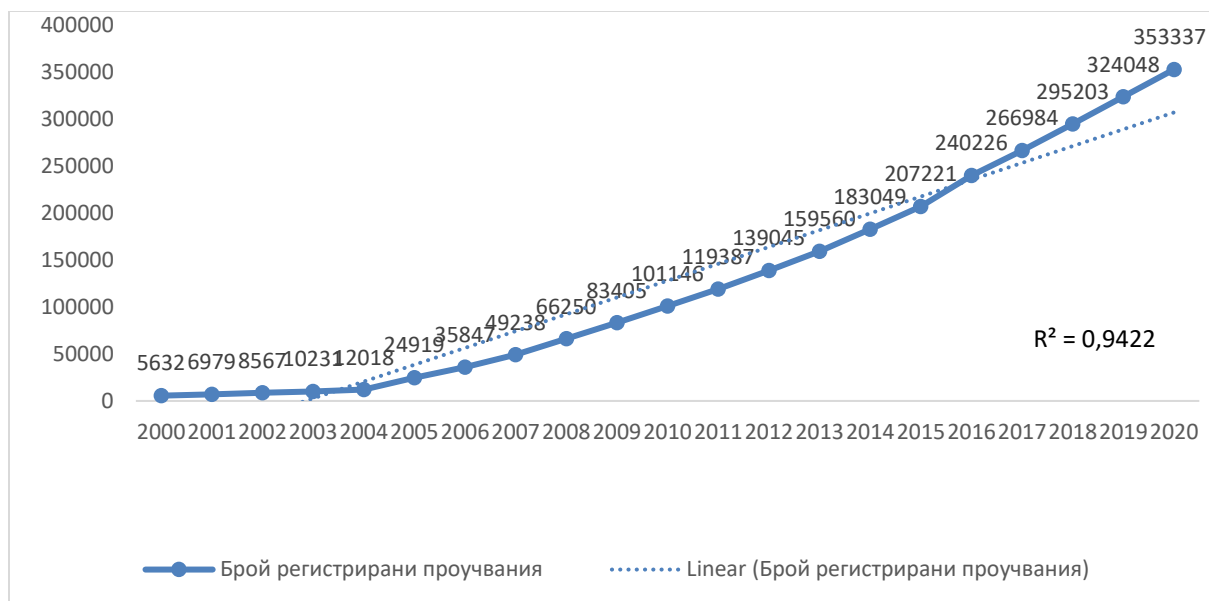
Фигура 1. Брой регистрирани изпитвания според локацията

Броят на регистрираните в портала клинични и неинтервенционални изпитвания в началото и в края на периода на анализ е представен в Таблица 1. Наблюдава се устойчива тенденция на нарастване във всички региони, които се проследяват от базата-данни.

Таблица 1 Общ брой НИП и КИ в Световен мащаб към 2015 г. и 2020 г.

Локация	Брой регистрирани проучвания (активни и приключили) според локацията	
	към 01 юли 2015	Към 01 декември 2020
Извън САЩ	89687 (49%)	143767 (40%)
САЩ	64062 (35%)	134330 (38%)
Не е предоставена информация	14642 (8%)	15206 (4,3%)
В и извън САЩ	14644 (8%)	60074 (17%)
Общо	183035	353377

Резултатът потвърждава устойчива тенденция на нарастване, като за проследявания период броят на проучванията във всички региони се увеличава с 93%, като темпът на нарастване е по-висок за проучванията провеждани на територията на САЩ, както и тези провеждани в и извън САЩ, за сметка на по-ниският, но стабилен процент на нарастване на проектите извън САЩ (60,3%). Кривата на нарастване на проектите в световен мащаб е представена на Фигура 2.



Фигура 2. Брой регистрирани проучвания по години

Годишният темп на растеж според броя на проучванията, регистрирани в портала ClinicalTrials.gov от 2000-та година до 2020-та година е 22,99%, което показва устойчива тенденция на нарастване както на информацията, налична в платформата, така и на броя на провежданите изпитвания в световен мащаб.

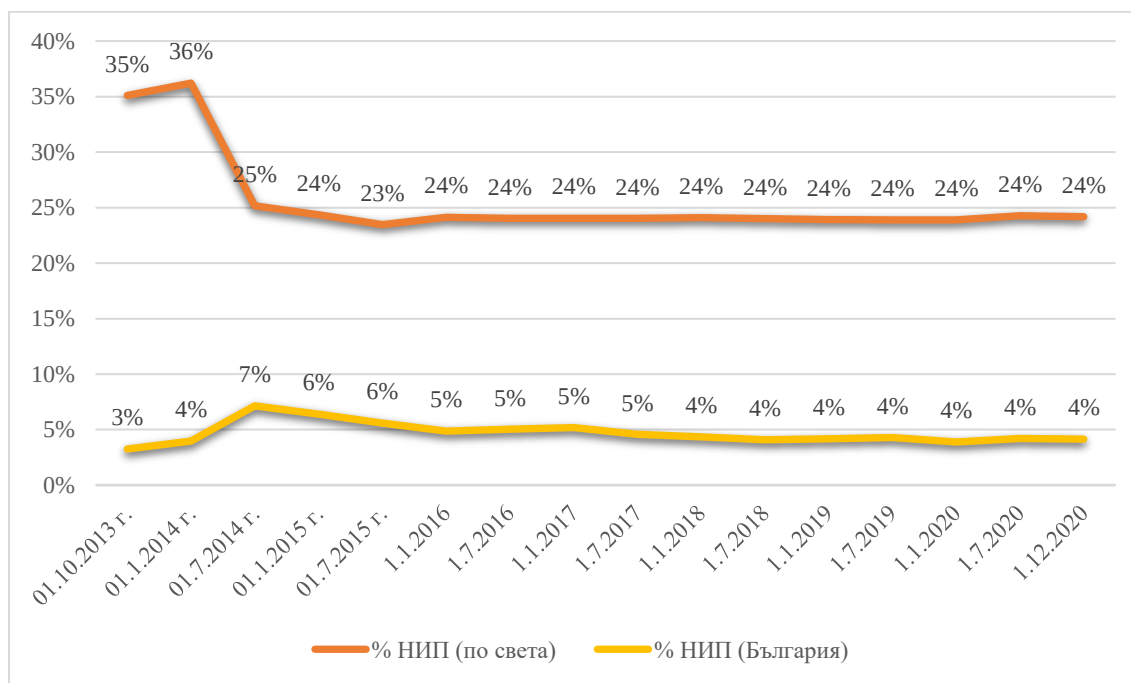
Данните от периода на проследяване за броя на клиничните изпитвания спрямо броя на неинтервенционалните проучвания в световен мащаб и в България са представени в Приложение 2, като на Таблица 2 са обобщените данни за периода за всяко едно от полугодията на проследяване. Данните показват устойчива тенденция на нарастване на общия брой проучвания, както и на броя на НИП в световен мащаб, докато у нас с определени флукуации нараства общия брой проучвания за сметка на липсата на стартиращи НИП.

Таблица 2. Общ брой на активните НИП и КИ в Световен мащаб и в България за периода 01.10.2013-01.12.2020

Дата	В световен мащаб			България		
	Общ брой проучвания	Брой неинтервенционални проучвания	% НИП (по света)	Общ брой проучвания	Брой неинтервенционални проучвания	% НИП (България)
01.10.2013 г.	29994	10530	35%	215	7	3%
01.11.2013 г.	31924	10751	34%	217	7	3%
01.12.2013 г.	32892	11055	34%	223	9	4%

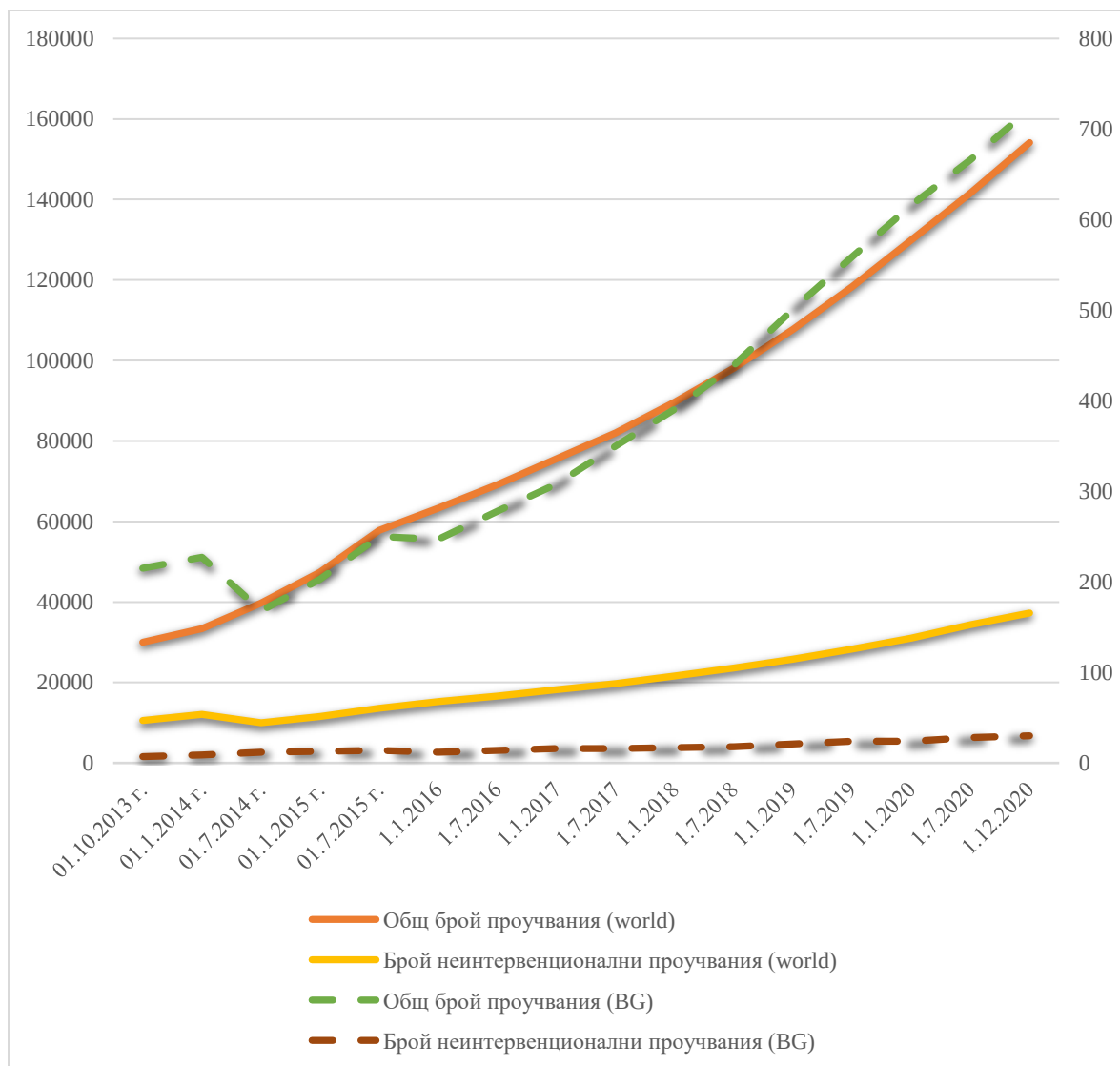
01.1.2014 г.	33404	12096	36%	227	9	4%
01.2.2014 г.	34049	8768	26%	233	9	4%
01.3.2014 г.	35117	9016	26%	251	8	3%
01.4.2014 г.	36290	9259	26%	246	9	4%
01.5.2014 г.	37459	9505	25%	148	11	7%
01.6.2014 г.	38567	9726	25%	157	11	7%
01.7.2014 г.	39734	9993	25%	168	12	7%
01.8.2014 г.	40933	10245	25%	175	12	7%
01.9.2014 г.	42024	10473	25%	184	12	7%
01.10.2014 г.	43359	10746	25%	186	12	6%
01.11.2014 г.	44725	11005	25%	195	12	6%
01.12.2014 г.	46044	11265	24%	202	12	6%
01.1.2015 г.	47380	11536	24%	203	13	6%
01.2.2015 г.	48861	11807	24%	209	13	6%
01.3.2015 г.	51985	12479	24%	231	14	6%

На база данните, събрани в периода на проследвявани и изложени в Таблица 2 и Фигура 2, можем да направим извода, че съотношението на НИП към общ брой в световен мащаб е средно $\frac{1}{4}$ или 25%, докато в България съотношението в началото на периода е $\frac{1}{33}$, а в края му – $\frac{1}{25}$ или 4%. Тези данни потвърждават тенденцията, че в нашата страна броят започнали и стартиращи НИП е много по-нисък и изостава от световните и в частност – тенденциите в Европа и ЕИП около 6 пъти.



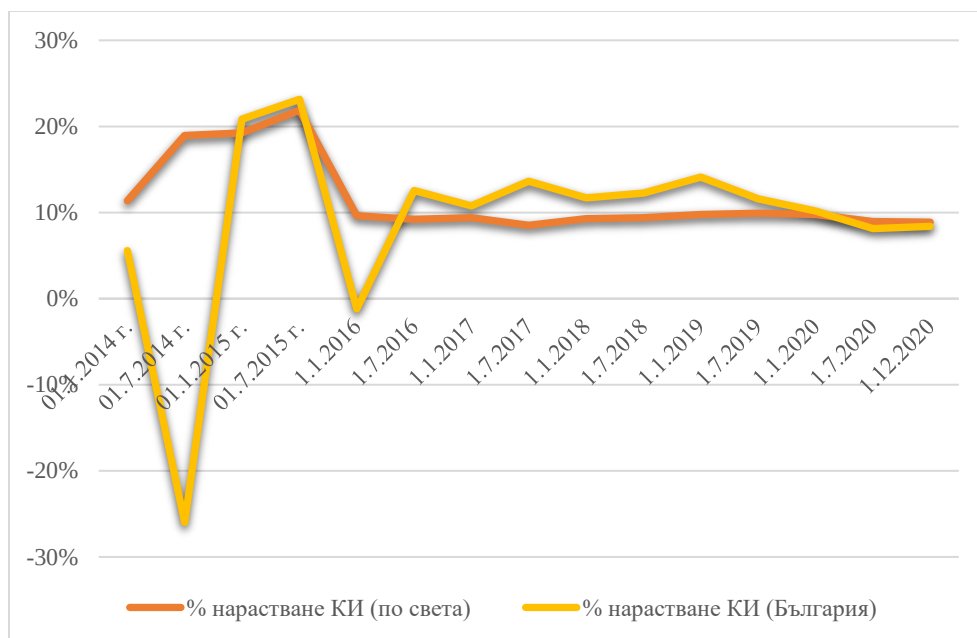
Фигура 3. Дял на НИП спрямо клиничните изпитвания

От Фигура 3 е видно, че в областта на клиничните изпитвания тенденциите в България повтарят световните такива. Фактът, че България е добре представена като дестинация за провеждане на клинични изпитвания се затвърждава, като това е обусловено от добрата регулаторна рамка, големия брой изследователски центрове и бързите темпове на включване на пациенти.

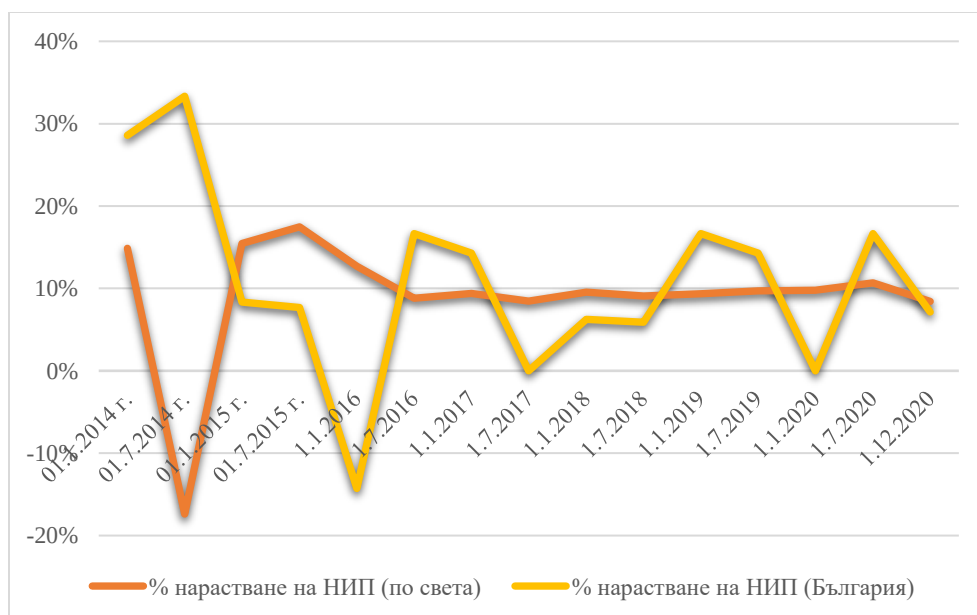


Фигура 4. Тенденции в броя на НИП по света и в България за периода 10/2013 - 12/2020

Въпреки, че процентът на нарастване на НИП в България също е сходен с процентът на нарастване на НИП в света показателят не е съотносим поради изключително ниския брой проучвания, залегнали в графиката и показва значителни флукутации при промяната в абсолютната им стойност дори с един проект, поради изключително ниския брой НИП в нашата страна (Фигура 5 и Фигура 6). От фигурите е видно, че средния темп на нарастване в световен мащаб е около 10%, докато у нас се забелязват вече описаните флукутации около тази стойност.



Фигура 5. Тенденции в броя на клиничните изпитвания по света и в България.



Фигура 6 Тенденции в броя на НИП по света и в България

2.4. ПРОУЧВАНЕ НА МНЕНИЕТО И ЗАПОЗНАТОСТТА НА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ В БЪЛГАРИЯ С НИП

Задача 4: В случай, че се установи малък брой НИП в България, да се установят причините за това.

Задача 5: Да се проучи запознатостта на медицински специалисти в България с НИП и мнението им за тях.

Целта на проведеното анкетно проучване е да се оценят познанията на лекарите в България за неинтервенционалните проучвания и да се идентифицират основните фактори и предпоставки възпрепятстващи провеждането на НИП в България.

Използвана е пряка индивидуална анонимна анкета, като анкетъори посещаваха респондентите на работните им места. Бяха задавани общо 16 на брой въпроси, като 8 от тях - затворени, 3 - отворени и 4 са полуотворени. Анкетата съдържа и 1 скала на Ликерт.

Всички лекари участваха анонимно и доброволно. В проучването не са събирани лични данни на респондентите. Демографските данни събирани във връзка с профила на участниците са – пол, възраст, години професионален опит, място на практиката и медицинска специалност.

От анкетираните, 156 (38%) са мъже, докато 254 (61.8%) са жени. Липсват данни за пол за 1 анкетиран. Общо 236 респонденти са попълнили възрастта си. Средната възраст на анкетираните, дали отговор на този въпрос, е 47.18 години (медиана 49 години) като варира от 26 до 70 годишна възраст.

Общо 181 (44%) от всички респонденти имат общ трудов стаж от над 20 години, 91 (22.1%) от анкетираните имат общ стаж между 16 и 20 години, 73 (17.8%) - между 5 и 10 години и 52 (12.7%) от анкетираните имат стаж между 11 и 15 години. За 14 (3.4%) липсват данни за трудовия стаж.

От всички анкетирани, 11 (2.7%) не са предоставили данни за населено място, където практикуват. От останалите анкетирани, 185 (45%) практикуват в град, 124 (30.2%) практикуват в областен град, 57 (13.9%) практикуват в столицата, а 34 (8.3%) практикуват в село.

Общо 154 от анкетираните са предоставили данни за придобита специалност. Специалностите са приравнени към Приложение 2А на НЗОК (153). Част от анкетираните имат повече от една специалност, като всяка една от тях е преброена като отделна категория. От обобщената статистика се вижда че половината респонденти, които са предоставили специалностите си, са специалисти в следните 4 области: Детски болести, Вътрешни болести, Пневмология и фтизиатрия и Кардиология. Въпреки това, анкетираните са отбелязали общо 23 различни специалности.

От общо 411 анкетирани, 169 (41.1%) имат опит с клинични изпитвания, като по-голямата част от тях са участвали в 1-5 клинични изпитвания (n=119, 29.0%). Само 3,6% от респондентите (n=15) са участвали в повече от 20 изпитвания (Таблица 3).

Таблица 3. Опит с клинични изпитвания

Категория	Общо Брой=411
Опит с клинични изпитвания на лекарствени продукти, провеждани на територията на България, (n, %)	
Да	169 (41.1%)
Не	242 (58.9%)
Опит с клинични изпитвания (n, %)	
1-5	119 (29.0%)
6-10	31 (7.5%)
11-20	5 (1.2%)
>20	15 (3.6%)
Липсва	241 (58.6%)

Мнозинството от респондентите считат, че не са запознати (n=147, 35.8%) или по-скоро не са запознати (n=80, 19.5%) с особеностите на НИП (Таблица 4) Източници на информация за НИП най-често са практиката (n=127, 30.9%), специализирани издания (n=106, 25.8%), семинари и конференции (n=100, 24.3%). Делът на лекарите, които са участвали в НИП е много нисък – 19,7% (n=81), като средния брой проучвания на респондент от тази група е 2,58 (диапазон 1-30). Този параметър е използван за подгрупов анализ, за да се идентифицират основните фактори и предпоставки, възпрепятстващи провеждането на неинтервенционални клинични изпитвания.

Таблица 4. Опит с неинтервенционални проучвания.

Категория	Общо Брой=411
Запознати ли сте какво представляват неинтервенционалните проучвания (п, %)	
Да	137 (33.3%)
По-скоро да	47 (11.4%)
По-скоро не	80 (19.5%)
Не	147 (35.8%)
Откъде сте запознати с тези проучвания (п, %)	
Обучението в университета	29 (7.1%)
Участие в семинари и конференции	100 (24.3%)
Специализирани издания	106 (25.8%)
От практиката	127 (30.9%)
Друго	7 (1.7%)
Опит с неинтервенционални проучвания (п, %)	
Да	81 (19.7%)
Не	183 (44.5%)
Липсва	147 (35.8%)
Брой неинтервенционални проучвания (п, %)	
Брой	78
Брой Липсващи	333
Аритметична Средна	2.58
Стандартно Отклонение	3.49
Минимум	1
Медиана	2
Максимум	30

На база предходния опит с клинични изпитвания, разглежданата извадка е разделена на две групи, и данните са анализирани по подгрупи.

Медианата на възрастта на анкетираните с опит в клинични изпитвания е 48.69 години, а на тези без опит – 46.13. От таблицата прави впечатление, че с нарастване на опита като медицински специалисти, расте и относителният дял на респондентите с опит в клинични изпитвания. Най-висок е той сред анкетираните със специалност Детски Болести, следвани от Вътрешни Болести и Пневмология и Фтизиатрия. Най-висок е относителния дял на респондентите с опит в неинтервенционални изпитвания в специалностите Детски Болести, следвани от Вътрешни Болести и Пневмология и Фтизиатрия, което кореспондира с дела на

проучванията в тези специалности спрямо всички проекти, провеждани в страната за периода на провеждане на анкетата (виж раздел 3.3.). Също така, може да се заключи, че относителният дял на жените с опит в клинични изпитвания и НИП е по-голям от дела на респондентите от мъжки пол. В допълнение, респондентите от градовете и областните градове с опит в КИ и НИП са значително по-голям дял, отколкото тези в столицата и селата, което се обяснява с разпределението на провежданите в страната КИ и НИП – многоцентровите проучвания се провеждат най-често в равномерно разпределени географски изследователски центрове на територията на страната, но високата концентрация на медицински специалисти в столицата обуславя по-нисък процент на изследователите сред големия брой лекари, практикуващи в София.

Таблица 5. Обобщение на демографските характеристики на респондентите в зависимост от предходен опит с клинични изпитвания/неинтервенционални проучвания.

Категория	Опит с клинични изпитвания (n, %)		Опит с неинтервенционални проучвания (n, %)	
	Да (n=169, 41.1%)	Не (n=242, 58.9%)	Да (n=81, 19.7%)	Не (n=169, 41.1%)
Пол				
Мъже	68 (40.2%)	88 (36.4%)	32 (39.6%)	52 (35.4%)
Жени	100 (59.2%)	154 (63.6%)	48 (59.2%)	95 (64.6%)
Липсва	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)
Възраст (години)				
Средна (SD)	48.69 (9.53)	46.13 (11.30)	49.04 (9.96)	45.49 (10.94)
Медиана	50	46	50	44
Практика като лекар (години)				
5-10	15 (8.9%)	58 (24.0%)	7 (8.6%)	33 (22.4%)
11-15	17 (10.0%)	35 (14.4%)	10 (12.3%)	18 (12.2%)
16-20	47 (27.8%)	44 (18.2%)	23 (28.4%)	19 (13.0%)
>20	88 (52.1%)	93 (38.4%)	41 (50.7%)	69 (47.0%)
Липсва	2 (1.2%)	12 (5.0%)	0 (0%)	8 (5.4%)
Населено място, n (%)				
Град	63 (37.3%)	122 (50.5%)	25 (30.8%)	60 (40.9%)
Областен град	60 (35.4%)	64 (26.4%)	37 (45.8%)	45 (30.6%)
Столица	42 (24.9%)	15 (6.2%)	17 (21.0%)	15 (10.2%)
Село	2 (1.2%)	32 (13.2%)	1 (1.2%)	19 (12.9%)
Липсва	2 (1.2%)	9 (3.7%)	1 (1.2%)	8 (5.4%)
Медицинска специалност*				
Детски болести	29 (28.4%)	18 (30.0%)	14 (20.9%)	14 (35.8%)
Вътрешни болести	16 (15.7%)	2 (3.3%)	14 (20.9%)	1 (2.6%)
Пневмология и фтизиатрия	15 (14.7%)	3 (5.0%)	14 (20.9%)	2 (5.1%)
Кардиология	13 (12.7%)	3 (5.0%)	9 (13.3%)	4 (10.2%)

Категория	Опит с клинични изпитвания (n, %)		Опит с неинтервенционални проучвания (n, %)	
	Да (n=169, 41.1%)	Не (n=242, 58.9%)	Да (n=81, 19.7%)	Не (n=169, 41.1%)
Психиатрия	5 (4.9%)	7 (11.7%)	1 (1.5%)	6 (15.3%)
Акушерство и гинекология	1 (1.0%)	5 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Кожни и венерически болести	3 (2.9%)	2 (3.3%)	2 (3.0%)	0 (0%)
Микробиология	3 (2.9%)	2 (3.3%)	2 (3.0%)	0 (0%)
Нервни болести	2 (2.0%)	3 (5.0%)	1 (1.5%)	2 (5.1%)
Ендокринология и болести на обмяната	2 (2.0%)	1 (1.7%)	2 (3.0%)	1 (2.6%)
Общопрактикуващ лекар	0 (0%)	4 (6.7%)	0 (0%)	3 (7.7%)
Анестезиология и интензивно лечение	3 (2.9%)	0 (0%)	2 (3.0%)	0 (0%)
Неоанатология	2 (2.0%)	1 (1.7%)	2 (3.0%)	0 (0%)
Ревматология	3 (2.9%)	0 (0%)	2 (3.0%)	1 (2.6%)
Ушно-носно-гърлени болести	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (1.5%)	0 (0%)
Клинична токсикология	0 (0%)	2 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.6%)
Образна диагностика	0 (0%)	2 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.6%)
Професионални болести	0 (0%)	2 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Хирургия	2 (2.0%)	0 (0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Детска пневмология и фтизиатрия	1 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
Клинична лаборатория	1 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
Очни болести	0 (0%)	1 (1.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Спешна медицина	0 (0%)	1 (1.7%)	0 (0%)	1 (2.6%)
Липсва**	75	182	21	109

* Сумата от отговорите надвишава 100%, тъй като респондентите са посочвали повече от 1 отговор

** Показва броят на респондентите, при които липсват данни за специалност.

В Таблица 6 са представени обобщени резултати за въпроси 7 и 8 от анкетата, свързани с ползите от провеждане на неинтервенционални клинични изпитвания. Според 230 (56.0%) от анкетираните има ползи от неинтервенционалните проучвания, докато 151 (36.7%) са заявяват, че няма ползи от този тип изследвания. Резултатите от проучването и споделеното мнение на респондентите не могат да се съпоставят с изследванията на други автори, тъй като не бяха открити подобни проучвания в страната до момента на подготовката на дисертационния труд.

142 (34.5%) от анкетираните са отбелязали, че една от ползите на неинтервенционалните проучвания е приносът на изследователите към развитието на медицината, 137 (33.3%) от анкетираните смятат, че лекарите придобиват по-пълно и задълбочено познание за даденото

лечение и могат да спомогнат за по-доброто познаване на лекарствената терапия, 133 (32.4%) от респондентите смятат, че пациентите са по-добре проследявани от лекарите благодарение на неинтервенционалните проучвания, а 115 (28.0%) от анкетираните смятат, че НИП са източник на допълнителни средства за изследователите. Едва 10 (2.4%) от анкетираните смятат, че няма ползи в провеждането на неинтервенционални проучвания, а 1 (0.2%) респондент смята, че има други ползи (неуточнено) в провеждането на неинтервенционални проучвания.

Таблица 6. Обобщение на ползите от провеждане на неинтервенционални клинични изпитвания според отговорите на респондентите (в брой и %).

Категория	Общо Брой=411
Според Вас, има ли полза за практиката от такъв тип проучвания? (п, %)	
Да	230 (56.0%)
Липсва	151 (36.7%)
Не	30 (7.3%)
Ползи от провеждане на неинтервенционални проучвания*(п, %)	
Изследователите могат да допринесат за развитието на медицината	142 (34.5%)
Пациентите са по-добре проследени от лекарите	133 (32.4%)
Източник на допълнителни средства за изследователите	115 (28.0%)
Лекарите придобиват по-пълно и задълбочено познание за дадено лечение и могат да спомогнат за по-доброто познаване на лекарствената терапия	137 (33.3%)
Няма допълнителни ползи	10 (2.4%)
Друго	1 (0.2%)
<i>* Респондентите могат да маркират повече от една ползи. Представеният процент е валиден за всяка една от категориите и е изчислен на база общия брой анкетирани</i>	

Анкетираните, които имат опит в клиничните изследвания смятат, че има по-голяма полза за практиката от провеждане на НИП (71.6% в групата на анкетираните с опит в клиничните изследвания, срещу 45.0% в групата на анкетираните без опит в клиничните изследвания). В допълнение, от Таблица 7 може да се заключи, че има статистически значима разлика между двете групи, що се отнася до ползите от провеждане на неинтервенционални изследвания (р-стойност < 5%).

Разлика в подгрупите на анкетираните се наблюдава и по отношение на следните показатели:

- изследователите могат да допринесат за развитието на медицината (43.2% за анкетирани с опит в клинични изпитвания срещу 28.5% в групата на респондентите без опит в клинични изпитвания),
- пациентите са по-добре проследени от лекарите (48.5% за анкетирани с опит в клинични изпитвания срещу 21.1% в групата на респондентите без опит в клинични изпитвания),
- източник на допълнителни средства за изследователите (36.7% за анкетирани с опит в клинични изпитвания срещу 21.9% в групата на респондентите без опит в клинични изпитвания),
- лекарите придобиват по-пълно и задълбочено познание за дадено лечение и могат да спомогнат за по-доброто познаване на лекарствената терапия (45.0% за анкетирани с опит в клинични изпитвания срещу 25.2% в групата на респондентите без опит в клинични изпитвания).

Във всяка една от тези категории, относителния дял на анкетираните, които са отбелязали дадената полза е по-висок в групата на анкетираните с опит в клинични изпитвания, спрямо групата на анкетираните без опит в клинични изпитвания. Единствено в категориите „Няма допълнителни ползи“ и „Друго“ не се наблюдава съществена разлика между двете изследвани под-групи.

Таблица 7. Мнение на респондентите за ползите от неинтервенционални изпитвания според опыта им в провеждане на клинични изпитвания (в брой и %).

Категория	Опит в клинични изпитвания (n, %)		p
	Имат	Нямат	
Според Вас, има ли полза за практиката от такъв тип проучвания?			
Да	121 (71.6%)	109 (45.0%)	<0.001
Не	5 (3.0%)	25 (10.3%)	
Неотговорили	43 (25.4%)	108 (44.6%)	

Категория	Опит в клинични изпитвания (n, %)		p
	Имат	Нямат	
Общо	169 (100,0)	242 (100,0)	
Ползи от провеждане на неинтервенционални проучвания*			
Изследователите могат да допринесат за развитието на медицината	73 (43.2%)	69 (28.5%)	
Пациентите са по-добре проследени от лекарите	82 (48.5%)	51 (21.1%)	
Лекарите придобиват по-пълно и задълбочено познание за дадено лечение и могат да спомогнат за по-доброто познаване на лекарствената терапия	76 (45.0%)	61 (25.2%)	<0.001
Източник на допълнителни средства за изследователите	62 (36.7%)	53 (21.9%)	
Няма допълнителни ползи	6 (3.6%)	4 (1.7%)	
Друго	0 (0%)	1 (0.4%)	
<i>* Сумата от отговорите надвишава 100%, тъй като респондентите са посочвали повече от 1 отговор</i>			

Статистически значима разлика (p-стойност < 5%) се отчита в мнението на анкетираните в двете подгрупи относно ползата от неинтервенционалните проучвания (Таблица 8). Относителните дялове в двете подгрупи е както следва – 97.5% от анкетираните с опит в неинтервенционалните проучвания смятат, че има полза от провеждането им, докато 82.5% от анкетираните без опит в неинтервенционалните проучвания смятат, че има полза от провеждането им.

Таблица 14 показва разлика между подгрупите в две от категориите – респондентите с опит в неинтервенционалните изследвания отчитат, че пациентите са по-добре проследявани (относителен дял от 76.5% в групата на анкетираните с опит в неинтервенционалните проучвания, срещу 38.8% в групата на анкетираните без опит в неинтервенционалните проучвания), и че лекарите придобиват по-пълно и задълбочено познание за дадено лечение и могат да спомогнат за по-доброто познаване на лекарствената терапия (относителен дял от 64.2% в групата на анкетираните с опит в неинтервенционалните проучвания, срещу 46.8% в групата на анкетираните без опит в неинтервенционалните проучвания).

Анализирайки ползите свързани с принос към развитието на медицината, източник на допълнителни доходи, няма допълнителни ползи и друг принос, не се наблюдава

съществена разлика между двете групи анкетирани. Относителните дялове са приблизително еднакви при тези 4 категории – принос към медицината: 58.0% срещу 51.9%, съответно за анкетираните с опит в неинтервенционалните изследвания, срещу анкетираните без опит в този вид изследвания; източник на допълнителни доходи: 50.6% срещу 40.4% %, съответно за анкетираните с опит в неинтервенционалните изследвания, срещу анкетираните без опит в този вид изследвания; няма допълнителни ползи: 4.9% срещу 3.3%, съответно за анкетираните с опит в неинтервенционалните изследвания, срещу анкетираните без опит в този вид изследвания; няма допълнителни ползи; други ползи: 0% срещу 0.5% , съответно за анкетираните с опит в неинтервенционалните изследвания, срещу анкетираните без опит в този вид изследвания (Таблица 8).

Таблица 8. Мнение на респондентите за ползите от неинтервенционални изпитвания според опита им в провеждане на неинтервенционални изпитвания (в брой и %).

Категория	Опит в неинтервенционални проучвания (n, %)		p
	Имат	Нямат	
Според Вас, има ли полза за практиката от такъв тип проучвания?			
Да	79 (97,5)	151 (82.5%)	0.002
Не	1 (1.2%)	29 (15.8%)	
Неотговорили	1 (1.2%)	3 (1.6%)	
Общо	81 (100,0)	183 (100,0)	
Ползи от провеждане на неинтервенционални проучвания*			
Изследователите могат да допринесат за развитието на медицината	47 (58.0%)	95 (51.9%)	<0.001
Пациентите са по-добре проследени от лекарите	62 (76.5%)	71 (38.8%)	
Лекарите придобиват по-пълно и задълбочено познание за дадено лечение и могат да спомогнат за по-доброто познаване на лекарствената терапия	52 (64.2%)	85 (46.4%)	
Източник на допълнителни средства за изследователите	41 (50.6%)	74 (40.4%)	
Няма допълнителни ползи	4 (4.9%)	6 (3.3%)	
Друго	0 (0%)	1 (0.5%)	
* Сумата от отговорите надвишава 100%, тъй като респондентите са посочвали повече от 1 отговор			

Една от целите на проучването е да се идентифицират основните проблеми, възпрепятстващи провеждането на неинтервенционални проучвания на територията на Република България. За тази цел, анкетираните специалисти попълват тяхната оценка на 3 основни групи фактори:

- 1) Фактори свързани с организацията и провеждането на неинтервенционални изпитвания;
- 2) Фактори свързани с дизайна на неинтервенционалните изпитвания;
- 3) Фактори, които възпрепятстват работата на изследователите;

На база резултатите се отчита, че до голяма степен факторите свързани с организацията и провеждане на проучването не са проблем. Относителните дялове на отговорите в категориите са почти еднакви във всеки един от 5-те фактора (Фигура 7).



Фигура 7. Фактори свързани с организацията и провеждането, които възпрепятстват провеждането на НИП.

При анализа на факторите свързани с организацията и провеждането на проучването на база опитът на респондентите с клинични изпитвания, може да се заключи, че има статистически значима разлика в следните 2 фактора:

Липса на ресурси от страна на здравните заведения (p -стойност $< 5\%$) – относителният дял на респондентите с опит в клиничните изпитвания, които смятат че този фактор е проблем (относителен дял 22.5%) е по-голям от относителният дял на респондентите без опит в клинични изпитвания (относителен дял 19.4%);

Липса на подходящи обучени екипи за провеждане на проучванията (p -стойност $< 5\%$) – относителния дял на анкетираните с опит в клинични изпитвания, които смятат че този фактор не е проблем е значителни по-голям, спрямо анкетираните без опит с клинични изпитвания (26.6% относителен дял при анкетираните с опит в клиничните изпитвания срещу 12.8% относителен дял при анкетираните без опит в клиничните изпитвания);

При останалите три фактора, не се забелязва статистически значима разлика (p -стойност $> 5\%$), и можем да заключим, че разликите в мнението на анкетираните с или без опит в клинични изпитвания не са значими. При факторите, свързани с дизайна на неинтервенционалните проучвания, се отличават нарастващите изисквания относно документацията при провеждането на проучванията като значим фактор, който е проблем (27.7% от анкетираните смятат, че този фактор е по-скоро проблем или основен проблем, p -стойност $< .00001$). Анализирайки факторът “Клинична и научна обосновка за провеждането на проучванията“, 28.5% от анкетираните смятат, че този фактор по-скоро не е проблем или не е проблем (Фигура 8).



Фигура 8. Фактори, свързани с дизайна, които възпрепятстват провеждането на НИП.

При факторите свързани с дизайна на неинтервенционалните проучвания, можем да заключим, че има три фактора със статистически значима разлика в разпределението на отговорите между респондентите с опит в клиничните изпитвания, спрямо анкетираните без опит в клиничните изпитвания. Тези фактори са:

- Липса на клинична и научна обосновка за проучванията (р-стойност $<5\%$) – относителният дял на респондентите с опит в клинични изпитвания, които смятат, че този фактор не е проблем е по-голям в сравнение с респондентите без опит в клинични изпитвания (относителен дял от 39.6% при анкетираните с опит в клинични изпитвания, срещу относителен дял от 20.7% при анкетираните без опит с клинични изпитвания);
- Нарастваща сложност в дизайна на проучванията (р-стойност $<5\%$) – относителният дял на респонденти с опит в клиничните изпитвания, които смятат, че този фактор не е проблем е значително по-голям (23.7%) спрямо мнението на респондентите без опит в клинични изпитвания (12.8%). От друга страна, анкетираните без опит с клинични изпитвания, които смятат, че този фактор е проблем е по-висок (относителен дял 21.1%) в сравнение с анкетираните с опит в клинични изпитвания (относителен дял 15.4%);
- Липса на полза за пациента от такъв тип проучвания (р-стойност $<5\%$) – относителният дял на респонденти с опит в клинични изпитвания, които смятат, че този фактор не е проблем е значително по-голям в сравнение с групата на анкетираните без опит в клиничните изпитвания (32.5% при анкетираните с опит в клиничните изпитвания, срещу 17.4% при анкетираните без опит в клиничните изпитвания).

При останалите 2 фактора, не се забелязва статистически значима разлика между групата на анкетираните с опит в клиничните изпитвания и групата на анкетираните без опит в клиничните изпитвания (р-стойност $> 5\%$), и можем да заключим, че разликите в мнението на анкетираните в тези две групи не са значими.

При факторите, свързани с изследователите, недостатъчната квалификация на медицинските лица за провеждане на неинтервенционални проучвания се отличава като значим фактор (24.8% от анкетираните смятат, че е по-скоро проблем или основен проблем,

p-стойност 0.01503), докато 29.4% от анкетираните смятат, че неинтервенционалните проучвания не нарушават нормалната практика на лекарите (Фигура 9)



Фигура 9. Фактори, свързани с изследователите, които възпрепятстват провеждането на НИП.

При факторите от страна на изследователите, се наблюдават статистически значими разлики в следните три фактора:

- Негативен ефект върху отношенията лекар-пациент (p-стойност <5%) – в групата на анкетираните с опит в клиничните изпитвания, преобладава мнението, че този фактор не е проблем при провеждането на неинтервенционални клинични изпитвания (относителен дял от 38.5%) в сравнение с групата на анкетираните без опит в клиничните изпитвания (22.3%);
- Притеснение от потенциални странични ефекти на медикаментите (p-стойност <5%) – забелязва се значителна разлика в мнението на анкетираните с опит в клинични изпитвания, като 17.8% смятат, че това е проблем, докато 26.6% смятат, че не е проблем, в сравнение с анкетираните без опит в клиничните изпитвания, като 10.3% смятат, че този фактор не е проблем, докато 27.7% смятат, че този фактор е проблем при провеждането на неинтервенционални проучвания.

- Недостатъчна квалификация на медицинските лица за провеждане на проучванията (р-стойност <5%) – забелязва се значителна разлика в мнението на анкетираните с опит в клиничните изпитвания, като 25.4% от тях, смятат, че този фактор не е проблем, а 20.7% от тях смятат, че това е проблем, докато в групата на анкетираните без опит в клиничните изпитвания, 9.1% смятат, че това не е проблем, а 27.7% смятат, че този фактор е проблем при провеждането на неинтервенционални изпитвания.

Статистически значима разлика не се забелязва в мнението на респондентите в двете групи що се отнася до фактори свързани с нарушаване на нормалната практика на лекарите и ниски бюджети за изследователите от страна на възложителите (р-стойност > 5%), съответно, разликите в мнението на анкетираните в тези две групи не е значимо.

Факторите, възпрепятстващи провеждането на НИП, са анализирани и по отношение на относителните дялове на анкетираните във всяка една категория, представени поотделно за всяка една от групите – анкетирани с опит в клинични изпитвания срещу анкетирани без опит в клинични изпитвания (Таблица 9).

Таблица 9. Анализ на факторите, възпрепятстващи провеждането на НИП спрямо предходен опит с клинични изпитвания.

Фактор	Опит в клинични изпитвания	Общо n=411 Ликертова скала*					Липсва	p-стойност**	Подгрупи***		
		1	2	3	4	5			Не е проблем	Неутрално	Проблем
Свързани с организацията и провеждането на проучването:											
Липса на време от страна на изследователите	Не n=242	28 (11.6%)	33 (13.6%)	41 (16.9%)	20 (8.3%)	9 (3.7%)	111 (45.9%)	0.576	61 (25.2%)	41 (16.9%)	29 (12.0%)
	Да n=169	18 (10.7%)	36 (21.3%)	38 (22.5%)	25 (14.8%)	8 (4.7%)	44 (26%)		54 (32.0%)	38 (22.5%)	33 (19.5%)
Липса на ресурси от страна на здравните заведения	Не n=242	26 (10.7%)	20 (8.3%)	38 (15.7%)	35 (14.5%)	12 (5.0%)	111 (45.9%)	0.049	46 (19.0%)	38 (15.7%)	47 (19.4%)
	Да n=169	15 (8.9%)	16 (9.5%)	56 (33.1%)	23 (13.6%)	15 (8.9%)	44 (26.0%)		31 (18.3%)	56 (33.1%)	38 (22.5%)
Липса на подходящо оборудване	Не n=242	22 (9.1%)	22 (9.1%)	46 (19.0%)	29 (12.0%)	11 (4.5%)	112 (46.3%)	0.307	44 (18.2%)	46 (19.0%)	40 (16.5%)
	Да n=169	14 (8.3%)	34 (20.1%)	41 (24.3%)	27 (16.0%)	9 (5.3%)	44 (26.0%)		48 (28.4%)	41 (24.3%)	36 (21.3%)
Липса на подходящи пациенти	Не n=242	14 (5.8%)	44 (18.2%)	43 (17.8%)	23 (9.5%)	7 (2.9%)	111 (45.9%)	0.151	58 (24.0%)	43 (17.8%)	30 (12.4%)
	Да n=169	25 (14.8%)	35 (20.7%)	47 (27.8%)	14 (8.3%)	5 (3.0%)	43 (25.4%)		60 (35.5%)	47 (27.8%)	19 (11.2%)
Липса на подходящи обучени екипи за провеждане на проучванията	Не n=242	5 (2.1%)	26 (10.7%)	47 (19.4%)	42 (17.4%)	11 (4.5%)	111 (45.9%)	0.021	31 (12.8%)	47 (19.4%)	53 (21.9%)
	Да n=169	16 (9.5%)	29 (17.2%)	45 (26.6%)	23 (13.6%)	13 (7.7%)	43 (25.4%)		45 (26.6%)	45 (26.6%)	36 (21.3%)
Свързани с дизайна на неинтервенционалните проучвания:											
Липса на клинична и научна обосновка за проучванията	Не n=242	11 (4.5%)	39 (16.1%)	54 (22.3%)	23 (9.5%)	4 (1.7%)	111 (45.9%)	0.003	50 (20.7%)	54 (22.3%)	27 (11.2%)
	Да n=169	27 (16.0%)	40 (23.7%)	27 (16.0%)	24 (14.2%)	6 (3.6%)	45 (26.6%)		67 (39.6%)	27 (16%)	30 (17.8%)
Нарастваща сложност в дизайна на проучванията	Не n=242	2 (0.8%)	29 (12.0%)	49 (20.2%)	47 (19.4%)	4 (1.7%)	111 (45.9%)	0.001	31 (12.8%)	49 (20.2%)	51 (21.1%)
	Да n=169	13 (7.7%)	27 (16.0%)	58 (34.3%)	22 (13.0%)	4 (2.4%)	45 (26.6%)		40 (23.7%)	58 (34.3%)	26 (15.4%)
	Не n=242	9 (3.7%)	33 (13.6%)	57 (23.6%)	27 (11.2%)	5 (2.1%)	111 (45.9%)	0.017	42 (17.4%)	57 (23.6%)	32 (13.2%)

Фактор	Опит в клинични изпитвания	Общо n=411 Ликертова скала*						Р- стойност**	Подгрупи***		
		1	2	3	4	5	Липсва		Не е проблем	Неутрално	Проблем
Липса на полза за пациента от такъв тип проучвания	Да n=169	26 (15.4%)	29 (17.2%)	45 (26.6%)	17 (10.1%)	6 (3.6%)	46 (27.2%)		55 (32.5%)	45 (26.6%)	23 (13.6%)
Нарастваща цена на процедурите по проучванията, която не се покрива от възложителя	Не n=242	1 (0.4%)	22 (9.1%)	54 (22.3%)	42 (17.4%)	11 (4.5%)	112 (46.3%)	0.094	23 (9.5%)	54 (22.3%)	53 (21.9%)
	Да n=169	9 (5.3%)	23 (13.6%)	50 (29.6%)	32 (18.9%)	9 (5.3%)	46 (27.2%)		32 (18.9%)	50 (29.6%)	41 (24.3%)
Нарастващи изисквания относно документацията при провеждането на проучванията	Не n=242	1 (0.4%)	15 (6.2%)	53 (21.9%)	44 (18.2%)	19 (7.9%)	110 (45.5%)	0.412	16 (6.6%)	53 (21.9%)	63 (26.0%)
	Да n=169	5 (3.0%)	17 (10.1%)	50 (29.6%)	34 (20.1%)	17 (10.1%)	46 (27.2%)		22 (13.0%)	50 (29.6%)	51 (30.2%)
От страна на изследователите:											
Нарушаване на нормалната практика на лекарите	Не n=242	17 (7.0%)	42 (17.4%)	39 (16.1%)	29 (12.0%)	4 (1.7%)	111 (45.9%)	0.57	59 (24.4%)	39 (16.1%)	33 (13.6%)
	Да n=169	21 (12.4%)	41 (24.3%)	39 (23.1%)	18 (10.7%)	5 (3.0%)	45 (26.6%)		62 (36.7%)	39 (23.1%)	23 (13.6%)
Ниски бюджети за изследователите от страна на възложителите	Не n=242	3 (1.2%)	27 (11.2%)	54 (22.3%)	38 (15.7%)	8 (3.3%)	112 (46.3%)	0.213	30 (12.4%)	54 (22.3%)	46 (19.0%)
	Да n=169	7 (4.1%)	16 (9.5%)	57 (33.7%)	31 (18.3%)	12 (7.1%)	46 (27.2%)		23 (13.6%)	57 (33.7%)	43 (25.4%)
Негативен ефект върху отношенията лекар-пациент	Не n=242	14 (5.8%)	40 (16.5%)	44 (18.2%)	23 (9.5%)	9 (3.7%)	112 (46.3%)	0.003	54 (22.3%)	44 (18.2%)	32 (13.2%)
	Да n=169	38 (22.5%)	27 (16.0%)	36 (21.3%)	18 (10.7%)	5 (3.0%)	45 (26.6%)		65 (38.5%)	36 (21.3%)	23 (13.6%)
Притеснение от потенциални странични ефекти на медикаментите	Не n=242	2 (0.8%)	23 (9.5%)	39 (16.1%)	49 (20.2%)	18 (7.4%)	111 (45.9%)	<0.001	25 (10.3%)	39 (16.1%)	67 (27.7%)
	Да n=169	18 (10.7%)	27 (16%)	50 (29.6%)	25 (14.8%)	5 (3%)	44 (26%)		45 (26.6%)	50 (29.6%)	30 (17.8%)
Недостатъчна квалификация на	Не n=242	6 (2.5%)	16 (6.6%)	44 (18.2%)	48 (19.8%)	19 (7.9%)	109 (45.0%)	0.001	22 (9.1%)	44 (18.2%)	67 (27.7%)

Фактор	Опит в клинични изпитвания	Общо n=411 Ликертова скала*					Р- стойност**	Подгрупи***		
		1	2	3	4	5		Не е проблем	Неутрално	Проблем
медицинските лица за провеждане на проучванията	Да n=169	20 (11.8%)	23 (13.6%)	47 (27.8%)	23 (13.6%)	12 (7.1%)	44 (26.0%)	43 (25.4%)	47 (27.8%)	35 (20.7%)

* Отговорите на анкетираните са събрани чрез скала на Ликерт, където 1 отговаря за „Не е проблем“, а 5 отговаря за „Основен проблем“;

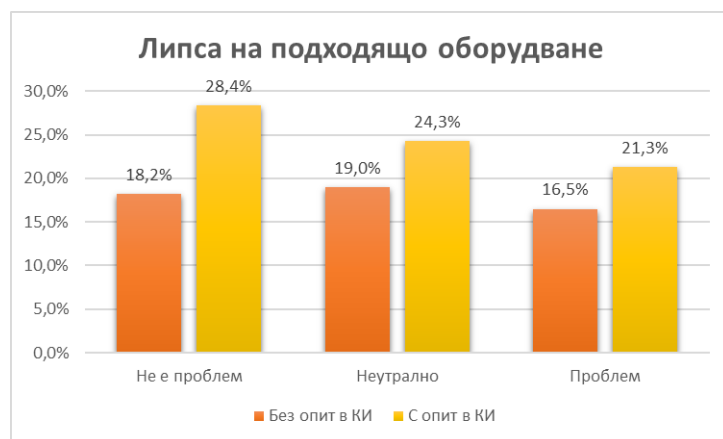
** Представената Р-стойност е от тест на Пирсън. Стойности под 0.05 показват, че разликата във групите при даден параметър е статистически значима, докато стойности над 0.05 показват, че разликата не е статистически значима;

*** Подгрупите са дефинирани както следва – (1) Индекс 1 и индекс 2 от скалата на Ликерт отговарят на „Не е проблем“; (2) Индекс 3 от скалата на Ликерт отговаря на „Неутрално“; (3) Индекс 4 и индекс 5 от скалата на Ликерт отговарят на „Проблем“;

Забележка: Процентите са изчислени на база респонденти с/без опит в клинични изпитвания

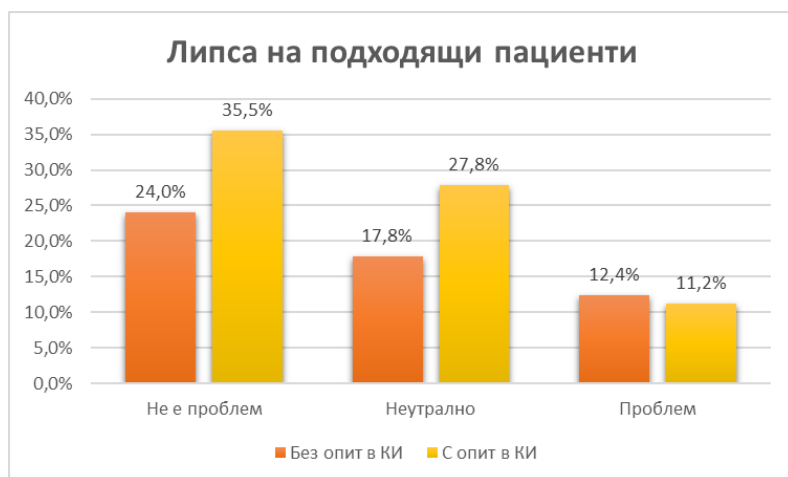
Резултатите от анализа показват, че изследователите с опит в клинични изпитвания отдават по-голямо значение на фактора време, спрямо тези без опит, което може да се дължи на подвеждане от по-високите изисквания и по-трудната логистика в клиничните изпитвания, спрямо неинтервенционалните такива. От Таблица 9 е видно, че респондентите с опит в клинични изпитвания дават сходни отговори с тези без такъв, като относителния дял на тези, дали отговор „Не мога да преценя“ е почти двойно по-висок в първата група респонденти.

Относно факторът „Липса на подходящо оборудване“ (Фигура 10) – респондентите от групата с опит в клинични изпитвания го отчитат като „По-скоро не е проблем“ спрямо тези без. От една страна това говори за познаването на теорията на НИП и придържането им към стандартната практика, от друга – анкетираните, участвали в НИП споделят за срещнати трудности, което говори за пропуски при цялостното оборудване и поддръжката му в здравната система.



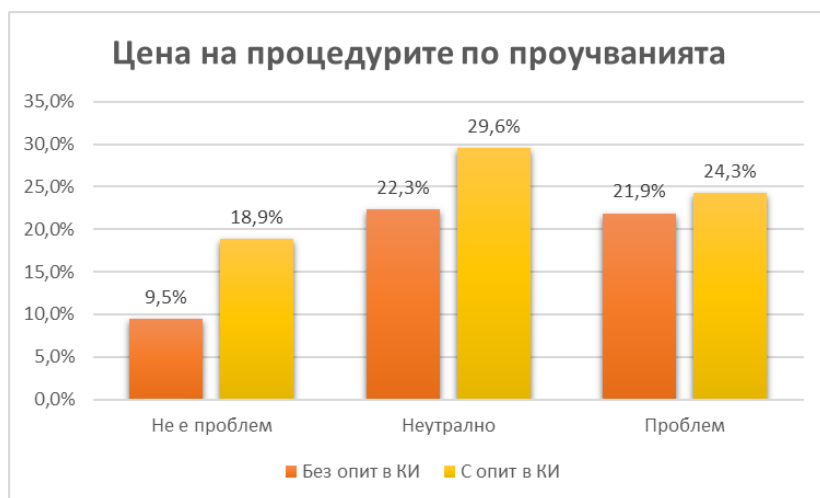
Фигура 10. Обобщение на фактор липса на подходящо оборудване спрямо опит в клинични изпитвания.

От Фигура 11 можем да отчетем сходни отговори на двете групи респонденти спрямо липсата на подходящи пациенти, като изследователите, участвали в клинични изпитвания подхождат към този фактор отчитайки усилията им за включване на пациенти в клинични изпитвания, както и възможностите им в тях.



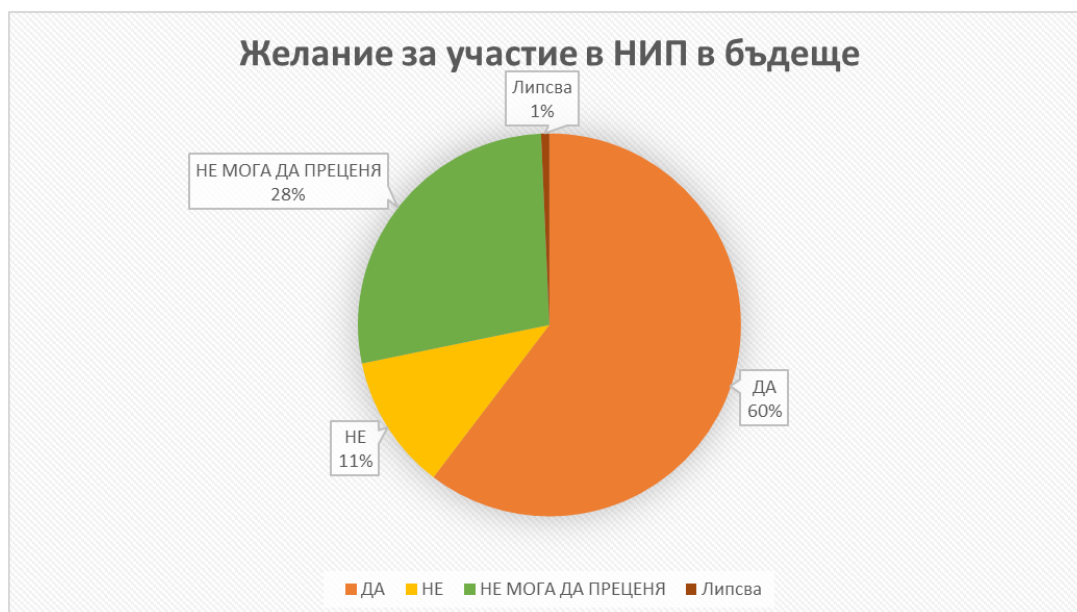
Фигура 11. Обобщение на фактор липса на подходящи пациенти спрямо опит в клинични изпитвания.

Цената на процедурите не се отчита като проблем от респондентите, които имат опит в провеждането на клинични изпитвания, спрямо тези без такъв опит (Фигура 12). Отново голяма част от анкетираните нямат формирано мнение, както в множеството въпроси относно факторите, ограничаващи провеждането на НИП в тази група, което доказва незапознатостта на респондентите, участвали в клинични изпитвания, с особеностите на НИП (Таблица 9).



Фигура 12. Обобщение на фактор нарастваща цена на процедурите по проучванията, която не се покрива от възложителя спрямо опит в клинични изпитвания.

248 (относителен дял от 60.3%) от всички анкетирани имат намерение да работят по неинтервенционални проучвания в бъдеще. 47 от респондентите (относителен дял от 11.4%), нямат намерение да участват в този тип изследвания, докато 113 респонденти (относителен дял от 27.5%) не могат да преценят (Фигура 13).



Фигура 13. Желание за участие в НИП в бъдеще.

Разглеждайки отговорите на респондентите и при отчитане на техния опит с клинични изпитвания, се наблюдават някои съществени разлики в тяхното мнение. При анкетираните с опит в клинични изпитвания, 79.9% процента, имат желание да работят по неинтервенционални проучвания в бъдеще, докато едва 4.7% от тях, нямат желание да работят по този тип проучвания в бъдеще. При анкетираните без опит в клинични изпитвания, едва 46.7% заявяват желание да работят по неинтервенционални проучвания в бъдеще, докато 16.1% заявяват, че нямат желание да работят по този тип проучвания в бъдеще, а 36.8% не могат да преценят (

Таблица 10).

Подобна тенденция се наблюдава и ако разгледаме отговорите на анкетираните спрямо техният опит с неинтервенционални проучвания. Относителният дял на респондентите с опит с неинтервенционални проучвания, които заявяват, че биха работили отново по този тип проучвания е по-висок (относителен дял от 87.7%) спрямо относителния дял на респондентите без опит с неинтервенционални проучвания (относителен дял от 73.8%).

Желанието за участие на медицински специалисти в НИП е представено на Таблица 19. И двете групи респонденти заявяват желание за участие, като по-голямо е то в групата респонденти с опит в НИП. Прави впечатление значимата разлика в нагласите на респондентите и от двете групи – спрямо опита в КИ и спрямо опита в НИП относно желанието за участие, като групите на респондентите без опит дават значително по-нисък процент положителен отговор, като обосновават нежеланието си с различни фактори – край на кариерата, липса на мотивация и др. От таблицата можем да заключим, че включването на по-голям брой изследователи в

провеждането на КИ и НИП води до увеличение на желанието им за по-нататъшно участие в тези проекти и създава допълнителни предпоставки за развитието на сектора у нас.

Таблица 10. Обобщение на въпроси 10 и 11 свързани с намерение за работа по неинтервенционални проучвания в бъдеще

Отговор	Общо Брой=411	Опит в Клинични Изпитвания		Опит с неинтервенционални изследвания	
		Да Брой=169	Не Брой=242	Да Брой=81	Не Брой=147
Бихте ли работили по неинтервенционални проучвания за в бъдеще?					
Да	248 (60.3%)	135 (79.9%)	113 (46.7%)	71 (87.7%)	135 (73.8%)
Не	47 (11.4%)	8 (4.7%)	39 (16.1%)	2 (2.5%)	13 (7.1%)
Не мога да преценя	113 (27.5%)	24 (14.2%)	89 (36.8%)	6 (7.4%)	34 (18.6%)
Липсва	3 (0.7%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (2.5%)	1 (0.5%)
Моля посочете защо?					
Липсва	354 (86.1%)	144 (85.2%)	210 (86.8%)	72 (88.9%)	156 (85.2%)
Липса на достатъчно информация	13 (3.2%)	4 (2.4%)	9 (3.7%)	0 (0%)	4 (2.2%)
Допълнителен опит	9 (2.2%)	4 (2.4%)	5 (2.1%)	2 (2.5%)	5 (2.7%)
Полза за пациента и принос към развитието на медицината	7 (1.7%)	6 (3.6%)	1 (0.4%)	3 (3.7%)	3 (1.6%)
Представлява интерес	6 (1.5%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	0 (0%)	2 (1.1%)
Допълнителни доходи	4 (1%)	4 (2.4%)	0 (0%)	2 (2.5%)	2 (1.1%)
Липса на време	4 (1%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	0 (0%)	3 (1.6%)
Допълнителен опит и знания	2 (0.5%)	0 (0%)	2 (0.8%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Зависи от проучването	2 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (1.2%)	1 (0.5%)
Задълбочаване на познанията	2 (0.5%)	0 (0%)	2 (0.8%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Липса на интерес	2 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (1.2%)	0 (0%)
Допълнителен опит, Допълнителни доходи	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Задълбочаване на познанията, Допълнителен опит и знания	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)
Край на кариерата	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Липса на мотивация	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Липса на опит	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Полза за пациента и принос към развитието на медицината, Допълнителен опит	1 (0.2%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.5%)

В резултат на данните от анализа на проведеното анкетно проучване може да се обобщи, че медицинските специалисти в България демонстрират голям интерес на фона на малък опит и незапознатост със спецификите на НИП и нормативните изисквания за тяхното провеждане. Лекарите в България имат повече опит с клиничните изпитвания в сравнение с неинтервенционалните проучвания. Делът на онези от тях, участвали в НИП е два пъти по-малък от този на участвалите в КИ. Въпреки това, повечето от тях имат желание да участват в НИП в бъдеще. Резултатите от проучването доказват, че големият потенциал за провеждането на научно-изследователска дейност в страната не се реализира поради регулаторни ограничения и липсва на осведоменост. Основните бариери пред сектора на НИП в България са

свързани с липсата на обучени специалисти (изследователи), липсата на ресурси и притеснения относно безопасността на пациентите – участници в проучванията и възможният негативен ефект върху отношенията лекар – пациент.

2.5 ОБОЩАВАЩА ДИСКУСИЯ

Неинтервенционалните проучвания се явяват изключително важен тип проучвания, тъй като чрез тях се генерират ценни данни за ефективността и безопасността на лекарствените продукти след издаване на разрешението им за употреба и по време на употребата им сред голям брой пациенти. НИП са надежден източник на голям обем информация, която може да се използва в епидемиологичните анализи и в процеса на оценка на здравните технологии за оценяване на стойностната ефективност на терапиите.⁽¹⁵⁴⁾ Провеждането на НИП изисква значително по-малък ресурс в сравнение с провеждането на клинични изпитвания както от страна на възложителите, така и от страна на изследователските центрове. Полагането на усилия за увеличаване на броя на НИП в страната е много важно от съображения, свързани с общественото здраве, събиране на данни за терапевтични ръководства, профили на безопасност и ефективност, генерирането на данни, използвани за последваща оценка на лекарствения продукт дори в обсега на реимбурсен статус, какъвто се изисква у нас. ⁽¹⁵⁵⁾

Резултатите от проведените собствени проучвания за разгледания 8-годишен период показват, че НИП съставляват средно 4% от всички научно-изследователски проекти провеждани в България – ниво 6 пъти по-ниско от средното за света. Възложителите не са мотивирани да провеждат подобни проучвания в България поради наличието основно на 2 групи фактори – от страна на законовата регулация и от страна на изследователските центрове. Регулаторните фактори могат да се обобщят в строгата административна рамка, неяснотите в българското законодателство и прекалените изисквания и документи, водещи до свръх регулация. Административната тежест се базира на разрешителният режим на тези проучвания и дългите срокове за първоначално одобрение в рамките на 60 дни. Друга слабост е, че Европейското законодателство за НИП не е синхронизирано, липсва всеобхватна ЕС стандартизация за НИП, като дори и Регламент 536/2014 оставя този тип проучвания извън обхвата си. Изискванията за провеждане на НИП се основават единствено на националното законодателство, но при бъдеща хармонизация в ЕС, в Регламент (ЕС) 536/2004 следва да бъдат предвидени за по-добра организация и синхронизиране на изискванията за тези проучвания в рамките на държавите-членки. Ниският брой и липсата на динамика в нарастването на НИП в България доказват, че

трябва да се вземат подходящи мерки, с цел да се подобри регулаторната среда на НИП. От друга страна, тези мерки трябва да бъдат добре обмислени и съгласувани с всички засегнати страни, тъй като честите промени в законодателството допълнително се явяват възпиращ фактор за развитието на тези нишови проучвания у нас.

От страна на изследователските центрове можем да отличим слабата осведоменост на медицинските лица, непряко замесени в провеждането на клинични изпитвания, относно НИП, и се обуславя нужда от провеждане на допълнителни информационни кампании сред тях. В допълнение се установяват и статистически значими разлики в мнението на анкетираните, които вече имат опит в провеждането на НИП спрямо останалите анкетирани, като доказва, че с придобиването на опит в материята, лекарите значително променят своите нагласи и мнение относно провеждането на НИП. Изследователите потвърждават ползите за практиката и за пациентите от провеждането на този тип проучвания, но установените лимитиращи фактори се различават от тези, изтъкнати в „Стратегия за развитие на НИП“, публикувана от МЗ, както и от регулаторните ограничения. Основните проблеми според тях са фактори, свързани с усложняването на дизайна на НИП, както и фактори, свързани с изследователските центрове. Друг идентифициран проблем от страна на изследователските центрове е свързан с по-ниското възнаграждение на изследователите в сравнение с клиничните изпитвания, но трябва да се вземе предвид, че дизайнът на НИП е опростен, в сравнение с КИ, което се отчита от анкетираните респонденти, но сериозните административни бариери създават трудности на потенциалните изследователи. Факторите, свързани с организацията и провеждането на самите проучвания не се отчитат като проблем от всички групи анкетирани. Въпреки това, заявеното желание за участие в НИП на всичките от различните групи респонденти показва добър потенциал за развитието им в държавата при преодоляване на споменатите бариери. Увеличаването на броя им може да бъде стимулирано чрез спешни мерки за по-широка информираност на изследователските центрове, както и чрез корекции в Европейската и българската регулаторна среда, водещи до намаляване на изискваната административна информация, намаляване на сроковете и документацията за одобрение или дори въвеждането само на уведомителен режим. Увеличаването на броя им е важно с оглед подобряване на общественото здраве и осигуряването на по-добър достъп до нови лекарства .

3. ИЗВОДИ, ПРИНОСИ И ПРЕПОРЪКИ

3.1. ИЗВОДИ

1. Европейските нормативни документи в областта на клиничните изпитвания (Директива 2001/20/EU и Регламент (ЕС) 536/2014) не са приложими при неинтервенционалните проучвания, поради по-ниския риск при тяхното провеждане. Предвижда се индивидуално регулиране според съответното национално законодателство в държавата, в която се провежда проучването.
2. Националната правна уредба, регулираща обществените отношения, свързани с клиничните изпитвания и неинтервенционални проучвания, включва голям брой нормативни актове от различен ранг – закони, наредби и др., което създава условия за непоследователност в прилагането ѝ. Административната система за неинтервенционални проучвания е изградена непоследователно и централизирано, като липсва баланс в разпределението на правомощията между отговорните органи. Честите законодателни промени в нормативните актове, регулиращи клиничните изпитвания и неинтервенционалните проучвания са пречка за създаване на устойчива стратегия в тази област.
3. Тенденциите, отчетени в България по отношение на клиничните изпитвания като брой и темп на нарастване са сходни с тези, наблюдавани в световен мащаб. В същото време броят на неинтервенционални проучвания в нашата страна е изключително нисък - НИП към общ брой в световен мащаб е средно $\frac{1}{4}$ или 25%, докато в България съотношението в началото на периода е $\frac{1}{33}$, а в края му – $\frac{1}{25}$ или 4%. Отчетеният сходен темп на растеж спрямо световния не е достоверен и показва значителни флуктуации.
4. Лекарите в България имат повече опит с клинични изпитвания в сравнение с неинтервенционалните проучвания. Те демонстрират голям интерес на фона на малък опит и ниска осведоменост със спецификите на НИП и нормативните изисквания за тяхното провеждане. Според лекарите, основните бариери пред сектора на НИП в България са свързани с липсата на обучени специалисти (изследователи), липсата на ресурси и притеснения относно безопасността на пациентите – участници в проучванията и възможният негативен ефект върху отношенията лекар – пациент. Водещо значение имат и факторите, свързани с изследователските центрове, както и нивото на заплащане.

5. Резултатите от собствените проучвания потвърдиха две от дефинираните научни хипотези - че нашата страна изостава от европейските тенденции в неинтервенционалните изпитвания както и ниският брой НИП се дължи на високи законодателни бариери и частично потвърдиха третата хипотеза - незапознатостта и на лекарите/изследователите с този специфичен тип постмаркетингови проучвания води до изоставане на нашата страна от европейските тенденции в сектора, въпреки големия интерес демонстриран от изследователите.

3.2. ПРИНОСИ

НАУЧНО – ТЕОРЕТИЧНИ

- ❖ Систематизирани са основните концептуални аспекти на провеждането на неинтервенционални проучвания като е поставен акцент върху организацията и участниците в процеса
- ❖ Детайлно проучено и анализирана е регулаторната рамка в областта на неинтервенционалните проучвания в България от присъединяването към Европейския съюз до настоящия момент
- ❖ Идентифицирани са основните законодателни бариери, които оказват влияние върху броя на проведените на неинтервенционални проучвания в България
- ❖ С ретроспективен анализ е оценен броя на проведените неинтервенционални проучвания в България като са проследени тенденциите в развитието на сектора в сравнение с тези в световен мащаб
- ❖ Дефинирани са основните бариери (законодателни, административни и стратегически) пред провеждането на неинтервенционални проучвания в България.
- ❖ Изведени са основните фактори, които оказват влияние върху запознатостта и желанието за участие в неинтервенционални проучвания от страна на лекарите в България

НАУЧНО – ПРИЛОЖНИ

1. Формулирани са препоръки за промени в българското законодателство, които да доведат до развитие на сектора на НИП

3.3. ПРЕПОРЪКИ

Следните препоръки могат да бъдат взети под внимание:

Препоръки към Министерски съвет и народните представители

Като основните правоимащи на законодателна инициатива следва да се вземат в предвид следните препоръки:

1. Своевременна актуализация на действащото законодателство по отношение на НИП, насочена към имплементиране на всички нови регулаторни аспекти, приети на ниво ЕС;
2. Включване в Националната здравна стратегия като приоритет, стимулирането на активно пациентско участие в НИП и отбелязване на тяхното значение;
3. Промяна в законодателството, насочена към стимулиране вземането в предвид гледната точка на пациента при неговото лечение;
4. Промени в здравната политика на лечебните заведения и здравните институции в насока активно включване на пациенти в постмаркетинговия лекарствен контрол, избор на терапия, лекуващи специалисти, процедури и манипулации.

Препоръки към Министерство на здравеопазването

Министерство на здравеопазването поема основната организация на процесите по регулиране и етична оценка на НИП на управленско равнище, което очертава следните препоръки:

1. Приоритизиране на необходимостта от изготвянето на регистри на пациентите и техните заболявания. Сред многото ползи от регистрите биха били и достъпна информация при изготвяне на ОЗТ, както и възможност за таргетиране на пациенти с цел включване в НИП;
2. Отделяне на необходимите финансови и материални ресурси за обезпечаване включването на пациентите с ниски доходи и пациентски организации, като наблюдатели при провеждането на НИП.
3. Препоръчва се на Министерството на здравеопазването да инициира съвместно с Българската асоциация по клинични проучвания прецизиране на законодателството относно НИП, както и да стартира кампания за тяхното популяризиране.

Препоръки към Изпълнителната агенция по лекарствата

1. Осигуряване на по-голям достъп на пациенти и пациентски организации на различните етапи на провеждане на клинични изпитвания и НИП;
2. Въвеждане на облекчени административни процедури;
3. Дигитализация на процесите свързани с продаване на заявления и документи;
4. Информирание на пациентите и техните представители за напредъка на науката, с цел стимулиране на пациентското участие в НИП;

Препоръки към НЗОК

1. Препоръчва се на НЗОК да започне да използва данните от реалната клинична практика, събрани посредством НИП за взимане на информирани решения за реимбурсиране на лекарствените продукти заплащани от фонда.

Препоръки към Медицинските университети

1. Препоръчва се на всички МУ включване и разширяване на хорариума часове в учебните планове на студентите по медицина дисциплини, разглеждащи нормативните и практически изисквания при провеждането на клинични изпитвания и НИП, включително Добра клинична практика, Епидемиология, Фармакоепидемиология.

Препоръки към медиите

1. Препоръчва се на медиите да постъпят обществено отговорно. Когато коментират или отразяват случаи на нежелани лекарствени реакции – да търсят мнението на изявени професионалисти в тази област и да дават думата на всички заинтересовани страни.

4 ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научни публикации

1. **Kostov, E.**, Grigorov, E., Belcheva, V., & Hristova, P. (2013). Review of the historical aspects in the development of clinical trials. *Asklepios*, 8(2), 39-46.
2. Гетов, И., **Костов, Е.**, Лебанова, Х., Григоров, Е. (2013) Клинична фармация – същност, развитие и предизвикателства за практиката. *Медицински преглед*, 49(3):30-36
3. Атанасов, В., Лебанова, Х., **Костов, Е.**, Гетова, В., Попова, М., Гетов И. Същност и особености на неинтервенционалните проучвания на лекарствени продукти (2016), *Наука Фармакология*, 7(1), pp. 19-24
4. **Костов, Е.**, Лебанова, Х., Григоров, Е. Мнение на изследователите относно ограниченията за провеждането на неинтервенционални проучвания в България. Доклади от Юбилейна научна конференция с международно участие – нови подходи в общественото здраве и здравната политика. 26 -28 ноември 2020г., Плевен, България, ISBN 978-954-756-254-7
5. **Kostov, E.**, Grigorov, E., Lebanova, H. Physicians' experience and willingness to participate in non-interventional trials in Bulgaria. (2021), *Journal of Biomedical and Clinical Research* , 14(1):@-@ (под печат)

Научни съобщения

1. **Kostov E.**, Lebanova H., Grigorov E. Non-interventional studies – legal frame and regulatory limitations in Bulgaria. XV IMSC, 9-14 October 2017, Pleven, Bulgaria (5 к)
2. Getov V., **Kostov E.**, Georgiev S., Stoimenova A. Pharmacists' role in pharmacovigilance. XV IMSC, 9-14 October 2017, Pleven, Bulgaria
3. **Kostov E.**, Lebanova H., Grigorov E. Legal frame and regulatory limitations of non-interventional studies in Bulgaria. III Scientific Symposium Health outcomes and Social Pharmacy, 23-24 March 2018, Belgrade, Serbia - доклад
4. **Костов Е.**, Лебанова Х., Григоров Е. Мнение на изследователите относно ограниченията за провеждането на неинтервенционални проучвания в България. Юбилейна научна конференция с международно участие – нови подходи в общественото здраве и здравната политика. 26 -28 ноември 2020г., Плевен, България

ABSTRACT

INTRODUCTION

Non-interventional studies (NIS) are defined in Article 45 of the Law on Medicinal Products in Human Medicine as studies “to obtain additional information about the product prescribed in the usual manner in compliance with the conditions determined in the marketing authorization.”. The study is defined as non-interventional when it meets the following conditions:

- the medicinal product is prescribed in the usual way, under the conditions of the marketing authorization;
- the application of a particular therapeutic strategy falls within current practice, and the decision to prescribe the drug is clearly distinguished from the decision to include the patient in the trial and is not pre-determined by a trial protocol;
- epidemiological methods are used to analyze the collected data, and no additional procedures are applied to diagnose or monitor patients.

Nowadays, the number of NIS worldwide is exceptionally high and accounts for about ¼ of all projects conducted. Still, nevertheless, in Bulgaria, the non-interventional studies sector lags far behind the pace of development worldwide. The reasons for this can be found both in the specifics of our legislation, in relation to European practices, and in researchers' familiarity and interest in conducting this type of research.

The specificity of NIS, namely the lower risk of conducting them, compared to interventional clinical trials, is the reason they are not under the scope of Directive 2001/20 / EC. According to section 1 of chapter 1.7. of Eudralex, edition 9 A, the recommendations of Good clinical practice do not apply to post-marketing non-interventional studies.

The low number of NIS in Bulgaria is due to high legal barriers, the unfamiliarity, and lack of interest of investigators with this specific type of post-marketing research, which leads to our country lagging behind European trends in the sector.

This study aims to identify and analyze data on past and ongoing non-interventional clinical trials in Bulgaria and the familiarity of medical professionals, to identify the primary factors and prerequisites hindering the NIS at a national level, and to suggest strategies to deal with the problem.

AIM, TASKS AND METHODS

Bulgaria is behind the European trends in the field of NIP. The low number of NIS in Bulgaria is due to high legal barriers, the unfamiliarity, and lack of interest of investigators with this specific type of post-marketing research, which leads to our country lagging behind European trends in the sector.

This study aims to identify and analyze data on past and ongoing non-interventional clinical trials in Bulgaria and the familiarity of medical professionals, to identify the primary factors and prerequisites hindering the NIS at a national level, and to suggest strategies to deal with the problem.

Documentary and legislative analysis were performed. Physicians independent of their previous experience with NIS were surveyed with a direct individual anonymous questionnaire. The questionnaire is structured on a funnel principle, starting with general questions and moving on to inquiries related to the specific study's aim.

RESULTS AND DISCUSSION

Following the analysis of the European it was noted that there is a lack of synchronization as such is not required by the respective EU regulatory frame. In addition, extensive analysis of the Bulgarian legislation was performed as the main hurdles for conduct of NIS were identified – huge number of legislative acts are regulating the sector, slow approval timelines for the regulatory authorities, inconsistent and centralized administrative system, frequent amendments of the regulations.

The number of the NIP in Bulgaria and the tendency worldwide was monitored in clinicaltrials.gov for the period Jul2015-Dec 2020. Based on the data collected for the period we can conclude that the ratio of NIP to total studies conducted worldwide is on average $\frac{1}{4}$ or 25%, while in Bulgaria the ratio at the beginning of the period is $\frac{1}{33}$, and at the end - $\frac{1}{25}$ or 4%. These data confirm the trend that in our country the number of started and starting NIS is much lower and lags behind the world and in particular - the trends in Europe and the EEA around 6 times.

Physicians independent of their previous experience with NIS were surveyed with a direct individual anonymous questionnaire. The questionnaire is structured on a funnel principle, starting with general questions and moving on to inquiries related to the specific study's aim. A total of 411 respondents completed the questionnaire. Out of these, 156 (38%) are men, while 254 (61.8%) are women. 169 (41.1%) respondents have previous experience with clinical trials, while 242 (58.9%) have no experience with clinical trials. Based on this parameter, the

population is divided into two groups, and the data is presented by subgroups. Of all respondents, 137 (33.3%) stated that they were familiar with non-interventional clinical trials, while 147 (35.8%) indicated that they were not familiar with this type of trials. From the analysis of the results, we can conclude that 230 (56.0%) of the respondents stated that there are benefits from non-interventional studies, while 151 (36.7%) stated that there were no benefits from this type of research. there are some significant differences in their opinions. Among respondents with experience in clinical trials, 79.9% are willing to work on non-interventional studies in the future. In comparison, only 4.7% of them are unwilling to work on this research type in the future. Among respondents without experience in clinical trials, only 46.7% expressed a desire to work on non-interventional studies in the future. In comparison, 16.1% stated that they were unwilling to work on this type of study in the future, and 36.8% could not judge.

A similar trend is observed if we consider the respondents' answers according to their experience with non-interventional studies. The relative share of respondents with experience with non-interventional studies, which stated that they would work again on this type of research, is higher (relative share of 87.7%) than the relative share of respondents without experience with non-interventional studies (relative share of 73.8%).

The results prove that the lack of interest on the part of doctors and willingness to participate of the part of researchers is not a limiting factor for conducting NIS in Bulgaria. The factors should be examined in the three groups of limiting factors, derived from the respondents, as well as from the specifics of the regulation in the country for their implementation. The low awareness of medical professionals indirectly involved in conducting clinical trials about NIS and discussing the need for additional information campaigns among them. In addition, there are statistically significant differences in the opinions of respondents who already have experience in conducting NIS compared to other respondents, which proves that with the acquisition of experience in the field, doctors significantly change their attitude and opinions about NIS. The established limiting factors differ from those highlighted in the "NIS Development Strategy" published by the Ministry of Health and the regulatory restrictions.

CONCLUSION

Medical specialists in Bulgaria demonstrate great interest despite the low awareness of the NIS's specifics and the regulatory requirements for their implementation. The survey results prove that the excellent potential for researching the country is not realized due to regulatory constraints and lack of awareness.