

ЕТИЧНА КОМИСИЯ ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ
Стандартна оперативна процедура № 07
Оценка на документация за клинично изпитване с лекарствени продукти

Утвърдил:

Д-р Стефан Димитров
Председател на ЕККИ



В сила от: **28-01-** 2020 год.

ОЦЕНКА НА ДОКУМЕНТАЦИЯ ЗА КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

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

4. Документи, необходими за изпълнението на тази СОП

СОП_07_формуляр_02_Оценка
СОП_07_формуляр_01_Check_list_

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

- 5.1. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) (обн. обн., ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., в сила от 13.04.2007 г.)
- 5.2. Наредба № 31 за определяне на правилата за Добра клинична практика (обн., ДВ, бр. 67 от 2007 г.);
- 5.3. Приложение № 1 - принципите на Добрата Клинична Практика (ДКП)

6. Процедура

- 6.1. Етичната комисия за клинични изпитвания (ЕККИ) следи за наличие и съответствие на представената документация с изискванията на Наредба № 31 и останалите нормативни актове, регламентиращи реда и условията за извършване на клинични изпитвания в Р. България като извършва оценка на пълнотата и съответствието на заявленията и представената документация, на научните, медицинските и етичните аспекти на изпитването.
- 6.2. След постъпване на заявлението:
 - 6.2.1. Технически сътрудник или секретарят на Комисията извършва обща оценка на пълнотата на документацията, като отразява установените факти в (СОП_07_формуляр_01_Check_list) в срок, който не може да бъде по-дълъг от 3 дни.
 - 6.2.2. Председателят или заместник председателят определя рецензент от състава на Комисията или външен рецензент, който да изготви становище по образец относно научната, медицинската и етична оценка на изпитването в определен от Комисията срок, който не може да бъде по-дълъг от 25 дни.

Лицата по т.т. 6.2.1. и 6.2.2. информират секретаря на комисията след приключване на работата си и предствят становищата си . В случай, че след извършената оценка на пълнотата на документацията има установени пропуски с административен характер, то Комисията информира заявителя с писмо. Срокът спира да тече до предствяне на необходимата документация.

6.3. Становище на рецензента

6.3.1. Становището на рецензента е писмено и се представя в стандартен формуляр на Комисията (СОП_07_формуляр_02_Оценка), съдържащ основните елементи за оценка на клинично изпитване. Същото се изпраща от рецензента, по имейл или се предава на ръка на секретаря на Комисията, за да бъде изпратено на всички членове на комисията, не по - късно от три дни преди датата на заседанието в чийто дневен ред е включено разглеждането на заявлението относимо към становището.

6.3.2. В деня на заседанието рецензентът следва да го представи в писмен вид и на електронен носител, подписано и датирано, за да бъде приложено към документацията на клиничното изпитване.

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

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

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

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

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

ЕТИЧНА КОМИСИЯ ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Стандартна оперативна процедура № 07

Оценка на документация за клинично изпитване с лекарствени продукти

- Оценка на обема, вида и реда компенсиране на участниците;
- Оценка на предвиденото обезщетение или възстановяване в случаи на вреди или на смърт, настъпили при или по повод участието в клиничното изпитване;
- Оценка на главния изследовател, изследователския екип и изискваните по протокол условия и оборудване;
- Оценка на застраховката, покриваща отговорността на главния изследовател и възложителя

6.3.7. Оценката на протокола включва:

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

6.3.8. Оценката на брошурата на изследователя включва:

ЕТИЧНА КОМИСИЯ ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Стандартна оперативна процедура № 07

Оценка на документация за клинично изпитване с лекарствени продукти

- оценка за актуалност на информацията (последната версия трябва да е издадена преди не повече от 1 година от подаването на документацията или да се съпътства от документ, удостоверяващ, че няма нови данни за последния едногодишен период, които да налагат актуализация);
- оценка на наличните неклинични и клинични данни – наличие на подробно описание на химичните и фармацевтични характеристики; фармакологията, токсикологията (проведени ли са фармакологично-токсикологични проучвания в съответствие с изискванията на Добрата лабораторна практика), фармакокинетиката и клиничния профил на изпитвания продукт;
- описаните данни аргументират ли предложения в изпитването дозов режим, път на въвеждане на изследвания продукт, честота и характер на проследяване за нежелани реакции и др.

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

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

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

6.3.11. Оценка на процедурите за набиране на пациенти и участие на

уязвими групи

- Комисията оценява аргументирано ли е провеждането на клиничното изпитване сред лица неспособни да дадат информирано съгласие – недееспособни, непълнолетни / малолетни; лица, временно неспособни да дадат съгласие, с оглед условията в чл. 96 и следващите от ЗЛПХМ.
- Когато за провеждането на не-терапевтично изпитване е необходимо съгласието на законен представител на участника или протоколът на клинично изпитване позволява включване на пациент, без да е възможно неговото непосредствено писмено съгласие или съгласието на неговия законен представител, Комисията се произнася по въпроса, дали предложеният протокол и/или други документи съвпадат с етичните норми, според правилата за Добра клинична практика и Декларацията от Хелзинки, и дали отговарят на приложимите нормативни изисквания за такъв тип изпитвания (ЗЛПХМ и Закон за здравето, Конвенция за защита правата на човека и човешкото достоинство във връзка с прилагането на постиженията на биологията и медицината).

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

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

6.3.13. Оценката на главния изследовател и изследователския екип включва:

- Спазване на изискването на чл.86, ал.2 от ЗЛПХМ – клинична специалност в съответната област;
- спазването на изискването на чл.86, ал.1 от ЗЛПХМ
 - възможност на екипа да извършва специфични диагностични / лечебни процедури, свързани с изпитването,

ЕТИЧНА КОМИСИЯ ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Стандартна оперативна процедура № 07

Оценка на документация за клинично изпитване с лекарствени продукти

- опит в провеждането на клинични изпитвания (установен с документите по чл.6, ал.1 т.3 от Наредба № 31);
- получено ли е съгласието на ръководителя на лечебното заведение, в което ще се провежда клиничното изпитване, съгласно чл.87, ал.4 от ЗЛПХМ;
- наличие на специалисти с други профилни специалности (извън основното заболяване, за което се изпитва продукта) при известни специфични нежелани реакции, налагащи проследяване в хода на проучването.

6.3.14. ЕККИ дава оценка на необходимите условия и оборудване за изпълнение на протокола:

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

6.3.15. Оценката на застраховката включва

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

6.3.16. Оценката на условията и реда за възнаграждение или обезщетение

на изследователите в клиничното изпитване

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

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

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