

Клинични изпитвания

1. Общи положения

1.1. Изисквания

а) изискване за *целенасоченост*:

Клинично изпитване на лекарствени продукти върху хора може да се извършва, за да се:

- открие или потвърди ефект на изпитвания лекарствен продукт;
- определят нежеланите реакции към изпитвания лекарствен продукт;
- изследва усвояването на лекарствения продукт (абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията);
- установи безопасност и/или ефикасността на лекарствения продукт.

б) изискване за *обоснованост*:

- *експериментална обоснованост*:

Наличните предклинични и/или клинични данни за изпитвания лекарствен продукт трябва да бъдат достатъчни за обосноваване провеждането на клинично изпитване (чл. 83, ал. 1 ЗЛПХМ);

- *научна обоснованост*:

Клиничното изпитване трябва да бъде научно обосновано и ясно и подробно описано в протокола на изпитването. Възложителят и изследователят вземат предвид всички налични ръководства, публикувани от Европейската комисия и Европейската агенция по лекарствата и научните комитети към нея (чл. 84 ЗЛПХМ).

Цялата информация от клинично изпитване се записва, обработва и съхранява по начин, който осигурява точното ѝ докладване, интерпретиране и потвърждаване, при защита на личните данни на участниците.

- положително съотношение „възможна полза-риск“:

Клиничното изпитване може да започне и се провежда, когато очакваните терапевтични ползи за участниците в изпитването, за настоящите и бъдещите пациенти и ползите за здравеопазването оправдават предвидимите рискове (чл. 90, т. 1 ЗЛПХМ);

в) защита на *правата на човека* и човешкото достойнство:

- *общо правило*:

Клиничното изпитване може да започне и се провежда, когато са гарантирани физическата и психическата неприкосновеност на участника в изпитването, правото на неприкосновеност на личния му живот и правото на защита на личните му данни съгласно Закона за защита на личните данни (чл. 90, т. 2 ЗЛПХМ);

- принцип на *приоритет*:

правата, безопасността и здравето на участниците в клиничното изпитване се поставят

над интересите на науката и обществото (чл. 83, ал. 1 ЗЛПХМ);

- изискване за *информирано съгласие*;

- отчитане на *етичните съображения*:

Клинично изпитване може да се провежда само в лечебно заведение, в което има създадена и вписана в регистъра на ИАЛ комисия по етика (чл. 87, ал. 2 ЗЛПХМ);

- *допълнителни изисквания при уязвими групи пациенти*:

малолетни и непълнолетни лица (чл. 100 ЗЛПХМ)

(например: изпитваният лекарствен продукт е предназначен за диагностициране, лечение или профилактика на болести, специфични за малолетните и непълнолетните лица);

недееспособни пълнолетни лица (чл. 101 ЗЛПХМ);

лица със съдебно установена психическа неспособност (чл. 101 ЗЛПХМ)

(изпитването е пряко свързано с животозастрашаващо или водещо до инвалидизация заболяване, в каквото се намира съответното пълнолетно лице, което не е в състояние да даде информирано съгласие);

бременни жени и майки-кърмачки (чл. 102 ЗЛПХМ)

(лекарственият продукт е необходим за лечението им или не може да бъде изпитван върху друга група пациенти);

- изискване за *застраховане*:

Клиничното изпитване може да започне и се провежда, когато са предвидени застраховка или обезщетение за покриване на отговорността на изследователя или на възложителя (чл. 90, т. 3 ЗЛПХМ). Възложителят и главният изследовател сключват застраховка, покриваща отговорността им за причинените при или по повод провеждането на клиничното изпитване неимуществени и имуществени вреди на участниците (чл. 91 ЗЛПХМ).

г) изискване за *качество*:

- *общо правило*:

Клинично изпитване на лекарствени продукти върху хора се провежда при спазване на необходимите процедури за осигуряване на качеството на всеки аспект от клиничното изпитване (чл. 85, ал. 1 ЗЛПХМ)

- за съответствие с правилата за *Добра клинична практика*:

вж. Наредба № 31 от 12.08.2007 г. за определяне на правилата за Добра клинична практика (чл. 82, ал. 2 ЗЛПХМ);

- за спазване на правилата за *Добрата производствена практика*:

Клинично изпитване върху хора се провежда с лекарствени продукти, които се произвеждат, поддържат и съхраняват съгласно правилата за Добрата производствена практика на лекарствени продукти в процес на разработване и изследване.

Вж. Наредба № 15 от 17.04.2009 г. за условията за издаване на разрешение за производство/внос и принципите и изискванията за добра производствена практика на всички видове лекарствени продукти, на лекарствени продукти за клинично изпитване и на активни вещества;

- за провеждане на *предварителни фармакологично-токсикологични проучвания*;

За клинично изпитване може да се предлага лекарствен продукт, с който са проведени фармакологично-токсикологични проучвания в съответствие с изискванията на Добрата лабораторна практика (чл. 89, ал. 3 ЗЛПХМ).

- изискване за *компетентност*:

Всички лица, провеждащи клинично изпитване, трябва да имат съответната професионална квалификация, обучение и опит, за да изпълняват свързаните с изпитването задачи в съответствие с правилата за Добра клинична практика (86, ал. 1 ЗЛПХМ).

Клинично изпитване на лекарствен продукт се извършва под ръководството на лекар или лекар по дентална медицина с призната медицинска специалност в съответната област, който е запознат с наличните предклинични и/или клинични данни за продукта и рисковете и процедурите по проучването. По време на клинично изпитване за медицинските грижи, предоставяни на участника в изпитването, и за вземането на медицински решения носи отговорност лекар с подходяща квалификация или лекар по дентална медицина.

- изчерпателност на *лечебните заведения*:

клинично изпитване може да се провежда в:
лечебни заведения за болнична помощ,
центрове за психично здраве,
центрове за кожно-венерически заболявания,
комплексни онкологични центрове и
диагностично-консултативни центрове,
получили *положителна акредитационна оценка* за цялостна дейност и за дейностите, извършвани във функционално обособени структури на лечебното заведение, свързани с клиничното изпитване (чл. 87, ал. 1 ЗЛПХМ).

д) отговорност:

- отговорност на *възложителя*:

Възложителят носи отговорност в случай на увреждания на здравето или на смърт, причинени при или по повод провеждането на клиничното изпитване, когато изпитването е провеждано съгласно изискванията и процедурите на одобрения от Комисията по етика протокол (чл. 92, ал. 1 ЗЛПХМ);

- отговорност на *главният изследовател*:

Главният изследовател носи отговорност в случай на увреждания на здравето или на смърт, причинени при или по повод на провеждането на клиничното изпитване, когато не са спазени изискванията и процедурите на одобрения от Комисията по етика протокол (чл. 92, ал. 2 ЗЛПХМ).

е) изискване за *безвъзмездност*:

- за *сметка на възложителя*:

Възложителят осигурява безвъзмездно изпитвания лекарствен продукт/продукти и всяко изделие, необходимо за прилагането му (чл. 94 ЗЛПХМ).

ж) изискване за *информираност*:

- събиране и съхраняване на *информация*:

Цялата информация от клинично изпитване се записва, обработва и съхранява по начин, който осигурява точното ѝ докладване, интерпретиране и потвърждаване, при защита на личните данни на участниците;

- *етикетиране*:

Възложителят изготвя етикетировка на изпитвания лекарствен продукт в съответствие с изискванията на правилата на Добра производствена практика за лекарствени продукти в процес на разработване и изследване (чл. 95, ал. 1 ЗЛПХМ). Изискванията към данните върху опаковките на лекарствени продукти за клинично изпитване се определят в наредба на министъра на здравеопазването.

1.2. Информирано съгласие

а) *общо* правило:

- *информираност*:

за целите, рисковете и неудобствата на изпитването и за условията, при които ще се провежда (чл. 96, ал. 1, т. 1 ЗЛПХМ);

за същността, значението, последствията и евентуалните рискове на клиничното изпитване (чл. 96, ал. 1, т. 3 ЗЛПХМ);

за правото си по всяко време да се откаже от изпитването без отрицателни последствия за него (чл. 96, ал. 1, т. 2 ЗЛПХМ).

за контакт с независимото лице за допълнителна информация (чл. 99, ал. 2 ЗЛПХМ).

Форма на информиране:

в предварителен разговор с лекар - член на изследователския екип.

Право на допълнителна информация:

По време на изпитването участникът при поискване получава допълнителна информация от независимо от възложителя лице (чл. 99, ал. 1 ЗЛПХМ).

- *съгласие*

Лицето, върху което ще се осъществява клиничното изпитване, трябва да е дало лично писмено информирано съгласие за участие.

Информирано съгласие може да дава само дееспособно лице, което разбира същността, значението, обхвата и евентуалните рискове от клиничното изпитване. Информираното съгласие за участие в клинично изпитване може да бъде оттеглено по всяко време.

б) *сурогатно* съгласие:

- *малолетно лице*:

Клинично изпитване върху малолетно лице се провежда след получаване на писмено информирано съгласие на двамата родители или на настойниците на лицето. Съгласието на

родителите и настойниците трябва да представлява предполагаемата воля на малолетното лице и може да бъде оттеглено по всяко време без отрицателни последствия за малолетното лице.

Съобразяване на изричната воля на лицето:

Изричното желание на малолетното лице да откаже да участва или да се оттегли по всяко време от клиничното изпитване трябва да бъде взето предвид от изследователя, а при необходимост - от главния изследовател.

- непълнолетно лице:

Клинично изпитване върху непълнолетно лице се провежда след получаване на писмено информирано съгласие от лицето и от двамата родители или от попечителя. Когато единият родител е неизвестен, починал или е лишен от родителски права, или не са му предоставени такива права в случаите на развод, писменото информирано съгласие се дава от непълнолетното лице и от родителя, който упражнява родителските права.

Съгласието на непълнолетното лице, на родителите или на попечителя може да бъде оттеглено по всяко време без отрицателни последствия за непълнолетното лице.

Съобразяване на изричната воля на лицето:

Изричното желание на непълнолетното лице да се оттегли по всяко време от клиничното изпитване трябва да бъде взето предвид от изследователя, а при необходимост - от главния изследовател.

На малолетното или непълнолетното лице се предоставя информация за изпитването, за евентуалните рискове и за ползите по разбираем за него начин от лекар, който има опит с малолетни и непълнолетни лица.

- недееспособно пълнолетно лице:

На недееспособното пълнолетно лице се предоставя информация за изпитването, евентуалните рискове и ползите в съответствие с неговата способност за разбиране.

Съобразяване на изричната воля на лицето:

Изричното желание на недееспособното пълнолетно лице да откаже да участва или да се оттегли по всяко време от клиничното изпитване трябва да бъде взето предвид от изследователя, а при необходимост – от главния изследовател.

- в случаите по чл. 162, ал. 2 ЗЗ

(съдебно установена психическа неспособност на лицето да се грижи за своите работи):

информирано съгласие дава назначеното от съда лице;

- неграмотно лице:

Когато лицето не може да пише, информирано съгласие за участие в клиничното изпитване се дава устно в присъствието най-малко на един независим свидетел, който удостоверява писмено, че лицето е изразило лично информирано съгласие за участие в клиничното изпитване (чл. 96, ал. 2 ЗЛПХМ).

в) изключения:

- спешен животоспасяващ случай:

Информирано съгласие за участие в клинично изпитване не е необходимо, ако:

се налага незабавно решение, за да се спаси животът на лицето, и ако в този момент това съгласие не може да бъде получено (чл. 98 ЦЛПХМ).

Решението се взема най-малко от двама лекари, които не участват в изследователския екип.

2. Процедура

2.1. Комисии по етика

а) Централна комисия по етика

- *статут:*
към МС.

- *състав:*

9 членове - представители на двата пола, и включва задължително лекари, лекари по дентална медицина, психолог, теолог и юрист.

Определя се с решение на Министерския съвет по предложение на министъра на здравеопазването за срок 4 години.

- *компетентност:*

дава становища по деонтологични и етични въпроси в областта на клиничните изпитвания, когато е сезирана от комисииите по етика, от ИАЛ или от възложителя; осъществява методическо ръководство спрямо комисииите по етика; разглежда обжалванията срещу отрицателните становища на комисииите по етика (чл. 115 ЗЛПХМ);

б) Комисия по етика за многоцентрови изпитвания:

- *статут:*

към министъра на здравеопазването със определен с негова заповед състав

- *компетентност:*

Когато изпитването ще се провежда в повече от един център на територията на Република България, заявление се подава до Комисията по етика за многоцентрови изпитвания (чл. 114, ал. 1 ЗЛПХМ).

Когато изпитването ще се провежда само в един център на територията на Република България, заявление може да се подаде до съответната комисия по етика или в Комисията по етика за многоцентрови изпитвания по избор на възложителя (чл. 114, ал. 2 ЗЛПХМ).

Становището на Комисията по етика за многоцентрови изпитвания е валидно за всички центрове на територията на Република България (чл. 114, ал. 3 ЗЛПХМ).

в) комисии по етика:

- *статут:*

към лечебните заведения, в които се извършват клинични изпитвания

- *регистриране:*

в специален регистър към ИАЛ;

- *състав:*

от 7 до 12 души, определен от ръководителя на лечебното заведение. Членовете трябва да имат квалификация и опит да разгледат и оценят научните, медицинските и етичните аспекти на предложеното клинично изпитване;

включват не по-малко от двама членове с немедицинско образование - представители на двата пола, които са финансово и административно независими от лечебното заведение, където се провежда клиничното изпитване.

за нуждите на своята работа комисииите могат да привличат външни специалисти, а при клинични изпитвания върху малолетни и непълнолетни за подпомагане на дейността си съответната комисия по етика към лечебното заведение задължително привлича външни специалисти.

- *мандат:*

4 години

обновяване на половината състав на всеки две години;

- *ред на работа:*

в едномесечен срок от създаването си изготвят писмени стандартни оперативни процедури в съответствие с правилата за Добра клинична практика, с които определят условията и реда за своята работата.

- *компетентност:*

дават становища във връзка с разрешаване провеждането на клинични изпитвания;

г) *специална комисия* по чл. 112, ал. 3 ЗЛПХМ:

- *хипотеза:*

когато за разглеждане на клинично изпитване, което включва лекарствен продукт за генна терапия или соматично клетъчна терапия или лекарствен продукт, съдържащ генетично модифицирани организми, се налага консултация с експертна комисия, специално създадена със заповед на директора на ИАЛ (чл. 112, ал. 3 ЗЛПХМ);

2.2. Разрешаване на клинично изпитване

а) *условия:*

- *положително становище* на съответната комисия по етика:

съответната комисия по етика е дала положително становище, и

- *мнение на ИАЛ:*

изразено изрично: изпълнителният директор на ИАЛ е издал писмено разрешение за провеждането му, когато някой от изпитваните лекарствени продукти е:

лекарствен продукт за генна терапия;

лекарствен продукт за соматично клетъчна терапия;
лекарствен продукт, който съдържа генетично модифицирани организми;
високотехнологичен лекарствен продукт;
лекарствен продукт, който съдържа биологична активна субстанция/субстанции от човешки или от животински произход или съдържа биологични компоненти от човешки или от животински произход, или при производството на който се използват такива компоненти, или

изразено мълчаливо: в определения от закона срок възложителят не е уведомен писмено от ИАЛ, че изпитването не може да бъде проведено, когато изпитваните лекарствени продукти са извън тези, посочени по-горе.

(след получаване на положителното становище на комисията по етика се подава заявление до ИАЛ по образец)

б) проследяване на безопасността:

- задължение за *уведомяване* за конкретно сериозно нежелано събитие:

Главният изследовател съобщава незабавно на възложителя устно или писмено за всяко сериозно нежелано събитие, настъпило в хода на клиничното изпитване при участник в центъра, за който той е отговорен (чл. 135, ал. 1 ЗЛПХМ).

- задължение за *документирание* за конкретно сериозно нежелано събитие:

След съобщението се представя подробен писмен доклад.

Двете задължения не възникват, ако в протокола на клиничното изпитване или в брошурата на изследователя изрично е посочено, че не изисква спешно съобщение за конкретно сериозно нежелано събитие.

- задължение за *предоставяне на допълнителна информация*:

Когато изходът от нежеланото събитие при провеждане на клиничното изпитване е смърт, изследователят е длъжен да предостави на възложителя и на комисииите по етика всяка допълнително поискана информация (чл. 136 ЗЛПХМ).

- задължение за *съхраняване* на документацията:

Възложителят поддържа подробни записи за всички сериозни нежелани събития, предоставени му от изследователите, и ги предоставя при поискване от ИАЛ или от регулаторните органи на държави членки, в които се провежда изпитването, при многоцентрово изпитване (чл. 137 ЗЛПХМ);

- задължения за *годишен отчет*:

Възложителят предоставя веднъж годишно в ИАЛ и на съответната комисия по етика списък на всички подозирани сериозни нежелани лекарствени реакции, които са възникнали през изминалия период, и доклад за безопасността на участниците в изпитването.

2.3. Прекратяване и приключване на клинично изпитване

а) прекратяване:

- *основания:*

изпитването се провежда при условия, различни от определените при издаване на разрешението, или
е налице информация за опорочаване на научната валидност на изпитването, или съществува риск за безопасността на участниците;

- *компетентен орган*:

ИАЛ може временно да спре провеждането на изпитването или да го прекрати.

б) приключване:

- задължение за *уведомяване*:

Възложителят писмено уведомява ИАЛ и съответната комисия по етика за приключването на изпитването на територията на Република България.

Уведомлението се подава в срок 90 дни от приключване на проучването в специално определен формат.

- задължение за *представяне на окончателен доклад*:

Възложителят представя на ИАЛ и на съответната комисия по етика окончателен доклад от клиничното изпитване.

Нормативни актове:

ЗЛПХМ – Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина

Наредба № 31 от 12.08.2007 г. за определяне на правилата за Добра клинична практика.

Наредба № 15 от 17.04.2009 г. за условията за издаване на разрешение за производство/внос и принципите и изискванията за добра производствена практика на всички видове лекарствени продукти, на лекарствени продукти за клинично изпитване и на активни вещества.