

**ТАНЯ ГОЧЕВА-ХРИСТОВА**

**ИЛКО ГЕТОВ**

**ЕТИКА, РЕГУЛАЦИЯ И ДОГОВОРНА ЗАЩИТА НА УЧАСТНИЦИТЕ В  
КЛИНИЧНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ**

**СОФИЯ, 2011**

## **Първа Глава: Същност на клиничните изпитвания на лекарствени продукти.**

### **Историческа необходимост от регулация.**

#### **1. Клинични изпитвания на лекарствени продукти – същност и определение.**

Съгласно приетата терминология, утвърдена въз основа на дълъг научно-практически опит, лекарство е всеки краен продукт, който представлява вещество или комбинация от вещества, предназначени за лечение или профилактика на заболявания при хора и се предлага в окончателна опаковка, както и вещество или комбинация от вещества, които се прилагат върху хора за диагностициране или възстановяване, коригиране или променяне на физиологичните функции на човека<sup>1</sup>. Лекарствена регулация обозначава съвкупността от активности, които държавата упражнява в различни сфери на фармацевтичния сектор, за да осигури обществото с качествени, ефикасни и безопасни лекарства.

Научно изследване, от своя страна, е термин, който се отнася до всички дейности, насочени към натрупване и развитие на човешкото познание, чрез прилагане на научни методи за наблюдение и обобщаване. Във фармацевтичната наука терминът се отнася до биомедицински и поведенчески проучвания, свързани с човешкото здраве и, по-конкретно, създаването на лекарства за лечение или профилактика при заболявания у хора, или за възстановяване, коригиране или променяне на физиологични функции на човека чрез фармакологично, метаболитно или имунологично действие или такива, които се използват за диагностициране. Клинично /терапевтично/ научно изследване върху хора е това, което включва профилактични, диагностични или терапевтични интервенции и се провежда едновременно с процеса на грижа за пациента. За разлика от клиничното изпитване, неклинично /нетерапевтично/ научно изследване върху хора е това, което се провежда върху пациенти или здрави доброволци, или върху отнасящи се до тях данни, единствено с цел натрупване и развитие на човешкото познание.

---

<sup>1</sup> Изпълнителна агенция по лекарствата, История на лекарствената регулация в България, С., 2009  
<[http://www.bda.bg/index.php?option=com\\_content&view=article&id=53&Itemid=11&showall=1&lang=bg](http://www.bda.bg/index.php?option=com_content&view=article&id=53&Itemid=11&showall=1&lang=bg)>

От приблизително 50 000 новосинтезирани съединения едва 5 достигат до етапа на приложение при хора, като само едно от тях се оказва достатъчно ефикасно и безвредно, за да може да започне неговото производство като лекарство. В случай, че се установи, че дадено съединение би могло да има терапевтичен ефект, то може да бъде приложено за първи път на хора едва след серия от опити върху животни, проведени съгласно набор от предписания, известни като Добра лабораторна практика (Good Laboratory Practice). В хода на тези изследвания се установява дали съотношението риск/полза е по-благоприятно в сравнение с това при други известни и вече навлезли в клиничната практика биологично активни съединения. След завършване на експериментите върху животни, може да се пристъпи към първото прилагане на продукта върху хора в рамките на клиничните изпитвания. По статистически данни само 1 от всеки 12 молекули, които преминават клинични изпитвания, впоследствие достига до фармацевтичния пазар. При най-благоприятно стечение на обстоятелствата от началото на изследванията до внедряването на продукта в производството минават между седем и девет години, а средната цена за внедряване на продукта е около 600 млн. Евро, без отчитане на данъците, нито разходите за производство и доставка.

## **2. Историческа необходимост от регламентиране на клинични изпитвания на лекарствени продукти.**

Още древните египтяни и гърци, 1000 г. преди новата ера, контролирали производството на лечебни средства, тъй като разбирали че лекарството е и продукт, който може да бъде опасен. Това са знаели и мудис ахибите в арабските страни, които контролирали екстрактите, влагани в тогавашните лекарства. Това си припомниха и хората на 20 век, във връзка с трагичните инциденти с прилагането на лекарства с недостатъчно данни от клинични изпитвания върху хора<sup>2</sup>.

Първият известен проблем в съвременната история на лекарствата е от началото на ХХ век, когато не е имало никаква регулация на производството и търговията с тях. Тогава в САЩ хирурзите прибавят етиленгликол – вещество, което се съдържа в антифриз – към

---

<sup>2</sup> Изпълнителна агенция по лекарствата, История на лекарствената регулация в България, С., 2009  
<[http://www.bda.bg/index.php?option=com\\_content&view=article&id=53&Itemid=11&showall=1&lang=bg](http://www.bda.bg/index.php?option=com_content&view=article&id=53&Itemid=11&showall=1&lang=bg)>

упойката на пациентите. Много от болните умират на операционната маса, но никой не отдава смъртта им на антифриза. Години след това етиленгликол започва се прибавя и в сиропи за кашлица. Следват редица необясними случаи на отравяне и внезапна смърт. Надига се недоволство и за пръв път обществен съвет започва разследване от подобен тип<sup>3</sup>. През 1938 г. е написан федералният Закон за храните, лекарствата и козметиката, с което реално стартира регулацията на изискванията към лекарствата в света.

Регулацията в Европа, от друга страна, става по-строга вследствие на една от най-известните и ужасяващи лекарствени истории – т.нар. талидомидова криза. Заради недостатъчни проучвания за странични ефекти преди пускането му на пазара през 50-те и 60-те години на миналия век лекарство става причина за раждането на хиляди деца с малформации.

През 1957 г. немската фармацевтична компания "Хеми Грюнентал" пуска на пазара "Контерган", съдържащо веществото талидомид. Лекарството е успокоително, предназначено за бременни жени и препоръчвано срещу сутрешно повръщане и неразположение при бременност. Малко след това започва "епидемия" сред децата, които се раждат с увреден слух или мускули на лицето, с недоразвити ръце, малформации на сърцето, жлъчката и др. Около 100,000 жени загубват деца преди раждането. Лекарите установяват, че майките са приемали талидомид в ранната бременност и се смята, че общо по света са родени 10 000 - 12 000 увредени от лекарството деца. В Германия талидомид е спряно от продажба през 1961 г. По-късно примерът е последван и от другите държави, където се разпространява – Англия, Италия, Япония, Канада, Швеция. Процесът в Германия срещу 7 представители на компанията започва през 1968 г. Обвинението е, че са пунали в продажба лекарство, което причинява неприемливи щети, без да е тествано, както трябва. Освен това, вместо да информират за страничните му ефекти навреме, са опитали да скрият информация. През 1970 г. е постигнато извънсъдебно споразумение за компенсация на жертвите. "Хеми Грюнентал" се съгласява да плати 100 милиона марки на децата с малформации, а до 1991 г. сумата се покачва на 538 милиона марки и покрива обезщетенията на 2866 пострадали в Германия. Подобни компенсации получават и

---

<sup>3</sup> Drexler, K. Eric, Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology, 1986

пострадалите в Англия, Япония, Канада и Швеция. Заради трагедията с талидомида се надигат гласове, които призовават за промяна на цялата система на разработване, реклама и продажба на лекарства.

Въпреки трагедията от 50-те и 60-те години, лекарството отново беше разрешено за употреба в Европа наскоро, но за лечение на една от най-тежките форми на рак на костите. Този вид рак е бърза смъртна присъда, но се оказва, че талидомид е единственият препарат, който облекчава и дори удължава живота на болните. Препаратът не е спиран от употреба в Австралия, САЩ, Израел. Благодарение на това в средата на 60-те години се оказва, че талидомид помага за намаляване на болките и лечение на кожните възпаления при проказа. Лекарството се използва за лечение на болестта, макар че в развиващите се страни първоначално това води отново до същите ужасяващи последствия - раждат се около 1000 деца с увреждания, тъй като не са изяснени страничните му ефекти<sup>4</sup>.

Талидомидната трагедия накара хората да разберат, че лекарството е продукт, които изисква задължителен, непрестанен и все по-строг контрол, съответстващ на развитието на човешките познания<sup>5</sup>.

### **3. Исторически дати за клиничните изпитвания.**

Още от античността - 6 в.пр.н.е. - първият записан хранителен експеримент може да бъде открит в Книгата на Даниел в Библията. Даниел и неговите приятели били заловени от краля на Вавилон по време на нашествието в Израел. Избрани за придворни слуги, те трябвало да споделят кралската храна и вино. Но те възразили, тъй като предпочитали зеленчуци (бобови растения) и вода в съответствие с еврейските хранителни забрани. Главният домакин на краля неохотно се съгласил. Даниел и неговите приятели спазвали хранителния си режим 10 дена и след това били сравнени с хората на краля. Тъй като се оказали по-здрави, им било позволено да продължат с диетата си.

---

<sup>4</sup> Европейски съд по правата на човека, Решение от 26 април 1979 г., Сънди таймс срещу Обединеното кралство (Sunday Times v. the United Kingdom)

<sup>5</sup> Изпълнителна агенция по лекарствата, История на лекарствената регулация в България, С., 2009  
<[http://www.bda.bg/index.php?option=com\\_content&view=article&id=53&Itemid=11&showall=1&lang=bg](http://www.bda.bg/index.php?option=com_content&view=article&id=53&Itemid=11&showall=1&lang=bg)>

Един век по-късно Хипократ формулира предписания в областта на медицината, като напътствия към лекарите, и за приложение в неговата школа на егейския остров Кос, с основен принцип: да не се вреди на пациента<sup>6</sup>.

Кодексът на вавилонския цар Хамурапи (1728-1686 г. пр. Хр.), открит в Иран през 1901 г., който съдържа един от най-древните текстове на антична Месопотамия предвижда щедро заплащане за лекаря, ако излекува пациента, но и сурово наказание – отсичане на ръката – в случай, че му нанесе сериозна вреда<sup>7</sup>.

През 1900 г. в берлинския етичен кодекс Пруският министър на религията, образованието и медицината гарантира, че „всички медицински интервенции за цели, различни от диагностични, оздравителни или имунизационни, без значение от други правни или морални овластявания, не може да бъдат извършени, в случай че (1) пациентът е непълнолетен или недееспособен; (2) пациентът не е дал недвусмисленото си съгласие; (3) съгласието не е предхождано от съответно обяснение на възможните нежелани последици от интервенцията."

По време на нацисткия режим в германските концентрационни лагери много от затворниците са част от ужасяващи нехуманни експерименти. Целта е да се разработят нови оръжия, методи за лечение на военен персонал и др. Манипулациите в повечето случаи завършват със смърт, обезобразяване или инвалидизиране. Малко от жертвите оцеляват, за да разкажат историите си. Експериментите са най-различни – от инжектиране на опасни химикали, експериментална трансплантация и заразяване с малария до измерване на времето до смъртта при продължително измръзване или непосилни за хората надморски равнища. Лекарите, отговорни за описаните експерименти, са осъдени в така наречения Процес на лекарите през 1947 година. За целта на присъдата, доктор Лео Александър създава документ, който в шест точки дефинира етичната законност на медицинските проучвания. В самия съд към тези шест точки се добавят още четири и така

---

<sup>6</sup> Sharav, Vera Hassner, Human Experiments: A Chronology of Human Research; <<http://www.ahrp.org/history/chronology.php>>

<sup>7</sup> Бурова, Ел., Арабско право. Законите на Хамураби", С., изд. "Нова звезда", 2004

се създава Нюрнбергския кодекс. Той включва принципи като информирано съгласие, правилно формулиране на експеримента и полезност за участниците в проучването<sup>8</sup>.

Ето кратко обобщение на десетте точки:

1. Доброволното съгласие на участниците е от основна важност. Съгласието трябва да бъде информирано.
2. Експериментът трябва да бъде полезен за обществото и невъзможен за провеждане по друг начин.
3. Експериментът трябва да бъде базиран на предварителните резултати от експерименти с животни.
4. Експериментът трябва да избегне всяко ненужно физическо или психическо нараняване.
5. При съмнение, че може да настъпи смърт или инвалидизиращо нараняване, експериментът не трябва да се провежда.
6. Рискът никога не трябва да бъде по-голям от евентуалната хуманитарна полза от лекарството.
7. Трябва да бъде предвидено оборудване за възможно най-добра защита на пациентите.
8. Експериментите трябва да бъдат провеждани само от научно квалифициран персонал.
9. По време на експеримента всеки участник трябва да има правото да се откаже.
10. Учените, провеждащи експеримента трябва да са готови да го прекратят във всеки момент, ако се появи повод за съмнение в качеството и безопасността му<sup>9</sup>.

Световната медицинска асоциация приема през 1964 г. Декларацията от Хелзинки, утвърждаваща, че „Интересите на науката и обществото никога не бива да бъдат поставяни над добруването на отделния пациент”<sup>10</sup>. Хелзинкската декларация доразвива десетте принципа от Нюрнбергския кодекс. Това е първият голям международно признат и ратифициран документ за етичните правила при клиничните проучвания. В следващите

---

<sup>8</sup> Meinert, 1986, An introduction to clinical trial;

<sup>9</sup> Nuremberg Code (1949); <<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>>

<sup>10</sup> Vera Hassner Sharav, Human Experiments: A Chronology of Human Research

десетилетия Декларацията се цитира в законодателството на много държави - САЩ, страните-членки на ЕС, и други държави.



## **Втора Глава: Регулаторна уредба на клиничните изпитвания – международна и национална регламентация. Правила за Добра клинична практика**

### **4. Международна регулация на клиничните изпитвания. Въвеждане на Добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания.**

Клиничните изпитвания представляват сложна операция, по начало с продължителност над една или повече години, най-често включваща многобройни участници и редица изпитвателни места, които често са разпръснати в редица държави. Липсата на международно признати стандарти в значителна степен е затруднявала регистрирането на нови лекарства.

Идеята за Добра клинична практика при провеждането на клинични изпитвания се ражда и развива в САЩ, където регулирането на употребата на лекарствени продукти датира още от 1913 г. През 1977 г. Службата за контрол на храните и лекарствата (*Food and Drug Administration – FDA*) за първи път въвежда изисквания към изследователите и възложителите на клинични изпитвания.

Добрата клинична практика е съвкупността от международно признати етични и научни изисквания за качеството, които се спазват при планирането, провеждането, отчитането и докладването на клинични изпитвания.

В годините между 1986 и 1990, подобно на американските регулаторни власти, отделни европейски страни започват въвеждането на ръководните принципи и на Добрата производствена практика (GMP).

През 1990 - 1991 работна група към Европейския съюз публикува европейските ръководни принципи на Добрата клинична практика (GCP), които са възприети от страните-членки в съюза. В някои от тези страни, включително и в България, изискванията за GCP са направени задължителни със законови или подзаконови норми.

Освен Европейският съюз, скандинавските страни, Световната Здравна Организация, FDA и Асоциацията на британската фармацевтична индустрия също имат

изработени собствени ръководни принципи и регулаторни разпоредби за провеждане на клинични изпитвания. Спазването на тези изисквания осигурява публично обезпечаване и защита правата, безопасността и здравето на участниците в изпитването в съответствие с принципите, залегнали в Декларацията от Хелзинки<sup>11</sup>.

#### ***4.1. Декларацията от Хелзинки за етичните правила при извършване на медицински изследвания върху хора***

Световната Медицинска Асоциация (WMA) е разработила Декларацията от Хелзинки за Етични правила за медицински изследвания върху хора, като изявление на етични принципи с цел осигуряване на насоки за лекарите и други участници в научни изследвания върху хора. Декларация от Хелзинки е одобрена от 18-тото Световно Медицинско Събрание в Хелзинки, Финландия през юни, 1964 г. и променена от 29-тото Световно Медицинско Събрание, Токио, Япония през октомври 1975, от 35-тото Световно Медицинско Събрание, Венеция, Италия през октомври 1983, от 41-вото Световно Медицинско Събрание, Хонг Конг, Септември 1989, 48-то Общо Събрание, Самърсет Уест, Южноафриканска Република, октомври 1996, 52-то Общо Световно Медицинско Събрание, Единбург, Шотландия през октомври 2000 г., 53-то Общо Световно Медицинско Събрание, Вашингтон 2002 г., 55-то Общо Световно Медицинско Събрание, Токио 2004 г., и 59-то Общо Световно Медицинско Събрание, Сеул, октомври 2008 г.<sup>12</sup>

Съгласно последната одобрена версия на Декларацията от Хелзинки: Медицинският прогрес се базира на научни изследвания, които в основата си задължително се крепят на експерименти върху хора. Медицинските научни изследвания върху хора включват научни изследвания върху човешки материал, чиято самоличност може да бъде установена, или върху отъждествими данни. Основната цел на медицинските

---

<sup>11</sup> Директива 2001/20/ ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001г. относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба

<sup>12</sup> Декларация от Хелзинки на Световната Медицинска Асоциация за Етични правила за медицински изследвания върху хора, Версия 10 – 31/5/06 окончателна, Хелзинки, Финландия, юни, 1964 г. <<http://impact-study.co.uk/files/BulgarianVers10AppendixA.pdf>>

научни изследвания върху хора е да се усъвършенстват процедурите за профилактика, диагностика и лечение и да бъдат установени етиологията и патогенезата на заболяването. Дори и най-добрите утвърдени методи за профилактика, диагностика и лечение задължително трябва непрекъснато да бъдат усъвършенствани чрез научни изследвания по отношение на техните ефективност, възможност, достъпност и качество. В текущата медицинска практика и в медицинските научни изследвания повечето процедури на профилактика, диагностика и лечение са свързани с рискове и натоварвания.

#### ***4.1.1. Етични стандарти и защита на нуждаещи се групи***

Медицинските научни изследвания са подчинени на етични стандарти, които призовават към уважение към всички човешки същества и защита на тяхното здраве и права. Някои включени в научни изследвания популации са уязвими и се нуждаят от специална защита. Задължително трябва да бъдат установени специалните нужди на лишените от финансови и медицински средства. Специално внимание се изисква също така към онези, които не могат да дадат или откажат съгласие за себе си, за онези, които могат да дадат съгласие под натиск, за онези, които няма да имат лични облаги от научното изследване и за онези, за които научното изследване е комбинирано с грижи.

Медицинските научни изследвания върху хора задължително трябва да бъдат в съответствие с общоприетите научни принципи, да бъдат базирани на цялостно познаване на научната литература и други съответни източници на информация, да бъде осигурена подходяща лабораторна база и при необходимост провеждане на опити върху животни. Трябва да бъдат взети специални предпазни мерки при провеждането на научно изследване, което може да окаже влияние върху околната среда и задължително трябва да се полагат грижи за доброто състояние на използваните в научното изследване животни.

#### ***4.1.2. Съотношението полза/риск***

Медицинско научно изследване върху хора трябва да се извършва само ако значението на поставената цел надвишава свързаните рискове и натоварвания за участника. Това е особено важно, когато хората са здрави доброволци. Медицинското научно изследване е оправдано само ако има приемлива вероятност популациите, върху които е извършено научното изследване да извлекат полза от резултатите от научното изследване.

#### ***4.1.3. Информирано съгласие***

Участниците задължително трябва да бъдат доброволци, информирани за научноизследователския проект. Задължително винаги трябва да се уважава правото на участниците на научното изследване за запазване на техния интегритет. Трябва да бъдат взети всички предпазни мерки по отношение на тайната на субекта, конфиденциалността на информацията за пациента и свеждане до минимум влиянието на изследването върху физическия и душевния комфорт на субекта и върху индивидуалността му.

При всяко научно изследване върху човешки същества, всеки потенциален участник задължително трябва да бъде достатъчно информиран за целите, методите, източниците на финансиране, възможните конфликти на интереси, организационните връзки на ръководителя на изследователския екип, очакваните ползи и потенциалните рискове от изследването и дискомфорта, който то може да причини. Участникът трябва да бъде информиран за правото да се въздържа от участие или да оттегли съгласието си за участие по всяко време без санкции. След като се увери, че участникът е разбрал информацията, лекарят трябва да получи свободно дадено информирано съгласие, за предпочитане писмено. Ако съгласието не може да бъде получено писмено, неписменото съгласие задължително трябва да бъде официално документирано и потвърдено от свидетел.

При получаване на информирано съгласие за участие в научно-изследователски проект лекарят трябва да бъде изключително внимателен ако участникът е в зависима връзка с лекаря или може да се съгласява под натиск. В този случай информираното съгласие трябва да бъде получено от добре информиран лекар, който не е ангажиран в проучването и който е напълно независим от връзката.

#### ***4.1.4. Информирано съгласие при специални групи***

За участник в научно изследване, който е законово некомпетентен, физически или умствено неспособен да даде съгласие или е малолетен, ръководителят на изследването задължително трябва да получи информирано съгласие от законно упълномощения представител в съответствие с действащото законодателство. Тези групи не трябва да бъдат включвани в научно изследване, освен ако научното изследване не е необходимо за подобряване здравето на представляваната популация и не е възможно това научно изследване да бъде извършено върху законово компетентни лица. Когато един участник, считан за законово некомпетентен, като малолетно дете, може да даде съгласие за решение за участие в научно изследване, ръководителят на изследването задължително трябва да получи това съгласие освен съгласието на законно упълномощения представител.

Научно изследване върху лица, от които не е възможно да се получи съгласие, включително и упълномощено и предходно съгласие, трябва да се извършва само ако физическото/умственото състояние, което възпрепятства получаването на информирано съгласие, е необходима характеристика за изследваната популация. Специфичните причини за включване в научното изследване на субекти в състояние, което ги прави неспособни да дадат информирано съгласие, трябва да бъдат посочени в експерименталния протокол за обсъждане и одобряване от комисията по прегледа. В протокола трябва да се посочи, че съгласие за продължаване на изследването ще бъде получено щом бъде възможно от лицето или законно упълномощен заместник.

#### ***4.1.5. Публикуване на резултатите***

Авторите и издателите имат етични задължения. При публикуване на резултатите от научно изследване, членовете на изследователския екип са задължени да запазят точността на резултатите. Отрицателните, както и положителните резултати трябва да бъдат публикувани или направени обществено достъпни по друг начин. В публикацията трябва да бъдат обявени източниците на финансиране, организационните връзки и възможни конфликти на интереси. Докладите от експериментите, които не са в съответствие с изложените в тази Декларация принципи, няма да бъдат приети за публикуване.

#### ***4.1.6. Квалификация и задължения на лекаря***

Задължение на лекаря е да поддържа и предпазва здравето на хората. Познанията и съзнанието на лекаря са посветени на изпълнението на това задължение. При медицинските научни изследвания грижите, свързани с доброто състояние на човека трябва да имат предимство пред интересите на науката и обществото. Изследователите трябва да бъдат запознати с етичните, законовите и регулаторните изисквания за научни изследвания върху хора в техните собствени страни, както и действащите международни изисквания. Не трябва да се допуска никакво национално етично, законово или регулаторно изискване, което намалява или елиминира някоя от защитите за хората, формулирани в настоящата Декларация. Задължение на лекаря по време на медицинското научно изследване е да пази живота, здравето, тайната и достойнството на човека.

Лекарят може да комбинира медицинското научно изследване с медицинските грижи, само до степен, в която научното изследване е оправдано от неговата потенциална профилактична, диагностична или терапевтична стойност. Когато медицинското научно изследване е комбинирано с медицински грижи се прилагат допълнителни стандарти за защита на пациентите, които са обекти на научното изследване. Ползите, рисковете, натоварванията и ефективността на нов метод трябва да бъдат тествани спрямо онези, на най-съвършените прилагани профилактични, диагностични и терапевтични методи. Това

не изключва използването на плацебо, или да не се прилага лечение, при изследвания, за които не съществува доказан профилактичен, диагностичен или терапевтичен метод.

Лекарят трябва напълно да информира пациента кои аспекти от лечението са свързани с научното изследване. Отказът на пациента да участва в изследване, никога не трябва да оказва влияние върху връзката пациент-лекар. При лечението на пациент, когато доказани профилактични, диагностични и терапевтични методи не съществуват или са неефективни, лекарят, с информираното писмено съгласие на пациента, задължително трябва да бъде свободен да използва недоказани или нови профилактични, диагностични и терапевтични мерки, ако по преценка на лекаря това предоставя възможност за спасяване на живота, възстановяване на здравето или облекчаване на страданията. Когато е възможно, тези мерки трябва да бъдат включени в научно изследване, предназначено да установи тяхната безопасност и ефикасност. Във всички случаи, новата информация трябва да бъде документирана, а когато е приложимо, публикувана.

При приключване на изследването, всеки включен в изследването субект трябва да бъде уверен в достъпа до най-подходящите доказани профилактични, диагностични и терапевтични методи, установени от изследването<sup>13</sup>.

#### ***4.2. Международната конференция по хармонизация – Правила за Добра клинична практика***

Международната конференция по хармонизиране на техническите изисквания за пазарно разрешение на лекарствени продукти за хора (*International Conference of Harmonization*) е създадена през 1990 година по инициатива на представители на европейската фармацевтична промишленост и учрежденията на ЕС, осъществяващи контрол върху производството на лекарства. Основна цел на организацията е да подготви и предложи законодателно въвеждане на единни стандарти и изисквания относно

---

<sup>13</sup> Декларация от Хелзинки на Световната Медицинска Асоциация за Етични правила за медицински изследвания върху хора, Версия 10 – 31/5/06 окончателна, Хелзинки, Финландия, юни, 1964 г. <<http://impact-study.co.uk/files/BulgarianVers10AppendixA.pdf>>

разрешаването за употреба на лекарствата и провеждане на научните изследвания, които да са общоприети и валидни за Европейския съюз, САЩ, Япония и Австралия.

През 1995 г. Международната конференция по хармонизация (*ICH*) постигна консенсус относно разработването на хармонизиран подход към добрата клинична практика. Документът за консенсус, одобрен от Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба (*CHMP*) към Европейската агенция за лекарствата, и е публикуван от Агенцията<sup>14</sup>. И така, европейските ръководни принципи на Добрата клинична практика са изложени в документ, озаглавен „*Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community*“<sup>15</sup>.

На практика Правила за добра клинична практика (*ICH Guideline for GCP*) са признати като приложим стандарт за добра клинична практика. Правилата за добра клинична практика са разработени, като са взети под внимание текущите добри клинични практики на Европейската общност, Япония, САЩ, както и тези на Австралия, Канада, скандинавските страни и Световната здравна организация. Целта на *ICH GCP* е да се осигури единен стандарт за Европейската общност, Япония и САЩ с цел облекчаване на взаимното признаване на данни от клинични изпитвания от подвластните им регулаторни органи.

Правила за добра клинична практика (*ICH Guideline for GCP*) определят основните понятия, използвани при провеждането на клинични изпитвания. Определени са ролите и отговорностите на участниците в клиничните изпитвания - възложител (спонсор), монитор и изследовател. Обръща се внимание на поверителността на цялата информация, получена по време на клиничното изпитване. Това се отнася не само за информацията относно субектите на изпитването (пациенти или здрави доброволци), но също и за информацията,

---

<sup>14</sup> Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005 година относно определяне на принципи и подробни насоки за добра клинична практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изследване, както и изискванията относно издаването на разрешително за производството или вноса на такива продукти

<sup>15</sup> Международната конференция по хармонизация, Правила за добра клинична практика, 1996 г./ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice, E6(R1), Step 4 version dated 10 June 1996 <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000072.jsp&jsearched=tr ue](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp&jsearched=tr ue)>



предоставена от възложителя. Разглеждат се и въпроси, свързани с боравенето с данни, включително и тяхното архивиране. Отразени са и изискванията към статистическата обработка на получените данни. Разглеждат се въпросите, отнасящи се до осигуряването на качеството на клиничното изпитване.

Изведени са основните принципи, които следва да се спазват по отношение изготвянето на документация и провеждането на клинични изпитвания. Два са основните принципи на Добрата клинична практика:

- защита на здравия доброволец и на пациента, и
- точност и възпроизводимост на получените резултати.

Защитата на пациентите по време на клиничното изпитване е основен принцип при клиничните изпитвания, като: „Цялостта и благополучието на участниците в клиничното изследване е основно задължение и отговорност на провеждащия клиничното изпитване“. Изложени са и детайли, отнасящи се до информираното съгласие на пациента. Реферира се към спазването на етичните принципи, изложени в последната ревизия на *Декларацията от Хелзинки*.

Въвеждането на Правилата за Добра клинична практика води до повишаване на качеството на получаваните от провеждане на клиничните изпитвания данни, като пациентите и здравите доброволци са защитени в значително по-голяма степен.

#### ***4.3. Хармонизация на Европейското право - Директива 2001/20/ЕО, Директива 2005/28/ЕО и Регламент (ЕО) № 1901/2006 от 12 декември 2006 г.***

Преди приемането на европейските директиви, регулиращи провеждането на клинични изпитвания, съществуващата практика на държавите-членки се е различавала чувствително, що се отнася до условията и реда за начало и провеждане на клиничните изпитвания и до твърде променливата степен на необходимите изисквания за успешното им провеждане. От това са произтичали забавания и усложнения, които вредят на

ефективното провеждане на клинични проучвания на територията на Общността. От там се поражда и нуждата да се опростят и хармонизират административните разпоредби за тези изпитвания посредством ясна и прозрачна процедура и създаването на благоприятни условия за ефективното координиране на тези клинични изпитвания от съответните органи в Общността.

#### **4.3.1. Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 г. (Директива за клиничните проучвания)**

Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 година относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба (т.нар. *Директива за клиничните проучвания*) има за цел да се опростят и хармонизират административните разпоредби за тези изпитвания посредством ясна и прозрачна процедура и създаването на благоприятни условия за ефективното координиране на клиничните изпитвания от съответните органи в Общността, с цел:

- Защитата на правата на човека и човешкото достойнство по отношение на приложението на биологията и медицината, както е отразено в Декларацията от Хелзинки; Защитата на участниците в клинично изпитване чрез оценка на риска, основаваща се на резултатите от токсикологичните изпитвания преди всяко клинично изпитване, чрез контрол, осъществяван от комисиите по етика и от компетентните органи на държавите-членки, и чрез правилата за защита на личните данни.

- Особена закрила за лицата, които не са дееспособни да дадат законово съгласие, за да участват в клинични опити. Такива лица не могат да бъдат включвани в клинични изпитвания, ако същите резултати могат да бъдат получени, като се използват лица, които са дееспособни да дадат съгласието си. Тези лица трябва да участват в клинични изпитвания само когато има основания да се очаква, че прилагането на лекарствения продукт би осигурило на пациента пряка полза, която е по-голяма от рисковете. Въпреки това, е необходимо да се провеждат клинични изпитвания с участието на деца с цел да се подобри съществуващото за тях лечение. Децата представляват уязвима популация, различаващи се от възрастните по отношение на тяхното физиологично и

психологично развитие, което определя важността на изследванията, свързани с възрастта и развитието, в тяхна полза. Лекарствените продукти за деца, включително ваксините, трябва да са научно тествани преди да бъдат широко използвани. Това може да се постигне само като се гарантира, че лекарствени продукти, които могат да имат значителна клинична стойност за децата, са изцяло изследвани. Необходимите за тази цел клинични изпитвания следва да се провеждат в условия, при които се осигурява оптимална защита на децата по време на клинични изпитвания.

- При случаите на лица, които не са способни да дадат съгласието си, каквито са лицата с деменция, пациенти, подложени на психиатрично лечение, и други, включването им в клинични изпитвания следва да бъде на още по-ограничена основа. Лекарствените продукти за изпитване могат да се прилагат на такива отделни лица, само когато има основания да се предполага, че пряката полза за пациента превишава рисковете. В такива случаи е необходимо, преди участието във всяко такова клинично изпитване, да бъде дадено писмено съгласие на законния представител на пациента в сътрудничество с лекуващия лекар.

- За оптимална защита на здравето, да не се провеждат остарели или повтарящи се изпитвания в Общността или в трети страни; т.е. хармонизирането на техническите изисквания за разработката на лекарствени продукти следва да се извършва в рамките на Международната конференция за хармонизация.

- Формулирането на единно становище за всяка заинтересована държава-членка с цел намаляване на срока до началото на изпитването, без да се застрашава благосъстоянието на участниците в изпитването, нито да се изключва възможността за отказ от изпитването в специфични обекти.

- Държавите-членки, в които се провежда клинично изпитване, следва да разполагат с информация за съдържанието, началото и края на посоченото изпитване, като всички останали държави-членки могат да разполагат със същата информация; Създаване на европейска банка данни, в която да се събира тази информация при надлежно спазване на правилата за поверителност.

- Спазване на принципите на добрата производствена практика по отношение на опитните лекарствени продукти.

- Специални разпоредби за етикетирането на лекарствени продукти, предназначени за клинични изпитвания.

- Проверка на съответствието с добрата клинична практика и контролът на данните, информацията и документите с оглед да се потвърди, че са правилно получени, записани и докладвани.

- Съгласие на участниците в изпитването, че отнасящите се за тях лични данни ще бъдат проучени по време на проверките от компетентните органи и от надлежно упълномощените лица, при условие че тези лични данни се разглеждат като строго поверителни и няма да се направят публично достояние.

- Наблюдение на нежелани реакции, настъпващи по време на клиничните изпитвания, посредством общностни процедури за наблюдение (фармакологична бдителност – фармаковигиланс), с оглед да се гарантира незабавното прекратяване на всяко клинично изпитване, което съдържа неприемливо ниво на риск.

- Горните цели следва да се постигнат с едновременно гарантиране на високо качество на провежданите в ЕС проучвания.

Директивата установява специфични разпоредби относно провеждането на клинични изпитвания, включително многоцентрови изпитвания върху хора и включващи лекарствени продукти във връзка с прилагането на добрата клинична практика. Всички клинични изпитвания, включително изследванията за бионаличност и биоеквивалентност, се проектират, провеждат и докладват в съответствие с принципите на добрата клинична практика.

Директива се прилага, без да се засягат националните разпоредби за защита на участниците в клинични изпитвания, ако те имат по-голям обхват от разпоредбите на настоящата директива и съответстват на процедурите и сроковете, предвидени в настоящата директива<sup>16</sup>.

---

<sup>16</sup> Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 година относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба

#### **4.3.2. Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005г. (Директива за добра клинична практика)**

След влизане в сила на Директивата за клиничните проучвания, тя бива допълнена с Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005 година относно определяне на принципи и подробни насоки за добра клинична практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изследване, както и изискванията относно издаването на разрешително за производството или вноса на такива продукти (т.нар. *Директива за добра клинична практика*). Директивата предвижда клиничните изследвания да се извършват в съответствие с Декларацията от Хелзинки относно етичните принципи за медицински изследвания с участието на хора, приета от Общото събрание на Световната медицинска асоциация през 1996 г.

Директивата дефинира принципи и подробни насоки на добрата клинична практика с цел:

- Защита на здравето и безопасност на субектите на изследванията и гарантиране, че няма да се извършват ненужни клинични изследвания,
- Достоверност и достъпност на данните, събрани в хода на клиничните проучвания и възможност за документиране на резултатите от изследванията на по-късен етап;
- Гаранция, че всички специалисти и лица, които участват в разработката, въвеждането, провеждането и документирането на клиничните изследвания, прилагат едни и същи стандарти на добра клинична практика;
- Етична обосновааност на клиничните изпитвания;
- Всяка държава-членка да разработи и приеме разпоредби за дейността на Комитетите по етика, които да се основават на общи подробни насоки, гарантиращи защитата на субекта на изследването, като едновременно с това дават възможност за хармонизирано приложение на процедурите, използвани от Комитетите по етика в отделните държави-членки;
- Уеднаквяване и опростяване на административните разпоредби относно провеждането на клинични проучвания;

- Спазване на разпоредбите на добрата клинична практика при клиничните изследвания и гарантирана практическата ефективност на тези разпоредби;

- Подробни насоки относно минималните изисквания за квалификацията на инспекторите и по-конкретно относно тяхното обучение и професионалната им подготовка и се разработят подробни насоки относно процедурите на инспектиране и по-конкретно относно сътрудничеството между отделните ведомства, както и проследяване на резултатите от инспекциите.

Директивата съдържа следните разпоредби, които се отнасят до лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изследване:

а) принципите на добрата клинична практика и подробни насоки, разработени в съответствие с тези принципи, както е посочено в член 1, параграф 3 от Директива 2001/20/ЕС, по отношение на разработването, провеждането и отчитането на клинични изследвания с такива продукти върху хора;

б) изискванията за издаване на разрешително за производството и вноса на такива продукти съгласно разпоредбите на член 13, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕС;

в) подробни насоки съгласно член 15, параграф 5 от Директива 2001/20/ЕС относно документацията, свързана с клиничните изследвания, архивирането, квалификацията на инспекторите и процедурите на инспектиране<sup>17</sup>.

#### ***4.3.3. Регламент (ЕО) № 1901/2006 от 12 декември 2006***

С Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 има за цел да улесни разработването и достъпността на лекарствените продукти, предназначени за употреба от детското население, да гарантира, че лекарствените продукти, използвани от детското население са преминали

---

<sup>17</sup> Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005 година относно определяне на принципи и подробни насоки за добра клинична практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изследване, както и изискванията относно издаването на разрешително за производството или вноса на такива продукти

висококачествени изследвания при спазване на етичните принципи и са съответно одобрени за употреба от детското население, както и да подобри наличната информация по отношение на използването на лекарствени продукти в различните групи детско население. Регламентът отчита необходимостта тези цели следва да бъдат постигнати, без детското население да бъде подлагано на ненужни клинични изпитвания и без да се забавя одобряването на лекарствени продукти за населението от други възрастови групи.

Регламентът се прилага за всички лекарствени продукти, които се използват в педиатричната практика и следователно неговият обхват покрива продукти, които се разработват и още не са разрешени за употреба, разрешени за употреба продукти, които са предмет на права върху интелектуална собственост и разрешени за употреба продукти, които вече не са предмет на права върху интелектуална собственост.

Загрижеността за провеждането на изпитванията сред детското население следва да бъде балансирана от моралната загриженост за използване на лекарствени продукти, които не са били подходящо тествани върху населението от целевата група. Заплахите за общественото здраве от използването от детското население на лекарствени продукти, които не са преминали тестове, могат благополучно да бъдат избегнати чрез изследване на лекарствените продукти, предназначени за употреба от детското население, което следва да бъде внимателно контролирано и наблюдавано с помощта на специфични изисквания за защита на детското население, което участва в клинични изпитвания на територията на Общността, установени с Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 г. за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба<sup>18</sup>.

Следователно Директива 2001/20/ЕО и Директива 2001/83/ЕО са съответно изменени от Регламента по отношение разработването на лекарствени продукти за хуманна употреба, за да се отговори на специфичните терапевтични нужди на детското население, без да подлага детското население на ненужни клинични или други изпитвания.

---

<sup>18</sup> Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004/33

## **5. Българското законодателство, регулиращо провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти.**

### ***5.1. Историческо развитие на регулацията на клиничните изпитвания в България***

Въвеждането на изискванията за добра клинична практика в България става възможно след 1964 г., след приемането на Декларацията от Хелзинки, но законодателен контрол се създава след 1995 г., когато е обнародван Закона за лекарствените средства и аптеките в хуманната медицина (ЗЛСАХМ). С този закон и Наредба 14/1996 г. за условията и реда за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени средства върху хора за първи път се регламентират правата на пациентите и здравите доброволци. През 1997 г. Националният институт по лекарствени средства издава ръководство за добра клинична практика.

Законът за лекарствените средства и аптеките в хуманната медицина от 1995 г. е изменен и допълнен като Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина през 2000 г. От гледна точка на прилагане на европейските изисквания, Законът за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ЗЛАХМ) от 2000 г. - Глава 4 „Клинични изпитвания” е най-важният нормативен акт, като през 2000 г. се прилага официално първия превод на добра клинична практика като приложение № 1 към Наредба 14/2000 г. за условията и реда за провеждане на клинични изпитвания на лекарства върху хора. Новата наредба разширява обхвата на предишната и включва нова глава "Контрол на клиничните изпитвания". Наредба 14/2000 г. въвежда и Ръководството за Добра клинична практика<sup>19</sup>.

На Таблица 1 по-долу са показани основните дати, имащи значение за развитието на законодателството относно клиничните изпитвания в България:

---

<sup>19</sup> Стоименова, А., Манова, М., Драганов, Г., Петрова, Г., Законодателно регламентиране на клиничните изпитвания в България, Международна научна конференция, Съюз на учените, Стара Загора, юни 2009 г.



**Таблица 1: Историческо развитие на регулацията на клиничните изпитвания в България**

1964 г.	Приемане на Декларацията от Хелзинки
1995 г.	Закон за лекарствените средства и аптеките в хуманната медицина (ЗЛСАХМ)
1996 г.	Наредба 14/1996 г. за условията и реда за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени средства върху хора
1997 г.	Националният институт по лекарствени средства издава ръководство за ДКП
2000 г.	Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ЗЛАХМ) глава IV
2000 г.	Първи превод на правилата за Добра клинична практика като Приложение № 1 от Наредба 14/2000 за условията и реда за провеждане на клинични изпитвания на лекарства върху хора. Въвежда се Ръководството за Добра клинична практика.

## **5.2. Съвременна законодателна рамка на провеждането на клинични изпитвания в България**

Съвременната законодателна рамка на клинични изпитвания в България е комплексна и многопластова, включваща както Конституцията, законите и наредбите, приложими на национално ниво, така и приложимите директиви и указания за клинични изпитвания в Европейския съюз. Процедурите за разрешаване и провеждане на клинични изпитвания в България са хармонизирани с европейските изисквания, като изискванията на Директива 2001/20/ЕО и Директива 2005/28/ЕО са инкорпорирани основно чрез Глава четвърта - „Клинични изпитвания” на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина и Наредба № 31 от 12 август 2007г. за определяне на правилата за добра клинична практика<sup>20</sup>.

Съгласно чл. 29(2) от Конституцията на Република България: Никой не може да бъде подлаган на медицински, научни или други опити без неговото доброволно писмено съгласие. На основание чл. 17 (4) от Закона за лечебните заведения, Обн. ДВ. бр.62 от 9 Юли 1999 г. клинични изпитвания се провеждат по реда на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина от 2007 г. (ЗЛПХМ). ЗЛПХМ предвижда, че при провеждането на клиничните изпитвания се спазват основните принципи на защита на

<sup>20</sup> Стоименова, А., Манова, М., Драганов, Г., Петрова, Г., Законодателно регламентиране на клиничните изпитвания в България, Международна научна конференция, Съюз на учените, Стара Загора, юни 2009 г.

правата на човека и човешкото достойнство съгласно Декларацията от Хелзинки и Добрата клинична практика и Регламент (ЕО) № 1901/2006 и съгласно етичните принципи. Глава четвърта от ЗЛПХМ детайлно регламентира изискванията и условията за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти. Другият основен поднормативен акт – Наредба 31/2007 г. определя правилата на Добрата клинична практика и контрола върху клиничните изпитвания.

Съществуват и редица етични кодекси, приемащи правила и принципи при провеждане на клинични проучвания, като Кодексът на професионалната етика от 2000 г., Етичен кодекс на Българската асоциация по клинични проучвания от 2008 г. и етични кодекси на научноизследователската фармацевтична индустрия и генеричните фармацевтични производители.

Законодателната регламентация на клиничните изпитвания в България, която е възприела европейските и международните регламенти и стандарти в планирането и провеждането на клинични изпитвания, има определящо значение за участието на България в провеждането на многоцентрови международни клинични изпитвания.

#### ***5.2.1. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, обн. ДВ. Бр.31 от 13 Април 2007 г. (ЗЛХПМ)***

Законът за лекарствените продукти в хуманната медицина (Обн. ДВ. бр.31 от 13 Април 2007г., изм. ДВ. бр.19 от 22 Февруари 2008г., изм. ДВ. бр.65 от 22 Юли 2008г., изм. ДВ. бр.71 от 12 Август 2008г., изм. ДВ. бр.10 от 6 Февруари 2009г., изм. ДВ. бр.23 от 27 Март 2009г., изм. ДВ. бр.41 от 2 Юни 2009г., изм. ДВ. бр.88 от 6 Ноември 2009г., изм. ДВ. бр.102 от 22 Декември 2009г., изм. ДВ. бр.59 от 31 Юли 2010г., изм. ДВ. бр.98 от 14 Декември 2010г., изм. ДВ. бр.9 от 28 Януари 2011г., изм. ДВ. бр.12 от 8 Февруари 2011г.) (по-долу „Законът“) урежда обществените отношения, свързани с разрешаването и надзора върху производството, употребата, клиничните изпитвания, рекламата, вноса, търговията, класификацията, проследяването на лекарствената безопасност и ценообразуването на лекарствените продукти, предназначени за хуманната медицина, както и изготвянето на Позитивен лекарствен списък. Целта на Закона е да създаде условия, които осигуряват пускане на пазара на лекарствени продукти, които отговарят на изискванията за качество,

безопасност и ефикасност. Със Закона се постига хармонизация на българското лекарствено законодателство с правото на Европейския съюз в областта на лекарствата и едновременно се създават условия, които гарантират употребата на лекарствени продукти, които отговарят на изискванията за качество, безопасност и ефикасност. Законът е изготвен в съответствие с изискванията и на актове от правото на Европейския съюз в областта на прилагане на принципите на добрата клинична практика, които Република България прилага като член на Европейския съюз.

Глава четвърта на Закона урежда изискванията и условията за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти. Разпоредбата на чл. 81 от Закона предвижда, че клинично изпитване на лекарствени продукти върху хора може да се извършва, за да се:

1. открият или потвърдят клиничните, фармакологичните или фармакодинамичните ефекти на един или повече изпитвани лекарствени продукти;
2. определят нежеланите реакции към един или повече изпитвани лекарствени продукти;
3. изследва абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията на един или повече изпитвани лекарствени продукти и/или да се установи тяхната безопасност и/или ефикасност.

Със Закона се определя изрично, че клинични изпитвания могат да бъдат провеждани при спазване на основните принципи за защита на правата на човека и човешкото достойнство при всяко медико-биологично проучване съгласно Декларацията от Хелзинки и само 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, съгласно Закона за лечебните заведения. Клинично изпитване може да се провежда само в лечебно заведение, в което по законния ред има създадена и вписана в регистъра на Изпълнителната агенция по лекарствата Комисия по етика. Предвижда се, че всички клинични изпитвания на лекарствени продукти върху хора, включително изпитванията за бионаличност и

биоеквивалентност, се планират, провеждат и докладват в съответствие с правилата за Добра клинична практика, изискванията на този закон и на Регламент (ЕО) № 1901/2006<sup>21</sup>.

При разработването на документацията и провеждането на клинично изпитване на лекарствен продукт Законът изисква от възложителя и изследователя да вземат предвид всички налични ръководства, публикувани от Европейската комисия и Европейската агенция по лекарствата и научните комитети към нея<sup>22</sup>.

Съгласно чл. 85(1) от Закона, клинично изпитване на лекарствени продукти върху хора се провежда при спазване на необходимите процедури за осигуряване на качеството на всеки аспект от клиничното изпитване. Лекарствени продукти, с които се провежда изпитването, следва да се произвеждат, поддържат и съхраняват съгласно правилата за Добрата производствена практика на лекарствени продукти в процес на разработване и изследване, и за тях да са проведени фармакологично-токсикологични проучвания в съответствие с изискванията на Добрата лабораторна практика<sup>23</sup>.

Едновременно с това Законът изисква всички лица, провеждащи клинично изпитване, да имат съответната професионална квалификация, обучение и опит, за да изпълняват свързаните с изпитването задачи в съответствие с правилата за Добра клинична практика<sup>24</sup>.

Клиничното изпитване може да започне и се провежда, когато:

1. очакваните терапевтични ползи за участниците в изпитването, за настоящите и бъдещите пациенти и ползите за здравеопазването оправдават предвидимите рискове;
2. 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;

---

<sup>21</sup> ЗЛХПМ, чл. 81 и 82

<sup>22</sup> ЗЛХПМ, чл. 84(2)

<sup>23</sup> ЗЛХПМ, чл. 89

<sup>24</sup> ЗЛХПМ, чл. 86

3. са предвидени застраховка или обезщетение за покриване на отговорността на изследователя или на възложителя<sup>25</sup>.

Правата, безопасността и здравето на участниците в клиничното изпитване са поставени чрез Закона над интересите на науката и обществото. Специално внимание е обърнато на клиничните изпитвания върху малолетни и върху недееспособни пълнолетни лица. Детайлно са разписани правилата относно информираното съгласие и правото на отказ по време на изпитването. Отговорността в случай на увреждания на здравето или на смърт, причинени при или по повод провеждането на клиничното изпитване е разпределена от Закона между Възложителя и Главния изследовател<sup>26</sup>.

С цел предотвратяване на злоупотребите се въвеждат специални Комисии по етика, които имат членове с квалификация и опит да разгледат и оценят научните, медицинските и етичните аспекти на предложеното клинично изпитване. Независимостта се гарантира с наличието на членове, които да са финансово и административно независими от лечебното заведение, където се провежда клиничното изпитване; с непрекъснато обновяване на членския състав и със съответните правила за провеждане на заседанията и контрола върху клиничните изпитвания.

Съгласно разпоредбите на Закона, клинично изпитване може да се провежда след получаване на положително становище от Комисията по етика към лечебното заведение, съответно от Комисията по етика за многоцентрови изпитвания, а в предвидени случаи - и след издаване на разрешение от директора на Изпълнителната агенция по лекарствата. Създадена е и Централна комисия по етика като арбитражен орган, пред който се обжалват актовете на местните комисии по етика в лечебните заведения.

Законът предвижда правила за съобщаване на всяко сериозно нежелано събитие, настъпило в хода на клиничното изпитване, както и въвеждане в Европейската база данни за клинични изпитвания данни за всяко клинично изпитване на територията на Република България - подадено заявление, решение на комисията по етика, разрешение за

---

<sup>25</sup> ЗЛХПМ, Чл. 90

<sup>26</sup> ЗЛХПМ, Чл. 92

провеждане, съществени промени, приключване на проучването и данни за извършени проверки.

### ***5.2.2. Наредба № 31 от 12 август 2007 г. за определяне на правилата за Добра клинична практика***

Съгласно чл. 82, ал. 2 от ЗЛХПМ всички клинични изпитвания на лекарствени продукти върху хора, включително изпитванията за бионаличност и биоеквивалентност, се планират, провеждат и докладват в съответствие с правилата за Добра клинична практика. Правилата за добра клинична практика се уреждат с Наредба № 31 от 12 август 2007 г. за определяне на правилата за добра клинична практика, Обн. ДВ. бр.67 от 17 Август 2007г. (по-долу „Наредбата“) и по-точно в приложение № 1 към Наредбата.

С Наредбата се определят и изискванията към съдържанието и формата на документацията, която се представя за разрешаване на клинично изпитване и неинтервенционално проучване, при промяна и при прекратяване на клинично изпитване и неинтервенционално проучване. Регулира се и контролът върху клиничните изпитвания, провеждани в Република България, който бива предварителен, текущ и последващ при самото клинично изпитване на лекарствен продукт, в хода на процедура по разрешаване за употреба и като проследяващи мерки след разрешение за употреба. Наредбата предвижда одобряването на Стандартните оперативни процедури, разработвани в съответствие с ръководните документи на Европейската комисия.

Приложение № 1 към чл.1, ал.1 от Наредбата въвежда правилата за Добра клинична практика, разработени, като са взети под внимание текущите добри клинични практики на Европейската общност, Япония и САЩ, както и тези на Австралия, Канада, Скандинавските страни и Световната здравна организация.

#### ***Принципи на Добра клинична практика:***

Клиничните изпитвания се провеждат в съответствие с етичните принципи, които са заложили в Декларацията от Хелзинки и съответстват на Добрата клинична практика и

приложимите нормативни изисквания. Правата, безопасността и благополучието на участниците в изпитването са от първостепенно значение и стоят над интересите на науката и обществото.

Преди да е започнало едно изпитване, се сравняват всички предвидими рискове с очакваната полза индивидуално за участника и за обществото. Наличната неклинична и клинична информация за изпитвания лекарствен продукт трябва да е достатъчна в подкрепа на предложеното клинично изпитване. Едно клинично изпитване може да започне и да продължи само ако предвидимите ползи оправдават рисковете.

Всяко лице, натоварено с провеждане на клинично изпитване, притежава образование, квалификация и опит за изпълнение на съответните свързани с изпитването задължения. Медицинското наблюдение и медицинските решения, по отношение на участниците, се вземат от лекар или когато е необходимо - от лекар по дентална медицина.

Във всички етапи на клиничното изпитване се въвеждат процедури, осигуряващи качеството на всеки етап от провеждане на проучването. Изпитваните лекарствени продукти се произвеждат, поддържат и съхраняват в съответствие с приложимата ДПП. Те се използват в съответствие с одобрения протокол.

Преди включване в клинично изпитване от всеки участник се получава свободно дадено информирано съгласие. Поверителността на документите, които могат да разкрият самоличността на участниците, се запазва, като се спазват и приложимите нормативни изисквания за тайна и поверителност.

Спазването на изискванията за Добра клинична практика осигурява публично обезпечаване и защита на правата, безопасността и здравето на участниците в клиничните изпитвания в съответствие с принципите, залегнали в Декларацията от Хелзинки, както и научната стойност и възпроизводимост на данните от клиничните изпитвания.

### ***5.2.3. Етични кодекси***

При одобряването и провеждането на клинични изпитвания върху лекарствени продукти, все повече приложение намират етичните кодекси, създадени от съсловните

организации или приети от възложителите на клинични изпитвания. Целта е да се апелира към основните участниците в осъществяването на клиничното изпитване – възложителя и изпълнителя, като едновременно с това се декларира готовността им да спазват определени етични стандарти, гарантиращи безпристрастността и професионализма на провеждащите изпитването.

*Кодексът на професионалната етика от 2000 г.*

Кодексът на професионалната етика, издаден от Министерство на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 79 от 29.09.2000 г., определя лекарската професия като творчество, което съчетава наука, изкуство и техника и служи на живота, здравето (психическо и физическо) и работоспособността на отделния човек и целия народ. Като свободна професия, лекарската професия изисква от лекаря човечност, всеотдайност и чувство за отговорност. Лекарят е длъжен да я упражнява по съвест и да отговаря на доверието, което му предоставя тя. Кодексът на професионалната етика определя лекарската етика като съвкупност от норми на поведение, които служат изцяло на живота и здравето на индивида и обществото и предвижда етичните норми и определя задължителност на правилата на професионалната лекарска етика за всеки лекар. Чл. 25 и 26 от този кодекс изрично предвиждат, че лекарят не може да провежда изследвания, които биха навредили на психиката, достойнството и морала на пациента, както и че няма право да извършва лечебно-диагностични процедури без съгласието на болния или близките му, освен при непосредствена заплаха за живота на пациента.

*Етичен кодекс на Българската асоциация по клинични проучвания, 2008 г.*

Етичният кодекс на Българската асоциация по клинични проучвания, приет през Май, 2008 г. определя принципите и правилата, които членовете на Българската асоциация за клинични проучвания (Асоциацията) са длъжни да спазват при осъществяването на своята дейност по планиране, провеждане и докладване на клинични изпитвания на лекарствени продукти върху хора, включително изпитванията за бионаличност и биоеквивалентност, в съответствие с изискванията на закона и с правилата за Добра клинична практика.

Няколко важни типа отношения са разгледани в Етичния кодекс на Асоциацията:



1. Лекар (клиничен изследовател) - пациент/доброволец
2. Договорна изследователска организация (ДИО) - Лекар (клиничен изследовател)
3. Възложител - Договорна изследователска организация и
4. Договорна Изследователска Организация и/ или възложител – Регулаторни власти

Въпреки, че посочените отношения между участниците в клинични изпитвания предполагат дейности, основани на стриктни регулации и законодателство, нормативните актове не могат да уредят във всички аспекти етичните проблеми, които възникват в отношенията между участниците. Чрез етичния кодекс, Асоциацията се е стремилa да създаде основа, на която етичните аспекти на взаимоотношенията да бъдат проследявани и контролирани на различни нива<sup>27</sup>.

---

<sup>27</sup> Етичен кодекс на Българската асоциация по клинични проучвания, Май, 2008 г.

## **Трета Глава: Основни характеристики на клиничните изпитвания на лекарствени продукти. Провеждане на клиничните изпитвания.**

### **6. Основни характеристики на клиничните изпитвания – фази и регулаторни органи.**

Според цитираните нормативни актове клинично изпитване на лекарствен продукт е всяко проучване при човека, предназначено да се открият или потвърдят клиничните, фармакологичните и/или други фармакодинамични ефекти на един или повече изпитвани лекарствени продукти, и/или да се определят нежеланите реакции към един или повече изпитвани лекарствени продукти, и/или да се изследва абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията на един или повече изпитвани лекарствени продукти с цел да се установи тяхната безопасност и/или ефикасност. Изпитваният лекарствен продукт, от своя страна, е лекарствена форма на активно вещество или плацебо, което се изпитва или използва като сравнение в клинично изпитване, включително продукти, за които има издадено разрешение за употреба, но се използват за неразрешено показание или с оглед получаване на допълнителна информация за разрешената форма, или са комплектувани (в лекарствена форма или опаковани) по начин, различен от разрешената форма. Изпитваните лекарствени продукти се произвеждат, поддържат и съхраняват в съответствие с приложимата Добра производствена практика.

#### ***6.1. Предклинични изпитвания***

Клинични изпитвания на лекарства върху хора може да започнат след т.нар. предклинични /фармако-токсикологични/ изпитвания. Характерното при тях е, че обект на изследване е както самата активна субстанция, така и новото лекарство в завършен вид. Провеждането на предклиничните изпитвания е концентрирано почти изцяло в научно-изследователските центрове на фармацевтичния производител, в съответствие с разпоредбите на Добрата лабораторна практика, установена в Директива 87/18/ ЕИО на Съвета за хармонизиране на законовите, подзаконовите и административните разпоредби,

отнасящи се до прилагане на принципите на Добрата лабораторна практика и проверката на тяхното прилагане при анализите на химични вещества и Директива 88/320/ЕИО на Съвета относно инспекцията и проверките на Добрата лабораторна практика. Предклиничните изпитвания са нужни, за да бъдат определени лекарствените вещества, които могат да се тестват на хора. За целта се определят следните параметри:

- Фармакология
- Първична фармакодинамика
- Вторична фармакодинамика
- Фармакология на безвредността
- Фармакодинамични взаимодействия
- Фармакокинетика
- Аналитични методи
- Абсорбция
- Разпределение
- Обмяна на веществата
- Отделяне
- Фармакокинетични взаимодействия /неклинични/
- Други фармакокинетични изследвания
- Генотоксичност
- Ин витро
- Ин виво /включително допълнителните токсикокинетични оценки/
- Канцерогенност
- Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието
- Плодовитост и ранно ембрионално развитие
- Развитие на зародиша и плода
- Пренатално и постнатално развитие
- Изследвания, при които на плода /млади животни/ е дадена доза и/или е направена по-нататъшна оценка
- Местна поносимост
- Антигени
- Имунна токсичност
- Механистични изследвания
- Зависимост
- Метаболити
- Примеси

За да се премине към клинични изпитвания върху хора, е необходимо всички резултати да са надеждни и с всеобщо приложение. Използват се математически и статистически способности за проектиране на експериментални методи и за оценка на резултатите. Предоставят се сведения на клиничните специалисти относно терапевтичния

и токсикологичен потенциал на продукта. Установява се дали съотношението риск/полза е по-благоприятно в сравнение с това при други известни и вече навлезли в клиничната практика съединения. Наличната неклинична информация за изпитвания лекарствен продукт трябва да е достатъчна в подкрепа на предложеното клинично изпитване. Едно клинично изпитване може да започне и да продължи само ако предвидимите ползи оправдават рисковете.

## **6.2. Фази на клиничните изпитвания**

Изпитванията с участие на хора се разделят условно на 4 фази:

### **Фаза I**

Клиничното изпитване от фаза I е първото прилагане на биологично активното вещество при хора. То се извършва обикновено с участието на 10 до 20 здрави доброволци в болнични заведения, които разполагат с необходимото оборудване за провеждането им. Изпитването цели определяне на фармакокинетиката (т.е. резорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията) на проучваното съединение, както и поносимостта му.

### **Фаза II**

Клиничното изпитване от фаза II представлява първото приложение на биологично активното съединение при пациенти. То цели определяне на неговата ефективност, оптимална доза и предварителни данни за безвредност. Търсят се евентуални разлики във фармакокинетичното поведение между здрави доброволци и пациенти. В тази фаза се включват няколкостотин болни.

### **Фаза III**

Клиничното изпитване от фаза III цели да се проучи терапевтичната приложимост, т.е. безвредността и сравнителната ефективност на продукта. В тази фаза вземат участие голям брой (до няколко хиляди) пациенти. Съществуват множество начини за организация на клиничните изпитвания във фаза III, които са описани по-долу. Обикновено

регулаторните власти изискват те да бъдат проведени сравнително и рандомизирано. За регистрирането на един продукт са необходими най-често между 10 и 80 отделни клинични изпитвания фаза III, включващи около 3000 души.

#### **Фаза IV**

Клиничното изпитване от фаза IV се извършва след получаване на разрешение за употреба на продукта (постмаркетингов етап). Тук, за разлика от фази II и III се проучва продължителното използване на продукта, като се проследяват нежеланите събития, които могат да съпътстват неговата употреба. През фаза IV могат да бъдат проучени и нови индикации и дозови режими на лекарственото средства, както и механизми на действие на продукта<sup>28</sup>.

#### **6.3. Дизайн (организация) на клиничните изпитвания**

Съществуват различни видове дизайн (организация) на клинични изпитвания, с различна степен на сложност. От съществено значение е да се познава не само клиничната страна на изпитването, но и теоретичните предпоставки за неговото провеждане. Два от най-съществените моменти в дизайна на клиничното изпитване са рандомизацията и стратификацията. Те осигуряват възможност за обективна сравнителна оценка на действието на новия продукт.

Цел на **рандомизацията** е да се избегне субективизма при подбора на пациентите, които ще участват в изпитването. Това означава, че пациентите получават тестов продукт (новия продукт) и референтен продукт (утвърдено вече в практиката лекарство) на случаен принцип. Когато при изследвателя дойде пациент, който изрази готовност да участва в рандомизирано клиничното изпитване, то и двамата няма да знаят към коя група ще бъде включен пациентът, съответно кой от продуктите ще му бъде приложен. Необходимо е да се познава в детайли рандомизационната процедура. Тя трябва да бъде описана в протокола на клиничното изпитване. Обикновено изпитваният продукт се опакова и кодира съгласно определен рандомизационен списък. Всеки пациент получава продукта, съответно кодиран.

---

<sup>28</sup> <http://pharmfac.acad.bg>

**Стратификацията** представлява по-сложна форма на рандомизация, която се използва, ако се очаква различен ефект при приложението на продукта при лица, различаващи се по определен признак (например мъже и жени). По този начин се гарантира включване на равен брой индивиди, носители на даден признак, като се изключва неравномерното разпределение на популациите в отделните групи. В допълнение към рандомизираното сравнително клинично изпитване е възможно да се изиска оценка на качеството на живота, или да се направи някакъв вид икономически анализ на цената на проведеното лечение при дадено заболяване.

На таблица 2 са представени основните видове клинични изпитвания според техния дизайн:

**Таблица 2: Основни видове клинични изпитвания според дизайна**

Вид клинично изпитване	Дизайн
Сравнително или контролирано	• с референтен продукт
	• без терапия
	• с плацебо
Открито/сляпо изпитване	• отворено
	• единично-сляпо
	• двойно-сляпо
	• двойно-контролирано

При заслепяване на проучването една или повече от страните остават незапознати с назначеното лечение по тяхно предварително съгласие. Единично слепи обикновено са изпитванията, при които пациентите остават незапознати, а двойно слепи са изпитванията, при които пациентите, изследователите, лицата, извършващи мониториране, и понякога лицата, извършващи анализ на данните, остават незапознати с назначеното лечение.

#### **6.4. Специфика при провеждането на клинични изпитвания – спазване на протокол и поддържане на досие на клиничното изпитване**

Клиничните изпитвания трябва да са научно значими и описани в ясен и детайлизиран протокол. Протокол на клинично изпитване е документ, който описва

целта/целите, проекта, методологията, статистическата обработка и организацията на изпитването. Протоколът включва и всички последващи изменения и допълнения в него. Едно клинично изпитване се провежда в съответствие с протокол, който е предварително одобрен от комисията по етика.

Протоколът се изготвя в съответствие с местните закони и с издадените от Международната конференция за хармонизация, Европейската комисия и Европейската агенция по лекарствата ръководства за структурата и съдържанието на протокола, докладите от клинични изпитвания, дизайна и провеждането на клинични изпитвания.

Цялата информация за клиничното проучване трябва да е записана, поддържана и съхранявана по начин, позволяващ нейното точно докладване, интерпретация и проверка. Всички записи във всякаква форма (вкл., без да се ограничава до, писмени, електронни, магнитни, оптични записи, електроенцефалографии, рентгенографии, електрокардиограми, хроматограми), описващи или записващи метода, провеждането и/или резултата от изпитването, факторите, влияещи на изпитването и предприетите действия. Основното досие на клинично изпитване се състои от основни документи, които самостоятелно или заедно позволяват оценка на провеждането на клиничното изпитване и качеството на получените резултати. Изготвя се доклад от клинично проучване, който представлява писмено описание на проучването на терапевтично, профилактично или диагностично средство, приложено върху хора, в което са включени пълни клинични и статистически резултати, описания и анализи, интегрирани в единен доклад.

Протоколът на клинично изпитване трябва основно да съдържа данни относно заглавието на проучването, идентификационен код на протокола и дата; името и адреса на възложителя и лицето, извършващо мониториране, и договорната изследователска организация, ако е включена в клиничното изпитване; името и контактите на медицинския експерт от страна на възложителя, както и името и контактите на изследователя, който е отговорен за провеждане на клиничното изпитване, и контактите на центъра, клиничната лаборатория и други здравни или технически отделения или институции, включени в клиничното изпитване. Основна информация, включена в протокола е по отношение на името и описанието на изпитвания продукт, обобщение на данните от неклиничните

проучвания, които могат да имат клинично значение, и от клинични изпитвания, които са свързани с проучването, установени и възможни рискове и ползи, за хората, включени в изпитването, описание и обосновка за пътя на въвеждане, дозата, дозовия режим и лечебния период, както и описание на категорията лица, върху която ще се проведе клиничното изпитване. Детайлно се описват задачите и целта на клиничното изпитване.

Научната стойност на клиничното изпитване и достоверността на данните съществено зависят от дизайна на клиничното изпитване. Описанието на дизайна включва:

- ✓ Изрично посочване на първичните и вторичните крайни точки, които ще се използват като показатели за ефикасност и безопасност, които ще бъдат оценени по време на клиничното изпитване.

- ✓ Описание на типа/дизайна на клиничното изпитване, което ще се проведе (напр. двойно-сляпо, плацебо-контролирано, с успореден дизайн) и схематична диаграма на дизайна, процедурите и етапите на клиничното изпитване.

- ✓ Описание на взетите мерки за намаление/избягване на отклоненията, вкл. рандомизация и заслепяване.

- ✓ Описание на изпитваното лечение/я, дозата и дозовия режим на изпитвания лекарствен продукт; включва се описание на дозовата форма, опаковката и етикетирането на изпитвания продукт.

- ✓ Очакваната продължителност на участието на лицата, както и описание на последователността и продължителността на всички периоди на клиничното изпитване, включително проследяване, ако има такова.

- ✓ Описание на "спиращите правила" и "критериите за отстраняване" за определени лица в етапи от клиничното изпитване и в цялото изпитване.

- ✓ Процедури за отчетност на изпитвания продукт, включително плацебото и лекарствения продукт за сравнение, ако има такива.

- ✓ Съхраняване на рандомизационните кодове и процедурите за разкриване на кодовете на лечението в клиничното изпитване.

- ✓ Посочване на всички данни, които директно ще бъдат записвани в клиничната карта на пациента (ККП), т.е. без непосредствено писмено или електронно записване, и които се приемат за оригинални данни.



Протоколът съдържа брой на лицата, които се предвижда да бъдат включени в изпитването. В случай на многоцентрово изпитване се посочва предвижданият брой на лицата за всеки отделен център. Описват се критериите за включване и изключване на участниците, назначеното лечение, като продукти, доза, дозови схеми, начини на приложения, периоди на лечение, включително проследяващи периоди за участниците за всяко лечение с изпитвания продукт, група/рамо от клиничното изпитване, проследяване на отпадналите участници от изпитването лечение, разрешени лекарствени продукти (вкл. и животоспасяващи), както и неразрешени преди или по време на клиничното изпитване.

Определят се и параметрите за ефикасност и безопасност, методи и време за оценка, записване и анализиране на параметрите за ефикасност и безопасност. Особено важни са процедурите за набавяне на доклади и за записване и докладване на нежелани събития и съпътстващи заболявания, видът и продължението на проследяването на участниците след нежелани събития.

Описват се статистическите методи, които ще бъдат използвани, включително всички планирани във времето междинни анализи, както и изборът на участниците, които ще бъдат включени в анализа (например, всички рандомизирани участници, всички лица, получили доза, всички подходящи участници, участници, които могат да се оценят). Всички отклонения от оригиналния статистически план са описани и обосновани в протокола.

Описват се етичните аспекти, отнасящи се към клиничното изпитване, начина на финансиране и застраховка и плана за публикуване на данни.

## **7. Регулаторни органи. Роля за защита на правата на участниците в клиничното изпитване.**

### ***7.1. Комисия по етика – видове и правомощия.***

Комисията по етика е независима структура (институционална, регионална, национална или наднационална комисия или комитет), съставена от медицински/научни специалисти и немедицински/ненаучни членове, чиято основна отговорност е да се запазят правата, безопасността и благополучието на всички участници в клиничното изпитване и

да се представи публично уверение на тази защита. Комисията по етика се състои от членове, които като колектив имат достатъчно квалификация и опит да разгледат и оценят научните, медицинските и етичните аспекти на предложеното клинично изпитване. Комисията по етика включва най-малко 7 членове, от които най-малко двама с немедицинско образование, финансово и административно независими от мястото на провеждане на клиничното изпитване.

Комисията по етика получава следните документи: протокол на клиничното изпитване/промени, форма за писмено информирано съгласие и промени в тези форми, които изследователят предлага да се използват в клиничното изпитване, процедури за набиране на пациенти (напр. обяви), писмена информация за участниците, брошура на изследователя, наличната информация за безопасност, информация за заплащане и компенсация на пациентите, застраховка за пациентите/доброволците и изследователите, актуална автобиография на изследователя/ите и/или други документи за доказване на квалификацията им и други допълнителни документи, които комисията може да изиска за осъществяване на функциите си. По своя преценка комисията по етика може да изиска представянето на повече информация от описаната, когато това допълнение има значение за запазване на правата и безопасността и/или здравето на пациентите.

Комисията по етика разглежда предложеното клинично изпитване в определения от закона срок и документира своето становище по протокола на клиничното изпитване и материалите за получаване и документиране на информирано съгласие на участниците и оценка дали изследователите, условията, методите за провеждане на изпитването са подходящи. Одобрението от комисията по етика е положително становище на комисията в потвърждение, че клиничното изпитване е оценено и може да бъде провеждано в учредения център при условията, определени от комисията по етика, лечебното заведение, добрата клинична практика и приложимите изисквания. На следната Схема 1 са представени видовете комисии по етика.

### **Схема 1. Видове комисии по етика**



Към министъра на здравеопазването се създава Комисия по етика за многоцентрови изпитвания, а към лечебните заведения, в които се извършват клинични изпитвания, се създават комисии по етика в състав, определен от ръководителя на лечебното заведение<sup>29</sup>.

Към Министерския съвет се създава Централна комисия по етика, която се състои от 9 членове - представители на двата пола, и включва задължително лекари, лекари по дентална медицина, психолог, теолог и юрист<sup>30</sup>. Съставът на комисията се определя с решение на Министерския съвет по предложение на министъра на здравеопазването за срок 4 години. Министерският съвет по предложение на министъра на здравеопазването определя с правилник условията и реда за работа на Централната комисия по етика. Заседанията на Централната комисия по етика са закрити. При необходимост председателят на Централната комисия по етика може да покани за участие възложителя или главния изследовател.

Централната комисия по етика дава становища по деонтологични и етични въпроси в областта на клиничните изпитвания, когато е сезирана от комисии по етика към лечебните заведения, от Изпълнителната агенция по лекарствата или от възложителя.

<sup>29</sup> ЗЛПХМ, чл. 103

<sup>30</sup> ЗЛПХМ, чл. 107

Централната комисия по етика, също така, осъществява методическо ръководство спрямо комисииите по етика към лечебните заведения.

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, а когато изпитването ще се провежда само в един център на територията на Република България, заявление може да се подаде до съответната комисия по етика към лечебното заведение или до Комисията по етика за многоцентрови изпитвания, по избор на възложителя. Становището на Комисията по етика към лечебното заведение, в този случай, е валидно за всички центрове на територията на Република България<sup>31</sup>.

## **7.2. Изпълнителна агенция по лекарствата**

Изпълнителната агенция по лекарствата е специализиран орган към министъра на здравеопазването за надзор върху качеството, безопасността и ефикасността на лекарствата<sup>32</sup>. Във връзка с клиничните изпитвания ИАЛ:

- ✚ Приема и проверява документацията за провеждането на клинични изпитвания;
- ✚ Издава разрешения или отказ за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти;
- ✚ Осъществява контрол върху клиничните изпитвания, като може временно да спре провеждането на изпитването или да го прекрати и уведомява незабавно съответната комисия по етика, регулаторните органи на всички държави членки, Европейската агенция по лекарствата и Европейската комисия за предприетите мерки и за причините за това;
- ✚ Документира всяка предоставена информация за подозирани неочаквани сериозни нежелани лекарствени реакции на изпитвани лекарствени продукти и незабавно въвежда информацията в Европейската база данни за нежелани реакции;
- ✚ Въвежда в Европейската база данни за клинични изпитвания данни за всяко клинично изпитване на територията на Република България - подадено заявление, решение на комисията по етика, разрешение за провеждане, съществени промени, приключване на

---

<sup>31</sup> ЗЛХПМ, чл. 114 (1)

<sup>32</sup> ЗЛХПМ, чл. 17(1)

проучването и данни за извършени проверки и при поискване от друга държава членка, от Европейската агенция по лекарствата или от Европейската комисия ИАЛ предоставя допълнителна информация, освен въведената в Европейската база данни за клинични изпитвания;

✚ Поддържа и води регистър на комисиите по етика и го публикува на страницата на ИАЛ в интернет.

### 7.3. Получаване на разрешение за провеждането на клинично изпитване

На следната Схема 2 е показан пътът за получаване на разрешение за провеждането на клинично изпитване в България.

**Схема 2. Стъпки при получаването на разрешение за клинично изпитване**



В срок до 60 дни от подаване на заявление съответната комисия по етика се произнася със становище, което изпраща до заявителя и до Изпълнителната агенция по лекарствата. Когато клиничното изпитване включва лекарствен продукт за генна терапия

или соматично клетъчна терапия или лекарствен продукт, съдържащ генетично модифицирани организми, срокът се удължава до 30 дни. Срокът за изготвяне на становище е 180 дни, когато за разглеждане на клинично изпитване, което включва лекарствен продукт за гenna 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 Изпълнителната агенция по лекарствата<sup>33</sup>.

В срок до 60 дни от датата на подаване на заявление за клинично изпитване на лекарствени продукти Изпълнителната агенция по лекарствата уведомява писмено заявителя, че изпитването:

1. може да бъде проведено на територията на Република България, или
2. не може да бъде проведено, като посочва мотивите за това<sup>34</sup>.

В случай на отрицателно решение, възложителят може в 30-дневен срок да представи в Изпълнителната агенция по лекарствата заявление, променено в съответствие с изложените мотиви, или да предостави необходимата информация в съответствие с изискванията на Изпълнителната агенция по лекарствата. Тогава, в срок до 30 дни от датата на подаване на промененото заявление или на допълнителната информация Изпълнителната агенция по лекарствата уведомява писмено възложителя, че:

1. изпитването може да бъде проведено на територията на Република България, или
2. отказва провеждането на клиничното изпитване, като посочва мотивите за това.

Отказът подлежи на обжалване по реда на Административнопроцесуалния кодекс. Ако възложителят не подаде заявление в определения срок, процедурата се прекратява и клиничното изпитване не се провежда.

Клиничното изпитване може да започне само, ако в определения срок Изпълнителната агенция по лекарствата не е издала уведомление с мотиви за неодобряване на клиничното изпитване, както и когато са изпълнени следните условия:

---

<sup>33</sup> ЗЛХПМ, чл. 112 (1)

<sup>34</sup> ЗЛХПМ, чл. 118 (1)

1. съответната комисия по етика е дала положително становище, и
2. изпълнителният директор на Изпълнителната агенция по лекарствата е издал писмено разрешение за провеждането му, когато някой от изпитваните лекарствени продукти е:

а) лекарствен продукт за генна терапия;

б) лекарствен продукт за соматично клетъчна терапия;

в) лекарствен продукт, който съдържа генетично модифицирани организми;

г) високотехнологичен лекарствен продукт, определен в приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и Съвета;

д) 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<sup>35</sup>.

Комисията по етика има и следните важни правомощия по време на провеждане на клиничното изпитване:

✚ Комисията по етика провежда текущ надзор над всяко провеждащо се клинично изпитване на интервали, съответстващи на риска за хората, но не по-малко от веднъж годишно.

✚ Когато протоколът на клинично изпитване позволява включване на пациент, без да е възможно неговото непосредствено писмено съгласие или съгласието на неговия законен представител, комисията по етика се произнася по въпроса, дали предложеният план и/или други документи съвпадат с етичните норми и дали отговарят на приложимите нормативни изисквания за такъв тип изпитвания.

✚ Комисията по етика преценява доколко размерът и методът за заплащане на здравите доброволци/пациентите влияят на съгласието им за участие и дали решението им

---

<sup>35</sup> ЗЛХПМ, чл. 109

ще бъде взето свободно. Заплащанията на един участник трябва да бъдат разпределени пропорционално и да не зависят изцяло от завършването на изпитването от участника.

✚ Комисията по етика осигурява включването във формата за писмено информирано съгласие и във всяка друга писмена информация за участника на информацията по отношение на заплащането на здравите доброволци/пациентите, включително количество, метод на заплащане и периодичност. Начинът, по който плащането ще бъде разпределено, трябва да бъде посочен.

✚ Комисията по етика съхранява всички съответни документи (напр. писмени стандартни оперативни процедури, списъци с членове, заповеди за назначаване, списъци с длъжности на членовете, декларации за конфликт на интереси и конфиденциалност, представени документи, протоколи от заседания и кореспонденция) за период не по-малко от три години след прекратяване на клиничното изпитване и ги предоставя при поискване на регулаторните органи.

✚ Комисията по етика незабавно уведомява писмено изследователя/медицинския център за свързаните с клиничното изпитване решения/мнения; причините за решенията/становищата си и процедурите за обжалване на решенията/становищата на комисията по етика.



**Четвърта глава: Договорна регламентация на задълженията и отношенията между участниците в клиничните изпитвания на лекарства. Защита на правата.**

**8. Участници в клиничното изпитване на лекарства върху хора.**

Кръгът на участниците в клиничното изпитване на лекарства върху хора е представен в Схема 3 по-долу и включва:

- ❖ възложител /спонсор/ на клиничното изпитване,
- ❖ договорна изследователска организация (ДИО) / монитор,
- ❖ медицински център, в който се провежда изпитването,
- ❖ главен изследовател, заедно с неговия изследователски екип,
- ❖ пациенти или здравте доброволци, включени в клиничното изпитване,
- ❖ контролни органи – одитори.

*Схема 3. Участници в клинично изпитване*



Всички тези участници си взаимодействат по време на провеждане на клиничното изпитване с цел получаване на валидни резултати за полезността на интервенцията, при спазване правата и защита безопасността на пациентите, съгласно принципите на Добрата клинична практика.

При провеждането на клинични изпитвания от съществено значение е проследяването и описание на задълженията на основните участници в клиничното изпитване чрез договори, в които са отразени основните изисквания, регламентирани от българското и европейското законодателство, за защита на техните права и интереси. Поради важността и значението на данните, генерирани при провеждането на клинични изпитвания, по отношение крайния успех на разработваното лекарство, в интерес и на възложителя е договорното регламентиране за провеждане на проучването по подходящ, безопасен и законоустановен начин, с оглед запазване правата на пациентите и защита на събраните данни относно проучването лекарство.

Възложителят, медицинският център по проучването и главният изследовател сключват договори, с цел постигането на добра договорна регламентация на всички важни въпроси по отношение провеждането, отговорностите и защитата на съответните участници в клиничните проучвания – страните по договора и пациентите, включени в проучванията<sup>36</sup>.

Договорите по клиничните изпитвания се определят като писмени, датирани и подписани споразумения между две или повече страни, с които са определени всички мерки по възлагане, разпределение на задачи и задължения и ако е приложимо, финансови въпроси<sup>37</sup>. Договори се сключват между възложителя, медицинския център и изследователя по клиничното проучване. Защитата на правата на пациентите, включени в проучването, се осъществява чрез изискванията към получаване на информирано съгласие, докладване на нежеланите реакции и контролните механизми, регулирани чрез договорите.

---

<sup>36</sup> Katherine Leibowitz and Victoria Sheckler, Report on some of the key provisions that should be included in sponsor-initiated clinical trial agreements in the US, July 2006

<sup>37</sup> Наредба 31, Приложение № 1 към чл. 1, ал. 1, т.1.16

## **9. Изискване за договорна регламентация на функциите и задълженията на участниците в клинични изпитвания.**

Преди започването на клинично изпитване възложителят е длъжен да определи и разпредели всички задължения и функции по отношение на проучването<sup>38</sup>. Съгласно формулировката, приета чрез Принципите на Добрата клинична практика: Договор за клинично проучване е писмено, датирано и подписано споразумение между две или повече страни, което определя всички уговорки по делегирането и разпределението на задълженията по клиничното проучване<sup>39</sup>. Договорите са между възложителя и главния изследовател и медицинския център по проучването и други страни, свързани със задължения по проучването – лаборатория, превозвач на изследваното лекарство, куриери, обучители, одитори и пр.<sup>40</sup> Протоколът заема особено важно място по отношение подписването на договор за клинично проучване.

Дори когато определени задължения и функции се извършват от служители на възложителя на клиничното изпитвания, следва да има писмено доказателство за разпределението на задълженията. Когато възложителят използва договорна изследователска организация, която да изпълни част от задълженията на възложителя, отново трябва да съществува писмен договор за възложените задължения на ДИО. Отговорността за всички задължения и функции, които не са изрично възложени и приети да бъдат изпълнени от ДИО, остава за възложителя<sup>41</sup>. Ето защо подробното договорно регламентиране е с важно значение. В настоящата теза не се разглежда разпределението на отговорностите между възложителя и ДИО, като техните задължения се третира в съвкупност за целите на настоящата работа.

Писмените договори между участниците – възложител, изследовател и медицински център, за разпределяне на отговорностите и задълженията по клиничното изпитване, се

---

<sup>38</sup> Pamela Charnley Nickols, Charnley Nickols Associates Ltd, General points to consider in contracts for clinical trial related duties and functions, UK; ICH GCP Section 5.7

<sup>39</sup> ICH GCP (GCP) Section 1.7

<sup>40</sup> ICH GCP Section 5.1.4

<sup>41</sup> ICH GCP Section 5.2.3

представят заедно с основните документи по проучването при подаването на документите до съответните регулаторни органи – за одобрение<sup>42</sup>.

Важни клаузи, извън обхвата на разгледаното по-долу разпределение на функциите и задълженията на възложителя, изследователя и медицинския център, които също трябва да се предвидят в договорите за клинични проучвания, са по отношение на:

- условията за прекратяване на договора,
- приложимото законодателство, и
- компетентния съд.

Подписаните и датирани договори следва да се пазят, както останалата важна документация за съответния период по ДКП<sup>43</sup>.

## **10. Отговорности на договорно обвързаните участници в клиничното изпитване на лекарства**

### ***10.1. Възложител /спонсор. Договорна изследователска организация/монитор.***

Възложител е всяко физическо или юридическо лице, институция или организация, която отговаря за започването, управлението и/или финансирането на клинично изпитване<sup>44</sup>.

Когато планира клинично изпитване, възложителят следва да гарантира, че са налични достатъчно данни, доказващи безопасност и ефикасност от неклинични и/или клинични изпитвания на продукта в подкрепа на прилагането му върху хора по път, дозировка, продължителност и изпитвана група пациенти, които ще се проучват.

Възложителят, също така, отговаря за осигуряване на договорни споразумения с Договорна изследователска организация (ДИО), медицинските изследователски центрове и изследователите. Договорите, сключени между възложителя и всяка друга страна по клиничното изпитване, са писмени, както беше посочено по-горе.

---

<sup>42</sup> ICH GCP Section 8.2

<sup>43</sup> ICH GCP Section 4.9.5

<sup>44</sup> Наредба 31, Приложение № 1 към чл. 1, ал. 1, т. 1.51.

Чрез договорни взаимоотношения се предвиждат следните задължения на възложителя, които осигуряват важни защитни механизми при провеждането на клиничните изпитвания върху хора:

Възложителят осигурява **протокол за проучването**, който описва целта/целите, проекта, методологията, статистическата обработка и организацията на изпитването. Протоколът следва да е изготвен в съответствие с местните закони и с издадените от Международната конференция за хармонизация, Европейската комисия и Европейската агенция по лекарствата ръководства за структурата и съдържанието на протокола, докладите от клинични изпитвания, дизайна и провеждането на клинични изпитвания.

Възложителят, също така отговаря за предоставяне на законо-изискуемата документация и осигуряване на необходимите **регулаторни разрешения** за провеждане на клиничното изпитване.

Възложителят е отговорен за снабдяването на изследователя с **изпитвания лекарствен продукт**, като следва да гарантира за навременната доставка и да съхранява достатъчни количества от изпитвания лекарствен продукт, използван по време на клиничното изпитване, за да препотвърди спецификациите, ако това стане необходимо. Възложителят предоставя на участниците безвъзмездно изпитвания лекарствен продукт/продукти и всяко изделие, необходимо за прилагането му. Възложителят гарантира, че изпитваният лекарствен продукт (включително лекарствен продукт за сравнение и плацебо, ако се използва) е охарактеризиран в съответствие от етапа от разработка на лекарствения продукт, че се произвежда в съответствие с приложима Добрата производствена практика и е кодиран и етикетирани по начин, който запазва заслепяването, ако има такова. 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 и приложимите нормативни изисквания. В слепите изпитвания кодиращата система за изпитвания лекарствен продукт задължително включва механизъм за незабавно разкриване на лекарствения продукт в случай на спешност, но непозволяващ незабележимо разкриване на кода.

Възложителят определя и уведомява всички включени в клиничното изпитване страни (т.е. мониториращи, изследователи, фармацевти, отговорници по съхранението) за определените условия на съхранение (например предпазване от светлина), срок за съхранение, течности за разтваряне и процедури, както и изделия за вливане на лекарствения продукт, ако има такива. Възложителят предоставя на изследователя писмени процедури, включващи инструкции, които той е задължен да следва при боравене и съхранение на изпитвания лекарствен продукт и документацията към него. Процедурите включват адекватно и безопасно получаване, боравене, съхранение, раздаване, събиране на неизползваните количества от пациентите и връщане обратно на възложителя на неизползваните количества от изпитвания лекарствен продукт (или унищожаване или усвояване по друг начин, ако това е разрешено от възложителя и е в съответствие с приложимите нормативни изисквания).

Възложителят е отговорен за въвеждането и поддържането на системи за качеството и контрол чрез писмени стандартни оперативни процедури с цел да се осигури, че клиничното изпитване се провежда и данните се набират, документират (записват) и докладват в съответствие с протокола, ДКП и приложимите нормативни изисквания. На всеки етап на обработка на данните се прилага качествен контрол с цел да се потвърди, че всички данни са надеждни и са обработени правилно.

Възложителят назначава квалифициран медицински персонал, който е на разположение за консултация по свързани с клиничното изпитване медицински проблеми и въпроси. За тази цел, ако е необходимо, могат да се назначат външни консултанти. Възложителят използва квалифицирани лица – например, биостатистици, клинични фармаколози и лекари - по време на всички етапи на провеждане на клиничното изпитване от съставянето на протокола и Клиничната карта на пациента и планирането на анализите до анализиране и подготовката на междинните и окончателните доклади на клиничното изпитване. Възложителят използва лица със съответната квалификация за надзор над цялостното провеждане на клиничното изпитване, за обработването и проверяването на данните, за извършване на статистическите анализи и за подготвянето на докладите.

Възложителят следва да осигури получаване на директен достъп до всички места на провеждане на клиничното изпитване, източниците/документите на информация и доклади от извършено мониториране и проверки от възложителя, както и на **инспекции** от местни или чужди регулаторни органи<sup>45</sup>. Възложителят може да назначи независима комисия за оценка на резултатите с цел проследяване на хода на едно клинично изпитване, вкл. данните за безопасност и критичните параметри за ефикасност на определени интервали, и която да препоръчва на възложителя да продължи, промени или да прекрати клиничното изпитване. Комисията трябва да разполага с и да следва писмени стандартни оперативни процедури за работата си и да съхранява писмени протоколи от всички свои заседания.

Отговорността за причинените при или по повод провеждането на клиничното изпитване неимуществени и имуществени вреди на пациентите или здравите доброволци, включени в изпитването, се разпределя между възложителя и главния изследовател. 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<sup>46</sup>. Ето защо, възложителят е длъжен да сключи **застраховка** със застраховател на територията на България за отговорността му съгласно закона.

Възложителят дължи **грижа за пациента** във връзка с усложнения в здравословното състояние, свързани с клиничното проучване. Възложителят следва да финансира всички оправдани разходи, свързани с диагностицирането на нежелано събитие, свързано с проучването или с процедура по протокола; както и всички оправдани разходи, направени във връзка с лечението на физическо увреждане на участника, ако се установи, след консултация с главния изследовател, че нежеланото събитие е основателно свързано с приема на изпитваното лекарство или с протокола. Често възложителят ограничава тази си отговорност с условието нежеланото събитие да не е свързано с никакви предходни заболявания, без значение дали са били предварително диагностицирани или не, както и с изискването главният изследовател да се е придържал и съобразявал със спецификациите на протокола и всички писмени препоръки, предоставени

---

<sup>45</sup> ДКП 5.1.2. 5.1.3. 5.1.4.

<sup>46</sup> ЗЛХПМ, чл. 92 (1)

от възложителя или ДИО относно употребата и приема на лекарството или уреда, използвани в проучването.

Възложителят следва да **архивира и съхранява**, за целите на бъдещи проверки, цялата оригинална документация на клиничното изпитване и разпознавателните кодове на пациентите за не по-малко от 15 години след приключване или прекратяване на изпитването. Възложителят съхранява всички специфични основни документи и в съответствие с приложимите нормативни изисквания на държавата/ите, в която лекарственият продукт е разрешен за употреба и/или където възложителят има намерение да кандидатства за разрешение/я.

**Защита на данните:** Поверителността на документите, които могат да разкрият самоличността на участниците, се запазва, като се спазват и приложимите нормативни изисквания за тайна и поверителност. Не се допуска разкриване от външни лица, с изключение на упълномощените лица, на информация, която принадлежи на възложителя, или информация за самоличността на участниците.

Цялата информация – документи, описания, данни, ККП, снимки, видеофилми и указания, и всички материали – включително изследвания продукт и продуктите за сравнение, предоставени от възложителя, както и всички данни, отчети и информация във връзка с проучването или с неговия ход се третират като **поверителната информация** и са собственост на възложителя. Възложителят има изключително **право на интелектуална собственост** върху всички изобретения и открития, направени изцяло или частично на базата на поверителната информация или в резултат от проучването. Възложителят получава от изследователят всички документи и доказателства, необходими за получаването на патенти по отношение на тези изобретения и открития. Възложителят има право да изисква от изследователят спазване на всички приложими закони по отношение на неприкосновеността или защитата на данните в страната, от която произхождат данните.

Възложителят е отговорен за непрекъснатата **оценка на безопасността** на изпитвания лекарствен продукт. Възложителят информира Изпълнителната агенция по



лекарствата, комисията по етика и изследователите за всяка нова информация, която може да представлява заплаха за здравето и благополучието на пациентите, да повлияе на хода на проучването или да промени разрешението на ИАЛ за провеждане на проучването и/или да промени положителното становище на комисия по етика за продължение на клиничното изпитване.

Всички нежелани събития, оценени от възложителя като най-малко вероятно свързани с изпитвания продукт, се обработват и докладват от възложителя като **нежелани лекарствени реакции**. Определението за нежелана лекарствена реакция е посочено в Правилата за добра клинична практика – Приложение № 1 към чл.1, ал.1 на Наредба № 31 от 12 август 2007 г. за определяне на правилата за Добра клинична практика.

**Нежелана лекарствена реакция** е всеки нежелан и непредвиден отговор към лекарствен продукт, който се проявява при приложение на продукта в дози, нормално използвани за лечение, профилактика или диагностика на заболяване при хора или за възстановяване, корекция или модифициране на физиологична функция. Фразата "отговор към един лекарствен продукт" означава, че причинно-следствената връзка между лекарствения продукт и нежеланата реакция е поне разумна възможност, т. е. връзката не може да се отхвърли. В случай на клинично изпитване **нежелана лекарствена реакция** е всеки нежелан и непредвиден отговор към изпитван лекарствен продукт, независимо от приложената доза.

**Сериозна неочаквана нежелана реакция** е всеки неблагоприятен ефект в здравното състояние, който е станал причина за смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация или удължаване на срока на хоспитализация, значителни или трайни увреждания, инвалидизация и вродени аномалии, липса на ефект в животозастрашаващи ситуации. Подлежат на съобщаване като сериозни и нежелани лекарствени реакции, които са с медицинска значимост или изискват медицинска интервенция.

Нежеланите събития и лабораторни резултати извън референтните граници, определени в протокола като критични за оценка на безопасността, се докладват от

изследователите на възложителя в съответствие с изискванията и в сроковете, определени в протокола. Възложителят съхранява подробни записи за всички съобщения за подозирани нежелани събития, настъпили при употребата на изпитвания лекарствен продукт, за които е информиран от изследователите или от друг източник на информация. Възложителят прави оценка на нежеланите събития по отношение на сериозност, очакваност и причинно-следствена връзка, като прилага процедури за оценка на нежеланите събития за сериозност, очакваност и причинно-следствена връзка в съответствие с публикуваните ръководства на Международната конференция по хармонизация, Европейската комисия и Европейската агенция по лекарствата.

Възложителят е отговорен за подаване на съобщенията за сериозни неочаквани нежелани реакции, включително когато реакциите са към разрешен за употреба изпитван лекарствен продукт, използван в изпитването като продукт за сравнение, за който възложителят не е притежател на разрешението за употреба. В тези случаи възложителят информира притежателя на разрешението за употреба на продукта за територията на България за реакцията и за подаването на информацията до ИАЛ. Когато изпитваният лекарствен продукт не е разрешен за употреба, възложителят уведомява ИАЛ и комисията по етика и за всички подозирани сериозни и неочаквани нежелани реакции при употребата на изпитвания лекарствен продукт независимо от произхода им.

Доклади за сериозни и неочаквани нежелани реакции се подават в Изпълнителната агенция по лекарствата и комисията по етика незабавно и не по-късно от 15 дни от получаването на информация за настъпването им. При изрично писмено съгласие на комисията по етика докладите за подозирани сериозни и неочаквани нежелани реакции могат да се подават на по-големи интервали, но не по-рядко от веднъж на шест месеца. Възложителят е отговорен за изпращането на доклади до всички заинтересувани изследователи, комисия по етика и регулаторни органи за всички нежелани лекарствени реакции, които са сериозни и неочаквани. Докладите за сериозни и неочаквани нежелани реакции трябва да съответстват на приложимите нормативни изисквания и ръководството на Международната конференция по хармонизация за обработка на данните за безопасност от клинични изпитвания -

"Дефиниции и стандарти за спешно докладване" (ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

Възложителят представя на регулаторните органи всички актуализации на данните за безопасност и периодичните доклади. Възложителят предоставя веднъж годишно на Изпълнителната агенция по лекарствата и на Комисията по етика списък на всички подозирани сериозни нежелани лекарствени реакции, които са възникнали през изминалия период, и **годишен доклад за безопасността** на участниците в изпитването.

Годишният доклад за безопасност съдържа обобщени данни за безопасността на изпитвания лекарствен продукт за последния едногодишен период, считано от датата на първото разрешение за провеждане на клинично изпитване с изпитвания продукт на територията на Европейския съюз. Възложителят подава годишния доклад за безопасност в ИАЛ и комисията по етика в срок до 60 календарни дни след края на периода, който обхваща докладът. За клинични изпитвания с продължителност под една година годишен доклад за безопасност се подава в срок до 90 дни след приключване на изпитването. Възложителят предоставя годишен доклад за безопасност и извън посочения срок при поискване от ИАЛ и/или комисията по етика. Когато провежда повече от едно клинично изпитване с един и същи изпитван продукт, възложителят подава общ годишен доклад за безопасност. В тези случаи докладът съдържа данни за профила на безопасност на изпитвания продукт и годишните доклади за безопасност по всяко от провежданите в България клинични изпитвания.

Ако възложителят прекрати клиничното развитие на изследвания лекарствен продукт, той е задължен да уведоми всички изследователи по клиничното изпитване и всички регулаторни органи.

Възложителят може да прехвърли всички или част от задълженията си на други физически и/или юридически лица, които се означават като Договорни изследователски организации (ДИО). Всяко прехвърляне на свързани с клиничното изпитване задължение и функция на ДИО се документира писмено – със съответния договор между страните. Всички свързани с клиничното изпитване задължение и функция, които не са прехвърлени

специфично, остават на възложителя. Всички задължения за възложителя се отнасят и за ДИО до степен, до каквато са се договорили и ДИО е приела свързаните с клиничното изпитване задължения и функции от възложителя. Договорната изследователска организация е задължена да въведе процедури за качествен контрол и осигуряване на качеството.

Независимо от прехвърлянето на задължения на други лица възложителят носи цялостната отговорност за провеждането на проучването в съответствие с Добрата клинична практика и валидността на получените данни.

Цел на мониторирането е да се извършва наблюдение на развитието на клиничното изпитване и да се провери дали то се провежда, записва и докладва в съответствие с протокола, стандартните оперативни процедури, добрата клинична практика и приложимите нормативни изисквания и дали са запазени правата и благополучието на хората; докладваните данни са точни, пълни и съответстват на оригиналните документи.

Лицата, извършващи мониториране, са обучени и притежават нужните научни и/или медицински познания, за да мониторират клиничното изпитване правилно. Трябва изцяло да бъдат запознати с изпитвания лекарствен продукт, протокола, с формата за писмено информирано съгласие и всяка друга писмена информация, която ще се предоставя на участниците, стандартните оперативни процедури на възложителя, Добрата клинична практика и приложимите нормативни изисквания<sup>47</sup>.

В съответствие с изискванията на възложителя и договора, договорната изследователска организация, извършваща мониториране по клинично изпитване, на практика има следните задължения:

- действа като основната връзка за кореспонденция между възложителя и изследователя;

- установява дали изследователят притежава съответна квалификация и ресурси, които ще останат подходящи през цялото изпитване, че условията, включващи

---

<sup>47</sup> 5.18 от Наредба 31

лабораторията, оборудването и персонала, са подходящи и че ще останат такива през целия период на клиничното изпитване за неговото безопасно и правилно провеждане;

- ✚ установява, че по отношение на изпитвания лекарствен продукт времето и условията за съхранение са подходящи и доставките са достатъчни за цялото изпитване; изпитваният лекарствен продукт е доставен само на участниците, които са подходящи за получаването му в доза, определена от протокола; членовете на изследователския екип са снабдени с необходимите инструкции за правилната употреба, боравене, съхранение и връщане на изпитвания лекарствен продукт; получаването, употребата и връщането на изпитвания лекарствен продукт в местата на провеждане на клинично изпитване се контролират и документират правилно; боравенето с неизползваните количества от изпитвания лекарствен продукт съответства на приложимите нормативни изисквания и е съгласувано с възложителя;

- ✚ установява дали изследователят следва одобрения протокол и всички одобрени изменения, ако има такива;

- ✚ установява дали е получено писмено информирано съгласие от всеки участник преди включването му в клиничното изпитване;

- ✚ гарантира, че изследователят получава актуалната брошура на изследователя, всички документи и всички консумативи за клиничното изпитване, необходими за неговото правилно провеждане и в съответствие с приложимите нормативни изисквания;

- ✚ гарантира, че изследователят и неговият екип са достатъчно добре запознати с клиничното изпитване;

- ✚ проверява дали изследователят и неговият екип извършват определените дейности по клиничното изпитване в съответствие с протокола и всички други писмени договори между възложителя и изследователя и че не са прехвърлили тези дейности на други неупълномощени лица;

- ✚ проверява дали изследователят включва само подходящи лица;

- ✚ докладва статуса на включване на участниците;

- ✚ проверява дали оригиналните документи, както и другите документи по клиничното изпитване са точни, пълни и актуални и се съхраняват;

- ✚ проверява дали изследователят предоставя всички изисквани доклади, уведомления и молби и дали тези документи са точни, пълни, навременни, четливи, с дата и идентифицират проучването;

- ✚ проверява и сравнява точността и пълнотата на записаните в клиничната карта на пациента (ККП) данни, оригиналните документи и други свързани с клиничното изпитване документи едни с други; лицето, извършващо мониториране, задължително проверява дали данните, изисквани от протокола, са точно докладвани в ККП и съответстват на оригиналните документи; всяка промяна на дозата и/или лечението за всеки отделен участник са добре документирани; нежеланите събития, придружаващото лечение и допълнителните заболявания са докладвани в ККП в съответствие с протокола; визитите, които участниците не са могли да направят, и изследванията, които не са направени, са ясно докладвани като такива в ККП; всички отпаднали и изключени участници от клиничното изпитване са докладвани и обяснени в ККП;

- ✚ уведомява изследователя за всички грешни попълвания на ККП, пропуски или нечетливости; лицето, извършващо мониториране, гарантира, че корекциите, допълненията или изтриванията са направени с дата и обяснени (ако е необходимо) и с поставени инициали от изследователя или от член на екипа на изследователя, който е упълномощен да поставя инициалите си върху промените в ККП за изследователя; пълномощното се документира;

- ✚ установява дали всички нежелани събития са докладвани в сроковете, изисквани от ДКП, протокола и приложимите нормативни изисквания;

- ✚ установява дали изследователят съхранява основните документи;

- ✚ обръща внимание на изследователя за отклоненията от протокола, СОП, ДКП и приложимите нормативни изисквания и предприема необходимите мерки за недопускане на нови такива отклонения.

Мониторът изготвя писмен доклад до възложителя на проучването след всяко посещение на мястото на провеждане и/или всяка свързана с изпитването комуникация съгласно стандартните оперативни процедури на възложителя. Докладите включват датата, името на центъра, името на лицето, извършващо мониториране, името на изследователя или на други лица, с които е контактувал. Докладите трябва да включват резюме за това, което е прегледано от лицето, извършващо мониториране, и неговите

становища по отношение на важни факти, отклонения и непълноти, заключенията и действия, които са предприети или ще бъдат предприети, и/или препоръчани действия за осигуряване на съответствие. Прегледът и проследяването на действията след доклад от мониториране от възложителя се документират от упълномощено от възложителя лице.

Главно задължение на монитора е да осъществява връзка между възложителя и изследователя, да посещава изследователя (преди, по време на и след приключване на клиничното изпитване), за да има увереност в коректното провеждане на изпитването, например чрез сравняване на данните от индивидуалния фиш на клиничното изпитване (Case Report Form) с изходните данни.

## ***10.2. Медицински център по клиничното изпитване***

Център на клинично изпитване е мястото или местата, където се извършват свързани с проучването дейности. Съгласно българското законодателство, 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, съгласно Закона за лечебните заведения. Клинично изпитване може да се провежда само в лечебно заведение, в което по законния ред има създадена и вписана в регистъра на Изпълнителната агенция по лекарствата Комисия по етика<sup>48</sup>.

Изрично изискване на законодателството в България е наличието на писмен договор между Възложителя и лечебното заведение, което ще е център по клиничното изпитване. Съпътстваща документация са декларацията за наличност на необходимото техническо оборудване в съответния център, както и съгласието на изпълнителния директор на лечебното заведение за провеждане на съответното клинично изпитване.

---

<sup>48</sup> **Чл. 87.** (1) (Изм. - ДВ, бр. 59 от 2010 г., в сила от 31.07.2010 г.) ЗЛПХМ

В договора следва да се отразят задълженията на медицинския център по отношение провеждането на клиничното изпитване. Основните задължения на центъра по клиничното изпитване са следните:

- ✚ Осигуряване на достъп на главния изследовател и членовете на изследователския екип до инфраструктурата на центъра, и по-специално до помещенията, съоръженията, материалите и квалифицирания персонал, необходими за провеждане на проучването;

- ✚ Сътрудничество на главния изследовател и членовете на екипа по проучването, за гарантирането на свободен достъп на пациенти до главния изследовател и членове на екипа по проучването;

- ✚ Съдействие по отношение на държавни или регулаторни проверки, одити или инспекции на помещения на медицинския център или методи, свързани с проучването:

Медицинският център по проучването следва да предостави възможност на възложителя, ДИО или други посочени от възложителя представители, както и на и местни или чуждестранни регулаторни агенции да инспектират процедурите, помещенията на медицинския център, в които се провежда проучването и документите по проучването.

Медицинският център по проучването би трябвало и незабавно ще уведоми възложителя и ДИО за всякакви държавни или регулаторни проверки, одити или инспекции на помещенията в медицинския център или на методите, свързани с проучването, за да може, при необходимост, възложителят и ДИО ще окажат съдействие спрямо такива проверки, одити или инспекции. Информацията, получена в резултат на тези инспекции, следва да бъде споделена с възложителя и ДИО.

- ✚ Осигуряване на необходимите условия за съхранението на всички документи по проучването за определения период след приключването или прекратяването на проучването:

По практически съображения отговорността за съхранението на документите по проучването често се възлага на практика и на медицинския център и на главния изследовател, въпреки че законовото изискване е документацията да „следва” изследователя. Изследователя и медицинския център често са съвместно отговорни за



съхраняването на основните документи във връзка с проучването за срок и по начин, предписан от добрата клинична практика (ДКП), местното законодателство и изискванията на договора, и са длъжни да предотвратяват инцидентното или преждевременно унищожаване на тези документи. В случай, че изследователят напусне медицинския център, или промени адреса си по друга причина, той/тя трябва своевременно да уведоми възложителя за новия си адрес.

✚ Спазване на поверителността на информацията; Спазване на договорните задължения за ненарушване на интелектуалната собственост и изобретения;

Цялата информация, която е предоставена на медицинския център по проучването от възложителя или ДИО, или която е генерирана в медицинския център във връзка с проучването, следва да бъде запазена като поверителна за определения период след прекратяването или приключването на проучването. Разбира се, конкретна информация следва да бъде разкрита пред КЕ, пациентите и местните регулаторни органи, според законовите изисквания. Но същата информация не може да се разкрива на други, без предварително писмено съгласие от страна на възложителя. Поверителна информация може да се разкрива от медицинския център по проучването, без предварително разрешение от възложителя, само ако тя вече е обществено достояние или е била известна на медицинския център преди разкриването ѝ от възложителя или ДИО, благодарение на независим източник или трета страна, която не е обвързана със задължение да пази такава информация поверителна. Данните, генерирани във връзка с проучването, с изключение на медицинските картони на пациентите, които не са регистрирани като клинични карти на пациента (ККП), също следва да бъдат обект на задълженията за поверителност и неупотреба. Служителите, доставчиците и представителите на медицинския център по изпитването следва да бъдат обвързани от центъра със същите условия за поверителност и неупотреба на данните по проучването.

✚ Гаранции за липса на лишаване от права или дисквалифициране от участие в клинично проучване от които и да било регулаторни органи – относими и към главния изследовател и екипа по изпитването;

✚ Възможност за прекратяване на проучването, в случай на преценка за възможна опасност за пациентите;

✚ Спазване на Насоките за добрата клинична практика; одобрението на Комисията по етика (КЕ); както и всички други приложими национални и международни закони, регулации и стандарти

### **10.3. Изследовател и изследователски екип**

Медицинското наблюдение и медицинските решения, по отношение на участниците, се вземат от лекар или когато е необходимо - от лекар по дентална медицина. Изследователят в клиничното проучване е определеният от възложителя лекар или лекар по дентална медицина, който практически провежда клиничното изпитване съгласно одобрения протокол и ръководството за добра клинична практика в изследователския център. Ако клиничното изпитване се провежда от екип, изследователят е ръководителят, който отговаря за екипа, и се нарича Главен изследовател. Съизследовател е всяко лице, член на клиничния изследователски екип, назначено и ръководено от главния изследовател в мястото на провеждане на клинично изпитване, със задача да извършва основни във връзка с изпитването действия и/или да взема важни решения (напр. сътрудници, специализанти, докторанти).

Преди започване на клиничното изпитване изследователят трябва да получи писменото датирано положително становище от комисията по етика за протокола на клиничното изпитване, формата за писмено информирано съгласие, промени във формата за съгласие, процедурите за набиране на пациенти, например обяви, и всяка друга писмена информация, която ще бъде предоставена на участника. Изследователят представя на комисията по етика копие от актуалната брошура на лекаря изследовател като приложение на писмената молба до комисията по етика за становище. Ако по време на клиничното изпитване настъпят промени в брошурата, изследователят представя в комисията по етика ново копие, включващо промените. По време на клиничното изпитване изследователят предоставя на комисията по етика за преразглеждане всички документи, касаещи участниците.

### *Квалификация и отговорност на изследователя*

Всяко лице, натоварено с провеждане на клинично изпитване, следва да притежава съответното образование, квалификация и опит, за да прецени отговорността за правилното провеждане на клиничното изпитване; трябва да отговаря на всички изисквания, определени от регулаторните органи, и представя доказателство за квалификацията си чрез актуална автобиография и други документи, изискани от възложителя, комисията по етика или регулаторните органи. Изследователят следва да разполага с необходимия брой квалифициран персонал и съответно оборудване за предвидената продължителност на клиничното изпитване с цел правилно и безопасно провеждане. Изследователят трябва да е запознат с правилната употреба на изпитвания лекарствен продукт, както е посочено в протокола, актуалната брошура на изследователя, информацията за продукта и всички други източници на информация, предоставени от възложителя. Той следва да познава и спазва изискванията на Добрата клинична практика и приложимите нормативни изисквания.

Отговорността за всички свързани с клиничното изпитване медицински решения се носи от изследователя. По време и след участието на лицата в клиничното изпитване изследователят гарантира за предоставянето на достатъчно медицинско наблюдение върху лицата участници по отношение на всяко нежелано събитие, вкл. клинично важни лабораторни резултати, свързани с изпитването. Изследователят уведомява пациента за необходимостта от медицинско наблюдение по повод на допълнителното заболяване, което той е установил.

Основните законово и договорно регламентирани задължения и отговорности на главния изследовател, провеждащ клинично изпитване в България, са посочени по-долу:

#### *Спазване на протокола по клиничното изпитване*

Изследователят се ангажира да провежда клиничното изпитване в съответствие с протокол, който предварително е одобрен от възложителя и регулаторния орган и който е получил положително становище от комисията по етика. Чрез подписване на договор с Възложителя, изследователят потвърждава съгласието си за спазването на протокола,

който е неразделна част от договора. Изследователят не може да прави никакви отклонения или промени в протокола без съгласието на възложителя и предварителното разглеждане и документирано положително становище за промените от комисията по етика. Отклонения от изискванията на плана може да се правят само когато има сериозни основания, че са застрашени животът, здравето и правата на изследваните лица или когато промените включват само организационни или административни аспекти на клиничното изпитване (напр. смяна на лицето, извършващо мониториране, смяна на телефонните номера). Изследователят или упълномощено от него лице документира и обяснява всяко отклонение от одобрения протокол. Изследователят може да направи отклонение или промяна в протокола за избягването на непосредствена заплаха за пациентите без непосредственото положително становище на комисията по етика. Направеното отклонение, промяна или планът с предложените промени се представят възможно най-бързо на комисията по етика за оценка и становище, на възложителя за съгласие и на регулаторните органи за разрешение.

#### *Изпитван лекарствен продукт*

Отговорност за отчетността на изпитвания лекарствен продукт в мястото на провеждане на клиничното изпитване се носи от изследователя. Изследователят може да предостави някои или всички свои задължения за отчетността в мястото на провеждане на фармацевт или на друго подходящо лице, което е под ръководството на изследователя, когато това е допустимо или се изисква. Изследователят или фармацевтът или друго лице, определено от изследователя, съхранява документите за получените в мястото на провеждане лекарствени продукти, опис на продуктите в центъра, използваните количества от всеки участник и върнатите на възложителя количества или на допълнително място. Тези документи съдържат дати, количества, партиди и номера, срок на годност (където е възможно) и уникалните кодови номера, с които са означени лекарствените продукти и участниците. Изследователите съхраняват документи, в които е отбелязано, че участниците са получили съответните дози, определени в протокола, и потвърждение и отчетност за всички получени от възложителя лекарствени продукти. Изпитваният/те лекарствен/и продукт/и се съхраняват по начин, определен от възложителя, и в съответствие с приложимите нормативни изисквания. Изследователят

потвърждава, че изпитваните лекарствени продукти ще бъдат използвани само в съответствие с одобрения протокол. Изследователят или определено от него лице се ангажира да обяснява правилната употреба на изпитвания лекарствен продукт на всеки отделен участник и на подходящи интервали и проверява дали всеки участник спазва правилно инструкциите.

### *Информирание на пациента и получаване на информирано съгласие*

Изследователят или упълномощеното от него лице информира участника или, в случай че не може да даде своето съгласие, неговия законен представител за всички аспекти на клиничното изпитване, включително и за предоставянето на писмена информация и положителното становище от комисията по етика. Главният изследовател поема ангажимент, че нито лично, нито някой от изследователският персонал ще принуждава или подвежда лицето да участва или да продължи участието си в клиничното изпитване. Езикът, използван в устната или писмената информация за клиничното изпитване, включително формата за писмено информирано съгласие, трябва да бъде без медицински термини и достатъчно достъпен, за да бъде разбран от участника или неговия законен представител и където е необходимо, от независимия свидетел.

Преди да е получено писменото информирано съгласие, главният изследовател или упълномощено от него лице са задължени да предоставят на участника или на неговия законен представител достатъчно време и възможност за обсъждане на детайлите по клиничното изпитване и да решат дали да участва или не. На всички въпроси, зададени от участника или на неговия законен представител, трябва да се отговори изчерпателно.

### *Документи и доклади*

Изследователят осигурява точността, пълнотата, четливостта и навременното докладване на данните на възложителя в клиничните карти на пациентите, както и във всички изисквани доклади. Данните, които се получават от документи-източници и се записват в ККП, се съдържат в тези документи-източници, а несъответствията се обясняват. Всяка промяна или корекция в ККП се датира, поставят се инициали и (ако е необходимо) се обяснява. Не трябва да се внася съмнение за оригиналното вписване (т. е.

съхранява се следата за проверка). Това се прилага както за писмените, така и за електронните корекции. Възложителят снабдява изследователя и/или определеното от изследователя лице за извършване на такива корекции с указания. Възложителите притежават писмени процедури, удостоверяващи, че направените промени или корекции в ККП от възложителя или упълномощени от него лица са били необходими, документирани са и са подписани от изследователя. Изследователят съхранява записи за промените и поправките в ККП.

#### *Съхраняване и предоставяне на документацията*

Изследователят съхранява копия от документацията съгласно одобрения протокол, болничната документация и подписаните форми за информирано съгласие, както основните документи за провеждане на клинично изпитване, както е посочено в приложимите нормативни изисквания. Изследователят взема мерки за предотвратяване на случайното или преждевременното унищожаване на тези документи. След приключване на проучването изследователят предоставя на възложителя частта от документацията на клиничното изпитване според посоченото в протокола и/или друг договор с възложителя.

Основните документи се съхраняват за най-дългия от посочените срокове:

- петнадесет години след приключване на клиничното проучване;
- две години след последното разрешение за употреба в регион, обхванат от Международната конференция по хармонизация, или докато не е приключила процедура или няма намерение за получаване на разрешение за употреба в региона, обхванат от Международната конференция по хармонизация;
- две години от официалното приключване на клиничното разработване на изпитвания продукт.

Сроковете за съхранение може да са по-дълги, ако това се изисква от други приложими нормативни изисквания или ако това е договорено с възложителя. Възложителят уведомява писмено изследователя кога документите не е необходимо да се съхраняват повече.

### *Доклади за прогреса на клиничното изпитване*

Изследователят представя писмени отчети за напредъка на клиничното изпитване пред комисията по етика веднъж годишно или по-често, ако комисията по етика изисква това. Изследователят своевременно представя писмени отчети на възложителя, на комисията по етика и на регулаторните органи за всички промени, значително въздействащи върху провеждането на клиничното изпитване и/или повишаващи риска за участниците. Ако изпитването е прекратено преждевременно или е преустановено по някаква причина, изследователят е длъжен незабавно да уведоми участниците в изпитването и да им осигури съответно лечение и проследяване и, когато се изисква от приложимите нормативни изисквания, да уведоми регулаторните органи. В случай, че възложителят приключи или преустанови едно изпитване, изследователят трябва своевременно да информира лечебното заведение, комисията по етика и регулаторния орган на страната, където се намира центърът на проучването, като им представи подробно писмено обяснение за преустановяването или приключването. В случай, че изследователят прекрати или приключи клинично изпитване без предшестващо съгласие на възложителя, е длъжен да уведоми лечебното заведение, възложителя и комисията по етика, регулаторния орган на страната, където се намира центърът на проучването, като им представи подробно писмено обяснение за прекратяването или приключването. От друга страна, ако комисията по етика оттегли или прекрати своето положително становище за дадено изпитване, изследователят уведомява съответното лечебно заведение и възложителя, като им представя подробно писмено обяснение за прекратяването или оттеглянето. След завършването на клиничното изпитване изследователят уведомява лечебното заведение, представя на комисията по етика обобщение на резултатите от изпитването и всички доклади, които се изискват, на регулаторните органи.

### *Доклади за безопасност*

Изследователят оценява всяко нежелано събитие в хода на клиничното проучване по отношение на причинно-следствена връзка и сериозност. Изследователят следва да докладва незабавно на възложителя и на комисията по етика всички сериозни нежелани събития, с изключение на тези, за които според протокола не е необходимо незабавно

докладване. Нежеланите събития и лабораторни резултати извън референтните граници, определени в протокола като критични за оценка на безопасността, се докладват на възложителя в съответствие с изискванията и в сроковете, определени от възложителя в протокола. Незабавното докладване се следва от подробни писмени доклади. Незабавните и последващите доклади идентифицират лицата чрез уникални кодови номера, с които са означени участниците в клиничното изпитване, вместо с техните имена, личните идентификационни номера и адреси. В случай на докладвана смърт изследователят представя на възложителя и на комисията по етика всяка допълнителна информация (напр. протокол от аутопсия и заключителен медицински доклад).

### *Застраховка*

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. Във връзка с посочената законово регламентирана отговорност, главният изследовател сключва застраховка, покриваща отговорността му/й за причинените при или по повод провеждането на клиничното изпитване неимуществени и имуществени вреди на участниците.

Задълженията на изследователя, както са посочени по-горе, са изброени детайлно в специална т.нар. “Брошура на изследователя”, подготвена съобразно изискванията на GCP. Тя се разработва и предоставя от възложителя. Брошурата на изследователя обикновено включва следните задължения:

- ✚ Да бъде подробно запознат с ефектите на изследваното лекарство. Тази информация може да се намери в посочената брошура на изследователя.

- ✚ Да разполага с достатъчно финансови средства (предоставени от възложителя), за да може да проведе клиничното изпитване с участието на необходимия брой пациенти.

- ✚ Да подготви и представи актуализирана професионална автобиография, за доказване на специализацията му в съответната област и опита му в провеждането на клинични изпитвания.



✚ Да подписва протокола за клиничното изпитване, потвърждавайки по този начин, че го е прочел, разбрал и ще работи съобразно изискванията, заложи в него.

✚ Да предложи при необходимост координатор на клиничното изпитване, който ще съдейства за организацията му на място. Това ще зависи от изискванията, поставени към клиничното изпитване, а очевидно и от наличните ресурси на клиничния център.

✚ Да информира целия екип, болничната управа, както и местната комисия по етика за същността на клиничното изпитване.

✚ Да получи информирано съгласие от субекта на клиничното изпитване (здравия доброволец или пациент).

✚ Да познава и да документира точната наличност на лекарството/лекарствата, условията за доставка, съхранение, използване и връщане на неизползваните количества на възложителя след приключване на изпитването.

✚ При двойно-слепите изпитвания винаги да използва съответна процедура по разкодиране на схемата на третиране, така че при спешен случай да може да се разбере, кой от продуктите е получавал пациентът. Това трябва да се документира и извършва само съгласно процедура, утвърдена в протокола. Когато се прибегва до такава процедура, мониторът трябва да бъде консултиран, или уведомен за това.

✚ Да осигури всички данни, свързани с клиничното изпитване, чрез тяхното събиране, записване и точно съобщаване.

✚ Да оценява и предприема съответни мерки при поява в хода на изпитването на нежелани събития към продукта.

✚ Да предоставя на разположение на монитора, както и на отговорните власти за осъществяване на проверки и инспекции на всички данни, които са от значение за клиничното изпитване.

✚ Да подписва и датира всички индивидуални фишове от клиничното изпитване, анализи и съобщения, както и заключителния доклад.

✚ Да бъде запознат с всички детайли, свързани с обгрижването на пациентите, включени в клиничното изпитване.

### *Възложител-изследовател*

Има случаи, в които Възложителят е и изследовател в едно и също клинично изпитване. Възложителят-изследовател е физическо лице, което едновременно започва и провежда едно клинично изпитване, самостоятелно или с други лица, и под чието непосредствено ръководство изследваният лекарствен продукт се прилага, раздава или употребява от пациент. Юридически лица и научни организации не могат да бъдат възложител-изследовател. Задълженията на възложителя-изследовател са едновременно тези на възложителя и на изследователя.

## **11. Осигуряване защита на пациентите, включени в клиничното проучване. Информация за пациента и информирано съгласие. Уязвими групи пациенти.**

Пациентите в клиничното изпитване са лица, които са включени в клинично изпитване, като получават изпитван лекарствен/и продукт/и или участват като контролиращ. Правата, безопасността и благополучието на участниците в изпитването са от първостепенно значение и стоят над интересите на науката и обществото. На участниците се дава уникален разпознавателен код за означаване с цел запазване на тяхната самоличност и този код се използва вместо името на участниците при докладване на нежелани събития и/или други свързани с изпитването данни. Във всички етапи на клиничното изпитване са предвидени задължения и отговорности на възложителя/монитора и на главния изследовател и медицинския център по проучването, осигуряващи защитата на пациентите, включени в провежданото проучване.

### ***11.1. Информация за пациента и информирано съгласие***

Основен защитен механизъм, предвиден като отговорност и за възложителя и за главния изследовател, и проверявано от регулаторните органи и одиторите по клиничните изпитвания, е предоставяне на информация на пациента и получаване на информираното съгласие на пациента.

### *Информация за пациента*

От морално-етична гледна точка е неприемливо да се провежда изследователска дейност с участието на хора, без преди това те да са информирани за това и да са дали своето съгласие. В т. 9 и 10 от основните принципи от декларация от Хелзинки се казва:

➤ *При всяко изследване върху човешки същества, всеки потенциален обект трябва да бъде съответно информиран за целите, методите, очакваните ползи и вероятните опасности от проучването, както и за неудобствата, свързани с него. Той трябва да бъде информиран, че е свободен да се откаже да участва в изследването, както и че може по всяко време да оттегли своето съгласие за участие. Лекарят трябва да получи от лицата обект на изследването свободно дадено информирано съгласие, за предпочитане – писмено.*

➤ *Когато получава информирано съгласие за участие в изследователски проект, лекарят трябва да бъде особено внимателен и да прецени дали лицето, обект на изследването не е зависимо от него и дали съгласието му не е получено под давление. В такива случаи информираното съгласие трябва да бъде получено от друг лекар, който е напълно свободен от подобни отношения на зависимост и не участва в проучването.*

Според принципите на Европейския съюз, информацията следва да бъде представена на пациента в устен и писмен вид, като му се предостави достатъчно време, за да може да вземе решение, относно участието си в клиничното изпитване.

В информацията за пациента следва да бъдат включена следната информация:

- ✚ Цел на изпитването;
- ✚ Очаквана полза от изпитването за пациента (и/или за други лица);
- ✚ Данни за сравнителни лечения или прилагане на плацебо, ако такива се предвиждат;
- ✚ Рискове и неудобства, свързани с клиничното изпитване - например инвазивни процедури, чести посещения и др.;
- ✚ Данни за всяко алтернативно лечение и/или утвърдена стандартна терапия;
- ✚ Ясно указание, че пациентът има правото по всяко време да се откаже от участие в клиничното изпитване, без това да има никакви последствия за по-нататъшните грижи към него;

- ✚ Възможност да се изисква проверка на лични данни за пациента по време на извършваните инспекции и проверки;

- ✚ Декларация, че към информацията за пациента, ще се подхожда поверително и тя няма да се прави публично достояние;

- ✚ Яснота относно компенсациите или допълнителното лечение на пациента, в случай на настъпило увреждане на здравословното му състояние, или в случай на невъзможност за по-нататъшно участие в клиничното изпитване.

Текстът на информираното съгласие, както и информацията за пациента, следва да бъдат одобрени от комисията по етика. От практическа гледна точка е по-подходящо, ако информираното съгласие и информацията за пациента се представят поотделно. Така пациентът може да получи копие от информацията, което да остане при него, а при поискване може да получи и копие от подписаното информирано съгласие.

#### *Получаване на информирано съгласие. Обща постановка*

Преди включване в клинично изпитване от всеки участник се получава свободно дадено информирано съгласие. Чрез Декларацията от Хелзинки, както и в ръководните принципи на Европейската общност са определени условията за получаването на информирано съгласие. Съществува и правна регламентация в чл. 96-101 от ЗЛПХМ.

Информирано съгласие е волеизявление, което трябва да бъде писмено, лично датирано и подписано, за участие в клинично изпитване, взето напълно свободно след надлежно уведомяване относно неговото естество, значимост, последствия и рискове и подходящо документирано от всяко лице, което е способно да даде съгласието си, или когато лицето не е способно да даде съгласието си - от неговия законен представител. Информиранието съгласие за участие в клинично изпитване не е необходимо, ако се налага незабавно решение, за да се спаси живота на лицето, и ако в този момент това съгласие не може да бъде получено. Решението се взема най-малко от двама лекари, които не участват в изследователския екип.

Всички участници в клиничното изпитване имат задължения и отговорности по отношение на информираното съгласие на пациента. Обикновено текстът на информираното съгласие се подготвя от възложителя на клиничното проучване. Необходимо е изследователят да е запознат с информацията, която следва да се съдържа в информираното съгласие. Попълнените и подписани информирани съгласия се съхраняват от изследователя по време и след приключване на клиничното изпитване и не се предоставят на възложителя.

Главният изследовател или съизследователят следва да предостави необходимата информация на пациента и да получи неговото информирано съгласие. Не следва да съществуват отношения на зависимост на пациента от лекаря. Необходимо е подробно запознаване с клиничния протокол в частта му за времето, когато се получава информираното съгласие и се провеждат скрининговите тестове и рандомизацията.

Могат да възникнат проблеми от застрахователен характер, в случай на увреждане на здравето на пациента по време на скрининговите изследвания (например ангиография, анализ на гръбначно-мозъчната течност и др.) без той да е подписал информирано съгласие за участие в клиничното изпитване. По време на проверките и инспекциите, както и при рутинните посещения на монитора се сравнява датата (а понякога и часа) на получаване на информираното съгласие, с датата на извършване на скрининговите изследвания или с датата на прилагането на изпитваното лекарство.

#### *Механизъм на получаване на информирано съгласие*

Когато в изследователския център постъпи подходящ пациент, той следва да бъде запознат с клиничното изпитване на разбираем за него език. На пациента се предоставя информацията в писмен вид и се разясняват всички възникнали въпроси. Пациентът след това декларира, че е получил необходимата информация и е съгласен да участва в изпитването. Препоръчва се да се впише точният час и ден на подписването. На пациента следва да се предостави достатъчно време, за взимане на решение дали да участва в клиничното изпитване. Обикновено се договаря втора среща с пациента за подписване на

информираното съгласие. Ако пациентът пожелае незабавно да подпише информираното съгласие, то лекарят трябва да е сигурен, че представената информация е разбрана без при това по някакъв начин да е упражнена принуда върху пациента. Ако пациентът откаже да вземе участие в клиничното изпитване, трябва да се провери, дали той е вписан в списъка от подходящи за включване в клиничното изпитване лица. Необходимо е да бъде попълнен формуляр за отказа му от участие. Попълненият формуляр следва да се допълни и със забележките на пациента. При продължителни клинични изпитвания е желателно периодично да се получава потвърждение от пациента, за желанието му да продължи участието си в клиничното изпитване. Това изискване не е задължително според в указанията на Европейския съюз.

Преди включването на участник, писменото информирано съгласие трябва да се подпише лично и лично да се постави датата от участника или от неговия законен представител и от лицето, провело разговора за информиране на участника.

В случай че участникът или неговият законен представител не може да чете по време на обсъждането на информираното съгласие, се осигурява присъствие на независим свидетел. Свидетелят подписва и лично поставя дата на формата за писмено информирано съгласие, след като тя, както и всяка друга писмена информация, е представена, прочетена и обяснена на участниците или на техните законни представители и след като те устно са потвърдили участието си в клиничното изпитване и (ако са способни) са подписали и лично поставили дата. Чрез подписа си свидетелят потвърждава, че формата за писмено информирано съгласие, както и всяка друга писмена информация, е била точно обяснена и разбрана от участниците или техните законни представители и съгласието е дадено от самите участници или техните законни представители.

#### *Информирано съгласие от уязвими пациенти*

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

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

### ***11.2. Клинични изпитвания с уязвими групи пациенти***

Освен специфичната защита при информираното съгласие на малолетни и непълнолетни, както и на лица, които не са в състояние да дадат информирано съгласие, съществуват и следните допълнителни правила за защита при провеждане на клинични изпитвания с уязвими групи пациенти, вж. Таблица 3.

### ***11.3. Прекратяване на участие в проучването***

Чрез механизма на информирано съгласие, пациентът бива уведомен от главния изследовател за правото му/й да оттегли съгласието си и да прекрати участието си в клиничното изпитване по всяко време на изпитването. От друга страна, самият главен изследовател също следва да прекрати проучването в случай, че основателно счита, че не е безопасно за пациента да продължи проучването.

**Таблица 3. Допълнителни механизми за защита на уязвими пациенти**

Клинично изпитване върху малолетни и непълнолетни лица	Клинични изпитвания върху недееспособни пълнолетни лица, които не са в състояние да дадат информирано съгласие
съответната комисия по етика е одобрила протокола след обсъждане на клиничните, моралните и психосоциалните аспекти на детската възраст, в което са участвали не по-малко от двама лекари-педиатри;	съответната комисия по етика с участието на специалисти с компетентност по съответното заболяване или по групата пациенти е одобрила протокола след обсъждане на клиничните, моралните и психосоциалните аспекти, отнасящи се до съответното заболяване и до групата пациенти;
има очаквана пряка полза от клиничното изпитване за групата пациенти, които ще бъдат включени;	може да се очаква, че приемането на лекарствения продукт - обект на изпитване, ще доведе до ползи, които надвишават рисковете или рисковете са напълно елиминирани;
изпитването е пряко свързано с клиничното състояние, от което страда малолетното или непълнолетното лице;	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;
изпитваният лекарствен продукт е предназначен за диагностициране, лечение или профилактика на болести, специфични за малолетните и непълнолетните лица;	
изпитването е предназначено да се провежда върху малолетни или непълнолетни лица;	
целта на изпитването е проверка на данни, получени от клинични изпитвания върху лица, които са в състояние да дадат информирано съгласие, или на данни, получени чрез други изследователски методи;	
резултатите, получени от клиничните изпитвания върху възрастни, и тяхната интерпретация не могат да се смятат за валидни и за малолетните и непълнолетните лица;	
изпитването е планирано така, че болката, неудобството, страхът и другите предвидими рискове във връзка със заболяването са сведени до минимум и прагът на риска и степента на физическата болка са определени предварително и се контролират постоянно по време на изпитването;	
проучването е планирано и се провежда в съответствие с ръководствата на Европейската агенция по лекарствата;	
не се дават финансови или други стимули освен компенсации	
<b>Не може да бъде извършвано клинично изпитване на лекарствен продукт върху бременни жени и майки - кърмачки, освен ако лекарственият продукт е необходим за лечението им или не може да бъде изпитван върху друга група пациенти.</b>	