

ЗАКОНОДАТЕЛНО РЕГЛАМЕНТИРАНЕ НА КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ

Асена Стоименова*, Маноела Манова, Георги Драганов, Генка Петрова
Медицински университет, Фармацевтичен факултет, 1000 София, България,
**assena_stoimenova@mail.bg*

LEGISLATION ON CLINICAL TRIALS IN BULGARIA

Assena Stoimenova*, Manoela Manova, Georgi Draganov, Guenka Petrova
Medical University, Faculty of Pharmacy, 1000 Sofia, Bulgaria
**assena_stoimenova@mail.bg*

ABSTRACT

The clinical trials are very important phase in the research and development of medicinal products. The aim of the study is to analyze the development of the standards of Good Clinical (GCP) in EU and Bulgaria.

We analyzed the changes in the legislation concerning clinical trials in EU and Bulgaria during 1995-2008.

After 1995, Bulgarian clinical trials' legislation has changed significantly, and in Y 2000 GCP rules have been implemented in Bulgaria. With the legislative changes in Y 2007 Bulgaria has harmonized with the European legislation.

Bulgarian pharmaceutical legislation is adapted to international requirements regarding clinical trials with the exclusion of observational/non-interventional studies. The changes in legislation make Bulgaria a reliable partner and participant in conduction of international multicentered clinical trials.

Key words: Good clinical practice, clinical trials, medicinal product, legislation, GCP

ВЪВЕДЕНИЕ

Създаването на лекарствени продукти е многофазен процес, необходим етап от който е провеждането на клинични изпитвания (КИ).

При планирането, провеждането и докладването на КИ се спазват международно признати етични и научни изисквания за качество, известни като Добра клинична практика (ДКП). Спазването на тези изисквания осигурява публично обезпечаване и защита на правата, безопасността и здравето на участниците в изпитването.

Процесите на хармонизиране на българското законодателство, касаещо провеждането на клинични изпитвания са особено интензивни през 2000 година (1-9), като последните промени са през 2007 година след приемането ни в Европейския съюз (ЕС).

Цел на настоящата работа е да анализираме развитието на стандартите за ДКП в България и съответствието на съвременното българско законодателство с европейските изисквания.

МЕТОДИКА

В разработката са приложени исторически и сравнителен законодателен анализ на документи на ЕС и България от гледна точка на промените в тях за периода 1995 г. до 2008 г. Анализирани са европейските и български законодателни документи с отношение към провеждането и контрола на КИ, както и взаимното им съответствие - Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и Директива 2005/28/ЕО на Комисията, Регламент (ЕО) № 1901/2006, ЗЛЗ, ЗЛСАХМ, ЗЛАХМ, ЗЛПХМ, Закон за съсловните организации на лекарите и стоматолозите, Наредба 14/2000 за условията и реда за провеждане на клинични изпитвания на лекарства върху хора, Наредба 31/2007 определяне на правилата за ДКП, Кодекс на професионалната етика, обнародван ДВ, бр.79 от 29.09.2000 г.

Анализирано е развитието на основните законодателните изисквания на ДКП.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ***Историческо развитие на клиничните изследвания в България***

Въвеждането на изискванията за ДКП в България става възможно след 1964 г., след приемането на Декларацията от Хелзинки, но законодателен контрол се създава след 1995 година, 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 ДКП.

От гледна точка на прилагане на европейските изисквания, най-важният нормативен акт е Закона за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ЗЛАХМ) от 2000 г. - Глава 4 на ЗЛАХМ „Клинични изпитвания”, като през 2000 г. се прилага официално първия превод на ДКП като приложение № 1 от Наредба 14/2000 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 ДКП.

Съвременна законодателна рамка на провеждането на клинични изпитвания в България

Съвременната законодателна рамка на КИ в България е комплексна и многопластова, включваща както Конституцията, законите и наредбите, приложими на национално ниво, така и приложимите директиви и указания за КИ в ЕС (Таблица 1).

Лечебните заведения, в които може да се провеждат клинични изпитвания са определени в Закона за лечебните заведения, чл.17 (4) , чл. 19 т.6 и чл. 26 (4) – лечебни заведения за болнична помощ, диагностично-консултативни центрове и диспансери. Според чл. 87 (1) от ЗЛПХМ клинично изпитване може да се провежда само в лечебно заведение, получило положителна акредитационна оценка, което по реда на чл. 103 от ЗЛПХМ има създадена комисия по етика и ръководителят е дал съгласието си за участието на главния изследовател.

Таблица 1. Съвременна законодателна рамка на клиничните изпитвания в България

	Отношение към клиничните изпитвания
Конституция на Република България	Чл. 29 (2) Никой не може да бъде подлаган на медицински, научни или други опити без неговото доброволно писмено съгласие.
Закон за здравето, Глава 7, Раздел IV Медицински научни изследвания върху хора. Медицинска наука.	Изследваното лице има всички права на пациент и интересите му са поставени над интересите на изследвателя. Забрана за изследвания за промяна в човешкия геном. Наличие на информирано съгласие, застраховка. Положително становище на комисията по етика. Чл. 206 реферира към специализираната наредба за клинични изследвания.
Закон за лечебните заведения, чл.17 (4) , чл. 19 т.6, чл. 26 (4)	Чл.17 (4) Клинични изпитвания съгласно реда на ЗЛПХМ. Чл.19, т.6 Съгласно действащото в страната законодателство; Чл. 26 (4) В диспансера - по реда на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.
ЗЛПХМ, Глава 4. Клинични изпитвания	Провежда при спазване на основните принципи на защита на правата на човека и човешкото достойнство съгласно Декларацията от Хелзинки и Добрата клинична практика и Регламент (ЕО) № 1901/2006 и съгласно етичните принципи.
Закон за съсловните организации на лекарите и стоматолозите	Урежда отговорността при нарушаване на професионалната етика. Съгласно Глава 2, чл.5, (3) и (4), БЛС изготвя Кодекс за професионална етика и Правила за Добра медицинска практика и упражнява контрол. Съгласно чл.7 (4) - Комисия по професионална етика на БЛС.
Наредба 31/2007 г.	Определя правилата на Добрата клинична практика съгласно приложение № 1 и контрола.
Кодекс на професионалната етика, ДВ, бр.79 от 29.09.2000 г.	Чл.25. Лекарят не може да провежда изследвания, които биха навредили на психиката, достойнството и морала на лицето. Дефинира основни етични принципи.
Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и ЕС	Установява провеждането на клинични изпитвания в ЕС, включително многоцентрови изпитвания върху хора. Директивата не се прилага за неинтервенционални проучвания.
Директива 2005/28/ЕО на Комисията	Установява разпоредбите на Добрата клинична практика в ЕС, изискванията към документацията, инспекциите, квалификация на инспекторите. Издаване на разрешение за производство и внос на изпитвания лекарствен продукт.

Основните изисквания към КИ се регламентират от ЗЛПХМ и Наредба 31/2007 г. за определяне на правилата за ДКП. Всички КИ се планират, провеждат и докладват в съответствие с ДКП, съгласно Регламент (ЕО) № 1901/2006. ЗЛПХМ в Глава 4. “Клинични

изпитвания” дефинира спазването на основните принципи при провеждането на КИ, вкл. спазването на ръководствата, публикувани от Европейската комисия. Наредба 31/2007 г. определя правилата за ДКП и урежда контролът по изпълнението им. При провеждането на КИ от съществено значение е и спазването на Кодекса за професионална етика и правилата за Добра медицинска практика.

Основни нормативни актове в ЕС са Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и Директива 2005/28/ЕО на Комисията. Транспонирането на основните изисквания на двете директиви в ЗЛПХМ и Наредба 31/2007 г. е представено в таблица 2. Обсъдени са разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО и Директива 2005/28/ЕО по съответните раздели. Изискванията на европейските директиви са инкорпорирани в ЗЛПХМ и Наредба 31/2007 г. с изключение на специфичните клинични изпитвания, при които няма участие на фармацевтичната индустрия (Таблица 2).

Според чл.84 (2) от ЗЛПХМ, при разработването на документацията и провеждането на КИ, възложителят и изследователят вземат предвид всички налични ръководства, публикувани от Европейската комисия (ЕК) и Европейската агенция по лекарствата. Изпълнителната Агенция по лекарствата (ИАЛ) документира всяка информация за нежелана лекарствена реакция в Европейската база данни, а съгласно чл.23 от Наредба 31/2007 г., въвежда в базата данни за клинични изпитвания информация за планираните и извършени проверки на клинични изпитвания. При спиране на клиничното проучване, ИАЛ уведомява всички държави-членки, Европейската агенция по лекарствата и ЕК за предприетите мерки и за причините (ЗЛПХМ, чл.134).

Сравнителният анализ на европейското и българско законодателство разкрива две основни области, в които българското законодателство се разминава с европейското разбиране, а това е позицията за неинтервенционалните проучвания, поради задължителното изискване в България те да са под контрола на ИАЛ, което е в разрез със световната практика, както и липсата на общоприети на законодателно ниво правила за добра медицинска практика за отделните заболявания.

Таблица 2. Транспониране на основните европейски изисквания за провеждане на клинични изпитвания в българската нормативна уредба

Нормативен акт на ЕС	Изискване	Съответствие в българското законодателство
ПРИНЦИПИ Директива 2005/28/ЕО, (4); чл.1,	Необходимост от дефиниране на принципи и подробни насоки на Добрата клинична практика.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.82 (2); Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за ДКП
ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА Директива 2001/20/ЕО, чл.1, т.2	Определение за ДКП	Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика
ЗАЩИТА НА УЧАСТНИЦИТЕ. ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ Директива 2001/20/ЕО (2) и чл. 3 Директива 2005/28/ЕО, (10)	Гарантират се безопасността и защитата на правата на участниците в изпитванията. Те дават информирано съгласие за участие, което могат да оттеглят по всяко време.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.83 (1), чл.96 , 97,98,99; Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за ДКП, 4.8. Информирано съгласие на участниците
ИЗПИТВАНИЯ С НЕТЪРГОВСКА ДЕЙНОСТ Директива 2001/20/ЕО (14); Директива 2005/28/ЕО (11)	Специфичен характер на изпитванията с нетърговска дейност, без участието на представители на фармацевтичната индустрия.	Няма специални разпоредби за тези изпитвания.
ДЕКЛАРАЦИЯ ОТ ХЕЛЗИНКИ Директива 2001/20/ЕО (2); Директива 2005/28/ЕО Глава 2, чл.3	Клиничните изпитвания се провеждат в съответствие с Декларацията от Хелзинки.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.82 (1) ; Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика, 2. Принципи на ДКП
РАЗРЕШЕНИЕ. КОМИСИИ ПО ЕТИКА Директива 2001/20/ЕО (11)	В случай на положително решение от Комисиите и по етика и липса на възражение от страна на компетентния орган, клиничните изпитвания могат да започнат.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.104,105,106,109; Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за ДКП, 5.11. Потвърждение за разглеждане от комисия по етика
ПРОТОКОЛ НА КЛИНИЧНОТО ИЗПИТВАНЕ Директива 2005/28/ЕО, чл.4	Протоколът на клиничното изпитване съдържа критериите за включване и изключване на участници, за мониториране и план на публикациите.	Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за ДКП, 6.Протокол на клинично изпитване и промени в протокола
КОМИСИИ ПО ЕТИКА Директива 2001/20/ЕО, чл.6; Директива 2005/28/ЕО, (6); чл.6	Всяка комисия по етика работи съгласно утвърдени стандартни оперативни процедури и архивира документацията на изпитването поне 3 години след завършването му.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.103-108; Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика, 3.Комисия по етика

ЕДИННО СТАНОВИЩЕ Директива 2001/20/ЕО	За многоцентровите клинични изпитвания държавите-членки установяват процедура за оформянето на единно становище за тази държава-членка.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.114; Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика
НАЧАЛО НА КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ Директива 2001/20/ЕО, чл.9	Клинично изпитване започва след положително становище на комисията по етика.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.112,116,119, 124
ВЪЗЛОЖИТЕЛИ Директива 2005/28/ЕО, чл.7	Възложителите могат да делегират функциите си на физическо, юридическо лице, институция или организация.	Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика, 5. Възложител
БРОШУРА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ Директива 2005/28/ЕО, чл.8.	Информацията в брошурата на изследователя се представя в сбита, достъпна, обективна, не рекламна форма.	Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика, 7. Брошура на изследователя
ИЗДАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО И ВНОС Директива 2005/28/ЕО, Глава 3; Директива 2001/20/ЕО (13) и чл.13	Производството и вноса на изпитваните лекарствени продукти подлежи на разрешителен режим. Производството да е в съответствие с Добрата производствена практика.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.89 (1); Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за ДКП, 5.13. Производство, опаковане, етикетирание и кодиране на изпитвания лекарствен продукт
ПРОВЕЖДАНЕ НА КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ Директива 2001/20/ЕО, чл.10	След започване на клиничното изпитване възложителят може да прави промени в протокола, уведомява компетентните органи на държавата-членка и комисииите по етика.	Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика, 6. Протокол на клиничното изпитване и промени в протокола
ОБМЕН НА ИНФОРМАЦИЯ Директива 2001/20/ЕО, чл.11	Държавите-членки, въвеждат в европейската база данни извлечение от заявлението, всяко изменение и допълнение на протокола, положителното становище на комисията по етика, декларация за приключване на клиничното изпитване и проведените инспекции.	Наредба 31/2007, чл.2, т.3,4,5,6
СПИРАНЕ НА КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ Директива 2001/20/ЕО, чл.12	Когато държава-членка има информация, която поражда съмнения относно безопасността или научната валидност на клиничното изпитване, тя може да прекрати клиничното изпитване.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.132-134; Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика, 4.12. Преждевременно спиране или прекратяване на изпитване
ДОСИЕ И АРХИВИРАНЕ Директива 2005/28/ЕО, Глава 4, чл.16 и чл.17	Досието на изпитването съдържа документи, които позволяват провеждането му, както и оценка на получените данни. Тези документи доказват спазването на принципите на ДКП.	Наредба 31/2007 чл.9-10; Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за ДКП, 3.4. Документи, 4.9. Документи и доклади и 8. Основни документи за провеждане на клинично изпитване
НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ Директива 2001/20/ЕО (18); чл.16	Наблюдение на нежеланите лекарствени реакции по време на клиничното изпитване чрез общностни процедури за лекарствена бдителност. Изследователят докладва незабавно всички сериозни нежелани събития на възложителя.	Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика, 4.11. Доклади за безопасност
СЕРИОЗНИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ Директива 2001/20/ЕО чл.17	Сериозните нежелани лекарствени реакции се докладват от възложителя не по-късно от 7 дни от момента, в който е уведомен. Всички други реакции се докладват в срок до 15 дни. Всяка година възложителя предоставя списък с всички подозирани сериозни нежелани реакции, както и доклад за безопасността на участниците.	Наредба 31/2007, приложение №1, Правила за добра клинична практика, 5.12. Докладване на нежелани лекарствени реакции
ИНСПЕКЦИИ Директива 2001/20/ЕО, чл.15	Държавите-членки инспектират местата, където се провежда клиничното изпитване, производството, лабораториите и помещенията на възложителя.	ЗЛПХМ, Глава 13. Държавен контрол върху лекарствените продукти; Наредба 31/2007 г. Раздел V. Контрол
ИНСПЕКТОРИ Директива 2005/28/ЕО, (7) , Глава 5 и чл.25.	Подробни насоки за минималните изисквания за квалификацията на инспекторите по ДКП, тяхното обучение и професионална подготовка.	ЗЛПХМ, Глава 13. Държавен контрол върху лекарствените продукти; Наредба 31/2007 г. Раздел V. Контрол
НАЗНАЧАВАНЕ НА ЕКСПЕРТИ Директива 2005/28/ЕО, чл.27, чл.28 и чл.29	Държавите-членки определят експерти, които да придружават инспекторите, при необходимост, сътрудничество при провеждане на инспекции.	ЗЛПХМ, Глава 4, чл.122

ДИСКУСИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процедурите за разрешаване и провеждане на КИ в България са хармонизирани с европейските изисквания. Изискванията на Директива 2001/20/ЕО и Директива 2005/28/ЕО са инкорпорирани в националното ни законодателство. Различието в интерпретацията на неинтервенционалните проучвания поставя съществени проблеми пред фармацевтичната индустрия и пред научните колективи. Необходимо е признаването на специфичната роля на КИ, които не се провеждат с участието на фармацевтичната индустрия и имат своя съществен принос в медико-биологичните изследвания. Това може да се постигне чрез създаване на подзаконова уредба по смисъла на Закона за здравето, която се изисква от раздел "Научни медицински проучвания", но до днес все още не е публикувана.

По отношение на правилата на добра медицинска практика в България подобна роля играят националните стандарти, разработванг от НЗОК, но те се отнасят предимно до

заболявания, подлежащи на хоспитализация и в по-малка степен до амбулаторната практика. Съществуват и заболявания, за които няма национални стандарти, но за тях има европейски ръководства, приети от българските медицинските дружества, но все още не със задължителен характер.

Българското законодателство е адаптирано към европейските изисквания по отношение на клиничните изпитвания, но не и по отношение на неинтервенционалните проучвания. Законодателните промени превръщат България в надежден партньор и участник в провеждането на многоцентрови международни клинични изпитвания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bednarik Chr.- Borovetz, 4-6 May 2000, Ethical Review Board , Report on Conference "GCP and Clinical Trials in Bulgaria".
2. Bilateral Conference on Harmonization (Council of Europe – Ministry of Health of Bulgaria, 24-25 Nov. 1998, Sofia, Bulgaria (Materials)
3. Bochev S.- ABC of Health Affairs in Bulgaria , a Reference Book, Sofia, Head Direction of Peoples` s Health, 1943,528,p.(in Bulg).
4. Conference "GCP and Clinical Trials in Bulgaria", 4-6 May 2000, Borovetz (Materials)
5. Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products. Translated and Adapted in Bulgarian language of EC Document III /3976/88 (in Bulg.), 1998.
6. Guideline for Good Clinical Practice – World Medical Association Status Sept. 1997, Declaration of Helsinki (Status Oct 1996; Bayer, Quality Assurance, Med. Dept. Eastern Europe) Middle East 1997.
7. Ivanov I. - 1994, Good Clinical Practice in Bulgaria, Appliede Clinical Trials, Vol. 8, № 4, 58-69.
8. Kalinov K. – 4-6 May 2000, Statistics by GCP, report on conference "GCP and Clinical Trials in Bulgaria.
9. Martinec L. - 1997, Harmonization of the Requirement for Registration and Renewal - Proceeding of the First Meeting of the Drug Regulatory Authorities in CEEC, Sofia, NDI, 65-77