

НАРЕДБА № 14 ОТ 31 ЮЛИ 2000 Г. ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВА ВЪРХУ ХОРА

ИЗДАДЕНА ОТ МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
Обн. ДВ. бр.73 от 5 Септември 2000г.

Глава първа.

ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ. РАЗРЕШЕНИЯ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ. ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ВЪЗЛОЖИТЕЛЯ И ГЛАВНИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ

Раздел I.

Общи положения

Чл. 1. (1) С тази наредба се определят:

1. условията и редът за провеждане клинични изпитвания на лекарства върху хора съгласно правилата на Добрата клинична практика (ДКП), посочени в Ръководството за Добра клинична практика (РДКП) - приложение № 1;

2. условията и редът за работа на местните комисии по етика (МКЕ), Специализираната комисия по разрешаване провеждането на клинични изпитвания (СКРПКИ) и Централната комисия по етика (ЦКЕ).

(2) Всички фази на клиничните изпитвания, включително изпитванията за бионаличност и биоеквивалентност се планират, провеждат и докладват съгласно правилата на ДКП.

Раздел II.

Разрешения за провеждане на клинични изпитвания

Чл. 2. За провеждане на клинично изпитване на лекарство главният изследовател и възложителят или упълномощеното от него лице представят в МКЕ в съответното лечебно заведение, в което ще се проведе клиничното изпитване, следните документи:

1. план-проект на клиничното изпитване, изготвен в съответствие с изискванията на ДКП;

2. брошура на лекаря-изследовател, изготвена в съответствие с изискванията на ДКП;

3. клинична карта на пациента/доброволца;

4. документи, удостоверяващи, че са спазени изискванията по чл. 42, ал. 1 от Закона за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ЗЛАХМ);

5. документ за застраховка на пациентите/доброволците и изследователите;

6. проект за писмено информирано съгласие на пациента/здравия доброволец на български език;

7. проект на писмена информация за пациента/доброволца на български език за същността и рисковете на клиничното изпитване;

8. документ, че са проведени фармакологично-токсикологични проучвания в

съответствие с изискванията на добрата лабораторна практика - в случаите на клинично изпитване по чл. 37, ал. 1, т. 1 ЗЛАХМ;

9. списък с центрoвете и главните изследователи в случай на многоцентрово изпитване.

Чл. 3. (1) В срок до един месец от постъпването на документите по чл. 2 МКЕ одобрява плана, ако той отговаря на етичните принципи и е в съответствие с ДКП и дава мотивирано решение по документацията.

(2) В случай че МКЕ не одобри плана, възложителят може да сезира ЦКЕ.

Чл. 4. За получаване на разрешение за провеждане на клинично изпитване на лекарство в случаите по чл. 37, ал. 1, т. 1 ЗЛАХМ главният изследовател и възложителят или упълномощеното от възложителя лице представят в Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) следните документи:

1. заявление по образец съгласно приложение № 1 в три екземпляра; заявлението се попълва на български език и се подписва от главния изследовател и възложителя или упълномощено от него лице;

2. одобрения от МКЕ план-проект на клиничното изпитване;

3. документите по чл. 2, т. 2-9;

4. решението по чл. 3 на МКЕ;

5. документ за платена такса съгласно Тарифата за таксите, които се събират от МЗ на основание чл. 8, ал. 1 ЗЛАХМ;

6. предварителна спецификация за лекарственото вещество и за лекарствения продукт или данни за стандартизационния документ, на които отговаря за клинично изпитване по чл. 37, ал. 1, т. 1 ЗЛАХМ;

7. документ, че партидите, предназначени за клиничното изпитване, са представителни за производствения процес;

8. документ за упълномощаване от възложителя в случай на подаване на документи от упълномощено от възложителя лице;

9. документ за регистрация в страната на договорна изследователска организация в случай на участие на такава в клиничното изпитване.

Чл. 5. За започване на клинично изпитване в случаите по чл. 37, ал. 1, т. 2 ЗЛАХМ главният изследовател и възложителят или упълномощеното от възложителя лице представят в ИАЛ следните документи:

1. заявление по образец съгласно приложение № 1 в три екземпляра; заявлението се попълва на български език и се подписва от главния изследовател и възложителя или упълномощено от него лице;

2. одобрения от местната комисия по етика план-проект на клиничното изпитване;

3. документите по чл. 2, т. 2-7 и 9;

4. решението по чл. 3 на МКЕ;

5. документ за платена такса съгласно Тарифата за таксите, които се събират от МЗ на основание чл. 8, ал. 1 ЗЛАХМ;

6. документ, че партидите, предназначени за клиничното изпитване, са

представителни за производствения процес;

7. документ за упълномощаване от възложителя;

8. документ за регистрация в страната на договорна изследователска организация в случай на участие на такава в клиничното изпитване.

Чл. 6. Когато установи несъответствия и непълноти в представената документация по чл. 4 и 5, ИАЛ писмено уведомява за това кандидата и дава указания за отстраняването им. В тези случаи срокът по чл. 7, ал. 1, съответно по чл. 8, ал. 1, спира да тече от деня на уведомяването до отстраняване на недостатъците. Процедурата за разрешаване на клиничните изпитвания се прекратява, в случай че кандидатът не отстрани пропуските в срок до три месеца от уведомителното писмо.

Чл. 7. (1) В срок до два месеца от постъпване на документите по чл. 4 за провеждане на клинично изпитване по чл. 37, ал. 1, т. 1 ЗЛАХМ СКРПКИ издава разрешение за провеждане или прави мотивиран отказ за това.

(2) Препис от разрешението или отказа по ал. 2 се изпраща на МКЕ, на възложителя и на ИАЛ.

Чл. 8. (1) Провеждане на клинично изпитване по чл. 37, ал. 1, т. 2 ЗЛАХМ може да започне, ако в срок един месец от представяне на документите по чл. 4 кандидатът не получи изричен отказ от изпълнителния директор на ИАЛ.

(2) Отказ по ал. 1 се дава при несъответствие на документацията с правилата на ДКП, посочени в РДКП - приложение № 2.

(3) В случай на отказ по ал. 2 ИАЛ незабавно изпраща препис от него на възложителя и на главния изследовател.

Чл. 9. (1) Заявление за ново разрешение се подава при промяна на:

1. състава на лекарството;

2. дозировката;

3. пътя на въвеждане;

4. лекарствената форма;

5. терапевтичната група пациенти.

(2) За промени във всички други обстоятелства, свързани с клиничното изпитване, възложителят или упълномощено от него лице уведомяват МКЕ и ИАЛ за каквито и да са промени по време на клиничното изпитване.

Раздел III.

Задължения на възложителя и главния изследовател

Чл. 10. (1) Възложителят гарантира качеството и контрола при провеждане на клиничното изпитване и осигурява достоверни резултати от него.

(2) Възложителят може да назначи договорна изследователска организация, като прехвърли всички или част от задълженията си.

(3) Всички договори между възложителя и други лица, участници в клиничното

изпитване, са писмени и са част от плана или друга отделна част.

(4) Възложителят застрахова пациентите/доброволците и изследователите за случаи на увреждане на здравето или смърт, свързани с клиничното изпитване за целия срок на клиничното изпитване.

(5) Възложителят е длъжен да изготви етикетировка на изследваното лекарство на разбираем за изследователя и пациента/доброволеца език, като задължително посочи:

1. код на изпитваното лекарство;
2. количество в една опаковка;
3. партиден номер;
4. срок на годност;
5. означение, че лекарството е предназначено само за клинично изпитване.

(6) Възложителят съхранява цялата оригинална документация на клиничното изпитване и разпознавателните кодове на пациентите за срок, посочен в РДКП.

Чл. 11. (1) Възложителят представя доклад от клиничното изпитване в ИАЛ в срок до една година след приключване на клиничното изпитване.

(2) Възложителят съхранява доклада по чл. 9 за срок, посочен в РДКП (приложение № 2).

Чл. 12. Главният изследовател:

1. спазва одобрения план при провеждане на клиничното изпитване, като отклонения от изискванията на плана може да прави само когато има сериозни основания, че са застрашени животът, здравето и правата на изследваните лица;

2. предоставя на възложителя цялата оригинална документация на клиничното изпитване след приключването му;

3. връща на възложителя неизползваните количества от изпитваното лекарство;

4. съхранява копия от документацията съгласно одобрения план, болничната документация и декларациите за информирано съгласие за срок не по-малък от 15 години след приключване на изпитването.

Чл. 13. (1) Възложителят и главният изследовател уведомяват ИАЛ за всички сериозни нежелани събития в страната по време на клиничното изпитване в следните срокове:

1. възложителят - до 15 календарни дни от получаване на съобщение, а в случай на смърт - до 7 календарни дни;

2. главният изследовател - до 15 календарни дни от появата, а в случай на смърт - до 7 календарни дни.

(2) Когато клиничното изпитване се провежда и в други страни възложителят е задължен да съобщава в ИАЛ за всички сериозни и неочаквани нежелани лекарствени реакции, както и за предприетите регулаторни мерки в тези страни.

Чл. 14. Главният изследовател и възложителят са задължени да уведомяват ИАЛ за случаите на незапочване на клиничното изпитване и за случаите, когато то е преждевременно прекратено, като се представят причините за това.

Глава втора.
УСЛОВИЯ И РЕД ЗА РАБОТА НА МКЕ, СКРПКИ И ЦКЕ

Раздел I.
Условия и ред за работа на МКЕ

Чл. 15. (1) Местна комисия по етика се учредява към съответното лечебно заведение, в което ще се провежда клиничното изпитване.

(2) Председателят или член на МКЕ не може да бъде назначаван в същата комисия за повече от два последователни мандата.

(3) Един мандат трае две години.

(4) Всеки член или докладчик на МКЕ писмено декларира дали работи едновременно като консултант или на друга длъжност при възложителя.

Чл. 16. (1) Местната комисия по етика разглежда и оценява научните, медицинските и етичните аспекти на предложеното клинично изпитване и дава мотивирано решение за това.

(2) Местната комисия по етика осъществява периодичен надзор на всяко провеждащо се клинично изпитване на подходящи интервали от време, съответстващи на риска за пациентите/доброволците, но не по-малко от веднъж годишно.

(3) При необходимост МКЕ изисква допълнителна информация относно безопасността на пациентите/доброволците в изпитването.

Чл. 17. (1) Местните комисии по етика осъществяват функциите си в съответствие с изискванията за ДКП и изработени от комисията писмени стандартни оперативни процедури.

(2) Стандартните оперативни процедури на МКЕ се изработват в съответствие с РДКП и се утвърждават от изпълнителния директор на ИАЛ.

(3) Изпълнителната агенция по лекарствата осъществява контрол върху спазването на стандартните оперативни процедури на МКЕ.

(4) Местната комисия по етика се състои най-малко от седем членове, като поне един член е с немедицинско образование и поне един член, който е административно и финансово независим от лечебното заведение.

Чл. 18. (1) Заседанията на МКЕ са открити.

(2) Заседанията на МКЕ са редовни, ако присъстват 2/3 от членовете ѝ.

(3) Местната комисия по етика взема решения при наличие на обикновено мнозинство.

(4) По време на заседанията дават мнения и гласуват само тези членове, които са финансово и административно независими от главния изследовател, възложителя и не участват в клиничното изпитване.

Чл. 19. Местната комисия по етика предоставя на ЦКЕ ежегоден доклад по дейността си.

Раздел II. Условия и ред за работа на СКРПКИ

Чл. 20. Специализираната комисия по разрешаване провеждането на клинични изпитвания:

1. разглежда и дава разрешение/мотивиран отказ за провеждане на клинични изпитвания с неразрешени за употреба в страната лекарства;
2. разглежда и дава разрешение/мотивиран отказ по промени в плана на вече разрешени клинични изпитвания;
3. разглежда и дава становище за резултатите от проведени клинични изпитвания на територията на страната.

Чл. 21. Специализираната комисия по разрешаване провеждането на клинични изпитвания изработва правила за дейността си, които се приемат на редовно нейно заседание.

Чл. 22. Заседанията на СКРПКИ се провеждат не по-късно от един месец от постъпването на документацията в ИАЛ.

Чл. 23. За осъществяване на дейността си СКРПКИ може да привлича независими експерти.

Чл. 24. Специализираната комисия по разрешаване провеждането на клинични изпитвания изготвя разрешението/мотивирания отказ в срок до 7 дни след заседанието си.

Раздел III. Условия и ред за работа на ЦКЕ

Чл. 25. Централната комисия по етика взема решения по етичните аспекти на клинични изпитвания, когато е сезирана от министъра на здравеопазването, СКРПКИ, ИАЛ и МКЕ, от възложителя в случай на несъгласие с решението на МКЕ.

Чл. 26. Централната комисия по етика изработва становищата си в съответствие с Конституцията, със ЗЛАХМ и с международните актове за защита правата на човека, по които Република България е страна.

Чл. 27. Централната комисия по етика изработва правила за дейността си, които се приемат на редовно нейно заседание.

Глава трета. КОНТРОЛ НА ПРОВЕЖДАНЕ НА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Чл. 28. (1) Контролът върху клиничните изпитвания, провеждани в Република България, се осъществява от определените по чл. 91, ал. 3 ЗЛАХМ държавни инспектори.

(2) Контролът, провеждан от държавните инспектори, е текущ и последващ, като на контрол подлежат възложителят, главният изследовател и изследователите, както и цялата документация по клиничното изпитване.

Чл. 29. Контролът върху клиничните изпитвания се провежда в съответствие със стандартни оперативни процедури, утвърдени от директора на ИАЛ.

Чл. 30. Изпълнителната агенция по лекарствата съхранява данни на провежданите в страната клинични изпитвания.

Допълнителни разпоредби

§ 1. По смисъла на тази наредба:

1. Изследване за бионаличност е клинично изпитване, с което се цели да се покаже какви са скоростта и степента, при които лекарственото вещество или терапевтично значимата част от изпитваното лекарство достигат от фармацевтичната форма в системното кръвообращение.

2. Изследване за биоеквивалентност е клинично изпитване, с което се цели да се докаже, че две лекарства са биоеквивалентни, ако те са фармацевтично еквивалентни или представляват алтернативи и когато бионаличностите им след прилагане в същата моларна доза са сходни до степен, която е условие за еквивалентни ефикасност и безопасност.

3. Нежелано събитие е всяка неблагоприятна промяна в здравословното състояние на пациент или доброволец, наблюдавана по време на употребата на предписано лекарство и което може да няма обезателна връзка с лечението. По този начин нежелано събитие може да бъде всяка неблагоприятна и неочаквана проява (вкл. абнормни лабораторни показатели), симптом или болест, съвпадащи по време с употребата на изпитваното лекарство.

4. Сериозна нежелана реакция е нежелана реакция, която при каквато и да е доза е станала причина за смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация (удължаване на срока на хоспитализация), значителни или трайни увреждания, инвалидизация и вродени аномалии.

5. Договорна изследователска организация е организация (търговска, академична или друга), определена от възложителя за изпълнение на една или няколко свързани с изпитването функции.

6. Център на клинично изпитване е лечебното заведение, в което то ще се проведе.

Заклучителни разпоредби

§ 2. Тази наредба се издава на основание чл. 21, чл. 37, ал. 4, чл. 40, т. 1 и чл. 44

ЗЛАХМ.

§ 3. Наредбата отменя Наредба № 14 от 22 юли 1996 г. за условията и реда за провеждане на клинични изпитвания с лекарствени средства върху хора (ДВ, бр. 70 от 1996 г.) и Наредба № 26 от 3 август 1995 г. за определяне състава, условията и реда за работа на Централната комисия по етика (ДВ, бр. 72 от 1995 г.).