

НАРЕДБА № 31 ОТ 12 АВГУСТ 2007 Г. ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ПРАВИЛАТА ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА

Издадена от Министерството на здравеопазването

*Обн. ДВ. бр.67 от 17 Август 2007г., изм. и доп. ДВ. бр.14 от 17 Февруари
2012г.*

Раздел I. Общи положения

Чл. 1. (1) С тази наредба се определят правилата на Добрата клинична практика (ДКП) съгласно приложение № 1 и се урежда контролът по изпълнението им.

(2) 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.

Раздел II.

Изисквания към документацията за разрешение за провеждане на клинични изпитвания (Загл. изм. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.)

Чл. 2. Административната документация по чл. 110, ал. 1, т. 1 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) съдържа:

1. придружително писмо;
2. заявление по образец;
3. потвърждение за получен номер от Европейската база данни за клинични изпитвания;
4. списък на регулаторните органи и комисии по етика, до които е подадено заявление, и решението им;
5. списък на всички планирани центрове, главни изследователи и изследователски екипи за територията на Република България;
6. копие от препоръките на научен комитет на Европейската агенция по лекарствата по консултация по планиране на изпитвания, при преминала процедура;
7. възлагателно писмо или договор за упълномощаване на лицето, което подава заявлението от името възложителя, когато заявителят не е възложител;
8. (доп. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) документ за актуална регистрация, издаден от компетентен орган, на възложителя и заявителя на територията на Европейския съюз. Когато възложителят или заявителят е физическо лице, се представят данни - имена, адрес, телефон, факс;
9. декларацията по чл. 122 ЗЛПХМ.

Чл. 3. Информацията за участник по чл. 110, ал. 1, т. 2 ЗЛПХМ съдържа:

1. информация за пациента/участника;
2. форма за информирано съгласие;
3. описание на процедурите за набиране на пациенти/участници;
4. описание на процедурите за получаване на информирано съгласие от законен представител, когато се предвижда;

5. етична обосновка в случай на набиране на участници, които не са в състояние да дадат информирано съгласие, съгласно чл. 98 ЗЛПХМ;

6. копие от всяка друга информация, която ще бъде използвана за набиране на участници и/или предоставяна на участник преди или по време на клиничното изпитване.

Чл. 4. (1) Документацията за протокола на изпитването по чл. 110, ал. 1, т. 3 ЗЛПХМ съдържа:

1. протокол на изпитването с всички актуални промени;
2. обобщение на протокола на български език;
3. оценка на научната стойност на изпитването от специалист в съответната област, когато е налична;
4. етична оценка на протокола от главния или координиращия изследовател, когато не е част от протокола.

(2) Протоколът се изготвя в съответствие с правилата за ДКП и съдържа минимум следното:

1. оценка на очакваните ползи и рискове съгласно чл. 90, т. 1 ЗЛПХМ;
2. определяне на включващите и изключващите критерии;
3. обосновка на избора на пациенти, особено в случай на предвидено включване на пациенти, които не са в състояние да дадат лично информирано съгласие, и други уязвими групи пациенти;
4. описание на процедурите за набиране на пациенти и получаване на информирано съгласие, когато се предвижда включване на пациенти, които временно или постоянно не са в състояние да дадат лично информирано съгласие, и когато се предвижда получаване на съгласие от независим свидетел;
5. описание на плана и процедурите за осигуряване на допълнителни медицински грижи на участниците след края на проучването;
6. процедури за извършване на мониториране;
7. план за публикуване на данните.

(3) Протоколът трябва да бъде подписан от възложителя и главния изследовател за всеки от предлаганите центрове.

Чл. 5. (1) Документацията за изпитвания лекарствен продукт по чл. 110, ал. 1, т. 4 ЗЛПХМ съдържа:

1. брошура на изследователя;
2. обобщение на всички текущи клинични изпитвания с лекарствения продукт.

(2) Когато изпитваният лекарствен продукт е разрешен за употреба в държава - членка на Европейския съюз, и изпитването предвижда употребата му в съответствие с условията, определени в разрешението за употреба, вместо документа по чл. 1, т. 1 може да се представи кратка характеристика на продукта.

(3) Брошурата на изследователя и всяка нейна актуализация трябва да представя научно аргументирана и пълна информация за продукта, която е необходима за обективна преценка на съотношението риск/полза на предложеното клинично изпитване.

(4) Възложителят преоценява брошурата на изследователя и я допълва с нови данни при наличие на такива най-малко веднъж годишно.

Чл. 6. (1) Документацията за техническите изисквания и персонала по чл. 110, ал. 1, т. 5

ЗЛПХМ съдържа:

1. описание на необходимото оборудване и/или технически изисквания за изпълнение на протокола;

2. документи, удостоверяващи наличните технически възможности за изпълнение на протокола, за всеки от предлаганите центрове, включително документи за сертификация, акредитация и установен качествен контрол и/или външна оценка на качеството;

3. автобиография и/или други документи, удостоверяващи образованието и квалификацията на членовете на изследователския екип и спазването на изискванията на чл. 86, ал. 2 ЗЛПХМ;

4. документи, удостоверяващи обстоятелствата по чл. 87, ал. 1 ЗЛПХМ.

(2) Документите по т. 2 се изготвят от специализирана независима организация и/или ръководителя на лечебното заведение и/или структура, в която е планирано извършването на всяка процедура, изискваща специфично оборудване, описана в протокола.

(3) Документите по т. 4 се представят за координиращ изследовател, главен изследовател, за всеки от предлаганите центрове. При изискване от комисията по етика документите по т. 4 се представят и за другите лица от изследователския колектив.

Чл. 7. Данните за финансиране и административна организация на проучването по чл. 110, ал. 1, т. 6 ЗЛПХМ съдържат:

1. застраховка, покриваща отговорността на възложителя и главния/те изследовател/и за причинените при или по повод на провеждането на клиничното изпитване неимуществени и имуществени вреди на участниците;

2. информация за предвидените обезщетения и компенсации в случай на смърт или на увреждане на здравето на участника при провеждане на клиничното изпитване;

3. договор между възложителя и участниците в изпитването, който определя и възнаграждението за участие, когато се предвижда такова;

4. договор между възложителя и изследователя;

5. договор между възложителя и лечебното заведение - център на клинично изпитване;

6. писмено съгласие по чл. 87, ал. 3 ЗЛПХМ;

7. данни за източника на финансиране на проучването, когато възложителят е юридическо лице с нестопанска цел;

8. документ за платена такса.

Чл. 8. (1) За клинично изпитване на лекарствен продукт по чл. 88 ЗЛПХМ възложителят или упълномощено от него лице представя в Изпълнителната агенция по лекарствата заявление за провеждане на клинично изпитване по образец.

(2) Към заявлението се прилагат документите по чл. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 и чл. 19, ал. 3, както и декларациите по чл. 122 и 123 ЗЛПХМ.

(3) (Отм. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.)

Чл. 9. Възложителят или упълномощеното от него лице представя в Изпълнителната агенция по лекарствата и следната документация по чл. 116, ал. 4, т. 4 ЗЛПХМ:

1. досие на изпитвания лекарствен продукт;

2. документация, удостоверяваща производството на изпитваните продукти при условията на Добра производствена практика;

3. аналитичен сертификат на изпитвания продукт, когато примесите не са обосновани в

спецификацията или когато се установят неохарактеризирани примеси;

4. резултати от изпитвания за вирусна безопасност;

5. сертификат за отсъствие на причинители на преносима спонгиформна енцефалопатия;

6. макети на етикета на български език;

7. становище от Министерството на околната среда и водите по отношение на потенциалния риск за околната среда, когато изпитваният лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми.

Чл. 10. (1) Досието на изпитвания лекарствен продукт се изготвя в съответствие с публикуваните ръководства на Европейската комисия във формат и съдържание съгласно приложение № 2.

(2) Когато изпитваният лекарствен продукт се произвежда на територията на Европейския съюз и няма разрешение за употреба, вместо документа по чл. 9, т. 2 се представя копие от разрешение за производство за лекарствени продукти в процес на разработване и изследване, издадено от държава - членка на Европейския съюз.

(3) Когато изпитваният лекарствен продукт не се произвежда на територията на Европейския съюз и няма разрешение за употреба, се представят следните документи за производство:

1. документ от квалифицираното лице на физическо или юридическо лице, притежаващо разрешение за внос на територията на Европейския съюз, удостоверяващ съответствието на условията за производство, контрол и съхранение със стандарти, еквивалентни на изискванията на Добрата производствена практика за лекарствени продукти в процес на разработване и изследване, валидни за територията на Европейския съюз;

2. копие от разрешението за внос за територията на Европейския съюз;

3. сертификат за Добра производствена практика за активните вещества от биологичен произход.

(4) Когато изпитваният лекарствен продукт се произвежда на територията на Европейския съюз и има разрешение за употреба, вместо документа по чл. 9, т. 2 се представя декларация от производителя за произход на продукта от стандартни партиди, произведени при условията на разрешението за употреба, в място на производство, включено в разрешението за употреба на територията на държава - членка на Европейския съюз.

(5) Когато изпитваният лекарствен продукт има разрешение за употреба в държава - членка на Европейския съюз, и/или разрешено клинично изпитване в Република България, по чл. 9, т. 1 се представя съкратено досие на изпитвания лекарствен продукт.

Чл. 11. (Отм. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.)

Раздел III.

Изисквания към документацията за промяна на разрешение за провеждане на клинични изпитвания (Загл. изм. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.)

Чл. 12. Съществена промяна по чл. 127, ал. 2 ЗЛПХМ е налице, когато има промяна в данните, посочени в приложение № 3.

Чл. 13. (1) При планиране на съществени промени в клиничното изпитване и в

документацията по чл. 110 ЗЛПХМ възложителят или упълномощено от него лице подава писмено заявление по образец до комисията по етика по чл. 103 ЗЛПХМ.

(2) Заявлението се придружава от следната документация:

1. придружително писмо;
2. обобщение на планираната промяна;
3. списък на актуализираните документи;
4. актуализираната документация по чл. 2, 3, 4, 5, 6 и 7, отразяваща промените;
5. страници от документацията с маркирани промени, сравняващи актуалните и предлаганите нови текстове;
6. обосновка на промените;
7. копие на заявлението за провеждане на клинично изпитване по чл. 2 с маркирани промени, на електронен и хартиен носител;
8. документ за платена такса.

Чл. 14. (1) При планиране на съществени промени в клиничното изпитване и в документацията по чл. 116 ЗЛПХМ възложителят или упълномощено от него лице подава в Изпълнителната агенция по лекарствата писмено заявление за промяна по образец.

(2) Заявлението се придружава от документацията по чл. 13, ал. 2, т. 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 8, декларацията по чл. 123 ЗЛПХМ и копие от положителното становище на комисията по етика, когато стане налично.

(3) Представя се и заявлението по чл. 8, ал. 1, попълнено с актуализирана информация, отразяваща предлаганата промяна, както и копие с маркирани промени, на електронен и хартиен носител.

(4) При промени по чл. 127, ал. 1 ЗЛПХМ заявление се подава в срок до 14 дни от получаване на уведомление от Изпълнителната агенция по лекарствата за необходимата промяна.

Чл. 15. (Отм. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.)

Раздел III.

а Изисквания към документацията за провеждане на неинтервенционално проучване и промени в него (Нов - ДВ, бр. 14 от 2012 г.)

Чл. 15а. (Нов - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) За неинтервенционално проучване на лекарствен продукт по чл. 145 ЗЛПХМ възложителят или упълномощеното лице представя в Изпълнителната агенция по лекарствата и в комисията по етика по чл. 103 ЗЛПХМ заявление по образец за провеждане на неинтервенционално проучване.

Чл. 15б. (Нов - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) Административната документация за проучванията по чл. 145 ЗЛПХМ съдържа:

1. придружително писмо;
2. заявление по образец;
3. списък на всички планирани центрове и главни изследователи за територията на Република България;
4. копие от препоръките на научен комитет на Европейската агенция по лекарствата по консултация по планиране на проучвания, при преминала процедура;

5. възлагателно писмо или договор за упълномощаване на лицето, което подава заявлението от името на възложителя, когато заявителят не е възложител;

6. документ за актуална регистрация, издаден от компетентен орган, на възложителя и заявителя на територията на Европейския съюз; когато възложителят или заявителят е физическо лице, се представят данни - имена, адрес, телефон, факс;

7. декларация, че подадената до ИАЛ и до комисията по етика документация съдържа една и съща информация.

Чл. 15в. (Нов - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) Информацията за участник в неинтервенционално проучване съдържа:

1. информация за пациента/участника;

2. форма за информирано съгласие, с изключение на случаите, когато се обработва ретроспективно и анонимно медицинска информация;

3. описание на процедурите за набиране на пациенти/участници;

4. описание на процедурите за получаване на информирано съгласие от законен представител, когато се предвижда;

5. етична обосновка в случай на набиране на пациенти/участници, които не са в състояние да дадат информирано съгласие съгласно чл. 98 ЗЛПХМ;

6. копие от всяка друга информация, която ще бъде използвана за набиране на пациенти/участници и/или предоставяна на пациент/участник преди или по време на неинтервенционалното проучване.

Чл. 15г. (Нов - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) (1) Документацията за протокола на неинтервенционалното проучване или ръководството за извършване на неинтервенционално проучване с ретроспективно и анонимно обработване на медицинска информация съдържа:

1. протокол или ръководство за извършване на неинтервенционалното проучване с всички актуални промени;

2. обобщение на протокола или ръководството за извършване на проучването на български език;

3. план за публикуване на данните.

(2) Протоколът, съответно ръководството, трябва да бъде подписан от възложителя и от главния изследовател за всеки от предлаганите центрове.

Чл. 15д. (Нов - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) Документацията за наблюдавания/те лекарствен/и продукт/и за неинтервенционално проучване съдържа актуалната кратка характеристика на лекарствения продукт.

Чл. 15е. (Нов - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) Документацията за техническите изисквания съдържа:

1. описание на необходимото оборудване и/или технически изисквания за изпълнение на протокола или ръководството за извършване на неинтервенционалното проучване, когато е приложимо съгласно съответния медицински стандарт;

2. документи, удостоверяващи наличните технически възможности за изпълнение на протокола или ръководството, за всеки от предлаганите центрове, включително документи за сертификация, акредитация и установен качествен контрол и/или външна оценка на качеството,

когато е приложимо;

3. разрешение за осъществяване на лечебна дейност по чл. 47, ал. 1 /удостоверение за регистрация по чл. 40, ал. 1 от Закона за лечебните заведения за лечебното заведение - център на неинтервенционалното проучване.

Чл. 15ж. (Нов - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) Данните за финансиране и административна организация за неинтервенционално проучване съдържат:

1. застраховка, покриваща отговорността на възложителя и главния/те изследовател/и за причинените при или по повод на провеждането на неинтервенционалното проучване неимуществени и имуществени вреди на участниците, с изключение на случаите на неинтервенционално проучване, в което се обработва ретроспективно и анонимно медицинска информация;

2. договор между възложителя и изследователя;

3. договор между възложителя и участниците в изпитването, който определя и възнаграждението за участие, когато се предвижда такова;

4. данни за източника на финансиране на проучването, когато възложителят е юридическо лице с нестопанска цел;

5. документ за платена държавна такса.

Чл. 15з. (Нов - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) (1) При планиране на съществени промени в неинтервенционално проучване по чл. 145 ЗЛПХМ възложителят или упълномощеното лице подава в Изпълнителната агенция по лекарствата и в комисията по етика по чл. 103 ЗЛПХМ писмено заявление за промяна по образец.

(2) Към заявлението по ал. 1 се прилага следната документация:

1. придружително писмо;

2. обобщение и обосновка на планираните промени;

3. списък на актуализираните документи;

4. актуализираната документация по чл. 15б - 15ж, отразяваща промените;

5. страници от документацията с маркирани промени, сравняващи актуалните и предлаганите нови текстове;

6. декларация, че подадената до Изпълнителната агенция по лекарствата и до комисията по етика документация съдържа една и съща информация;

7. документ за платена държавна такса.

(3) Възложителят може да приложи планирана промяна в неинтервенционално проучване по чл. 145 ЗЛПХМ, ако в едномесечен срок от подаване на заявлението за промяна не получи изричен отказ от директора на Изпълнителната агенция по лекарствата, съответно отрицателно становище от комисията по етика по чл. 103 ЗЛПХМ.

Раздел IV.

Изисквания към документацията за уведомление за приключване на изпитване

Чл. 16. (1) Уведомлението по чл. 142, ал. 2 ЗЛПХМ се представя във формат, утвърден от изпълнителния директор на Изпълнителната агенция по лекарствата, на хартиен и електронен носител.

(2) Когато проучването се прекратява преди посоченото в протокола условие за приключване на изпитването, уведомлението съдържа следните допълнителни данни:

1. обосновка за прекратяването;
2. брой на участниците, получаващи изпитваните продукти в центровете на територията на Република България, и план за медицинските грижи за тях след прекратяване на проучването;
3. влиянието на прекратяването върху оценката на данните и съотношението риск / полза на изпитвания лекарствен продукт;
4. значение на данните, довели до прекратяване на изпитването, за други разрешени клинични изпитвания на територията на Република България.

Чл. 17. Всички документи, представяни на комисията по етика по чл. 103 ЗЛПХМ и Изпълнителната агенция по лекарствата, носят най-малко следните идентификационни елементи:

1. номер на изпитването от Европейската база данни за клинични изпитвания;
2. код на протокола;
3. версия и дата на документа.

Чл. 18. (1) Документацията за разрешаване, промяна и прекратяване на клинично изпитване се представя на български и/или английски език.

(2) (Изм. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) Документацията по чл. 2, т. 1, 2 и 5, чл. 3, т. 1, 2 и 6, чл. 4, ал. 1, т. 2, чл. 6, ал. 1, т. 1, 3 и 4, чл. 7, т. 1, 2, 3, 5 и 6, чл. 8, ал. 1 и 3, чл. 9, т. 6, чл. 13, ал. 1 и ал. 2, т. 1 и 2, чл. 14, ал. 1, чл. 15б, т. 1, 2 и 3, чл. 15в, т. 1, 2 и 6, чл. 15г, ал. 1, т. 2, чл. 15е, т. 1, чл. 15ж, т. 1, 2 и 3, чл. 15з, ал. 1 и ал. 2, т. 1 и 3 и чл. 16, ал. 1 се предоставя задължително и на български език.

(3) (Изм. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) Документацията по чл. 8, ал. 1, чл. 14, ал. 1 и 3, чл. 15а, чл. 15з, ал. 1, чл. 16, ал. 1 се предоставя задължително и на английски език.

Чл. 19. (1) Изпълнителният директор на Изпълнителната агенция по лекарствата утвърждава със заповед образци на заявленията по чл. 2, 8, 13, 14 и 15а и 15з, ал. 1 и уведомлението по чл. 16.

(2) Заявленията се представят в един екземпляр, на хартиен и електронен носител.

(3) Заявленията на електронен носител се подават във формат, съвместим с изискванията за въвеждане в Европейската база данни за клинични изпитвания.

(4) Възложителят или упълномощеното лице декларира, че заявленията на електронен и хартиен носител съдържат идентична информация.

Раздел V. Контрол

Чл. 20. (1) Контролът върху клиничните изпитвания, провеждани в Република България, се осъществява от определените по чл. 267, ал. 3 ЗЛПХМ държавни инспектори.

(2) Контролът върху клиничните изпитвания, провеждани в Република България, може да се осъществява и от длъжностни лица на държавите - членки на Европейския съюз, и определени от Европейската агенция по лекарствата и научните й комитети.

(3) При нужда инспекторите могат да се съпътстват и подпомагат от експерти, определени от изпълнителния директор на Изпълнителната агенция по лекарствата.

(4) Контролът, провеждан от държавните инспектори, се извършва:

1. като предварителен, текущ и последващ при клинично изпитване на лекарствен

продукт;

2. в хода на процедура по разрешаване за употреба;
3. като проследяващи мерки след разрешение за употреба.

(5) На контрол подлежат възложителят, главният изследовател и изследователите, договорната изследователска организация, комисиите по етика, центърът на изпитването, местата на производство и контрол на изпитвания лекарствен продукт, лабораториите и всяко място и съоръжение, използвано в хода на изпитването, както и цялата документация по клиничното изпитване.

Чл. 21. (1) Контролът върху клиничните изпитвания се провежда в съответствие със стандартни оперативни процедури, утвърдени от изпълнителния директор на Изпълнителната агенция по лекарствата. Стандартните оперативни процедури се разработват в съответствие с ръководните документи на Европейската комисия.

(2) Всяка проверка във връзка с клинично изпитване на лекарствен продукт завършва с доклад, който се предоставя на възложителя.

(3) Доклад от проверка на клинично изпитване може да бъде предоставен на изследователите, комисията по етика по чл. 103 ЗЛПХМ, другите държави - членки на Европейския съюз, и Европейската агенция по лекарствата.

Чл. 22. При констатиране на несъответствия, които налагат временно спиране или прекратяване на проучване, Изпълнителната агенция по лекарствата информира Европейската агенция по лекарствата, държавите членки, в които се провежда изпитването, Европейската комисия и комисията по етика по чл. 103 ЗЛПХМ.

Чл. 23. Изпълнителната агенция по лекарствата въвежда в Европейската база данни за клинични изпитвания информация за планираните и извършени проверки на клинични изпитвания.

Преходни и Заключителни разпоредби

§ 1. Тази наредба въвежда разпоредбите на Директива 2005/28/ЕО на Комисията от 8 април 2005 г. 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.

§ 2. Към подадените до влизането в сила на наредбата заявления за съществени промени в разрешение за провеждане на клинично изпитване на лекарствен продукт на територията на Република България възложителите представят в срок три месеца документацията, предвидена в наредбата.

§ 3. Тази наредба се издава на основание чл. 82, ал. 3, чл. 110, ал. 2, чл. 116, ал. 5, чл.

129, ал. 3, чл. 142, ал. 2 и чл. 145, ал. 2 ЗЛПХМ и отменя Наредба № 14 от 2000 г. за условията и реда за провеждане на клинични изпитвания на лекарства върху хора (ДВ, бр. 73 от 2000 г.).

Приложение № 1 към чл. 1, ал. 1

(Изм. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.)

ПРАВИЛА ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА

Въведение

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

Спазването на тези изисквания осигурява публично обезпечаване и защита на правата, безопасността и здравето на участниците в изпитването в съответствие с принципите, залегнали в Декларацията от Хелзинки, както и научната стойност и възпроизводимост на данните от клиничното изпитване.

Целта на правилата за ДКП 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.

Правилата за ДКП са 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.

Тези правила трябва да бъдат спазвани, когато се генерират данни от клинични изпитвания, които ще бъдат представяни пред регулаторните органи.

Принципите, заложи в тези правила, също така могат да бъдат прилагани по отношение на други клинични изследвания, които биха могли да имат въздействие върху безопасността и здравето на хората.

1. Определения

1.1. Нежелана лекарствена реакция (НЛР)

"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. В случай на клинично изпитване - всеки нежелан и непредвиден отговор към изпитван лекарствен продукт, независимо от приложената доза. Фразата "отговори 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.

1.2. Нежелано събитие

Нежелано събитие е всяка неблагоприятна промяна в здравното състояние, наблюдавана при прилагане на лекарствен продукт на пациент или участник в клинично изпитване, която не е непременно причинно свързана с това лечение.

Нежелано събитие следователно може да бъде всяка неблагоприятна и непреднамерена физикална находка (вкл. лабораторно отклонение), симптом или заболяване, свързано във времето с употреба на (изпитван) лекарствен продукт, независимо дали е или не е причинно свързано с продукта.

1.3. Приложими изисквания

Всички нормативни изисквания, отнасящи се до провеждане на клинични изпитвания с лекарствени продукти.

1.4. Одобрение от комисията по етика

Положително становище на комисията по етика в потвърждение, че клиничното изпитване е оценено и може да бъде провеждано в учредения център при условията, определени от комисията по етика, лечебното заведение, ДКП и приложимите изисквания.

1.5. Независима проверка (одит)

Систематична и независима оценка на свързаните с изпитването задължения и документи за преценяване дали са извършени тези задължения, дали данните са записани, анализирани, внимателно докладвани, съгласно протокола, стандартните оперативни процедури (СОП) на възложителя, ДКП и приложимите нормативни изисквания.

1.6. Сертификат от проверка

Документ от проверяващия в потвърждение, че е извършена проверка.

1.7. Доклад от проверка

Писмена оценка на проверяващите от страна на възложителя за резултатите от проверката.

1.8. Следа за проверка

Документация, даваща възможност да се проследи последователността на събитията.

1.9. Заслепяване/маскиране

Процедура, при която 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.

1.10. Клинична карта на пациента (ККП)

Печатен, оптичен или електронен носител, изготвен за записване на цялата изисквана от плана информация за докладване на възложителя за всеки отделен участник.

1.11. Клинично изпитване/проучване

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.

Определенията клинично изпитване и клинично проучване са синоними.

Неинтервенционно проучване е проучване, при което лекарственият продукт(и) се предписва(т) по обичайния начин в съответствие с условията, определени в разрешението за употреба. Назначаването на пациента към определена терапевтична стратегия не се определя предварително чрез протокол за изпитване, а попада в установената практика и решението за предписване на лекарствения продукт е ясно разграничено от решението да се включи пациентът в изпитването. По отношение на пациентите не трябва да се прилагат никакви допълнителни процедури за диагностика или наблюдение и епидемиологичните методи се използват за анализ на събраните данни.

1.12. Доклад от клинично изпитване/проучване

Писмено описание на всяко изпитване/проучване 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.

1.13. Лекарствен продукт за сравнение

Изпитван или разрешен за употреба лекарствен продукт (т. нар. активен контрол) или

плацебо, използвани за сравнение по време на клинично изпитване.

1.14. Съответствие (по отношение на изпитването)

Спазване на всички изисквания - свързани с изпитването, изисквания на ДКП и приложимите нормативни изисквания.

1.15. Поверителност

Недопускане на разкриване от външни лица, с изключение на упълномощените лица, на информация, която принадлежи на възложителя, или информация за самоличността на участниците.

1.16. Договор

Писмено, датирано и подписано споразумение между две или повече страни, с което са определени всички мерки по възлагане, разпределение на задачи и задължения и ако е приложимо, финансови въпроси. Протоколът може да служи за основа на договор.

1.17. Координираща комисия

Комисия, която може да се назначи от възложителя, за координиране на действията при провеждането на многоцентрови клинични изпитвания.

1.18. Координиращ изследовател

Изследовател, назначен с цел координиране на изследователите от различните центрове, участващи в многоцентрово изпитване.

1.19. Договорна изследователска организация (ДИО)

Физическо и юридическо лице или научна организация, сключила договор с възложителя за изпълнение на една или повече от свързаните с изпитването функции и задължения на възложителя.

1.20. Директен достъп

Разрешение за изследване, анализиране, проверка и възпроизвеждане на всички записи и доклади, които са важни за оценка на едно клинично изпитване след разрешение. Всяка страна (напр. местните или чуждите регулаторни органи, мониториращите на възложителя и проверяващите) с директен достъп взима всички необходими предпазни мерки съгласно приложимите нормативни изисквания за запазване на поверителността относно самоличността на участниците и притежаваната от възложителя информация.

1.21. Документация

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.

1.22. Основно досие на клинично изпитване

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.

1.23. Основни документи

Документи, които самостоятелно или заедно позволяват оценка на провеждането на клиничното изпитване и качеството на получените резултати.

1.24. Добра клинична практика (ДКП)

Съвкупността от международно признати етични и научни изисквания за качество, които се спазват при планирането, провеждането, отчитането и докладването на клинични изпитвания, които дават гаранция, че данните и докладваните резултати са правдоподобни и точни и че са запазени правата, неприкосновеността и поверителността на участниците.

1.25. Независима комисия за оценка на резултатите

Независима комисия за оценка на резултатите, която може да се създаде от възложителя за оценка през определени интервали от време на прогреса на едно клинично изпитване, данните

за безопасност, основните параметри на ефикасност и за формиране на препоръки към възложителя дали да продължи, промени или да прекрати изпитването.

1.26. Независим свидетел

Лице, което: не участва и няма интерес от клиничното изпитване; не може да бъде повлияно от страна на участниците в изпитването; присъства на подписването на информираното съгласие, ако участникът или неговият законен представител не могат да четат, и прочита формата за информирано съгласие и всякаква друга писмена информация, предоставяна на участниците.

1.27. Комисия по етика

Независима структура (институционална, регионална, национална или наднационална комисия или комитет), съставена от медицински/научни специалисти и немедицински/ненаучни членове. Основната отговорност на комисията по етика е да се запазят правата и безопасността на хората, участващи в изпитването, и да се представи публично уверение на тази защита. Защитата се реализира чрез разглеждане и даване на 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.

1.28. Информирано съгласие

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.

1.29. Инспекция

Официална проверка на контролните органи върху документи, условия, архив и всички други източници на данни, които се приемат от тях за свързани с клиничното изпитване и могат да се съхраняват в мястото на провеждане на клиничното изпитване, офиса на възложителя/ДИО или други места, които тези контролни органи приемат за подходящи.

1.30. Институция (медицинска)

Лечебни заведения, в които се провеждат клинични изпитвания.

1.31. Междинен доклад за клинично изпитване

Доклад за временните резултати от проучването и тяхната оценка въз основа на анализи, направени по време на провеждането на клиничното изпитване.

1.32. Изпитван лекарствен продукт

Изпитван лекарствен продукт 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.

1.33. Главен изследовател

Главен изследовател е определеният от възложителя лекар или лекар по дентална медицина, който ръководи цялостното провеждане на клиничното изпитване в центъра в съответствие с одобрения протокол и ръководството за ДКП и отговаря за работата на изследователите.

1.34. Изследовател

Изследовател е определеният от възложителя и от главния изследовател лекар или лекар по дентална медицина, който практически провежда клиничното изпитване под ръководството на главния изследовател съгласно одобрения протокол и ръководството за ДКП в изследователския център за провеждането на клиничното изпитване. Ако клиничното изпитване се провежда от

екип, изследователят е ръководителят, който отговаря за екипа, и се нарича главен изследовател.

1.35. Брошура на изследователя

Документ, съдържащ всички клинични и неклинични данни за изследвания/те лекарствен/и продукт/и, които се отнасят за прилагането на изпитваните лекарствени продукти върху хора.

1.36. Законен представител

Физическо лице, което съгласно действащото законодателство е законен представител и може да даде съгласие за участието на бъдещия участник в клиничното изпитване от негово име.

1.37. Мониториране

Действие за наблюдение на развитието на клиничното изпитване и гарантиране, че то се провежда, записва и докладва в съответствие с протокола, СОП, ДКП и приложимите нормативни изисквания.

1.38. Доклад от мониториране

Писмен доклад от лицето, извършващо мониториране, до възложителя след всяко посещение на мястото на провеждане и/или всяка свързана с изпитването комуникация съгласно СОП на възложителя.

1.39. Многоцентрово изпитване

Клинично изпитване, което се провежда по един протокол, но в повече от един център и от повече от един изследовател. Изследователските центрове могат да бъдат разположени на територията на една държава членка, на повече от една държава членка и/или в държави членки и в трети държави.

1.40. Неклинично изпитване

Биомедицинско изпитване, което не се провежда върху хора.

1.41. 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.

1.42. Промяна на протокол

Писмено описание на изменение/я или официално пояснение на протокол.

1.43. Осигуряване на качеството

Всички планирани и систематични действия, които са установени с цел да се осигури, че данните са получени, документирани (записани) и докладвани и че изпитването се провежда в съответствие с ДКП и приложимите нормативни изисквания.

1.44. Качествен контрол

Работни техники и действия, предприети в рамките на системата за осигуряване на качеството, с цел проверка дали са изпълнени изискванията за качество на свързаните с изпитването дейности.

1.45. Рандомизация

Процес за разпределяне на участниците в изпитването или контролните групи, като се използва елемент на случайност с цел избягване на отклонения.

1.46. Регулаторни органи

Национални компетентни органи за контрол на качеството, ефективността и безопасността на лекарствените продукти, както и органите, които оценяват подадената клинична документация и провеждат инспекции.

1.47. Сериозно нежелано събитие (СНС) или сериозна нежелана лекарствена реакция (СНЛР)

Всеки неблагоприятен ефект или промяна 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.

1.48. Изходни данни

Цялата информация в оригиналните записи и заверените копия на оригиналните записи на клинични находки, наблюдения и други дейности в едно клинично изпитване, необходими за пресъздаване и оценка на изпитването.

1.49. Изходни документи (документи - източници)

Оригинални документи и записи, в които данните се записват за първи път след получаването им (напр. болнични записи, клинични и служебни схеми, лабораторни записки, бележки, дневници на пациентите или списъци за проверка, записи за раздаване на лекарствени продукти от аптеката, записи от автоматични уреди, заверени копия от записи след потвърждение, че са точни копия, микрофишове, фотографски негативи, микрофилми и магнетофонни записи, рентгенови снимки, файловете на участниците, записи, съхранявани в аптеката, в лабораторията и медицинско-технически служби, включени в изпитването).

1.50. Възложител

Физическо или юридическо лице, институция или организация, която отговаря за започването, управлението и/или финансирането на клиничното изпитване.

1.51. Възложител-изследовател

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. Определението не включва юридически лица и научни организации. Задълженията на възложителя-изследовател са едновременно тези на възложителя и на изследователя.

1.52. Стандартни оперативни процедури (СОП)

Писмени детайлни инструкции за постигане на еднаквост в извършването на специфична функция.

1.53. Съизследовател

Всяко лице, член на клиничния изследователски екип, назначено и ръководено от главния изследовател в мястото на провеждане на клинично изпитване за извършване основни във връзка с изпитването действия и/или да взема важни решения (напр. сътрудници, специализанти, докторанти).

1.54. Участник в изпитване

Лице, което е включено в клинично изпитване, като получава изпитван лекарствен продукт или участва като контролиращ.

1.55. Разпознавателен код на участниците

Уникален разпознавателен код за означаване на всеки участник в клинично изпитване от изследователя с цел запазване на неговата самоличност и използван вместо името на участника при докладване на нежелани събития и/или други свързани с изпитването данни.

1.56. Център на клинично изпитване

Мястото/местата, където се извършват свързани с проучването дейности.

1.57. Неочаквана нежелана лекарствена реакция

За неразрешени за употреба продукти - нежелана лекарствена реакция, чийто характер, тежест или изход не съответстват на информацията за изпитания лекарствен продукт, посочена в брошурата на изследователя. За разрешени са употреба продукти - нежелана лекарствена реакция, която не е посочена в кратката характеристика на продукта или чийто характер, тежест или изход не отговарят на посочените в кратката характеристика на продукта данни.

1.58. Уязвими групи

Лица, чието желание за участие в едно клинично изпитване може да бъде повлияно от очакването на ползите или от положението им спрямо по-висши служители в йерархията, свързани с участието или отказ от участие, например: студенти по медицина, дентална медицина, фармация или медицински сестри, служители във фармацевтичната индустрия, служещи в

армията и лица, лишени от свобода.

Други застрашени участници са пациенти с неизлечими заболявания, лица в старчески домове, безработни или просещи, пациенти в спешни състояния, групи от етнически малцинства, безпризорни, скитници, непълнолетни и такива, които са неспособни да дадат съгласие.

1.59. Благополучие (на участниците в клинични изпитвания)

Физическата и психическата неприкосновеност на участниците в клиничното изпитване

2. Принципи на ДКП

2.1. Клиничните изпитвания се провеждат в съответствие с етичните принципи, които са заложи в Декларацията от Хелзинки и съответстват на ДКП и приложимите нормативни изисквания.

2.2. Преди да е започнало едно изпитване, се сравняват всички предвидими рискове с очакваната полза индивидуално за участника и за обществото. Едно клинично изпитване може да започне и да продължи само ако предвидимите ползи оправдават рисковете.

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

2.4. Наличната неклинична и клинична информация за изпитвания лекарствен продукт трябва да е достатъчна в подкрепа на предложеното клинично изпитване.

2.5. Клиничните изпитвания трябва да са научно значими и описани в ясен и детайлизиран протокол.

2.6. Едно клинично изпитване се провежда в съответствие с протокол, който е предварително одобрен от комисията по етика.

2.7. Медицинското наблюдение и медицинските решения, по отношение на участниците, се вземат от лекар или когато е необходимо - от лекар по дентална медицина.

2.8. Всяко лице, натоварено с провеждане на клинично изпитване, притежава образование, квалификация и опит за изпълнение на съответните свързани с изпитването задължения.

2.9. Преди включване в клинично изпитване от всеки участник се получава свободно дадено информирано съгласие.

2.10. Цялата информация за клиничното проучване трябва да е записана, поддържана и съхранявана по начин, позволяващ нейното точно докладване, интерпретация и проверка.

2.11. Поверителността на документите, които могат да разкрият самоличността на участниците, се запазва, като се спазват и приложимите нормативни изисквания за тайна и поверителност.

2.12. Изпитваните лекарствени продукти се произвеждат, поддържат и съхраняват в съответствие с приложимата ДПП. Те се използват в съответствие с одобрения протокол.

2.13. Във всички етапи на клиничното изпитване се въвеждат процедури, осигуряващи качеството на всеки етап от провеждане на проучването.

3. Комисия по етика

3.1. Задължения

3.1.1. Всяка комисия по етика защитава правата, безопасността и благополучието на всички участници в клиничното изпитване. Специално внимание се отделя на клинични изпитвания, които включват уязвими групи пациенти.

3.1.2. Комисията по етика получава следните документи: протокол на клиничното изпитване/промения, форма за писмено информирано съгласие и промения 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.

Тя разглежда предложеното клинично изпитване в определения от закона срок и документира своето становище в писмен вид с ясно посочени тема на клиничното изпитване и прегледаните документи и датирано по отношение на следното:

3.1.2.1. положително становище;

3.1.2.2. изискани преди положително становище изменения;

3.1.2.3. отрицателно становище;

3.1.2.4. промяна на вече издадено положително становище.

3.1.3. Комисията по етика преценява квалификацията на изследователя за предложеното клинично изпитване от представената актуална автобиография на изследователя и/или други съответни документи, които може да изиска.

3.1.4. 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.

3.1.5. По своя преценка комисията по етика може да изиска представянето на повече информация от описаната в т. 4.8.10, когато това допълнение има значение за запазване на правата и безопасността и/или здравето на пациентите.

3.1.6. В случаите по т. 4.8.12 и 4.8.14, когато за провеждането на нетерапевтично изпитване е необходимо съгласието на законен представител на участника, комисията по етика се произнася по въпроса, дали предложеният протокол и/или други документи съвпадат с етичните норми и дали отговарят на приложимите нормативни изисквания за такъв тип изпитвания.

3.1.7. В случаите по т. 4.8.15, 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.

3.1.8. Комисията по етика преценява доколко размерът и методът за заплащане на здравите доброволци/пациентите влияят на съгласието им за участие и дали решението им ще бъде взето свободно. Заплащанията на един участник трябва да бъдат разпределени пропорционално и да не зависят изцяло от завършването на изпитването от участника.

3.1.9. 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, вкл. количество, метод на заплащане и периодичност. Начинът, по който плащането ще бъде разпределено, трябва да бъде посочен.

3.2. Състав, функции и действия

3.2.1. 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.

По време на заседанията могат да гласуват и да изразяват мнение само тези членове, които са независими от главния изследовател и възложителя.

Комисията по етика съхранява списък с членовете и техните квалификации, както и официалните документи за създаването ѝ.

3.2.2. Комисията по етика извършва функциите си в съответствие с писмени стандартни оперативни процедури, с ДКП и приложимите нормативни изисквания и съхранява документи за дейностите си и протоколи от заседанията.

3.2.3. Комисията по етика взема решенията си на предварително обявени заседания при

наличието на кворум, определен в стандартните оперативни процедури.

3.2.4. Да гласуват/изразяват мнение могат само членовете на комисията по етика, които са участвали в обсъжданията и прегледа на документацията по проучването.

3.2.5. Изследователят може да представи информация във всякакъв аспект по отношение на клиничното изпитване, но не може да участва в разискванията или да дава мнение/да гласува по време на заседанията на комисията по етика.

3.2.6. Комисията по етика може да покани експерти в различни специалности за съдействие.

3.3. Процедури

Комисията по етика разработва, писмено документираща и спазва стандартни оперативни процедури, които включват следното:

3.3.1. определяне на състава (имена и длъжности на членовете) и основание за назначаването;

3.3.2. планиране на заседанията, уведомяване на членовете и провеждане на заседанията;

3.3.3. извършване на първоначална и последваща оценка на проучвания;

3.3.4. определяне на честотата на периодична последваща преоценка на проучвания;

3.3.5. осигуряване на ускорена оценка на минимални промени за клинични изпитвания в ход, които вече са одобрени, в съответствие с нормативните изисквания;

3.3.6. потвърждение, че нито един участник не може да бъде включен в клинично изпитване, преди комисията по етика да издаде положително становище;

3.3.7. потвърждение, че в протокола не могат да се приложат никакви отклонения или промени преди непосредственото писмено положително становище за съответната промяна, с изключение на случаите, когато е необходимо избягване на непосредствени рискове за участниците или когато промените засягат логистични и административни аспекти на изпитването (напр. промяна на лицето, извършващо мониториране, телефонни номера), съгласно задълженията на изследователя по т. 4.5.2;

3.3.8. изискване, че изследователят веднага уведомява комисията по етика за отклонения или промени в протокола, когато е необходимо избягване на непосредствени рискове за участниците, съгласно т. 3.3.7 и задълженията на изследователя по т. 4.5.2 и 4.5.4; промени, увеличаващи риска за участниците и/или значително влияещи върху провеждането на клиничното изпитване (вж. 4.10.2); всички нежелани лекарствени реакции, които са и сериозни, и неочаквани; нова информация, която може да засегне неправилно безопасността на лицата или провеждането на клиничното изпитване;

3.3.9. изискване, че комисията по етика незабавно ще уведоми писмено изследователя/институцията за свързаните с клиничното изпитване решения/мнения; причините за решенията/становищата си и процедурите за обжалване на решенията/становищата на комисията по етика.

3.4. Документи

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 предоставя на изследователя, възложителя или регулаторните органи писмените си процедури и заповеди, определящи списъка с членове, при поискване.

4. Изследовател

4.1. Квалификация и задължения на изследователя

4.1.1. Изследователят/ите притежава съответното образование, квалификация и опит, за

да прецени отговорността за правилното провеждане на клиничното изпитване; отговаря на всички изисквания, определени от регулаторните органи, и представя доказателство за квалификацията си чрез актуална автобиография и/или други документи, изискани от възложителя, комисията по етика и/или регулаторните органи.

4.1.2. Изследователят 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.

4.1.3. Изследователят познава и спазва изискванията на ДКП и приложимите нормативни изисквания.

4.1.4. Изследователят позволява извършването на мониториране, проверка от страна на възложителя и инспекция от съответните регулаторни органи.

4.1.5. Изследователят съхранява списък с лица с необходимата квалификация, на които е делегирал отговорни задължения, свързани с клиничното изпитване.

4.2. Възможности за изпълнение на изпитването

4.2.1. Изследователят трябва да може да покаже възможности за набиране на необходимия брой подходящи пациенти в договорения срок (напр. като се базира на ретроспективни данни).

4.2.2. Изследователят има достатъчно време за провеждане и завършване на клиничното изпитване в договорения срок.

4.2.3. Изследователят разполага с необходимия брой квалифициран персонал и съответно оборудване за предвидената продължителност на клиничното изпитване с цел правилно и безопасно провеждане.

4.2.4. Изследователят гарантира, че всички лица, участващи в клиничното изпитване, са достатъчно информирани за протокола, изпитвания лекарствен продукт/и и свързаните им с клиничното изпитване задължения и функции.

4.3. Медицински грижи за лицата участници

4.3.1. Отговорността за всички свързани с клиничното изпитване медицински решения се носи от квалифициран лекар, или където е необходимо - от лекар по дентална медицина, който е изследовател или съизследовател в клиничното изпитване.

4.3.2. 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.

4.3.3. Ако лицето участник има личен лекар и ако се е съгласило личният му лекар да бъде уведомен, изследователят го информира за участието на пациента в клиничното изпитване.

4.3.4. Въпреки че участникът не е задължен да обясни причините за оттеглянето си от клиничното изпитване, изследователят може да положи усилия, за да установи тези причини, спазвайки изцяло правата на пациента.

4.4. Кореспонденция с комисията по етика

4.4.1. Преди започване на клиничното изпитване изследователят трябва да има 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 (напр. обяви) и всяка друга писмена информация, която ще бъде предоставена на участника.

4.4.2. 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.

4.4.3. По време на клиничното изпитване изследователят предоставя на комисията по етика за преразглеждане всички документи, касаещи участниците.

4.5. Съответствие с протокола

4.5.1. Изследователят 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. Изследователят и възложителят подписват протокола или допълнителен договор, с който изследователят потвърждава съгласието си за спазването му.

4.5.2. 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).

4.5.3. Изследователят или упълномощено от него лице документира и обяснява всяко отклонение от одобрения протокол.

4.5.4. 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.

4.6. Изпитван лекарствен продукт

4.6.1. Отговорност за отчетността на изпитвания лекарствен продукт в мястото на провеждане на клиничното изпитване се носи от изследователя.

4.6.2. Изследователят може да предостави някои или всички свои задължения за отчетността в мястото/местата на провеждане на фармацевт или на друго подходящо лице, което е под ръководството на изследователя, когато това е допустимо или се изисква.

4.6.3. Изследователят и/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 плана, и потвърждение и отчетност за всички получени от възложителя лекарствени продукти.

4.6.4. Изпитваният/те лекарствен/и продукт/и се съхраняват по начин, определен от възложителя, съгласно т. 5.13.2 и т. 5.14.3, и в съответствие с приложимите нормативни изисквания.

4.6.5. Изследователят потвърждава, че изпитваните лекарствени продукти се използват само в съответствие с одобрения протокол.

4.6.6. Изследователят или определено от него лице обяснява правилната употреба на изпитвания лекарствен продукт на всеки отделен участник и на подходящи интервали и проверява дали всеки участник спазва правилно инструкциите.

4.7. Процедури за рандомизиране и разкриване

Изследователят трябва да спазва рандомизационните процедури на клиничното изпитване, ако съществуват такива, и трябва да потвърди, че разкриването на кода се прави само в съответствие с протокола. Ако клиничното изпитване е заслепено, изследователят документира и обяснява на възложителя всяко преждевременно разкриване на кода (напр. случайно разкриване, разкриване в резултат на възникнало сериозно нежелано събитие) на изпитвания

лекарствен продукт/и.

4.8. Информирано съгласие на участниците

4.8.1. По време на получаването и документирането на информираното съгласие изследователят спазва приложимите нормативни изисквания, принципите на ДКП и етичните принципи, залегнали в Декларацията от Хелзинки. За започване на клиничното изпитване изследователят трябва да притежава писменото положително становище на комисията по етика на формата за писменото информирано съгласие и всяка друга писмена информация, която ще бъде предоставена на участниците.

4.8.2. Формата за писменото информирано съгласие и всяка друга писмена информация, предоставяна на участниците, се актуализира, когато стане известна важна нова информация, която може да повлияе тяхното съгласие. Всяка актуализирана форма за писменото информирано съгласие и писмена информация трябва да има положителното становище на комисията по етика преди прилагането ѝ. Участникът или неговият законен представител своевременно се уведомяват, когато стане известна важна нова информация, която може да повлияе на тяхното желание да продължат да участват в клиничното изпитване. Комуникациите по отношение на новата информация се документират своевременно.

4.8.3. Нито главният изследовател, нито изследователският персонал могат да принуждават или да подвеждат лицето да участва или да продължи участието си в клиничното изпитване.

4.8.4. Нито една устна или писмена информация, касаеща клиничното изпитване, включително формата за писмено информирано съгласие, не може да съдържа думи и изрази, с които принуждава или звучат като принуда за участника или неговия законен представител да се откаже от някое свое законно право или да освобождава или да внушава освобождаване от отговорност за небрежност на изследователя, възложителя, институцията или техни представители.

4.8.5. 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.

4.8.6. 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.

4.8.7. 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.

4.8.8. Преди включването на участника 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.

4.8.9. 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.

4.8.10. Формата за писменото информирано съгласие и всяка друга писмена информация, предоставяна на участниците, съдържа обяснения за следното:

4.8.10.1. че клиничното изпитване представлява процес на научно проучване;

4.8.10.2. целта на клиничното изпитване;

4.8.10.3. изпитваното лечение/я и вероятността за случайно назначаване на всяко лечение;

4.8.10.4. процедурите, които ще се извършат по време на клиничното изпитване, включително и инвазивните манипулации;

4.8.10.5. задълженията на участниците;

4.8.10.6. тези аспекти от клиничното изпитване, които са експериментални;

4.8.10.7. разумно предвидими рискове или неудобства за участниците, а също и за ембрион, плод или кърмаче, когато е необходимо;

4.8.10.8. разумно очакваните ползи; участниците се уведомяват за случаите, когато не се очакват клинични ползи;

4.8.10.9. алтернативните процедури и курсове на лечение, които са възможни за участниците, и важни техни потенциални рискове и ползи;

4.8.10.10. компенсацията и/или възможното лечение за участниците в случай на свързано с клиничното изпитване увреждане;

4.8.10.11. предвиденото, пропорционално на участието във времето, заплащане за доброволците/пациентите за участието им в клиничното изпитване, ако съществува такава;

4.8.10.12. предвидените разходи за участниците за участието им в клиничното изпитване;

4.8.10.13. обяснение, че участието в клиничното изпитване е доброволно и че участникът може да откаже да участва или да се оттегли по всяко време, без да се налага наказание или пропускане на ползи, които участникът може да получи по друг начин;

4.8.10.14. да бъде посочено, че на мониториращите, проверяващите, комисията по етика и на регулаторните органи е осигурен достъп до оригиналните медицински документи на участника за проверка на процедурите по клиничното изпитване и/или на данните, при което се осигурява защита на личните данни на пациента съгласно приложимите закони и наредби, и чрез подписването на формата за писмено информирано съгласие участникът или неговият законен представител дава съгласието си за такъв достъп;

4.8.10.15. че документите, удостоверяващи самоличността на участника, ще се запазят поверителни и данните от тях няма да бъдат разгласявани, съгласно приложимите закони и наредби; в случай на публикуване на резултатите от клиничното изпитване самоличността на участниците ще остане поверителна;

4.8.10.16. обяснение, че участникът или неговият законен представител своевременно ще бъде уведомен, ако възникне нова информация, която може да повлияе на желанието им за продължаване участието в клиничното изпитване;

4.8.10.17. лицата за контакт за допълнителна информация по отношение на клиничното изпитване, лицата за контакт за информация за правата на участниците и лицата, отговорни в случай на свързано с клиничното изпитване увреждане;

4.8.10.18. предвидимите обстоятелства и/или причини, при които участието може да бъде прекратено;

4.8.10.19. очакваната продължителност на участието на пациента/здравия доброволец в клиничното изпитване;

4.8.10.20. приблизителния брой участници.

4.8.11. Преди участието в клиничното изпитване всеки участник или неговият законен представител получава копие на подписаната и датирана форма за писмено информирано

съгласие, както и всяка друга информация, предоставяна на участниците. По време на клиничното изпитване всеки участник или неговият законен представител получава копие от променената форма за писмено информирано съгласие, както и промените във всяка друга писмена информация, предоставяна на участниците.

4.8.12. Когато едно клинично изпитване (терапевтично или нетерапевтично) изисква включването на участници само чрез съгласието на техните законни представители, участниците се информират за клиничното изпитване на ниво в съответствие с тяхната способност за разбиране и лично подписват и поставят дата на писменото информирано съгласие (ако са в състояние).

4.8.13. С изключение на посоченото в т. 4.8.14 едно нетерапевтично изпитване (т. е. изпитване, в което не се предвижда директна клинична полза за участниците) се провежда върху лица, които лично са подписали и поставили дата на формата за писмено информирано съгласие.

4.8.14. Нетерапевтичните изпитвания могат да се провеждат върху лица чрез съгласието на законни техни представители само в случаите, когато:

4.8.14.1. целите на изпитването не могат да бъдат постигнати с изпитване върху участници, които могат лично да дадат информирано съгласие;

4.8.14.2. предвидимите рискове за лицата са малки;

4.8.14.3. негативното въздействие върху участниците е минимално и ниско;

4.8.14.4. клиничното изпитване не е забранено от закон;

4.8.14.5. в разрешението/положителното становище на комисията по етика е посочено изрично включването на точно такива лица и писменото разрешение/положително становище покрива този аспект.

Такива изпитвания (дотогава, доколкото изключението е оправдано) се провеждат върху пациенти, страдащи от заболяване или състояние, за които е предвиден изпитваният лекарствен продукт. Участниците в тези изпитвания стриктно се наблюдават и се изтеглят в случай на излишно увреждане.

4.8.15. В спешни ситуации, когато непосредственото съгласие на участника не е възможно, се изисква съгласието на неговия законен представител, ако присъства такъв. Когато непосредственото съгласие на участника и на законния му представител не е възможно да бъде получено, включване може да се осъществи, ако се налага незабавно решение, за да се спаси животът на пациента, съгласно изискванията, посочени в протокола и/или на друго място, чрез писменото положително становище на комисията по етика, с цел запазване правата, безопасността и благополучието на лицето и осигуряване на съответствие с приложимите нормативни изисквания. Лицето или неговият законен представител се информират възможно най-бързо за клиничното изпитване и следва да бъдат помолени да документират съгласието си за продължаване участието си в клиничното изпитване по реда на т. 4.8.10.

4.9. Документи и доклади

4.9.1. Изследователят осигурява точността, пълнотата, четливостта и навременното докладване на данните на възложителя в клиничните карти на пациентите (ККП), както и във всички изисквани доклади.

4.9.2. Данните, които се получават от документи-източници и се записват в ККП, се съдържат в тези документи-източници, а несъответствията се обясняват.

4.9.3. Всяка промяна или корекция в ККП се датира, поставят се инициали и (ако е необходимо) се обяснява и не трябва да внася съмнение за оригиналното вписване (т. е. съхранява се следата за проверка). Това се прилага както за писмените, така и за електронните корекции съгласно т. 5.18.4.14. 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.

4.9.4. (изм. - ДВ, бр. 14 от 2012 г.) Изследователят/институцията съхранява документацията съгласно одобрения план, болничната документация и подписаните форми за информирано съгласие, както и документите по т. 8 "Основни документи за провеждане на клинично изпитване", както е посочено в приложимите нормативни актове.

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.

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

4.9.5.1. петнадесет години след приключване на клиничното проучване;

4.9.5.2. 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;

4.9.5.3. 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 съгласно т. 5.5.12.

4.9.6. Финансовите въпроси по клиничното изпитване се документират чрез договор между възложителя и изследователя.

4.9.7. При молба от страна на лицето, извършващо мониториране, одитора/проверяващия, комисията по етика или регулаторните органи, изследователят осигурява директен достъп до всички свързани с клиничното изпитване документи.

4.10. Доклади за прогреса на клиничното изпитване

4.10.1. Изследователят представя писмени отчети за напредъка на клиничното изпитване пред комисията по етика веднъж годишно или по-често, ако комисията по етика изисква това.

4.10.2. 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.

4.11. Доклади за безопасност

4.11.1. Всички сериозни нежелани събития се докладват незабавно на възложителя, с изключение на тези, за които според протокола или друг документ (напр. наръчника на изследователя) не е необходимо незабавно докладване. 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/или адреси.

Изследователят спазва приложимите нормативни изисквания, отнасящи се до докладването на неочакваните сериозни нежелани лекарствени реакции на регулаторните органи и комисията по етика.

4.11.2. Нежеланите събития и/или 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.

Изследователят оценява всяко нежелано събитие по отношение на причинно-следствена връзка и сериозност.

4.11.3. 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).

4.12. Преждевременно завършване или прекратяване на изпитване

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.

4.12.1. Ако 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.

4.12.2. Ако възложителят приключи или преустанови едно изпитване, изследователят своевременно 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.

4.12.3. Ако комисията по етика оттегли или прекрати своето положително становище за дадено изпитване, съгласно т. 3.1.2.4. и 3.3.8 изследователят уведомява съответното лечебно заведение и възложителя, като им представя подробно писмено обяснение за прекратяването или оттеглянето.

4.13. Окончателни доклади от изследователя

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.

5. Възложител

5.1. Осигуряване на качеството и контрол

5.1.1. 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 плана, ДКП и приложимите нормативни изисквания.

5.1.2. Възложителят е отговорен за осигуряване на споразумение между изследователите, Договорна изследователска организация (ДИО) и регулаторните органи за 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.

5.1.3. 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.

5.1.4. Договорите, сключени между възложителя и изследователя и всяка друга страна по клиничното изпитване, са писмени, като част от плана или в допълнително споразумение.

5.2. Договорна изследователска организация

5.2.1. Възложителят може да прехвърли всички или част от задълженията си на други физически и/или юридически лица, които се означават като ДИО. Независимо от прехвърлянето на задължения на други лица възложителят носи цялостната отговорност за провеждането на проучването в съответствие с ДКП и валидността на получените данни.

Договорната изследователска организация е задължена да въведе процедури за качествен контрол и осигуряване на качеството.

5.2.2. Всички договори между възложителя и други лица, участници в клиничното

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

Всяко прехвърляне на свързани с клиничното изпитване задължение и функция на ДИО се документира писмено.

5.2.3. Всички свързани с клиничното изпитване задължение и функция, които не са прехвърлени специфично, остават на възложителя.

5.2.4. Всички указания за възложителя в това ръководство се отнасят и за ДИО до степен, до каквато ДИО е приела свързаните с клиничното изпитване задължения и функции от възложителя.

5.3. Медицинска експертиза

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.

5.4. Дизайн на изпитване

5.4.1. Възложителят използва квалифицирани лица (напр. биостатистици, клинични фармаколози и лекари) по време на всички етапи на провеждане на клиничното изпитване от съставянето на протокола и ККП и планирането на анализите до анализиране и подготовката на междинните и окончателните доклади на клиничното изпитване.

5.4.2. Протоколът се изготвя в съответствие с т. 6 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.

5.5. Ръководене на клинично изпитване, обработване на данни и съхранение на документация

5.5.1. 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.

5.5.2. 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.

5.5.3. В случай на използване на електронна поддръжка на документите по клиничното изпитване и/или дистанционни електронни системи за данни възложителят:

5.5.3.1. гарантира и документира, че електронните системи за обработка на данни съответстват с утвърдените изисквания на възложителя за пълнота, точност, надеждност и са валидирани;

5.5.3.2. поддържа СОП за използване на тези системи;

5.5.3.3. гарантира, че системите са изготвени да позволяват промяна в данните по начин, по който промените се документират, и не е възможно изтриване на въведените данни (т. е. поддържа се следа за проверка на данните и за редактиране);

5.5.3.4. поддържа система за сигурност, непозволяваща неупълномощен достъп до данните;

5.5.3.5. поддържа списък с упълномощени лица, имащи право да правят промени в данните по т. 4.1.5 и 4.9.3;

5.5.3.6. поддържа адекватна поддръжка и съхранение на резервни копия на данните;

5.5.3.7. поддържа система, предпазваща от разкриване на кода.

5.5.4. В случай на трансформиране на данните по време на тяхната обработка е необходимо винаги да бъде възможно сравняването и наблюдението на оригиналните данни с

обработените данни.

5.5.5. Възложителят използва недвусмислен разпознавателен код за участниците съгласно т. 1.55, който позволява разпознаване на всички докладвани данни за всеки отделен участник.

5.5.6. Възложителят или друг притежател на данните съхранява всички специфични основни документи, отнасящи се до клиничното изпитване, посочени в т. 8 "Основни документи за провеждане на клинично изпитване".

Възложителят осигурява подходящи условия на съхранение, които да гарантират запазване на документацията в определените срокове непроменена.

Възложителят определя писмено лица, отговорни за архивирането. Достъпът до архивираната документация е ограничен освен за посочените лица.

5.5.7. Възложителят съхранява цялата оригинална документация на клиничното изпитване, посочена в т. 8, 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.

5.5.8. При прекратяване на програмата за проучване на изпитвания лекарствен продукт възложителят съхранява документацията не по-малко от две години след прекратяване на последното проучване с изпитвания продукт.

Тези документи се съхраняват за по-дълъг период, ако това се изисква от други нормативни документи или от възложителя.

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

5.5.10. Всяко прехвърляне на притежанието на данните се документира и докладва на съответните регулаторни органи и както е посочено в приложимите нормативни изисквания. Новият притежател на данните отговаря за съхранението и архивирането на документацията съгласно т. 5.5.7, 5.5.8 и 5.5.9.

5.5.11. При включване на данните в документация за разрешение за употреба възложителят съхранява документацията не по-малко от две години след получаване на последното разрешение за употреба на територията на Европейския съюз.

Специфичните основни документи на възложителя се съхраняват най-малко две години след последното разрешение за употреба или след изтичането на най-малко две години след официалното прекратяване на клиничното развитие на изследвания лекарствен продукт. Тези документи се съхраняват за по-дълъг период, ако това се изисква от други нормативни изисквания или от възложителя.

5.5.12. Възложителят информира писмено главния изследовател и лечебното заведение, в което се провежда клинично изпитване, за срока на съхранение на документацията.

Възложителят информира писмено главния изследовател и лечебното заведение за момента на отпадане на необходимостта от съхранение на документацията.

5.6. Избор на изследовател

5.6.1. Възложителят е отговорен за избор на изследовател и място на провеждане на клиничното изпитване. Необходимо е всеки изследовател да бъде квалифициран чрез обучение и опит и да разполага с подходящи условия съгласно т. 4.1 и 4.2 за правилното провеждане на клиничното изпитване, за което е избран. В случай на използване на организация с координираща комисия и/или координиращ изследовател в многоцентрови изпитвания възложителят е отговорен за тяхното организиране и/или избор.

5.6.2. Преди влизането в договорни отношения с изследователя за провеждане на изпитване възложителят предоставя на изследователя протокола и актуалната брошура на изследователя и достатъчно време за тяхното разглеждане.

5.6.3. Възложителят задължително получава съгласие от изследователя за:

5.6.3.1. провеждане на клиничното изпитване в съответствие с ДКП, с приложимите нормативни изисквания, с одобрения от възложителя и комисията по етика протокол;

5.6.3.2. спазване на процедурите за записване и докладване на данните;

5.6.3.3. разрешаване на мониториране, проверка и инспекция;

5.6.3.4. съхраняване на свързаните с клиничното изпитване основни документи, докато възложителят уведоми изследователя, че тези документи повече не са необходими.

Възложителят и изследователят подписват протокола и/или друг документ, за да потвърдят това споразумение.

5.7. Разпределение на задълженията и функциите

Преди започване на клиничното изпитване възложителят определя, установява и разпределя всички свързани с клиничното изпитване задължения и функции.

5.8. Компенсации за участниците и изследователите

5.8.1. Възложителят застрахова или осигурява (чрез юридическо и финансово покритие) изследователите срещу искиове за щети, възникващи във връзка с клиничното изпитване, с изключение на щетите, възникващи в резултат на незаконни действия и/или небрежност.

5.8.2. Вътрешнофирмените процедури на възложителя трябва да описват покриването на разходи по лечението на участници в случай на свързани с клиничното изпитване увреждания. Тези процедури трябва да са в съответствие с приложимите нормативни изисквания.

5.8.3. Методът и размерът на компенсациите, получени от участниците в клиничното изпитване, съответстват на приложимите нормативни изисквания.

5.9. Финансиране

Финансовите взаимоотношения между възложителя и изследователя се документират чрез договор.

5.10. Уведомяване/заявление до регулаторните органи

Преди започване на клиничното изпитване възложителят представя документацията, която се изисква от регулаторните органи за оценка, одобрение и/или разрешение за започване на клиничното изпитване. Всяко уведомление/заявление съдържа дата и достатъчно информация за идентификация на протокола.

Възложителят уведомява писмено ИАЛ и съответната комисия по етика по чл. 103 ЗЛПХМ при включване на първи пациент в изпитването на територията на Република България.

В случай на многоцентрово проучване възложителят уведомява писмено ИАЛ и съответната комисия по етика по чл. 103 ЗЛПХМ при преустановяване на участието в проучването на някой от одобрените с първоначалното положително становище центрове на проучването.

5.11. Потвърждение за разглеждане от комисия по етика

5.11.1. Възложителят набавя от изследователя следните данни и документи: име и адрес на съответната комисия по етика, становище от комисията по етика, че тя е съставена и действа в съответствие с ДКП и приложимите закони и подзаконови нормативни актове; документирано положително становище от комисията по етика за актуалната версия на протокола, форма на писмено информирано съгласие и всяка друга информация, която ще се предоставя на участниците, процедурите за набиране на пациенти, документи, свързани със заплащането и компенсацията на участниците и други документи, които комисията е изисквала.

5.11.2. Ако комисията по етика дава положително становище при условие, че бъдат направени промени в някакъв аспект на клиничното изпитване (напр. промяна на протокола, формата на писмено информирано съгласие и всяка друга информация, която ще се предоставя

на участниците и/или други процедури), възложителят набавя от изследователя копие на направеното изменение и датата на издаване на положително становище от комисията по етика.

5.11.3. Възложителят набавя от изследователя документи и дати на всички нови положителни становища за промени, както и на всяко оттегляне или прекратяване на дадено положително становище.

5.12. Информация за изпитвания лекарствен продукт

5.12.1. Когато планира клинично изпитване, възложителят 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.

5.12.2. Възложителят актуализира брошурата на изследователя, когато нова и значима информация стане достъпна.

5.13. Производство, опаковане, етикетиране и кодиране на изпитвания лекарствен продукт

5.13.1. 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 ДПП и е кодиран и етикетиран 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.

5.13.2. Възложителят определя температура и условия на съхранение (напр. предпазване от светлина), срок за съхранение, течности за разтваряне и процедури, както и изделия за вливане на лекарствения продукт, ако има такива. Възложителят уведомява всички включени в клиничното изпитване страни (т.е. мониториращи, изследователи, фармацевти, отговорници по съхранението) за определените условия.

5.13.3. Необходимо е опаковката на изпитвания лекарствен продукт да предпазва от замърсяване и неприемливо влошаване на качеството по време на транспорта и съхранението.

5.13.4. В слепите изпитвания кодиращата система за изпитвания лекарствен продукт задължително включва механизъм за незабавно разкриване на лекарствения продукт в случай на спешност, но не позволяващ незабележимо разкриване на кода.

5.13.5. В случай че по време на клиничното изпитване са направени значителни промени в състава на изпитвания лекарствен продукт или на лекарствения продукт за сравнение, резултатите от всички допълнителни изпитвания на лекарствения продукт с нов състав (т.е. тест за стабилност, профил на разтворимост, бионаличност) трябва да бъдат налични преди използването на продуктите в клинично изпитване, за да се прецени дали промените повлияват значително фармакокинетичния профил на лекарствения продукт.

5.14. Доставка и боравене с изпитвания лекарствен продукт

5.14.1. Възложителят е отговорен за снабдяването на изследователя с изпитвания лекарствен продукт. Възложителят предоставя на участниците безвъзмездно изпитвания лекарствен продукт/продукти и всяко изделие, необходимо за прилагането му.

В случай че възложителят е организация с нестопанска цел, клинично изпитване може да се проведе с продукти, които не са предоставени от възложителя, при изричното съгласие на физическото/юридическото лице, финансиращо лечението.

В случай на неинтервенционално проучване проучването може да се проведе с продукти, които не са предоставени от възложителя.

5.14.2. Възложителят не доставя изпитвания лекарствен продукт на изследователя, докато не се набавят всички необходими документи (т.е. положително становище на комисия по етика и регулаторните органи).

5.14.3. Възложителят гарантира, че на изследвателя са доставени 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).

5.14.4. Възложителят:

5.14.4.1. гарантира за навременната доставка на изпитвания лекарствен продукт на изследователите;

5.14.4.2. съхранява записи, документиращи изпращането, получаването, разпределението, връщането и унищожаването на изпитвания лекарствен продукт съгласно т. 8;

5.14.4.3. поддържа система за възстановяване на изпитваните лекарствени продукти и документиране на това възстановяване (т.е. за недостатъчно връщане на лекарствен продукт, обратно получаване след завършване на клиничното изпитване, изтичане на срок за обратното получаване);

5.14.4.4. поддържа система за унищожаване/предаване на други лица на неупотребеното количество и документация за това унищожаване/предаване.

5.14.5. Възложителят:

5.14.5.1. гарантира, че лекарственият продукт ще бъде стабилен през цялото време на употреба;

5.14.5.2. съхранява достатъчни количества от изпитвания лекарствен продукт, използван по време на клиничното изпитване, за да препотвърди спецификациите, ако това стане необходимо, и съхранява документация от анализа и характеристики на пробната партида;

5.14.5.3. съхранява пробите до степен, която стабилността позволява, до завършване на анализите на данните от клиничното изпитване или за по-дълъг период, ако това се изисква от други приложими нормативни изисквания.

5.15. Достъп до документацията

5.15.1. Възложителят документира в протокола или с друг писмен договор, че главният изследовател/лечебното заведение, център на проучването, ще предоставят директен достъп до източниците на данни/документи, свързани с клиничното изпитване за мониториране, проверки, разглеждане от комисия по етика и инспекция от регулаторните органи.

5.15.2. Възложителят проверява дали всички участници са дали писмено съгласието си за директния достъп до техните оригинални медицински досиета при провеждане на свързани с клиничното изпитване мониториране, проверки, разглеждане от комисия по етика и инспекция от регулаторните органи.

5.16. Информация за безопасност

5.16.1. Възложителят е отговорен за непрекъснатата оценка на безопасността на изпитвания лекарствен продукт.

5.16.2. Възложителят информира ИАЛ, 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.

5.16.3. 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.

5.16.4. Възложителят оценява нежеланите събития по отношение на сериозност, очакваност и причинно-следствена връзка. Възложителят разработва и 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.

5.16.5. Възложителят събира активно всяка допълнителна информация, която е необходима за оценка на индивидуалните съобщения за нежелани събития.

5.1.6.6. Всички нежелани събития, оценени от изследователя или възложителя като най-малко вероятно свързани с изпитвания продукт, се обработват и докладват като нежелани лекарствени реакции.

5.17. Докладване на нежелани лекарствени реакции

5.17.1. Доклади за подозирани сериозни и неочаквани нежелани реакции по чл. 138 ЗЛПХМ се подават от възложителя на клиничното изпитване.

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 разрешение 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 в допълнение към съобщенията по чл. 138, ал. 1 и 3 ЗЛПХМ 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.

5.17.2. 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).

5.17.3. 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 доклад за безопасността на участниците в изпитването.

5.17.4. 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 с уведомлението по чл. 142, ал. 2 ЗЛПХМ.

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.

5.17.5. Възложителят предоставя годишен доклад за безопасност и извън посочения срок при поискване от ИАЛ и/или комисията по етика.

5.18. Мониториране

5.18.1. Цел на мониторирането е да се провери дали са запазени правата и благополучието на хората; докладваните данни са точни, пълни и съответстват на оригиналните документи; провеждането на клиничното изпитване е в съответствие с одобрения план и промените, ДКП и приложимите нормативни изисквания.

5.18.2. Избор и квалификация на лицата, извършващи мониториране

5.18.2.1. Лицата, извършващи мониториране, се назначават от възложителя.

5.18.2.2. Лицата, извършващи мониториране, са обучени и притежават нужните научни и/или медицински познания, за да мониторират клиничното изпитване правилно. Квалификацията на лицата, извършващи мониториране, се документира.

5.18.2.3. Лицата, извършващи мониториране, 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, СОП на възложителя, ДКП и приложимите нормативни изисквания.

5.18.3. Обхват и естество на мониторирането

Възложителят гарантира, че изпитванията се мониторират по подходящ начин. Възложителят е задължен да определи обхвата и начина на мониториране, вземайки предвид целта, дизайна, сложността, заслепяването, размера и крайните точки на клиничното изпитване. В цялост мониториране в мястото на провеждане се извършва преди, по време и след клиничното изпитване. По изключение възложителят може да определи, че централно мониториране, включващо процедури, като обучение и срещи на изследователите и ползване на разширени писмени ръководства, осигурява провеждане на клиничното изпитване в съответствие с ДКП. Приемлив метод за избор на данни за проверка е методът на статистически контролирани проби.

5.18.4. Задължения на лицата, извършващи мониториране

В съответствие с изискванията на възложителя лицето, извършващо мониториране, гарантира, че клиничното изпитване се провежда и документира правилно чрез извършването на следното:

5.18.4.1. действа като основната връзка за кореспонденция между възложителя и изследователя;

5.18.4.2. установява дали изследователят притежава съответна квалификация и ресурси, които ще останат подходящи през цялото изпитване, че условията, включващи лабораторията, оборудването и персонала, са подходящи и че ще останат такива през целия период на клиничното изпитване за неговото безопасно и правилно провеждане;

5.18.4.3. установява, че по отношение на изпитвания лекарствен продукт:

5.18.4.3.1. времето и условията за съхранение са подходящи и доставките са достатъчни за цялото изпитване;

5.18.4.3.2. изпитваният лекарствен продукт е доставен само на участниците, които са подходящи за получаването му в доза, определена от протокола;

5.18.4.3.3. членовете на изследователския екип са снабдени с необходимите инструкции за правилната употреба, боравене, съхранение и връщане на изпитвания лекарствен продукт;

5.18.4.3.4. получаването, употребата и връщането на изпитвания лекарствен продукт в местата на провеждане на клинично изпитване се контролират и документират правилно;

5.18.4.3.5. боравенето с неизползваните количества от изпитвания лекарствен продукт съответства на приложимите нормативни изисквания и е съгласувано с възложителя;

5.18.4.4. установява дали изследователят следва одобрения протокол и всички одобрени изменения, ако има такива;

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

5.18.4.6. 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;

5.18.4.7. гарантира, че изследователят и неговият екип са достатъчно добре запознати с клиничното изпитване;

5.18.4.8. 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;

5.18.4.9. проверява дали изследователят включва само подходящи лица;

5.18.4.10. докладва статуса на включване на участниците;

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

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

5.18.4.13. проверява и сравнява точността и пълнотата на записаните в клиничната карта на пациента данни, оригиналните документи и други свързани с клиничното изпитване документи едни с други; лицето, извършващо мониториране, задължително проверява дали:

5.18.4.13.1. данните, изисквани от протокола, са точно докладвани в ККП и съответстват на оригиналните документи;

5.18.4.13.2. всяка промяна на дозата и/или лечението за всеки отделен участник са добре документирани;

5.18.4.13.3. нежеланите събития, придружаващото лечение и допълнителните заболявания са докладвани в ККП в съответствие с протокола;

5.18.4.13.4. визитите, които участниците не са могли да направят, и изследванията, които не са направени, са ясно докладвани като такива в ККП;

5.18.4.13.5. всички отпаднали и изключени участници от клиничното изпитване са докладвани и обяснени в ККП;

5.18.4.14. 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;

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

5.18.4.16. установява дали изследователят съхранява основните документи;

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

5.18.5. Процедури за мониториране

За мониториране на специфичното изпитване лицето, извършващо мониториране, спазва установените от възложителя писмени СОП, както и онези процедури, които са определени от възложителя за конкретното клинично проучване.

5.18.6. Доклад от мониториране

5.18.6.1. Лицето, извършващо мониториране, представя на възложителя писмен доклад след всяка визита в центъра на клиничното изпитване и след всяка свързана с клиничното изпитване комуникация.

5.18.6.2. Докладите включват датата, името на центъра, името на лицето, извършващо мониториране, името на изследователя или на други лица, с които е контактувал.

5.18.6.3. 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.

5.18.6.4. Прегледът и проследяването на действията след доклад от мониториране от възложителя се документират от упълномощено от възложителя лице.

5.19. Проверка

При проверка като част от осигуряване на качеството възложителят е задължен да има предвид следното:

5.19.1. Цел

Целта на проверката на възложителя, която е независима и отделна от рутинните функции на лицето, извършващо мониториране, или функциите за качествен контрол трябва да бъде оценка на провеждането на клиничното изпитване и съответствието с протокола, СОП, ДКП и приложимите нормативни изисквания.

5.19.2. Избор и квалификации на проверяващите

5.19.2.1. За извършване на проверки възложителят назначава лица, които са независими от клиничните изпитвания/системи.

5.19.2.2. Възложителят трябва да гарантира, че проверяващите са квалифицирани по отношение на обучение и опит за правилното провеждане на проверки. Квалификацията на проверяващите се документира.

5.19.3. Процедури за проверка

5.19.3.1. Възложителят гарантира, че проверяването на клинични изпитвания/системи се провежда в съответствие с писмени процедури на възложителя за това, какво и как да се проверява, честота на проверката, форма и съдържание на докладите от проверката.

5.19.3.2. Планът и процедурите за проверка на едно клинично изпитване от възложителя се ръководят от важността на клиничното изпитване, броя на участниците в клиничното изпитване, вида и сложността на клиничното изпитване, степента на риск за участниците и всички установени проблеми.

5.19.3.3. Наблюденията и находките на проверяващия/ите се документират.

5.19.3.4. Регулаторните органи могат да изискат достъп до доклад от проверка за всеки конкретен случай, когато има данни за съществуващо сериозно несъответствие с ДКП или в административни или съдебни процедури.

5.19.3.5. Когато се изисква от приложимия закон или наредба, възложителят представя сертификат от проверка.

5.20. Нарушение

5.20.1. В случай на нарушение от страна на изследователя или на член(ове) на изследователския екип по отношение на протокола, СОП, ДКП и/или приложимите нормативни изисквания възложителят предприема незабавна намеса за запазване на съответствие с тях.

5.20.2. Ако по време на мониториране и/или проверка се установи, че е извършено съществено нарушение по вина на изследователя, възложителят прекратява участието му в клиничното изпитване и своевременно уведомява регулаторните органи, когато нарушението води до прекратяване участието на изследователя.

5.21. Преждевременно прекратяване или преустановяване на изпитване

В случай че едно изпитване е преждевременно прекратено или преустановено,

възложителят е задължен своевременно да уведоми изследователя и регулаторните органи за прекратяването или преустановяването и причините за това. Изследователят или възложителят в съответствие с приложимите нормативни изисквания своевременно уведомяват комисия по етика, като се представят причините за прекратяването или преустановяването.

5.22. Доклади за клинично изпитване/проучване

В случай че едно изпитване е приключило или е преждевременно прекратено или преустановено, възложителят гарантира подготвянето и представянето пред регулаторните органи и Комисията по етика на докладите от клиничното изпитване според приложимите нормативни изисквания. Възложителят гарантира и съответствието на докладите от тези изпитвания, приложени към заявлението за разрешаване за употреба със стандартите, заложиени в ръководството на Международната конференция по хармонизация за структурата и съдържанието на доклади от клинични изпитвания.

5.23. Многоцентрови изпитвания

В случай на многоцентрови изпитвания възложителят гарантира, че:

5.23.1. Всички изследователи провеждат клиничното изпитване в стриктно съответствие с одобрения от възложителя протокол и след дадено положително становище от комисия по етика, ако това се изисква от регулаторните органи.

5.23.2. Клиничните карти на пациентите са съставени така, че да обхващат данните от всички центрове на многоцентровото изпитване. Тези изследователи, които събират допълнителни данни, се снабдяват с допълнителни ККП, съставени така, че да обхващат тези допълнителни данни.

5.23.3. Отговорностите на координирацията изследовател и на участващите изследователи са документирани непосредствено преди започване на клиничното изпитване.

5.23.4. На всички изследователи са раздадени инструкции за спазване на протокола, за спазване на определените от възложителя стандарти за оценка на клинични и лабораторни находки и за попълване на клиничната карта на пациента.

5.23.5. Комуникацията между изследователите е улеснена.

6. Протокол на клинично изпитване и промени в протокола

Протоколът на клинично изпитване трябва основно да съдържа изброените данни. Специфичната информация, която е приложима само за отделни центрове на клиничното изпитване, може да бъде включена в отделна страница/страници или да бъде включена в отделно споразумение. Част от данните, изброени по-долу, може да се съдържат в други, свързани с протокола документи, например брошурата на изследователя.

6.1. Обща информация

6.1.1. Заглавие на протокола, идентификационен код и дата. Всяка промяна/промени включва номер и дата.

6.1.2. Име и адрес на възложителя и лицето, извършващо мониториране, и договорната изследователска организация, ако е включена в клиничното изпитване.

6.1.3. Име и длъжност на лицето/лицата, упълномощено да подписва протокола и промяната/промените в него от името на възложителя.

6.1.4. Име, длъжност, адрес и телефонен номер/а на медицинския експерт от страна на възложителя (или лекар по дентална медицина) за клиничното изпитване.

6.1.5. Име и длъжност на изследователя/ите, който е отговорен за провеждане на клиничното изпитване, както и адресите и телефонните номера на центъра/центровете на клиничното изпитване.

6.1.6. Име, длъжност, адрес и телефонен номер/а на лекаря или лекаря по дентална медицина, който е отговорен за всички свързани с клиничното изпитване медицински (или дентални) решения (ако е различен от изследователя).

6.1.7. Име/на и адрес/и на клиничната лаборатория/и и други здравни и/или технически отделения и/или институции, включени в клиничното изпитване.

6.2. Основна информация

6.2.1. Име и описание на изпитвания/ите продукт/и.

6.2.2. Обобщение на данните от неклиничните проучвания, които могат да имат клинично значение, и от клинични изпитвания, които са свързани с настоящото.

6.2.3. Обобщение на установени и възможни рискове и ползи, ако има такива, за хората.

6.2.4. Описание и обосновка за пътя на въвеждане, дозата, дозовия режим и лечебния период.

6.2.5. Становище, че клиничното изпитване ще се проведе в съответствие с протокола, ДКП и приложимите нормативни изисквания.

6.2.6. Описание на категорията лица, върху която ще се проведе клиничното изпитване.

6.2.7. Използвана литература и данни, които са свързани с клиничното изпитване и представляват основа за клиничното изпитване.

6.3. Задачи и цел

Детайлно описание на задачите и целта на клиничното изпитване.

6.4. Дизайн на изпитване

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

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

6.4.2. 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.

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

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

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

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

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

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

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

6.5. Избор и отстраняване на участниците

6.5.1. Критерии за включване на участниците.

6.5.2. Критерии за изключване на участниците.

6.5.3. Критерии за отстраняване на участниците (т.е. прекратяване на лечението с изпитвания продукт/изпитваното лечение) и процедури, определящи:

6.5.3.1. кога и как ще бъдат изключвани участници от изпитваното лечение/лечението с изпитвания продукт;

6.5.3.2. вида на данните и периода, за който ще бъдат събирани данни за отстранените

участници;

6.5.3.3. дали и как ще бъдат замествани отпадналите участници;

6.5.3.4. проследяване на отпадналите участници от изпитваното лечение/лечението с изпитвания продукт.

6.6. Лечение на участниците

6.6.1. Назначеното/ите лечение/я, включително имената на всички продукти, доза/и, дозови схеми, пътища/начини на приложения, периоди на лечение, включително проследяващи периоди за участниците за всяко изпитвано лечение/лечение с изпитвания продукт, група/рамо от клиничното изпитване.

6.6.2. Разрешен(и) лекарствен(и) продукт(и)/лечение(я) (вкл. и животоспасяващи), както и неразрешени преди и/или по време на клиничното изпитване.

6.6.3. Процедури за наблюдение на съдействието на участниците по отношение на лечението.

6.7. Оценка на ефикасността

6.7.1. Определение на параметрите за ефикасност.

6.7.2. Методи и време за оценка, записване и анализиране на параметрите за ефикасност.

6.8. Оценка на безопасността

6.8.1. Определение на параметрите на безопасност.

6.8.2. Методи и време за оценка, записване и анализиране на параметрите за безопасност.

6.8.3. Процедури за набавяне на доклади и за записване и докладване на нежелани събития и съпътстващи заболявания.

6.8.4. Видът и продължението на проследяването на участниците след нежелани събития.

6.9. Статистика

6.9.1. Описание на статистическите методи, които ще бъдат използвани, вкл. всички планирани във времето междинни анализи.

6.9.2. Брой на лицата, които се предвижда да бъдат включени. В случай на многоцентрово изпитване се посочва предвижданият брой на лицата за всеки отделен център. Причина за избор на големина на извадката, включително отражение върху (или изчисление на) мощността на клиничното изпитване и основание за провеждането му.

6.9.3. Използвано ниво на значимост.

6.9.4. Критерии за прекратяване на клиничното изпитване.

6.9.5. Процедури за отчитане на липсващи, неизползвани или неверни данни.

6.9.6. Процедури за докладване на всички отклонения от оригиналния статистически план (необходимо е всички отклонения от оригиналния статистически план да са описани и обосновани в протокола и/или в окончателния доклад).

6.9.7. Изборът на участниците, които ще бъдат включени в анализа (напр. всички рандомизирани участници, всички лица, получили доза, всички подходящи участници, участници, които могат да се оценят).

6.10. Директен достъп до оригиналните данни/документи

Възложителят гарантира, че в протокола или в друго писмено споразумение е посочено, че изследователят ще разреши мониториране, проверки, разглеждане от Комисията по етика и инспекция от регулаторните органи чрез осигуряване на директен достъп до оригиналните документи/данни.

6.11. Контрол на качеството и осигуряване на качеството

6.12. Етика

Описание на етичните аспекти, отнасящи се към клиничното изпитване.

6.13. Поддържане на данни и съхранение на документация

6.14. Начин на финансиране и застраховка

Посочват се, ако не са изложени в отделен договор.

6.15. План за публикуване на данни

Посочва се, ако не са изложени в отделен договор.

6.16. Приложения

7. Брошура на изследователя

7.1. Въведение

Брошурата на изследователя е съвкупност от клинични и неклинични данни за изпитвания продукт, които са приложими в процеса на изпитване на лекарствени продукти върху хора. Целта е да се представи информация на изследователите и на други лица, включени в клиничното изпитване, за да се улесни разбирането на мотивите за проучването, да се осигури спазването с основните характеристики на протокола, каквито са дозата, дозовата честота/интервал, пътят на приложение на продукта и процедурите за наблюдение на безопасността. Брошурата на изследователя предоставя и информация в подкрепа на клиничното поведение спрямо лицата - участници в хода на клиничното изпитване. Информацията се представя в кратка, опростена, балансирана и нерекламна форма по начин, който дава възможност на лекаря или на потенциалния изследовател да разбере и да може да направи лична преценка за предназначението на предложеното изпитване, която да бъде точна по отношение на риск - полза. В издаването на брошурата на изследователя участва лице с медицинска квалификация, а одобрението на съдържанието се извършва от специалисти по съответните медицински специалности, които са съставили описаните данни.

Видът и обемът на информацията могат да варират в зависимост от етапа на развитие на изпитвания продукт. Когато изпитваният продукт е разрешен за употреба и лекарите са широко запознати с неговата фармакология, не е необходима подробна брошура на изследователя. Възможно е като алтернатива да се представят брошура с основна информация за продукта или кратка характеристика на продукта, като се посочи, че те съдържат съвременна, пълна и детайлна информация за всички аспекти на изпитвания продукт и могат да са от значение за изследователя. В случай че се изпитва ново приложение (напр. нова индикация) на продукт, имащ разрешение за употреба, се подготвя брошура на изследователя, специфична за тази нова употреба. Брошурата на изследователя се преглежда веднъж годишно и се променя, когато е необходимо, в съответствие с писмените процедури на възложителя. По-чести промени могат да се правят в зависимост от етапа на развитие на продукта и вида на съответната нова информация. Съответната нова информация, в съответствие с добрата клинична практика, може да бъде от такава важност, че да е необходимо тя да се обсъди с изследователите и по възможност в комисията по етика и/или регулаторните органи, преди да бъде включена в брошура на изследователя.

Възложителят е отговорен за гарантиране на това, че изследователите са запознати с актуализираната брошура на изследователя, а изследователите са задължени да представят новата брошура на изследователя на съответните комисии по етика. В случай на изпитване, възложено от изследовател, възложителят-изследовател е задължен да представи уверение, че брошура на изследователя може да се набави от производителя. Ако изпитваният продукт се произвежда от изследователя, то той е задължен да представи необходимата информация пред екипа на изпитването. В случай че подготовката на официална брошура на изследователя е невъзможна, като замяна възложителят-изследовател представя в протокола подробна основна информационна част, съдържаща минимум актуални данни, описани в това приложение.

7.2. Основни съображения

Брошурата на изследователя включва:

7.2.1. Заглавна страница

Тя включва: име на възложителя, характеристика на всеки изпитван продукт, т.е. изследователски код, химично или одобрено генерично име и търговско име (ако има), дата на

издаване, номера на изданието и справка за номера и датата на изданието, което замества.
Образец:

ЗАГЛАВНА СТРАНИЦА

ИМЕ НА ВЪЗЛОЖИТЕЛЯ

Лекарствен продукт:

Номер на изпитване:

Име (имена): Химично, INN (ако е одобрено):

Търговско име

Брошура на изследователя

Номер на издание:

Дата на издание:

Замества предишен номер на издание:

Дата:

7.2.2. Становище за поверителност

Възложителят може да включи становище, даващо инструкция на изследователя/получателите да приемат брошурата на изследователя като поверителен документ по отношение на цялата информация и използване от екипа на изследователя и от комисията по етика/регулаторния орган.

7.3. Съдържание на брошурата на изследователя

Брошурата на изследователя съдържа следните раздели, всеки от които има, по възможност, съответната литературна справка:

7.3.1. Таблица със съдържание:

Становище за поверителност

Страница за подписи

1. Съдържание

2. Обобщение

3. Увод

4. Физични, химични и фармацевтични свойства и формула

5. Неклинични изпитвания

5.1. Неклинична фармакология

5.2. Фармакокинетика и метаболизъм на продукта при животни

5.3. Токсикология

6. Ефекти при хора

6.1. Фармакокинетика и метаболизъм на продукта при хора

6.2. Безопасност и ефикасност

6.3. Опит след разрешение за употреба

7. Обобщение на данните и препоръки към изследователя

Препратки към:

1. Публикации

2. Доклади

Приложения (ако има такива)

7.3.2. Обобщение

Дава се кратко обобщение (ненадвишаващо две страници), посочващо важна налична физична, химична, фармацевтична, фармакологична, токсикологична, фармакокинетична, метаболитна и клинична информация, която съответства на етапа на клинично разработване на

изпитвания продукт.

7.3.3. Въведение

Включва се кратко въвеждащо описание, съдържащо химичното име (както и генеричното и търговското име, когато са одобрени) на изпитвания(ите) продукт(и), всички активни съставки, фармакологичния клас и очакваното място в този клас (напр. преимущества), обосновка за провеждане на проучването и очакваните(ата) индикации(я) за профилактика, терапия или диагностика. Най-накрая въвеждащото описание, включващо основния подход, който ще се следва при оценката на изпитвания продукт(и).

7.3.4. Химични, физични, фармацевтични свойства и състав

Представя се описание на веществото/ата (вкл. химична и/или структурна формула/и) и кратко обобщение на съответните химични, физични, фармацевтични свойства.

Представя се и се коментира (ако е клинично значимо) описание на състава/ите, които ще се използват, включително и помощни вещества с цел предприемане на подходящи мерки за безопасност. Дават се инструкции за съхранение и употреба на дозовите форми. Споменават се всички структурни сходства с други известни вещества.

7.3.5. Неклинични изпитвания

Под формата на обобщение се представят резултати от всички значими неклинични фармакологични, токсикологични, фармакокинетични изпитвания и изпитвания за установяване на метаболизма на изпитвания продукт. Това обобщение описва използваната методология, резултатите и обсъждане на значимостта на откритията за изпитвания продукт и възможните неблагоприятни и нежелани ефекти при хората.

Представената информация включва тестваните видове; брой и пол на животните във всяка група; дозови единици (напр. милиграм/килограм, mg/kg); дозов интервал; начин на приложение; продължителност на дозиране; информация за системно разпределение; продължителност на проследяване след прилагане; резултати, включващи следните аспекти: естество и честота на фармакологичните или токсичните ефекти; тежест и интензивност на фармакологичните или токсичните ефекти; време за възникване на ефектите; продължителност на ефектите; дозов отговор.

Табличен формат или списък може да се използва, за да се подобри яснотата на представеното.

В следващите раздели на брошурата на изследователя се представят най-важните открития от изпитванията, включително дозовият отговор на наблюдаваните ефекти, значимостта за хората и всички ефекти, които ще бъдат проучвани върху хора. Ако е възможно, се сравняват ефективната и нетоксичната доза в животни от един и същи вид (т.е. необходимо е да се представи терапевтичният индекс). Представя се значимостта на тази информация към предложената дозировка при хора. Когато е възможно, се правят сравнения по отношение на кръвно-тъканните нива вместо на база mg/kg.

7.3.5.1. Неклинична фармакология

В раздела се включва обобщение на фармакологичните аспекти на изпитвания продукт, а където е необходимо - и на неговите важни метаболитни проучвания у животни. Такова обобщение включва проучвания, които оценяват потенциалната терапевтична активност (напр. модели за ефективност, свързване с рецепторите и специфичност), както такива, оценяващи безопасността (напр. специални изпитвания за оценка на фармакологичните действия, различни от предложените терапевтични ефекти).

7.3.5.2. Фармакокинетика и метаболизъм на продукта у животни

Представя се обобщение на фармакокинетиката и биологичната трансформация и диспозиция на изпитвания лекарствен продукт във всички изследвани видове. Коментарът на находките включва абсорбцията, локалната и системната бионаличност на изпитвания лекарствен продукт и неговите метаболити и тяхната връзка с фармакологичните и токсикологичните

открития в животинските видове.

7.3.5.3. Токсикология

Представя се обобщение на токсикологичните ефекти, открити в съответни изпитвания, проведени върху различни животински видове, което да включва следното: токсичност при единична доза; токсичност при многократно дозиране; карциногенност; специални изпитвания (напр. дразнимост и чувствителност); репродуктивна токсичност; генотоксичност (мутагенност).

7.3.6. Ефекти при хора

Представя се пълно описание на познатите ефекти на изпитвания(ите) продукт(и) върху хора, включващ информация за фармакокинетиката, метаболизма, фармакодинамиката, дозовия отговор, безопасност, ефикасност и други фармакологични действия. Когато е възможно, се представя обобщение на всяко завършено клинично изпитване, както и информация по отношение на резултатите от всяка употреба на изпитвания лекарствен продукт, която се различава от тази в клиничните изпитвания (например - от опит след пускането на пазара).

7.3.6.1. Фармакокинетика и метаболизъм на продукта у хора

Представя се обобщение на информацията за фармакокинетиката на изпитвания лекарствен продукт, която, ако е възможно, включва следното: фармакокинетика (вкл. метаболизъм и абсорбция, свързване с плазмените протеини, разпределение и елиминиране); бионаличност (където е възможно абсолютна и/или относителна), като се използва дозова форма за сравнение; подгрупи на популацията (напр. пол, възраст и увредена функция на орган); взаимодействия (напр. взаимодействия продукт - продукт или ефекти на храна); други фармакокинетични данни (напр. резултати от изпитвания върху популации, проведени по време на клинични изпитвания).

7.3.6.2. Безопасност и ефикасност

Представя се обобщение на информацията, получена от предишни клинични изпитвания върху хора (здравни доброволци и/или пациенти) за безопасността, фармакодинамиката, ефикасността и дозовия отговор на изпитвания/ите продукт/и (и на техните метаболити, където е необходимо). Коментират се заключенията от тази информация. В случаите, когато са завършени голям брой клинични изпитвания, използването на обобщения за безопасност и ефикасност от многократни изпитвания по индикации в подгрупи може да бъде представително за данните. Обобщенията могат да се представят и в табличен вид за нежеланите лекарствени реакции за всички клинични изпитвания (вкл. и тези за всички изследвани показания). Коментират се важни различия в тенденциите/ честотата на поява на нежеланите лекарствени реакции срещу индикациите или подгрупите.

Представя се описание на предвижданията по отношение на потенциалните рискове и нежеланите лекарствени реакции въз основа на непосредствения опит с изпитвания лекарствен продукт и със свързаните с него продукти, както и на предпазните мерки или специалните наблюдения, които да се извършат по време на изпитваната употреба на лекарствения продукт/продукти.

7.3.6.3. Опит след разрешаване за употреба

Посочват се страните, в които изпитваният лекарствен продукт има разрешение за употреба. Коментира се всяка важна информация, получена от употребата след разрешение (напр. формули, дози, пътища на въвеждане или нежелани лекарствени реакции). Посочват се и страните, в които изпитваният лекарствен продукт не е получил разрешение за употреба или е бил изтеглен от пазара.

7.3.7. Обобщение на данните и препоръки към изследователя

В този раздел, по възможност, се съдържа цялостен коментар по отношение на неклиничните и клиничните данни и се обобщава информацията от различни източници за различни аспекти на изпитвания продукт. По този начин изследователят може да бъде запознат с най-информативната интерпретация на достъпните данни и с оценка на заключенията по

информацията за бъдещи клинични изпитвания.

Коментират се публикувани доклади за съответстващи лекарствени продукти с цел помагане на изследователя да предвиди нежеланите лекарствени реакции или други проблеми в клиничните изпитвания.

Основната цел на раздела е да представи на изследователя едно ясно разбиране на възможните рискове, нежелани реакции и на специфичните тестове, наблюдения и предпазни мерки, които могат да се наложат за клинично изпитване. Необходимо е това разбиране да се основава на достъпната физична, химична, фармацевтична, фармакологична, токсикологична и клинична информация за изпитвания/ите лекарствен/и продукт/и. На лекаря-изследовател се представя също ръководство за установяване и лечение на възможно предозиране и нежелана лекарствена реакция, което да се базира на предишния опит върху хора и на фармакологията на изпитвания лекарствен продукт.

8. Основни документи за провеждане на клинично изпитване

8.1. Увод

Основните документи са онези документи, които индивидуално и колективно позволяват оценка на провеждането на едно изпитване и качеството на получените данни и съставляват основното досие на клиничното изпитване. Тези документи служат за демонстриране на спазването от изследователя, възложителя и лицето, извършващо мониториране, на стандартите на Добрата клинична практика и на всички приложими нормативни изисквания.

Основните документи служат също и за няколко други важни цели. Навременното попълване на основните документи в центъра на изследователя и възложителя може значително да допринесе за успешното провеждане на едно изпитване от изследователя, възложителя и лицето, извършващо мониториране. Тези документи подлежат на независима проверка (одит) от независимия одитор на възложителя и се инспектират от регулаторните органи като част от процеса за потвърждаване на валидността на провеждането на едно изпитване и пълнотата на получените данни.

Списъкът с минималния набор основни документи е изложен по-долу. Различните документи са групирани в три раздела в зависимост от етапа на клиничното изпитване, по време на които те обикновено се съставят: 1. преди започване на клиничната фаза на клиничното изпитване; 2. по време на провеждането на клиничното изпитване, и 3. след завършване или прекратяване на клиничното изпитване. Представено е описание на всеки отделен документ и къде е необходимо да се съхранява - при изследователя, при възложителя или и при двамата. Приемливо е да се комбинират някои от документите по такъв начин, че отделните елементи да могат лесно да се разпознаят.

Необходимо е основно досие на клиничното изпитване да се съставя в началото на клиничното изпитване както в центъра на изследователя, така и в офиса на възложителя. Окончателното приключване на едно клинично изпитване става едва когато лицето, извършващо мониториране, е прегледало основното досие на изпитването на изследователя и основното досие на изпитването на възложителя и е установило, че всички необходими документи са налични в съответните досиета.

Някои или всички описани документи могат да бъдат обект на проверка от страна на възложителя и на инспекция от страна на регулаторните органи, като за тази цел те трябва да бъдат достъпни.

8.2. Преди започване на клиничната фаза на клиничното изпитване

По време на планирането на този етап и преди формалното начало на клиничното изпитване е необходимо да се съставят и да се съхраняват следните документи:

Документ	Цел	Съхраняван в документацията на
----------	-----	-----------------------------------

		изследовател	възложител	
1	2	3	4	
8.2.1.	Брошура на изследователя	Да се документира, че съответната и актуална научна информация за изпитвания продукт е представена на изследователя.	X	X
8.2.2.	Подписан протокол и промени (ако има) и образец от клиничната карта на пациента	Да се документира договорът между изследователя и възложителя за протокола/промените и ККП.	X	X
8.2.3.	Информация, дадена на лицата в клиничното изпитване			
8.2.3.1.	Форма за информирано съгласие (вкл. приложими преводи)	Да се документира информираното съгласие на участниците.	X	X
8.2.3.1.	Всяка друга писмена информация	Да се документира, че на участниците ще бъде представена подходяща информация (като съдържание и стил).	X	X
8.2.3.2.	Обява за набиране на пациенти (ако има)	Да се документира, че мерките за набиране на пациенти са подходящи и непринудителни.	X	0
8.2.4.	Финансови аспекти на клиничното изпитване	Да се документират финансовите договори между изследователя и възложителя за клиничното изпитване.	X	X
8.2.5.	Застрахователна полица	Да се документира, че в случай на свързано с клиничното изпитване увреждане лицата ще бъдат компенсирани.	X	X
8.2.6.	Подписан договор между страните участници	Да се документират договорите.		
8.2.6.1.	между изследователя и възложителя/ договорна изследователска организация;		X	X
8.2.6.2.	между възложителя и лечебното заведение - център на проучването;		X	X
8.2.6.3.	между възложителя и договорна изследователска организация		0	X

8.2.7.	Датирано, документирано разрешение/положително становище на КЕ за следното:	Да се документира, че клиничното изпитване е било разгледано от комисия по етика и е получило положително становище. За идентифициране на номера и датата на версията на документите.	X	X
8.2.7.1.	Протокол и промени			
8.2.7.2.	ККП			
8.2.7.3.	Форма за информирано съгласие			
8.2.7.4.	Всяка друга информация, представяна на участниците			
8.2.7.5.	Обява за набиране на участници (ако се използва)			
8.2.7.6.	Компенсации за участниците			
8.2.7.7.	Всички други документи, подлежащи на одобрение/становище			
8.2.8.	Състав на комисията по етика/заповед за назначаването	Да се документира, че комисията по етика е съставена в съответствие с ДКП.	X	(Ако се изисква)
8.2.9.	Разрешение/уведомление на регулаторните органи	Да се документира, че разрешението е получено/срокът за уведомяването е изтекъл преди започване на клиничното изпитване и в съответствие с приложимите нормативни изисквания.	X	X
8.2.10.	Автобиография и/или друг документ, доказващ квалификациите на главния изследовател и изследователите	Да се документират квалификациите и надеждността за провеждане на клиничното изпитване и/или за оказване на медицинско наблюдение на участниците.	X	X
8.2.11.	Референтни стойности/граници за медицински/лабораторни/технически процедури и/или тестове, включени в протокол	Да се документират нормалните стойности и/или граници за тестовете.	X	X
8.2.12.	Медицински/лабораторни/технически процедури/тестове: сертификат; акредитация; установен качествен	Да се документират компетентността на лабораториите за провеждане на необходимите тестове и	X	X

контрол и/или външна оценка на качеството; друга валидация	поддържане на надеждността на резултатите.		
8.2.13. Образец на етикета/етикетите, приложени към опаковката на изпитвания продукт	Да се документира съответствие с приложимите наредби за етикетиране и че инструкциите, представени на участниците, са подходящи.	0	X
8.2.14. Инструкции за боравене с изпитвания продукт и свързаните с клиничното изпитване материали (ако не са включени в брошурата на изследователя)	Да се документират инструкциите, необходими за съхраняване, опаковане, разпространяване и раздаване на изпитвания продукт и на свързаните с клиничното изпитване материали.	X	X
8.2.15. Документи за изпращане и доставка на изпитвания продукт и свързаните с клиничното изпитване материали	Да се документират датите на пратките, номерата на партидите на изпитвания продукт и начинът на изпращане. Позволява проследяване на партидата на продукта, на условията на доставка и на отчетността.	X	X
8.2.16. Сертификат за анализ на изпитвания продукт	Да се документират идентичността, чистотата и силата на продукта, който ще се използва в клиничното изпитване.	0	X
8.2.17. Процедури за разпознаване в слепи изпитвания	Да се документира как, в случай на спешност, идентичността на маскирания продукт ще се разпознае, без да се разкрива маскирането на лечението за останалите участници.	X	X (и на трета страна, ако е приложимо)
8.2.18. Основен списък за рандомизация	Да се документира методът за рандомизиране на участниците в клиничното изпитване.	0	X
8.2.19. Доклад от лицето, извършващо	Да се документира, че центърът е подхо-	0	X

мониториране преди клиничното изпитване	дящ за клиничното изпитване (може да се комбинира с т. 8.2.20)		
8.2.20. Доклад от лицето, извършващо мониториране, за стартиране на клиничното изпитване	Да се документира, че процедурите по клиничното изпитване са коментирани с изследователя и с неговия екип (може да се комбинира с т. 8.2.19)	X	X

8.3. По време на клиничното провеждане на изпитването

В допълнение на горепосочените документи е необходимо следващите документи също да се съхраняват по време на клиничното изпитване като доказателство, всяка нова съответстваща информация е документирана, след като стане достъпна.

Документ	Цел	Съхраняван в документацията на	
		изследовател	възложител
1	2	3	4
8.3.1 Актуализации на брошура на изследователя	Да се документира, че съответната информация е своевременно представена на изследователя.	X	X
8.3.2 Всички промени на протокола/ промените и ККП; формата за писмено информирано съгласие; всяка друга писмена информация, представяна на участниците; обява за набиране на пациенти (ако се използва)	Да се документират промените в тези, свързани с клиничното изпитване и влияещи на клиничното изпитване, документи.	X	X
8.3.3 Датирано, документирано положително становище на комисия по етика за следното:	Да се документира, че промените и/или преработките са били разгледани в комисия по етика и са получили положително становище.	X	X
8.3.3.1 Промени в протокола	Да се идентифицират номерът и датата на версията.		
8.3.3.2 Промени във форма за информирано съгласие			
8.3.3.3 Промени във всяка друга информация, представяна на участниците			
8.3.3.4 Промени в обява за набиране на участници (ако се използва)			
8.3.3.5 Промени във всички други документи, изискващи положително становище			
8.3.3.6 Промени в продължителния			

над-
зор на клиничното изпитване

8.3.4	Разрешение/уведомяване на регулаторните органи за промени	Да се документира, че разрешението е получено/срокут от подаване на уведомяването е изтекъл преди прилагане на промените в клиничното изпитване и в съответствие с приложимите нормативни изисквания.	X	X
8.3.5	Автобиография на нов главен изследовател и/или изследователи	Да се документират квалификациите и надеждността за провеждане на клиничното изпитване и/или за оказване на медицинско наблюдение на участниците.	X	X
8.3.6	Промените в нормалните стойности/границите за медицински/лабораторни/технически процедури и/или тестове, включени в плана	Да се документират промените в нормалните стойности и/или граници за тестовете.	X	X
8.3.7	Промените в медицински/лабораторни/технически процедури/тестове: сертификат; акредитация; установен качествен контрол и/или външна оценка на качеството; всяка друга валидация	Да се документира, че тестовете остават приложими по време на целия период на клиничното изпитване.	X	X
8.3.8	Документи за изпращане на изпитвания продукт и свързаните с клиничното изпитване материали	Съгласно т. 8.2.15	X	X
8.3.9	Сертификат за анализ на нови партиди от изпитвания продукт	Съгласно т. 8.2.16	0	X
8.3.10	Доклади от посещения на лицето, извършващо мониториране	Да се документират посещенията и находките на лицето, извършващо мониториране.	0	X
8.3.11	Допълнителна кореспонденция, различна от посещенията в центъра	Да се документират всички споразумения или значими коментари по	X	X

	тър: писма, доклади от срещи, записки от телефонни разговори	отношение на администрация, протокол, нарушения, провеждане на клиничното изпитване и докладване на нежелани събития.		
8.3.12	Подписани форми на информирано съгласие	Да се документира, че съгласието е получено в съответствие с ДКП и плана и е датирано непосредствено преди участието на всеки участник в клиничното изпитване. Да се документира и разрешение за директен достъп (т. 8.2.3).	X	0
8.3.13	Исходни документи	Да се документира съществуването на лицето и да се потвърди пълнотата на получените данни. Да се включат оригинални документи, свързани с клиничното изпитване, медицинското лечение и историята на заболяването.	X	0
8.3.14	Подписани, датирани и попълнени клинични карти на пациентите (ККП)	Да се документира, че изследователят или упълномощен член на екипа потвърждава записаните наблюдения.	X (копие)	X (оригинали)
8.3.15	Документирани на корекциите в ККП	Да се документират всички промени/допълнения или корекции, направени в ККП след попълване на първоначални данни.	X (копие)	X (оригинали)
8.3.16	Уведомяване на възложителя от изследователя за сериозни нежелани събития и съответни доклади	Уведомяване на възложителя от изследователя за сериозни нежелани събития и съответни доклади в съответствие с т. 4, 11.	X	X
8.3.17	Уведомяване от възложителя и/или от изследователя на регулаторните органи и комисия	Уведомяване от възложителя и/или от изследователя, когато е приложимо, на регулаторните органи и комисия по етика за	0	X

	по етика за неочаквани и сериозни нежелани лекарствени реакции и за друга информация за безопасност	неочаквани и сериозни нежелани лекарствени реакции в съответствие с т. 5.17 и 4.11.1 и за друга информация за безопасност в съответствие с т. 5.16.2 и 4.11.2.		
8.3.18	Уведомяване от възложителя на изследователя за информация по безопасността	Уведомяване от възложителя на изследователя за информация по безопасността в съответствие с т. 5.16.2.	X	X
8.3.19	Временни или годишни доклади до комисията по етика и властите	Временни или годишни доклади до комисията по етика в съответствие с т. 4.10 и властите в съответствие с т. 5.17.3.	X	X
8.3.20	Таблица на скринираните лица	Да се документира самоличността на лицата, които са преминали скрининг преди клиничното изпитване.	X	Когато се изисква
8.3.21	Списък с кодове за разпознаване на лицата	Да се документира, че изследователят/институцията съхраняват поверителен списък на имената на всички участници, които са означени с номера при включването им в клиничното изпитване.	X	0
8.3.22	Таблица за включване на лицата	Да се документира включването и означаването с номера на клиничното изпитване на участниците по хронологичен ред.	X	0
8.3.23	Отчетност на изпитвания продукт в центъра	Да се документира, че изпитваният продукт е прилаган в съответствие с плана.	X	X
8.3.24	Лист с подписи	Да се документират подписите и инициалите на всички лица, упълномощени да попълват и да правят корекции в ККП.	X	X

8.3.25	Документ за запазени проби човешки течности и тъкани (ако има)	Да се документира местонахождението и идентификацията на запазените проби, ако са необходими допълнителни анализи.	X	X
--------	--	--	---	---

8.4. След завършване на клиничното изпитване

След завършване или прекратяване на клиничното изпитване всички документи, изброени в т. 8.2 и 8.3, е необходимо да бъдат съхранени заедно като се добавят и следните:

Документ	Цел	Съхраняван в документацията на	
		изследовател	възложител
8.4.1 Отчетност на изпитвания продукт в центъра	Да се документира, че изпитвания продукт е прилаган в съответствие с плана. Да се документира окончателното преброяване на изпитвания продукт, който е бил получен в центъра, раздаден на участниците, върнат от лицата и върнат на възложителя.	X	X
8.4.2 Документи за унищожаване на изпитвания продукт	Да се документира унищожаването на неизползваното количество от изпитвания продукт от възложителя или в центъра	X Ако е унищожен в центъра	X
8.4.3 Попълнен списък с кодове за разпознаване на лицата	За да стане възможно разпознаването на всички включени в клиничното изпитване лица, в случай че е необходимо проследяване. Списъкът трябва да се съхранява поверително и в договорения срок.	X	0
8.4.4 Сертификат от проверка (ако е наличен)	За да се документира, че е направена проверка.	0	X
8.4.5 Окончателен доклад от лицето, извършващо мониториране за закриване на центъра	За да се документира, че са извършени всички необходими дейности по закриването на центъра и че копия от основните документи се съхраняват към съответната документация.	0	X

8.4.6	Разпределение на лечението и документи за декодиране	За да се документира, че са върнати на възложителя, в случай, че е възникнало някакво декодиране.	X (когато лечението е известно на изследователския екип)	X
8.4.7	Окончателен доклад от изследователя до комисия по етика и регулаторните органи, в случай че това се изисква	За да се документира завършването на клиничното изпитване.	X	0
8.4.8	Доклад от клиничното изпитване	За да се документират резултатите и интерпретиране на клиничното изпитване.	0	X

Приложение № 2 към чл. 10, ал. 1

Съдържание и формат на досие на изпитван лекарствен продукт

1. Въведение
2. Данни за продукта
 - 2.1. Химико-фармацевтични данни
 - 2.1.1. Данни за лекарственото вещество
 - 2.1.1.1. Обща информация
 - 2.1.1.1.1. Номенклатура
 - 2.1.1.1.2. Структура
 - 2.1.1.1.3. Общи свойства
 - 2.1.1.2. Производство
 - 2.1.1.2.1. Производител/и
 - 2.1.1.2.2. Описание на производствения процес и контрол
 - 2.1.1.2.3. Контрол на изходните суровини
 - 2.1.1.2.4. Контрол на критичните и междинните етапи
 - 2.1.1.2.5. Валидиране и оценка на производствените процеси
 - 2.1.1.2.6. Разработване на производствения процес
 - 2.1.1.3. Охарактеризиране
 - 2.1.1.3.1. Методи за определяне на структурата и други характеристики
 - 2.1.1.3.2. Онечиствания
 - 2.1.1.3.3. Контрол на лекарственото вещество
 - 2.1.1.3.4. Спецификация
 - 2.1.1.3.5. Аналитични процедури
 - 2.1.1.3.6. Валидиране на аналитичните процедури
 - 2.1.1.3.7. Партидни анализи
 - 2.1.1.3.8. Утвърждаване на спецификации

- 2.1.1.4. Референтни стандартни вещества и материали
- 2.1.1.5. Система за опаковане и запечатване
- 2.1.1.6. Стабилност
- 2.1.2. Данни за лекарствения продукт
 - 2.1.2.1. Описание и състав на лекарствения продукт
 - 2.1.2.2. Фармацевтично разработване
 - 2.1.2.2.1. Компоненти на лекарствения продукт
 - 2.1.2.2.2. Лекарствен продукт
 - 2.1.2.2.3. Развитие на производствения процес
 - 2.1.2.2.4. Система за опаковане и запечатване
 - 2.1.2.2.5. Микробиологични показатели
 - 2.1.2.2.6. Съвместимост
 - 2.1.2.3. Производство
 - 2.1.2.3.1. Производител/и
 - 2.1.2.3.2. Производствена рецепта
 - 2.1.2.3.3. Описание и контрол на производствения процес
 - 2.1.2.3.4. Контрол на критичните и междинните параметри
 - 2.1.2.3.5. Валидиране на процесите и/или оценка
 - 2.1.2.4. Контрол на помощните вещества
 - 2.1.2.4.1. Спецификации
 - 2.1.2.4.2. Аналитични процедури
 - 2.1.2.4.3. Валидиране на аналитичните процедури
 - 2.1.2.4.4. Утвърждаване на спецификации
 - 2.1.2.4.5. Помощни вещества от човешки и животински произход
 - 2.1.2.4.6. Нововъведени помощни вещества
 - 2.1.2.5. Контрол на лекарствения продукт
 - 2.1.2.5.1. Спецификация/и за освобождаване и срок на годност
 - 2.1.2.5.2. Аналитични процедури
 - 2.1.2.5.3. Валидиране на аналитичните процедури
 - 2.1.2.5.4. Партидни анализи
 - 2.1.2.5.5. Охарактеризиране на онечистванията
 - 2.1.2.5.6. Утвърждаване на спецификации
 - 2.1.2.6. Референтни стандартни вещества и материали
 - 2.1.2.7. Система за опаковане
 - 2.1.2.8. Стабилност
- 2.1.3. Приложения
 - 2.1.3.1. Оборудване и апаратура
 - 2.1.3.2. Оценка на безопасността на примесите
 - 2.1.3.3. Нововъведени помощни вещества
 - 2.1.3.4. Разтворители и разредители
- 2.2. Неклинична фармакология, фармакокинетика и токсикология
 - 2.2.1. Реактиви и консумативи, използвани в изпитванията за токсичност
 - 2.2.2. Интегрирана оценка на съвкупността от данни
 - 2.2.3. Списък на проведените изпитвания и библиография
 - 2.2.4. Становище за съответствие с Добра лабораторна практика и биоаналитични методи
 - 2.2.5. Библиография
- 2.3. Клинични данни
 - 2.3.1. Клинична фармакология
 - 2.3.2. Клинична фармакокинетика

- 2.3.3. Приложение върху хора
- 2.4. Оценка на ползите и рисковете
3. Списък на фигурите (препоръчително е да се приложи списък с фигурите с техните заглавия и номер на страницата)
4. Списък на таблиците

Приложение № 3 към чл. 12

Промени в данните, които водят до съществена промяна

1. Промени, свързани с протокола
 - 1.1. Промяна в целта на проучването.
 - 1.2. Промяна в дизайна и/или методологията на проучването или в предварителната информация, на която се основава научната му стойност.
 - 1.3. Промени в следните документи по проучването:
 - 1.3.1. информирано съгласие;
 - 1.3.2. информация за участника;
 - 1.3.3. информация за законния представител и/или лицето, което полага грижи за участника;
 - 1.3.4. въпросници, писма за покана, писма до лекуващия лекар и други изследователи.
 - 1.4. Промяна в процедурата за набиране на пациенти.
 - 1.5. Промяна в показателите за ефективност.
 - 1.6. Промяна в плана за вземане на биологични материали за изследване.
 - 1.7. Добавяне или премахване на изследвания и/или тестове.
 - 1.8. Промяна на възрастовите граници за участие.
 - 1.9. Промяна във включващите и изключващите критерии.
 - 1.10. Промяна в процедурите за проследяване на безопасността.
 - 1.11. Промяна в продължителността на употреба на изпитвания продукт.
 - 1.12. Промяна в начина на употреба на изпитвания продукт.
 - 1.13. Промяна на лекарството за сравнение.
 - 1.14. Промяна в статистическия план.
 - 1.15. Всяка промяна, отнасяща се до безопасността и физическата и/или интелектуалната неприкосновеност на участниците или съотношението риск/полза за проучването.
 - 1.16. Промяна в определението за край на проучването.
2. Промени в административната организация на проучването:
 - 2.3. Промяна на спонсора и/или упълномощения му представител.
 - 2.4. Промяна на одобрен изследователски център.
 - 2.5. Определяне на нов главен изследовател или друг съществен член на изследователския екип.
 - 2.6. Включване на нов изследователски център.
 - 2.7. Определяне на нов главен изследовател в одобрен изследователски център.
 - 2.8. Промяна в условията на застраховката или реда за обезщетяване на участниците в проучването.
 - 2.9. Други значителни промени в протокола и/или съпътстващата заявлението първоначална документация.
3. Промени, касаещи качеството на изпитвания лекарствен продукт:
 - 3.3. Промяна на името на изпитвания продукт от код на възложителя на международно непатентно наименование.
 - 3.4. Промени в материалите за първично опаковане.

- 3.5. Смяна на вносителя за лекарствени продукти, произведени извън територията на ЕС.
- 3.6. Смяна на производителя на лекарственото вещество.
- 3.7. Промяна в производствения процес на лекарственото вещество.
- 3.8. Промяна в спецификацията на лекарственото вещество, когато включва разширяване на приемливите граници и/или отпадане на тестове.
- 3.9. Значителни промени в производствения процес на изпитвания продукт.
- 3.10. Промяна в спецификацията на изпитвания продукт, когато включва разширяване на приемливите граници и/или отпадане на тестове.
- 3.11. Промяна в спецификацията за помощни вещества, когато могат до повлияят свойствата на продукта.
- 3.12. Значителна промяна в производствения рецептурен състав.
- 3.13. Ограничаване на условията на съхранение.
- 3.14. Намаляване на срока на годност след отваряне или разтваряне.
- 3.15. Промяна в процедурите за тестване на активното вещество при добавяне на нов тест метод.
- 3.16. Промяна в процедурите за тестване на изпитвания продукт при добавяне на нов тест метод.
- 3.17. Промяна в процедурите за тестване на нефармакопейни помощни вещества при добавяне на нов тест метод.
4. Всички промени в неклиничните данни за изпитвания продукт, които могат да променят съотношението риск/полза
5. Всички промени в клиничните данни за изпитвания продукт, които могат да променят съотношението риск/полза