

НАРЕДБА № 10 ОТ 2008 Г. ЗА ДОКУМЕНТАЦИЯТА, ПРЕДСТАВЯНА ОТ ГЛАВНИЯ/КООРДИНИРАЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ ИЛИ ВЪЗЛОЖИТЕЛЯ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СТАНОВИЩЕ ОТ СЪОТВЕТНАТА КОМИСИЯ ПО ЕТИКА И ЗА ПРОЦЕДУРАТА ПО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА НА МЕДИЦИНСКИТЕ ИЗДЕЛИЯ В ХОДА НА КЛИНИЧНОТО ИЗПИТВАНЕ И ОЦЕНЯВАНЕТО НА КЛИНИЧНИТЕ ДАННИ ОТ ИЗПИТВАНЕТО (ЗАГЛ. ИЗМ. - ДВ, БР. 31 ОТ 2009 Г., В СИЛА ОТ 21.03.2010 Г.)

Издадена от министъра на здравеопазването

Обн. ДВ. бр.46 от 16 Май 2008г., изм. ДВ. бр.31 от 24 Април 2009г., изм. ДВ. бр.68 от 17 Август 2018г.

**Раздел I.
Общи положения**

Чл. 1. (Доп. - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.) С тази наредба се определя съдържанието на документацията, която се представя за получаване на становище от съответната комисия по етика по чл. 47 от Закона за медицинските изделия (ЗМИ) и процедурата по проследяване на безопасността на медицинските изделия в хода на клиничните изпитвания и оценяването на клиничните данни от изпитването.

Раздел II.

Изисквания към документацията за разрешаване провеждането на клинично изпитване

Чл. 2. За получаване на становище от комисията по етика лицето по чл. 46 ЗМИ представя следната административна документация по чл. 48, ал. 1, т. 1 ЗМИ:

1. заявление по образец;
2. списък на компетентните органи и комисии по етика, до които е подадено заявление за разрешение/уведомление или за становище;
3. списък на всички планирани лечебни заведения, изследователи и изследователски екипи за територията на Република България;
4. име и адрес за контакт с наблюдаващия клиничното изпитване;
5. писмено пълномощно на лицето, което подава заявлението от името на възложителя, в случаите, когато заявителят не е възложител на клиничното изпитване;
6. (изм. - ДВ, бр. 68 от 2018 г.) данни за Единния идентификационен код от търговския регистър - за дружеството или кооперацията, регистрирано на територията на Република България, а за дружествата, регистрирани в друга държава - членка на Европейския съюз, или в държава - страна по Споразумението за Европейското икономическо пространство - копие от документ за актуална регистрация по националното законодателство, издаден от компетентен орган на съответната държава, на възложителя и заявителя.

Чл. 3. Информацията за участник по чл. 48, ал. 1, т. 2 ЗМИ съдържа:

1. информацията по чл. 37, ал. 1, т. 1 и 2 ЗМИ, предназначена за участника;
2. форма за писмено информирано съгласие на участниците в клиничното изпитване;

3. описание на процедурите за набиране на участници в клиничното изпитване;
4. описание на процедурите за получаване на информирано съгласие от законен представител в случаите по чл. 37, 38 и 39 ЗМИ;
5. етична обосновка в случай на набиране на участници, които не са в състояние да дадат информирано съгласие, в случаите по чл. 39 и 40 ЗМИ;
6. копие от всяка друга информация, която ще бъде използвана за набиране на участници и/или предоставяна на участници преди или по време на клиничното изпитване.

Чл. 4. (1) Документацията за плана на изпитването по чл. 48, ал. 1, т. 3 ЗМИ съдържа:

1. план на изпитването и всички актуални промени;
2. обобщение на плана на български език;
3. оценка на научната стойност от специалист в съответната област, когато е налична, и обосноваване на проекта за клиничното изпитване и на предложения план;
4. етична оценка на плана от главния или координиращия изследовател за потенциални въздействия върху здравословното състояние на участниците в резултат от прилагане на медицинското изделие, когато не е част от плана.

(2) Планът на изпитването съдържа:

1. оценка на очакваните ползи и възможните рискове в съответствие с чл. 34, ал. 3 ЗМИ, както и методи и средства за елиминиране или намаляване на рисковете, когато не могат да бъдат отстранени;
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 наблюдение;
7. план за публикуване на данните;
8. описание на процедурите, които осигуряват конфиденциалност на информацията;
9. документ/и за кодирана идентификация на участниците и съответна информация за допълнително лечение и мерки при спешни състояния;
10. форма на доклад, предоставян в хода на изпитването, и на окончателен доклад по чл. 57, ал. 1 ЗМИ;
11. форма на доклад за инциденти/потенциални инциденти, свързани с изделието, настъпили по време на клиничното изпитване.

(3) Планът трябва да бъде подписан от възложителя и главния изследовател за всяко от предложените лечебни заведения.

Чл. 5. (1) Документацията за изпитването изделие по чл. 48, ал. 1, т. 4 ЗМИ съдържа:

1. брошура на изследователя, която представя научноаргументирана и пълна информация за продукта, необходима за обективна преценка на съотношението риск - полза за предложеното клинично изпитване;
2. обобщение на всички провеждани към момента клинични изпитвания с медицинското

изделие;

3. обобщени литературни данни и експертна оценка в подкрепа на обосновката за предназначението на изделието и проекта за клиничното изпитване;

4. общо описание на изделието и на съставните му части;

5. описание на материалите, използвани при производството на изделието;

6. описание на механизма на действие на изделието, включително данни от научната литература, инструкции за употреба и монтаж на изделието, възможния риск, противопоказания, предупреждения и др.;

7. описание на предназначението на медицинското изделие;

8. обобщение и оценка на *in vitro* и/или *ex vivo* данни, включително и предклиничните данни, като биологични изпитвания, неклинични лабораторни изпитвания и изпитвания върху животни;

9. обобщение на клиничен опит с изделието или с други изделия с подобно предназначение;

10. списък на стандартите, приложени напълно или частично, и описание на приетите решения за осигуряване съответствието със съществените изисквания, когато стандартите не са приложени или са приложени частично;

11. резултати от анализа на риска.

(2) Възложителят актуализира брошурата на изследователя при наличие на нова информация по време на клиничното изпитване и я предоставя на изследователите.

Чл. 6. (1) Документацията за техническите възможности на лечебното заведение и професионалната квалификация на изследователския екип по чл. 48, ал. 1, т. 5 ЗМИ съдържа:

1. описание на необходимото оборудване и/или техническите изисквания за изпълнение на плана;

2. документи, удостоверяващи техническите възможности на предложеното лечебно заведение за изпълнение на плана;

3. (изм. - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.) автобиография и/или други документи, удостоверяващи образованието и квалификацията на членовете на изследователския екип.

(2) Документите по т. 2 се изготвят от ръководителя на лечебното заведение, в което е планирано извършването на всяка процедура, описана в плана, изискваща специфично оборудване.

Чл. 7. Документацията за административната организация и финансиране на проучването по чл. 48, ал. 1, т. 6 ЗМИ съдържа:

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

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

3. договор между възложителя и участниците в изпитването, който определя компенсации (разходи за пътни, дневни и др.), когато се предвиждат такива по смисъла на чл. 34, ал. 5 ЗМИ;

4. договор между възложителя и изследователя;

5. договор между възложителя и съответното лечебно заведение/я;

6. данни за източника на финансиране на проучването, когато възложителят е

юридическо лице с нестопанска цел.

Раздел III.

Изисквания към документацията за промяна на разрешение за провеждане на клинично изпитване

Чл. 8. (Изм. - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.) Съществена промяна по чл. 54, ал. 1 ЗМИ е налице, когато има промяна в данните, посочени в приложение № 1.

Чл. 9. (1) При планиране на съществени промени в клиничното изпитване и в документацията по чл. 48, ал. 1 ЗМИ възложителят или упълномощено от него лице подава писмено заявление по образец до съответната комисия по етика по реда на чл. 54 ЗМИ.

(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 - 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.

Чл. 10. (1) (Изм. - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.) При планиране на съществени промени в клиничното изпитване и в документацията по чл. 50, ал. 1 ЗМИ възложителят или упълномощено от него лице подава в ИАЛ писмено заявление за промяна по образец.

(2) Заявлението се придружава от документацията по чл. 9, ал. 2, т. 1 - 7, декларацията по чл. 50, ал. 4 ЗМИ и копие от положителното становище на комисията по етика, когато стане налично.

(3) Представя се и заявлението по чл. 50, ал. 1 ЗМИ, попълнено с актуализирана информация, отразяваща предлаганата промяна, както и копие с маркирани промени, на електронен и хартиен носител.

Чл. 11. (1) Документацията за разрешаване и промяна на клинично изпитване се представя на български и/или английски език.

(2) Документацията по чл. 2, т. 1 и 2, чл. 3, т. 1, 2 и 6, чл. 4, ал. 1, т. 2, чл. 6, ал. 1, т. 1, 2 и 3, чл. 7, чл. 10, ал. 1, чл. 18 се предоставя задължително и на български език.

(3) Заявленията по чл. 10, ал. 1 и 3 се предоставят задължително и на английски език.

Чл. 12. (1) Изпълнителният директор на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) със заповед утвърждава образци на заявленията по чл. 2, 9 и 10.

(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 IV.

Процедура по проследяване на безопасността на медицинските изделия в хода на клиничното изпитване и оценяването на клиничните данни от изпитването (Загл. изм. - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.)

Чл. 13. Възложителят е длъжен да събира и извършва текуща оценка за безопасността на изпитваните медицински изделия, като взема предвид:

1. всяка допълнителна информация относно вероятността медицинското изделие да представлява заплаха за здравето или безопасността на участниците в клиничното изпитване или която би довела до промяна в плана на изпитването;

2. съобщенията от изследователя и неговата оценка за всеки нежелан ефект или нежелано събитие по отношение на причинно-следствена връзка и тежест;

3. всяко сериозно нежелано събитие, оценено от изследователя като вероятно свързано с изпитваното изделие, се обработва и докладва.

Чл. 13а. (Нов - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.) (1) Оценяването на клиничните данни от изпитването на изделията по чл. 2, ал. 1, т. 3 ЗМИ се извършва съгласно приложение № 2.

(2) Оценяването на клиничните данни от изпитването на активни имплантируеми медицински изделия се извършва съгласно приложение № 3.

Чл. 13б. (Нов - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.) (1) Клиничното изпитване се извършва под ръководството на изследовател, който е:

1. лекар или лекар по дентална медицина с квалификация в областта на прилагане на изделието и специално обучен за работа с изпитваното изделие;

2. запознат с методологията и изискванията за провеждане на клиничното изпитване;

3. запознат с принципите и изискванията за получаване на информирано съгласие.

(2) Изследователският екип трябва да притежава съответна квалификация и опит и да е преминал съответното обучение за изпълнение на свързаните с изпитването задачи.

(3) Контролът върху клиничното изпитване се извършва от възложителя или от упълномощения му представител по чл. 42, ал. 1 или 2 ЗМИ или от назначено от него лице - наблюдаващ.

(4) По време на клиничното изпитване лекар, съответно лекар по дентална медицина проследява здравословното състояние на участника и при необходимост предприема съответните медицински мерки.

(5) Възложителят носи отговорност в случай на увреждане на здравето или на смърт, причинени при или по повод провеждането на клиничното изпитване, когато изпитването е провеждано съгласно изискванията и процедурите на одобрения от комисията по етика план.

(6) Главният или координиращият изследовател носи отговорност в случай на увреждане на здравето или на смърт, причинени при или по повод провеждането на клиничното изпитване, когато не са спазени изискванията и процедурите на одобрения от комисията по етика план.

Чл. 14. (1) Възложителят или изследователят следва да предприеме спешни мерки, за да предпази участниците в клиничното изпитване при внезапно възникнали рискове за тяхната безопасност и здраве.

(2) В случаите по ал. 1 възложителят незабавно уведомява ИАЛ и съответната комисия по етика за предприетите действия и за причините, които са ги предизвикали.

Чл. 15. (1) Главният изследовател незабавно съобщава на възложителя устно или писмено за всяко сериозно нежелано събитие, настъпило в хода на клиничното изпитване.

(2) След съобщението по ал. 1 изследователят представя подробен писмен доклад във формат и срок, определени в плана на клиничното изпитване, в който участникът в изпитването се идентифицира с кодов номер, определен в плана.

(3) Изследователят докладва на възложителя за всички нежелани събития, определени в плана като критични по отношение на безопасността, във формат и срок, определени в плана на клиничното изпитване.

(4) При многоцентрови клинични изпитвания възложителят информира всички изследователи, провеждащи клинично изпитване, за докладваните сериозни нежелани събития, свързани с изпитваното медицинско изделие.

Чл. 16. Когато изходът от нежеланото събитие е смърт, изследователят е длъжен да предостави на възложителя и на комисии по етика всяка допълнително поискана информация.

Чл. 17. Възложителят поддържа подробни записи за всички сериозни нежелани събития, предоставени му от изследователите, и ги предоставя при поискване от ИАЛ или от регулаторните органи на държави членки, в които се провежда изпитването при многоцентрово изпитване.

Чл. 18. (1) Възложителят подава доклад до ИАЛ, регулаторните органи на всички държави членки, в които се провежда многоцентрово изпитване, и съответната комисия по етика за всяко настъпило в хода на клиничното изпитване неочаквано сериозно нежелано събитие, което води до смърт или сериозно увреждане на здравето, наричано по-нататък инцидент, в срок до 7 дни от получаване на информацията за него.

(2) Възложителят уведомява органите по ал. 1 за всяка допълнителна информация по случая в срок до 8 дни от датата на докладването.

(3) Възложителят подава доклад до органите по ал. 1 за всички други нежелани събития, различни от посочените в ал. 1, настъпили в хода на клиничното изпитване, наричани по-нататък потенциални инциденти, в срок до 15 дни от получаването на информацията за тях.

Чл. 19. (1) Възложителят е длъжен да подава доклад до ИАЛ и за инциденти със СЕ маркирани медицински изделия, прилагани с изпитваното медицинско изделие при провеждане на клиничното изпитване.

(2) В случаите по ал. 1 възложителят уведомява производителя или упълномощения представител за инцидента и за подаването на информацията до ИАЛ.

(3) В случаите по ал. 2 производителят или упълномощеният представител не подава

доклад за инцидент до ИАЛ.

Чл. 20. Възложителят предоставя веднъж годишно в ИАЛ и на съответната комисия по етика списък на всички инциденти/потенциални инциденти, които са възникнали през изминалия период, и доклад за безопасността на участниците в изпитването.

Чл. 21. (1) Докладът за инцидент/потенциален инцидент при провеждане на клинично изпитване съдържа минимум следната информация:

1. административни данни за клиничното изпитване;
 2. данни за възложителя;
 3. данни за упълномощения представител;
 4. информация за източника на съобщението, изложено в доклада;
 5. идентификация на медицинското изделие;
 6. диагнозата, за лечението на която е предназначено изделието, и всички съпътстващи заболявания на участника;
 7. състоянието на участника по време на клиничното изпитване и план за проследяване на здравословното му състояние;
 8. информация за инцидента/потенциалния инцидент.
- (2) Докладът по ал. 1 се подписва от изследователя на клиничното изпитване.

Чл. 22. (1) Изпълнителната агенция по лекарствата регистрира, анализира и обобщава предоставената по реда на чл. 20 информация за всички настъпили инциденти/потенциални инциденти с медицински изделия при провеждането на клинични изпитвания и предприема действия по чл. 59 ЗМИ.

(2) Изпълнителната агенция по лекарствата предоставя информация за настъпили инциденти с медицински изделия при провеждане на клиничните изпитвания или друга информация, освен въведената в Европейската база данни, при поискване от друга страна членка или от Европейската комисия.

(3) При изпълнение на задълженията си по ал. 1 ИАЛ спазва публикуваните ръководства на Европейската комисия.

Раздел V. Контрол

Чл. 23. (1) Контролът върху клиничните изпитвания, провеждани в Република България, се осъществява от инспектори и експерти, определени със заповед на изпълнителния директор на ИАЛ.

(2) Контролът е предварителен, текущ и последващ.

(3) На контрол подлежат възложителят, главният изследовател и изследователите, лечебните заведения, комисиите по етика, местата на производство и контрол на изпитваното изделие, лабораториите и всяко място и съоръжение, използвано в хода на изпитването, както и цялата документация по клиничното изпитване.

Чл. 24. (1) Контролът върху клиничните изпитвания се провежда в съответствие със

стандартни оперативни процедури, утвърдени от изпълнителния директор на ИАЛ. Стандартните оперативни процедури се разработват в съответствие с ръководните документи на Европейската комисия.

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

(3) При установено нарушение клиничните изпитвания се спират до отстраняване на нарушението или се разпорежда тяхното прекратяване.

(4) Доклад от проверка на клинично изпитване може да бъде предоставен на изследователите, комисията по етика за многоцентрови изпитвания, другите държави - членки на Европейския съюз, и Европейската комисия.

Допълнителни разпоредби

§ 1. По смисъла на тази наредба:

1. "Нежелан ефект" е всеки нежелан и неочакван отговор към медицинското изделие при условия на употреба, определени от производителя, включително вследствие на недостатъци или непълноти в инструкцията за употреба или в резултат на събитие, причинено от потребителска грешка.

2. "Неочаквано влошаване": влошаването на здравословното състояние се счита за неочаквано, ако обстоятелството, довело до събитието, не е било отчетено в анализа на риска на производителя.

3. "Нежелано събитие" е всяко неблагоприятно събитие, свързано с участник в клинично изпитване, което не е непременно причинно свързано с изпитваното медицинско изделие.

4. "Сериозно нежелано събитие" е нежелано събитие, което води до:

1. смърт;
2. сериозно увреждане на здравето на участника в клиничното изпитване;
3. увреждане на ембрион, смърт на ембрион или вродени аномалии или дефекти при раждане.

5. "Сериозно увреждане на здравето" е:

1. животозастрашаващо състояние или заболяване, или нараняване;
2. трайно увреждане или загуба на жизнена функция или на структурата на тялото;
3. състояние, изискващо хоспитализация и значително удължаване срока на съществуващата хоспитализация;
4. състояние, което налага медицинска помощ или хирургическа намеса, за да се предотвратят уврежданията по т. 2.

6. "Инцидент" е всяка неизправност или влошаване на характеристиките и/или действието на изделие, както и непълна и неточна информация върху етикета или инструкцията за употреба, което е причинило смърт или сериозно увреждане на здравето на пациент, медицински специалист или трети лица.

7. "Потенциален инцидент" е всяка неизправност или влошаване на характеристиките и/или действието на изделие, както и непълна и неточна информация върху етикета или инструкцията за употреба, което директно или индиректно е могло да причини смърт или сериозно увреждане на здравето, предотвратени поради благоприятно обстоятелство или лекарска намеса.

§ 1а. (Нов - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.) Наредбата въвежда

разпоредбите на Директива 90/385/ЕИО на Съвета относно сближаване на законодателството на държавите членки, свързано с активните имплантируеми медицински изделия (обн., ОВ, Специално издание 2007 г., глава 13, том 9), последно изменена с Директива 2007/47/ЕО (обн., ОВ, L 247 от 21.9.2007 г., стр. 21 - 55), и на Директива 93/42/ЕИО на Съвета относно медицинските продукти (обн., ОВ, Специално издание 2007 г., глава 13, том 11), последно изменена с Директива 2007/47/ЕО.

Заклучителни разпоредби

§ 2. (Доп. - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.) Тази наредба се издава на основание чл. 32а, чл. 48, ал. 2 и чл. 58, ал. 3 от Закона за медицинските изделия.

Заклучителни разпоредби

КЪМ НАРЕДБА ЗА ИЗМЕНЕНИЕ И ДОПЪЛНЕНИЕ НА НАРЕДБА № 10 ОТ 2008 Г. ЗА ДОКУМЕНТАЦИЯТА, ПРЕДСТАВЯНА ОТ ГЛАВНИЯ/КООРДИНИРАЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ ИЛИ ВЪЗЛОЖИТЕЛЯ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СТАНОВИЩЕ ОТ СЪОТВЕТНАТА КОМИСИЯ ПО ЕТИКА И ЗА ПРОЦЕДУРАТА ПО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА НА МЕДИЦИНСКИТЕ ИЗДЕЛИЯ В ХОДА НА КЛИНИЧНОТО ИЗПИТВАНЕ

(ОБН. - ДВ, БР. 31 ОТ 2009 Г., В СИЛА ОТ 21.03.2010 Г.)

§ 12. Наредбата влиза в сила от 21 март 2010 г.

Приложение № 1 към чл. 8

(Предишно Приложение към чл. 8 - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.)

Промени в данните, които водят до съществена промяна

1. Промени, свързани с плана:

1.1. Промяна в целта на изпитването.

1.2. Промяна в дизайна и/или методологията на изпитването или в предварителната информация, на която се основава научната му стойност.

1.3. Промени в следните документи по изпитването:

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 участници.

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 в статистическия план.
- 1.14. Всяка промяна, отнасяща се до безопасността и физическата и/или интелектуалната неприкосновеност на участниците или съотношението риск/полза за изпитването.
- 1.15. Промяна в определението за край на изпитването.
2. Промени в административната организация на изпитването:
 - 2.1. Промяна на спонсора и/или упълномощения му представител.
 - 2.2. Промяна на одобрено лечебно заведение.
 - 2.3. Определяне на нов главен изследовател или друг съществен член на изследователския екип.
 - 2.4. Включване на ново лечебно заведение.
 - 2.5. Определяне на нов главен изследовател в одобрено лечебно заведение.
 - 2.6. Промяна в условията на застраховката или реда за обезщетяване на участниците в изпитването.
 - 2.7. Други значителни промени в плана и/или съпътстващата заявлението първоначална документация.
3. Промени, касаещи качеството на изпитваното медицинско изделие:
 - 3.1. Промяна на името на изпитвания продукт.
 - 3.2. Промени в материалите за първично опаковане.
 - 3.3. Смяна на вносителя за изделия, произведени извън територията на ЕС.
 - 3.4. Смяна на производителя.
 - 3.5. Промяна в производствения процес на съставна част на изделието.
 - 3.6. Значителни промени в производствения процес на изпитваното изделие.
 - 3.7. Промяна в спецификацията на изпитваното изделие, когато включва разширяване на приемливите граници и/или отпадане на тестове.
 - 3.8. Промяна в спецификацията за вещества, когато могат до повлияят свойствата на изделие.
 - 3.9. Значителна промяна в производствения рецептурен състав.
 - 3.10. Ограничаване на условията на съхранение.
 - 3.11. Намаляване на срока на годност.
 - 3.12. Промяна в процедурите за тестване на изпитвания продукт при добавяне на нов тест метод.
 - 3.13. Промяна в процедурите за тестване на нефармакопейни вещества при добавяне на нов тест метод.
4. Всички промени в неклинични данни за изпитваното медицинско изделие, които могат да променят съотношението риск/полза.
5. Всички промени в клиничните данни за изпитваното медицинско изделие, които могат да променят съотношението риск/полза.

Приложение № 2 към чл. 13а, ал. 1

(Ново - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.)

Оценяване на клиничните данни от изпитване на изделията по чл. 2, ал. 1, т. 3 ЗМИ

1. Общи положения

1.1. Одобрението и съответствието с изискванията засяга характеристиките и изпълнението на медицинските изделия съгласно глава втора от Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на

медицинските изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 ЗМИ, приета с ПМС № 186 от 2007 г. (обн., ДВ, бр. 65 от 2007 г.; изм. и доп., бр. 106 от 2008 г.). Те се определят при нормални условия на употреба на изделията, като се извършва оценката на страничните ефекти и приемливостта на съотношението полза/риск при условията на чл. 15 от Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на медицинските изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 ЗМИ. Оценката на тези данни, наричана по-нататък "клинична оценка", се провежда по определена, методологично подходяща процедура, като се взема предвид всеки приложим хармонизиран стандарт. Клиничната оценка се базира на един или на няколко от следните критерии:

1.1.1. критична оценка на съответната научна литература за сигурността, работата, характеристики на дизайна и предназначението на изделието, където:

а) има съвпадение на изделието и изделието, за което са предназначени данните, и
б) данните ясно и точно представят съответствие със съответните съществени изисквания;

1.1.2. критична оценка на резултатите от клинични изпитвания;

1.1.3. критична оценка на общите клинични данни, предвидени в т. 1.1.1 и 1.1.2.

1.2. Информацията, която се създава и ползва в хода на клиничното оценяване, се съхранява съгласно глава 8а ЗМИ.

1.3. Могат да не се провеждат клинични изпитвания на имплантируеми изделия и изделия клас III, ако е надлежно обосновано, че може да се разчита на съществуващите клинични данни.

1.4. Клиничното изпитване и неговият резултат се документират. Тази документация се включва и/или се описва подробно в техническата документация на изделието.

1.5. Клиничната оценка и нейната документация се актуализират редовно с данни, получени от надзора след пускане на изделието на пазара. Допуска се да не се извършва клинично проследяване като част от плана за надзор след пускане на изделието на пазара, като това следва да се мотивира и документира.

1.6. Когато не е подходящо доказването на съответствието със съществените изисквания да се основава на клинични данни, е необходимо да се представи обосновка за това, която да включва резултатите от управлението на риска и като се вземат предвид спецификата на взаимодействието на изделието с човешкото тяло, предназначенията клинични изпитвания и изискванията на производителя. Адекватността на доказването на съответствие със съществените изисквания чрез оценка на работата, работни тестове и предклинична оценка трябва да бъде надлежно мотивирана.

2. Клинични изпитвания

2.1. Цели.

Целите на клиничните изпитвания са:

- да се провери дали при нормални условия на употреба функциите на изделието са в съответствие с тези, посочени в чл. 12 от Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на медицинските изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 ЗМИ;

- да се установят всички нежелани странични ефекти при нормални условия на употреба и да се определи дали те представляват риск, когато са попречили на планираното изпълнение на изделието.

2.2. Етични съображения.

Клиничните изпитвания трябва да бъдат извършени в съответствие с Декларацията от Хелзинки за етичните принципи при провеждане на клинични изпитвания върху хора. Всички мерки, свързани със защитата на човека, се осъществяват в духа на Декларацията от Хелзинки и са задължителни. Това се отнася за всеки етап на клиничното изпитване - от първото обмисляне

на нуждата и обосноваването на проучването до публикуването на резултатите.

2.3. Методи.

2.3.1. Клиничните изпитвания трябва да се извършват на базата на подходящ план за изпитвания, съобразен с последните научни и технически познания. Той се определя по начин, който да потвърди или опровергае твърденията на производителя за изделието; тези изследвания следва да включват достатъчен брой наблюдения, за да гарантират научната валидност на заключенията.

2.3.2. Процедурата, използвана за извършване на изследванията, трябва да бъде подходяща за изпитваното изделие.

2.3.3. Клиничните изпитвания трябва да бъдат планирани за условия, подобни на нормалните условия за употреба на изделието.

2.3.4. Всички съотносими характеристики, включително и тези, свързани с безопасността, действието на изделието и неговия ефект върху пациентите, трябва да бъдат проучени.

2.3.5. Изпълнителната агенция по лекарствата предоставя на компетентните органи на държавите членки подробна информация за всички сериозни нежелани събития, настъпили при провеждане на клиничното изпитване на територията на Република България.

2.3.6. Изпитванията се извършват под ръководството на практикуващ лекар/лекар по дентална медицина или друго упълномощено квалифицирано лице в подходяща обстановка.

Практикуващият лекар/лекар по дентална медицина или друго упълномощено лице трябва да има достъп до техническите и клиничните данни относно изделието.

2.3.7. Писменият доклад, подписан от практикуващия лекар/лекар по дентална медицина или друго отговорно оторизирано лице, трябва да съдържа и критични оценки на всички данни, събрани по време на клиничните изпитвания.

Приложение № 3 към чл. 13а, ал. 2

(Ново - ДВ, бр. 31 от 2009 г., в сила от 21.03.2010 г.)

Оценяването на клиничните данни от изпитването на активни имплантируеми медицински изделия

1. Общи разпоредби

1.1. Одобрението и съответствието с изискванията засяга характеристиките и изпълнението на медицинските изделия съгласно глава втора от Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на активни имплантируеми медицински изделия, приета с ПМС № 185 от 2007 г. (обн., ДВ, бр. 65 от 2007 г.; изм. и доп., бр. 106 от 2008 г.). Те се определят при нормални условия на употреба на изделията, като се извършва оценката на страничните ефекти и приемливостта на съотношението полза/риск при условията на чл. 13 от Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на активни имплантируеми медицински изделия. Оценката на тези данни, наричана по-нататък "клинична оценка", се провежда по определена, методологично подходяща процедура, като се взема предвид всеки приложим хармонизиран стандарт. Клиничната оценка се базира на един или на няколко от следните критерии:

1.1.1. критична оценка на съответната научна литература относно сигурността, работата, характеристики на дизайна и предназначението на изделието, където:

- има съвпадение на изделието и изделието, за което са предназначени данните, и

- данните ясно и точно представят съответствие на определените съществени изисквания;

1.1.2. критична оценка на резултатите от всички направени клинични изпитвания;

1.1.3. критична оценка на общите клинични данни, предвидени в т. 1.1.1 и 1.1.2;

1.2. Могат да не се провеждат клинични изпитвания, ако е надлежно обосновано, че може да се разчита на съществуващите клинични данни.

1.3. Клиничното изпитване и неговият резултат се документират. Тази документация се включва и/или се описва подробно в техническата документация на изделието.

1.4. Клиничната оценка и нейната документация се актуализират редовно с данни, получени от надзора след пускане на изделието на пазара. Допуска се да не се извършва клинично проследяване като част от плана за надзор след пускане на изделието на пазара, като това следва да се мотивира и документира.

1.5. Когато не е подходящо доказването на съответствието със съществените изисквания да се основава на клинични данни, е необходимо да се представи обосновка за това, която да включва резултатите от управлението на риска и като се вземат предвид спецификата на взаимодействието на изделието с човешкото тяло, предназначенията клинични изпитвания и изискванията на производителя. Адекватността на доказването на съответствие със съществените изисквания чрез оценка на работата, работни тестове и предклинична оценка трябва да бъде надлежно мотивирана.

1.6. Информацията, която се създава и ползва в хода на клиничното оценяване, се съхранява съгласно глава 8а ЗМИ.

2. Клинични изпитвания

2.1. Цел

Целта на клиничните изпитвания е:

- да се провери дали при нормални условия при употреба функциите на изделието са в съответствие с тези, посочени в чл. 10 от Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на активни имплантируеми медицински изделия;

- да се установят всички нежелани реакции при нормални условия на употреба и да се определи дали те са приемлив риск, предвид очакваната работа на изделието.

2.2. Етични съображения

Клиничните изпитвания се извършват в съответствие с Декларацията от Хелзинки за етичните принципи при провеждане на клинични изпитвания върху хора. Всички мерки, свързани със защита на човека, се извършват в духа на Декларацията от Хелзинки. Това включва всички етапи на клиничното изпитване - от първото обмисляне на нуждата и узаконяване на проучването до публикуването на резултатите.

2.3. Методи

2.3.1. Клиничните изпитвания се извършват в съответствие с определени етапи на плана на изпитването, формулирани по начин, така че да се потвърдят или отхвърлят твърденията на производителя. Тези изследвания включват адекватен брой наблюдения, за да се гарантира научна валидност на заключенията.

2.3.2. Процедурите, използвани за извършване на изследванията, са подходящи за изпитваното изделие.

2.3.3. Клиничните изпитвания се планират за условия, близки до нормалните условия на работа на изделието.

2.3.4. Всички съотносими характеристики, включително и тези, свързани с безопасността, действието на изделието и неговия ефект върху пациентите, трябва да бъдат проучени.

2.3.5. Изпълнителната агенция по лекарствата предоставя на компетентните органи на държавите членки подробна информация за всички сериозни нежелани събития, настъпили при

провеждане на клиничното изпитване на територията на Република България.

2.3.6. Изпитванията се извършват под ръководството на квалифициран практикуващ лекар или оторизирано лице в подходяща обстановка. Лекарят има достъп до техническите данни, касаещи изделието.

2.3.7. Писменият доклад, подписан от съответния практикуващ лекар, съдържа критични оценки на всички данни, събрани по време на клиничните изпитвания.