

## **НОРМАТИВНА РЕГУЛАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В БЪЛГАРИЯ**

### **8.1. Национална здравна политика – органи на управление**

Основополагащ нормативен акт е Законът за лекарствени-те продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), обнародван през 04.2007 г. и изменен през 12.2009 г. [36]. Този закон урежда условията и реда за производство и внос на лекарствени продукти и активни вещества, разрешаване и провеждане на клинични изпитвания, паралелен внос на лекарствени продукти, реклама на лекарствените продукти, проследяване на безопасността, класификацията за предписване, контрола на производството, търговията на едро и дребно, ценообразуването на лекарствените продукти, както и изготвянето на позитивен лекарствен списък.

Основната цел на този закон е да осигури на пазара лекарствени продукти, които отговарят на изискванията за качество, безопасност и ефикасност. Съгласно определението, лекарствен продукт е всяко вещество или комбинация от вещества, които са предназначени за лечение и профилактика на заболявания при хора или се прилагат с цел възстановяване, коригиране или промяна на физиологични функции на човека чрез фармакологично, метаболитно или имунологично действие, или се използват за диагностициране. В глава втора на ЗЛПХМ са представени органите на управление на лекарствената политика, която е част от държавната здравна политика в България и се осъществява от Министъра на здравеопазването, който е национален координатор по проблемите на лекарствените продукти, участва в международни органи и ор-

ганизации, осъществяващи дейности в областта на лекарствените продукти, издава разрешения за търговия на дребно с лекарства в аптеките и други. Към Министъра на здравеопазването се създават комитет, съвет и агенция, които имат следните функции относно контрола и разрешителните режими при лекарственото производство и разпространение:

- **Фармакопееен комитет** – консултативен орган по въпросите на действащата фармакопея. Съставът на комитета се определя от Министъра по предложение на директора на Изпълнителната агенция по лекарствата, като се създават експертни групи към него и се утвърждава правилникът за дейността им.
- **Висш съвет по фармация** – включва петима представители на Министерството на здравеопазването, петима представители на Българския фармацевтичен съюз, двама представители на Националната здравноосигурителна каса и по един представител на фармацевтичните факултети на висшите медицински училища. Този съвет е консултативен орган, който дава становища относно основни насоки и приоритети в областта на фармацията, етичните проблеми, проекти за нормативни актове, научни приоритети в областта на фармацията, прави мотивирани предложения пред Министъра на здравеопазването относно издаване на разрешение за търговия на дребно с лекарствени продукти.
- **Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ)** – специализиран орган към Министъра на здравеопазването, който осъществява надзора върху качеството, безопасността и ефикасността на лекарствата. Структурата, функциите и организацията на работа на ИАЛ се определят от устройствен правилник, който се приема от Министерски съвет. Функциите на ИАЛ са следните:
  - а) издава разрешение за производство на лекарствени продукти;

- б) издава разрешение за употреба и удостоверения за регистрация на лекарства;
- в) издава разрешение за търговия на едро с лекарства;
- г) издава разрешение за паралелен внос;
- д) издава удостоверения за регистрация на дрогерии;
- е) издава разрешение за клинични изпитвания на лекарствени продукти;
- ж) извършва оценка на качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти във връзка с разрешението им за употреба;
- з) издава разрешение за реклама;
- и) осъществява контрол върху производството, вноса, съхранението, търговията на едро и дребно, клиничните проучвания, безопасността и рекламата на лекарствата;
- к) извършва лабораторен контрол при съмнение за отклонение в качеството, ефикасността и безопасността;
- л) организира система за лекарствена безопасност;
- м) издава сертификати за добра производствена практика;
- н) съгласува инвестиционните проекти относно строителството или ремонта на производствени мощности за лекарствени продукти.

В крайна сметка виждаме, че абсолютно всички основни функции, касаещи лекарствените продукти, с изключение на ценообразуване и реимбурсиране, се намират в обсега на дейност на ИАЛ.

## **8.2. Разрешения за употреба на лекарствени продукти**

Продажбите на лекарствен продукт на българския пазар са нормативно възможни само след получаване на разрешение за употреба и удостоверение за регистрация – глава трета от ЗЛПХМ. Видовете процедури, които са предвидени за издаване на разрешение за употреба, съгласно ЗЛПХМ и директива № 726/2004 г. на Европейския парламент, са следните:



- централизирана;
- децентрализирана – процедура по взаимно признаване;
- национална.

За издаване на разрешение за употреба всеки производител трябва да има свой представител на територията на Република България и трябва да представи следните данни и документи:

- име и адрес на производителя;
- наименование на лекарствения продукт;
- данни за качествения и количествен състав на лекарството, като се посочва международното непатентно наименование и съответното химическо наименование на съединението;
- терапевтични показания, противопоказания и нежелани лекарствени взаимодействия;
- дозировки, лекарствена форма и начин на приложение;
- предпазни мерки и мерки за безопасност при употребата и съхранението му;
- описание на начина на производство;
- описание на контролните методи, използвани от производителя;
- оценка на потенциалния риск за околната среда;
- резултати от фармацевтични, токсикологични, фармакологични и клинични изпитвания;
- описание на системата за безопасност, която ще се прилага;
- кратка характеристика на продукта;
- макет на първична и вторична опаковка и листовката за пациента;
- копие от разрешението за употреба от държавата, в която се извършва производството и сертификат за Добра производствена практика;
- копия от всички други разрешения за употреба;
- документи за платени такси.

В изискванията за разрешения за употреба на лекарствени продукти основна роля играят и правата за интелектуална, индустриална и търговска собственост. Това са международни патент-

ни права, които ИАЛ контролира. Например лекарствен продукт, посочен като генеричен на референтен лекарствен продукт, който е разрешен за употреба в държава от Европейското икономическо пространство, не може да бъде пуснат на пазара в Република България, докато не изтекат минимум 10 години от първото разрешение за употреба на референтния лекарствен продукт. Този десетгодишен период може да бъде удължен най-много с една година по искане на притежателя на разрешението за употреба на референтния лекарствен продукт, ако през първите 8 години от издаване на разрешението за употреба на референтния лекарствен продукт притежателят му получи разрешение за ново терапевтично показание, чиито значителни клинични предимства са научно обосновани пред съществуващите лечебни възможности. Тези тънкости на законодателството често са използвани от производители да удължат патентната защита на продуктите, като често научната обосновааност е доста широко и субективно понятие.

Производителят представя в ИАЛ резултатите от предклиничните и клинични изпитвания на лекарствените продукти само в случаите, когато:

- продуктът не е генеричен;
- изпитванията за бионаличност не доказват биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт;
- има промяна в активното вещество, терапевтичните показания, лекарствената форма или начина на приложение;
- предлага се в дозови единици, различни от референтния лекарствен продукт.

Един от най-важните документи, необходими за издаване на разрешението за употреба на всеки лекарствен продукт, е неговата кратка характеристика. Тя задължително трябва да съдържа следните данни:

- наименование на лекарствения продукт, количество активно вещество, лекарствена форма;
- количествен и качествен състав по отношение на активните и помощните вещества;

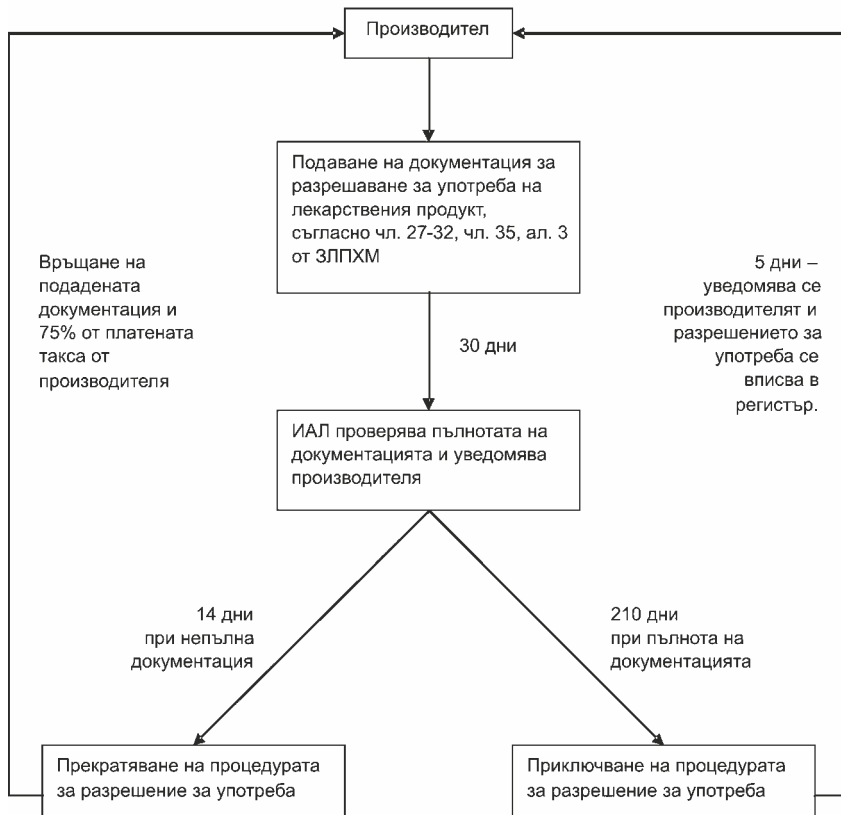


- терапевтични показания;
- дозировка и начин на приложение;
- противопоказания;
- специални предупреждения и предпазни мерки при употреба;
- взаимодействия с други лекарствени продукти;
- употреба при бременност и кърмене;
- въздействие върху способността за шофиране и работа с машини;
- нежелани лекарствени реакции;
- фармакодинамични свойства;
- фармакокинетични свойства;
- данни за безопасност;
- срок на годност;
- указание за съхранение;
- производител;
- разрешение за употреба и други.

По отношение на издаването на разрешения за употреба на хомеопатични и растителни лекарствени продукти съществуват специфични изисквания в ЗЛПХМ.

Процедурата и сроковете за издаване на разрешение за употреба на лекарствени продукти са описани в раздел V на ЗЛПХМ. Последователността и времетраенето са изобразени на **фиг. 16**.

Важно е да се отбележи, че след първоначалното приемане на документите, при всяка последваща забележка, въпрос или изискване на допълнителни документи, нормативно определените срокове за издаване на разрешение за употреба спират да текат. Следователно в идеалния вариант бюрократичната процедура приключва за около 8 месеца, но практиката показва, че средната продължителност на процеса е между 1–1,5 години. Важно е да се разгледат и нормативните възможности за промени във вече издадени разрешения за употреба на лекарствени продукти – това са много често срещани случаи.



**Фиг. 16. Процедура и срокове за издаване на разрешение за употреба на лекарствени продукти**

Промените могат да бъдат:

- малки – от тип IA или тип IB;
- големи – от тип II.

Критериите, според които се определят от какъв тип са промените, са определени в специална наредба за изискванията към данните и документацията за разрешаване за употреба и регистрация на лекарствените продукти, публикувана на 15.06.2007 г.



Сроковете за одобряване на малките промени от тип IA и IB са съответно 14 дни и 30 дни. Срокът за промяна от тип II може да бъде от 60 дни до 120 дни в зависимост от това дали се изменя, или се допълва терапевтично показание. За промените от тип II ИАЛ изготвя изричен оценъчен доклад.

Всички разгледани дотук процедури и срокове се отнасят основно до националните процедури за разрешаване на лекарствени продукти за употреба. След приемането ни в Европейския съюз и присъединяването на България към общоевропейския фармацевтичен пазар от особено значение са процедурите по взаимно признаване. Тези процедури се използват, когато производителят има разрешение за употреба в друга държава членка на Европейския съюз за същия лекарствен продукт, тогава той подава искане до регулаторния орган на посочена от него в заявлението държава членка, наричана референтна държава, да изготви оценъчен доклад или да актуализира съществуващия такъв. Със заявлението производителят подава в ИАЛ досие на лекарствения продукт, което е идентично с това в референтната държава. ИАЛ получава по служебен път от регулаторния орган на референтната държава оценъчния доклад, заедно с одобрената кратка характеристика, макет на опаковката и листовката за пациента. ИАЛ в срок от 90 дни информира референтната държава за взетото решение и след още 30 дни издава разрешение за употреба на територията на Република България. Виждаме, че в този случай регистрационната процедура е съкратена наполовина, което открива българския фармацевтичен пазар за всички европейски производители и повечето се възползват от тези нормативни възможности. В същото време от тази процедура за съкратената регистрация на европейските пазари към 2008 г. не се е възползвал нито един български производител, основно поради липса на организационен и управленски капацитет на ИАЛ да изготвя оценъчни доклади. Това е директната причина за увеличаващия се внос на лекарствени продукти и намаляващия износ.



### **8.3. Производство на лекарствени продукти. Правила за добра производствена практика**

Разрешенията за производство и внос на лекарствени продукти са нормативно уредени в глава пета на ЗЛПХМ. На територията на Република България дейност по производството на лекарствени продукти могат да извършват само физически или юридически лица, регистрирани по търговския закон на територията на държава членка на Европейския съюз, които са получили разрешение за производство, издадено от директора на ИАЛ. Разрешение за производство се изисква и в случаите, когато лекарствените продукти са предназначени само за износ, включително, когато се извършва само отделен етап от производствения цикъл – разфасоване, опаковане, преопаковане, таблетирание, етикетирание и т.н. Основните изисквания за получаване на разрешение за производство са следните:

- производителят трябва да разполага с персонал с подходяща квалификация в зависимост от спецификата на произвежданите видове лекарствени продукти и форми;

- трябва да има най-малко едно квалифицирано лице със специализирано образование (медицина, фармация, химия, биотехнология или биология), с най-малко две годишен опит във фармацевтичното производство, което да извършва качествен и количествен анализ на лекарствените продукти и активните вещества и да издава сертификат за освобождаване на всяка партида;

- производителят трябва да разполага с необходимите помещения за производство, контрол и съхранение на лекарствата, снабдени с необходимото техническо оборудване, както и лаборатории за контрол;

- производителят трябва да разполага с обучени ръководители на производството и контрола върху качеството, които да притежават необходимата професионална квалификация и образование.

Основният пункт, който е залегнал в издаването на разрешение за производство, са изискванията за Добра производствена практика. Те са утвърдени в изрична наредба на Министъра на



здравеопазването – No. 12/26.03.2001 г. Добрата производствена практика осигурява спазването на принципите и изискванията за производството на лекарства, както към момента на разрешаването им, така и периодично и непрекъснато след момента на пазарното им предлагане. За обезпечаване управлението на качеството, производителят разработва и изпълнява ефективна организационна система, която ангажира активното участие на ръководния и изпълнителския персонал на всеки етап от производството. За постигане целите за осигуряване на качеството във всяко производствено звено производителят осигурява:

- достатъчно компетентни кадри с подходяща квалификация;
- определя задълженията и отговорностите чрез персонални писмени длъжностни характеристики;
- утвърждава организационната схема;
- организира първоначалното и текущото обучение;
- разработва хигиенни програми и извършва периодичен контрол върху изпълнението им;
- конструкцията и експлоатацията на помещенията трябва да бъде такава, че да сведе до минимум опасностите от грешки, замърсяване, кръстосано замърсяване и да осигурява ефективно почистване;
- организира система на документиране, основана на стандартни оперативни процедури.

Производителят системно трябва да провежда периодично самоинспектиране като част от системата за осигуряване на качеството, за да контролира прилагането и спазването на правилата на Добрата производствена практика на лекарствени продукти и да предлага необходимите коригиращи мерки. Срокът за получаване на разрешение за производство съгласно изискванията за добрата производствена практика е 90 дни от датата на подаване на документацията в ИАЛ. В този срок ИАЛ оценява подадената документация, извършва проверка на място на обектите за производство, контрол и съхранение и установява съответствията с подадената документация. Всички разходи за извършване на инспекцията са

за сметка на производителя. След това ИАЛ в установения срок издава разрешение за производството или прави мотивиран отказ. Разрешението за производство се издава само за конкретния лекарствен продукт, посочен в заявлението. Разрешението за производство е безсрочно.

Правилата за добра производствена практика са фокусирани върху няколко основни аспекта:

### **Управление на качеството**

Притежателят на разрешението за производство трябва да произвежда лекарствата по начин, който да гарантира съответствие на употребата, за която са предназначени. Същевременно лекарствените продукти трябва да отговарят на изискванията от спецификациите, утвърдени при тяхната регистрация. Лекарствата не трябва да представляват риск за пациента, произтичащ от недостатъчни безопасност, качество и ефективност. Системата за осигуряване на качеството, изискванията за Добра производствена практика и качественият контрол са взаимно свързани и имат пряко влияние върху лекарството. Осигуряването на качество (QA) е широкообхватна концепция, която се отнася до всички въпроси, имащи поотделно или заедно влияние върху качеството на лекарствения продукт. Системата за осигуряване на качеството при производството на лекарствени продукти трябва да гарантира, че:

- лекарството е разработено и внедрено, като са спазени всички изисквания за Добрата производствена практика (ДПП) и Добрата лабораторна практика (ДЛП);
- производствените и контролните операции са точно определени в писмена форма;
- отговорностите на ръководния персонал са определени и ясни;
- предприети са мерки, които да гарантират, че изходните суровини и опаковъчни материали са точно определени и отговарят на изискванията;



- всички необходими контролни изпитвания на междинните лекарствени продукти са били извършени;
- производствените процеси са валидирани и одобрени;
- крайният продукт е контролиран и проверен съгласно утвърдените процедури и спецификации;
- лекарството не се предлага за продажба, преди квалифицираното лице да е удостоверило, че всяка партида отговаря на одобрената спецификация;
- съществуват утвърдени писмени процедури относно условията за запазване на качеството на лекарствените продукти в целия им срок на годност;
- съществуват утвърдени процедури и практика за осъществяване на вътрешни инспекции, които периодично да оценяват ефективността на системата за осигуряване на качеството.

ДПП за лекарствени продукти е тази част от системата за осигуряване на качество, която гарантира, че лекарството е произведено и контролирано в съответствие с утвърдените при регистрацията стандарти за качество и спецификации, подходящи за неговата употреба. ДПП има отношение както към производството, така и към качествения контрол. Основните изисквания на ДПП за лекарствени продукти са следните:

- всички производствени процеси да са точно дефинирани и периодично да се оценяват, като се прилага натрупаният до момента опит;
- всички критични етапи на производствения процес или промени трябва да бъдат валидирани;
- трябва да се осигурят необходимите условия за ДПП – персонал с подходяща квалификация и опит, необходими помещения и оборудване, точно определени изходни вещества и материали, подходящи складови площи и транспорт, както и утвърдени писмени процедури и инструкции;
- инструкциите и процедурите да са написани недвусмислено и да са специфично приложими за конкретните условия;

– операторите да са обучени да извършват правилно операциите по производство и контрол;

– документирането на производствените процеси да се извършва по време на самия процес;

– документацията от производството трябва да предоставя възможност за проследяване на пълната история на партидата;

– при дистрибуцията трябва да се сведат до минимум рисковете за качеството на лекарствените продукти. Дистрибуторът трябва да съхранява информация за всички продадени количества, партиди и клиенти;

– да има система за изтегляне на лекарствени партиди от пазара, които са показали несъответствие с изискванията за качество;

– всички постъпили оплаквания да бъдат изследвани.

Качественият контрол (КК) е тази част от ДПП, която се отнася до вземането на проби, спецификациите и изпитванията на изходните, междинните и готовите лекарствени продукти. Освен това качественият контрол има пряко отношение към организацията, документацията и процедурите по освобождаването на партидите от лекарствените продукти. Основните изисквания към КК са следните:

– наличие на подходящи условия, обучен персонал и утвърдени процедури за вземане на проби, контрол и изпитвания по утвърдени спецификации на изходните суровини и материали, междинните и крайните лекарствени продукти;

– методиките, по които се провеждат изпитванията, трябва да са валидирани;

– всички изпитвания трябва да бъдат документирани с протоколи;

– КК трябва да доказва, че готовото лекарство съдържа активните съставки и помощните вещества в определените пропорции, които отговарят точно на качествения и количествен състав, който е регистриран;

– освобождаването на партидата от лекарствения продукт за продажба става само ако квалифицираното лице удостовери, че тя съответства на изискванията за качество;



– съхраняване на достатъчно количество музейни проби и мостри за сравнение и допълнителни изследвания, ако се наложат такива.

## **Персонал**

Създаването и поддръжката на достатъчно добра система за осигуряване на качеството и правилното производство на лекарствени продукти зависят от целия персонал. Личните отговорности трябва точно да бъдат определени в писмена форма и да бъдат ясно разбрани от всеки изпълнител. Ръководният персонал включва пет основни длъжности:

- ръководител производство;
- ръководител качествен контрол;
- ръководител осигуряване на качеството;
- ръководител пласмент;
- квалифицирано лице за освобождаване на партидите.

Всяка ръководна длъжност има нормативно определени задължения в стандартите за ДПП. Производителят трябва да осигури обучението на целия персонал, който е ангажиран в производствените зони и контролните лаборатории. Новопостъпващият персонал задължително трябва да получи начално обучение по теория и практика за ДПП. Освен това, относно персонала, трябва да се създадат подробни хигиенни програми, адаптирани към конкретните нужди на производителя. Процедурите в хигиенните програми трябва да бъдат добре разяснени и следвани строго от всеки член на персонала и подкрепяни от ръководството.

## **Помещения и оборудване**

Помещенията и оборудването трябва да бъдат разположени, проектирани, конструирани, приспособени и поддържани така, че да бъдат подходящи за операциите, за които са предназначени. Тяхното разположение и подреждане трябва да свежда до минимум риска от грешки и да позволява ефективно почистване и поддръ-

жане. С тези мерки трябва да се избегне кръстосаното замърсяване на продуктите. Помещенията и оборудването трябва да създават условия за пълно и ефикасно почистване както на остатъци от производството, така и от евентуални замърсители от околната среда, като същевременно бъдат предотвратени всички отрицателни ефекти върху качеството на лекарствата, които могат да се получат вследствие използване на неподходящи за целта помещения и оборудване. Всички изисквания към помещенията и оборудването са подробно описани в Наредба за правилата и изискванията за ДПП.

### **Документация**

Добрата документация представлява неотменна част от системата за осигуряване на качеството. Недвусмислено и разбираемо написаната документация предотвратява допускането на грешки, които могат да възникват при устното предаване на информация. Точната и прецизна документация дава възможност да бъде проследена историята на всяка партида от готовия лекарствен продукт и същевременно очертава отговорностите на всички длъжностни лица – от ръководителите производство и качествен контрол до изпълнителския персонал. Спецификациите, производствените регламенти, инструкциите за работа, утвърдените процедури, партидната документация и протоколите не трябва да съдържат грешки. Те трябва да бъдат съставени по начин, който да позволява тяхното ясно и правилно разбиране от страна на прекия изпълнител. Четливостта на документите е от първостепенна важност. Всеки документ следва да бъде утвърждаван от съответния ръководител. Той трябва задължително да носи датата на утвърждаване и датата, до която е валиден, както и подписите на отговорните лица.

### **Производство**

Всички производствени операции трябва да бъдат точно дефинирани и да се провеждат в съответствие с определени и ясни процедури. Те трябва да съответстват на принципите на ДПП. Всички дейности, свързани с производството на лекарствени про-



дукти, трябва да бъдат проведени по начин, който да води до получаването на лекарства с качество, отговарящо на утвърденото в разрешенията за производство и употреба.

### **Качествен контрол**

Качественият контрол се занимава с вземането на проби, спецификациите и изпитванията, както и с организацията, документацията и процедурите за освобождаване на продуктите. Качественият контрол трябва да осигури извършването на съответните необходими изпитвания и освобождаването на материалите за употреба и на продуктите за продажба и доставка само след като бъде преценено, че отговарят на изискванията за качество. Качественият контрол не се ограничава само с лабораторни изследвания. Специалистите трябва да се включат при вземането на всички решения, свързани с качеството на продукта. Независимостта на отдел качествен контрол от производството е необходимо условие за неговата обективност и правилно функциониране.

### **Възлагателно производство и анализ**

Възлагането на дейности по производство и анализ на лекарствени продукти от една фирма на друга може да се осъществява само ако те разполагат с разрешителни за съответните дейности. Всяка дейност по възлагателно производство и анализ трябва да бъде точно определена чрез договор, одобрена и контролирана и от двете страни, за да се избегне погрешното разбиране и изпълнение на задълженията, което може да доведе до незадоволително качество на продукта. Договорът трябва недвусмислено да определя начина, по който квалифицираното лице, което освобождава всяка партида, ще изпълнява в пълна степен своите задължения.

### **Оплаквания и изтегляне на продукти от пазара**

Всички оплаквания и друга информация, отнасяща се до предполагаемо несъответствие с изискванията за качество на партидите лекарствени продукти, трябва да бъдат преценени внимателно



в съответствие с действащата нормативна уредба и с утвърдените писмени процедури. Производителят трябва да разполага с изградена система за бързо и ефикасно връщане от пазара на партиди лекарствени продукти, за които се предполага или е установено несъответствие с изискванията за качество.

### **Самоинспекции**

Фирмата производител трябва периодично да провежда самоинспектиране и контрол за прилагането и съответствието с изискванията за Добра производствена практика и предлагане на необходимите коригиращи мерки.

## **8.4. Търговия на едро с лекарствени продукти. Изисквания за Добра дистрибуторска практика**

Търговия на едро с лекарствени продукти могат да извършват физически или юридически лица, които имат складови помещения на територията на България и притежават разрешение от директора на ИАЛ. Производителите на лекарства могат да извършват търговия на едро само с лекарствени продукти, които произвеждат. Търговците на едро на лекарствени продукти трябва да разполагат със:

- подходящи помещения, оборудване и съоръжения;
- транспортни средства, осигуряващи правилно съхранение при транспортирането;
- квалифициран персонал и отговорен магистър-фармацевт с най-малко двегодишен трудов стаж по специалността.

След подаване на заявлението за регистрация ИАЛ в рамките на 90 дни е длъжна да оцени документацията и да извърши проверка на място на обектите, посочени в заявлението, като след този срок издава разрешение за търговия на едро с лекарствени продукти или прави мотивиран отказ. Разрешението за търговия на едро е безсрочно. При прекратяване на дейността фирмата е длъжна в 7-дневен срок да уведоми ИАЛ за променените обстоятелства.



Притежателят на разрешение за търговия на едро, който извършва дейността си на територията на България, трябва да изпълнява следните изисквания:

– да продава само разрешени за употреба лекарствени продукти;

– да осигурява достъп по всяко време на контролните органи;

– да продава само лекарствени продукти, чиито опаковки и листовки са в съответствие с издаденото разрешение за употреба;

– да се снабдява само от производители, вносителите или търговци на едро, които са получили разрешение за извършване на тази дейност;

– да снабдява с лекарствени продукти други търговци на едро, аптеки и дрогерии само ако същите имат надлежни разрешения за извършване на съответната дейност;

– да снабдява лекари с лекарствени продукти само когато в населеното място няма аптека;

– да поддържа софтуерна система, която да отразява движението на получените и експедираните лекарства със следните основни параметри – дата на получаване и продаване, наименование на лекарствения продукт, партиден номер и сертификат за освобождаване на партидата, получено и продадено количество, име и адрес на доставчика и съответно купувача;

– да съхранява документацията за всички доставки и продажби на лекарствените продукти минимум 5 години;

– да спазва изискванията на добрата дистрибуторска практика.

За търговията на едро с лекарствени продукти, съдържащи наркотични вещества, кръвни продукти, имунологични продукти и продукти, излъчващи йонизиращи лъчения, се прилагат и изискванията на специализирани нормативни актове. Търговците на едро трябва да притежават и система за блокиране и изтегляне на лекарствените продукти, показали несъответствие с изискванията за качество, безопасност и ефективност.

След приемането ни в Европейския съюз съществено значение в търговията на едро с лекарствени продукти има паралелният

внос. Лекарствен продукт, разрешен за употреба в друга държава членка, може да се внася паралелно, (т.е. по канал, различен от установените договори между дистрибутори и производители) на територията на България, когато е еднакъв или подобен на лекарствен продукт, разрешен за употреба вече в България. Паралелният внос икономически се основава на ценови разлики за еднакви продукти в страните от Европейския съюз и тогава лекарствените продукти се внасят от по-ниски към по-високи ценовите пазари. Еднакъв лекарствен продукт означава с еднакъв качествен и количествен състав, една и съща лекарствена форма, една и съща първична опаковка и едно и също наименование. Ако е необходимо паралелно внесеният продукт да се преопакова, вносителят трябва да притежава разрешение за производство. Паралелно внесеният продукт се използва при условията на издаденото разрешение за употреба на лекарствения продукт на територията на България. Разрешението за извършване на паралелен внос се издава в срок от 45 дни от датата на подаване на документацията в ИАЛ. Разрешението е със срок 5 години. Разрешението за извършване на паралелен внос се прекратява автоматично, когато притежателят на разрешението за употреба на лекарствения продукт, пуснат на пазара в България, го оттегли по причини, които не са свързани с опасност за здравето на населението.

Принципите и изискванията за Добрата дистрибуторска практика са нормативно уредени чрез Наредба № 39/13.09.2007 г. на Министъра на здравеопазването. Добрата дистрибуторска практика се осъществява при спазване на принципите за споделяне на отговорността за качество и безопасност на лекарствените продукти. Основните изисквания към дистрибуторите (търговците на едро с лекарствени продукти), съгласно този стандарт, могат да се разделят на две големи групи:

а) изисквания към организацията на работа и сроковете на доставка. Това включва:

– осигуряване на помещения и обзавеждане, които да отговарят на изискванията за устройство на складовете;



– осигуряване на изискуемите условия за съхранение на лекарствените продукти, включително тези със специален режим – термолабилни продукти, лекарства с наркотично действие, леснозапалими и т.н.;

– осигуряване на отделни помещения за съхранение на лекарства, показали несъответствие в качеството – блокирани партиди, лекарства с изтекъл срок на годност, с повредени опаковки или с неуточнен произход;

– квалифициран персонал;

– всеки дистрибутор трябва да изисква от клиентите си, други търговци на едро и дребно, разрешението им за извършване на съответната дейност;

– да регистрира задължително движенията на всяка лекарствена опаковка и партида;

– да доставя лекарствата до аптеките максимум до 24 часа от момента на постъпване на заявката;

– да извършва преопаковане или преетикетиране само след получаване на разрешение за производство на лекарствени продукти;

– да осигурява необходимите условия за транспорт на лекарствени продукти, изискващи специални условия на съхранение (температура, влажност, светлина и други);

– да създаде система за непрекъснато мониториране на специалните условия за съхранение;

– да повишава квалификацията на персонала си чрез непрекъснато обучение;

– да осигурява и поддържа информация относно качеството на лекарствените продукти, които съхранява;

– да предоставя всяка година в ИАЛ информация за всички продажби на лекарствени продукти и клиенти в определен формат;

– да осигурява безпрепятствен достъп на контролните органи;

– да разполага с утвърдени стандартни оперативни процедури за дейностите, които се извършват в склада – приемане, разпределение, подреждане, съхранение и експедиране;

– да поставя отличителна маркировка на лекарствените продукти в случаите, когато има договор с НЗОК.

б) изисквания към складовите помещения. Те трябва да разполагат с обособени помещения за:

- приемане на лекарствени продукти;
- експедиция;
- съхранение на документацията;
- съхранение на лекарствените продукти;
- съхранение на санитарно-хигиенни средства и превързочни материали;
- съхранение на дезинфекционни, дезинсекционни и дератизационни средства;
- съхранение на опасни и леснозапалими лекарствени продукти;
- съхранение на лекарствени продукти с изтекъл срок на годност, повредени опаковки и други;
- съхранение на лекарствени продукти, съдържащи наркотични вещества;
- съхранение на растителни лекарствени продукти;
- съхранение на термолабилни лекарства.

Дистрибуторите осигуряват необходимите условия и оборудват помещенията, поддържат ги в добро хигиенно състояние, разработват програма за борба с насекоми и гризачи и осигуряват уреди за измерване на параметрите на средата – температура, влажност и т.н. Следователно Добрата дистрибуторска практика е тази част от системата по качество, която осигурява адекватен контрол на всички етапи от процеса на търговия на едро с лекарствени продукти.

## **8.5. Нормативна регулация на търговията на дребно с лекарствени продукти**

Търговията на дребно с лекарствени продукти се извършва само в аптеки и дрогерии, по ред, установен от ЗЛПХМ.

Аптеката е здравно заведение, в което се извършват следните дейности: съхраняване, приготвяне, опаковане, контролиране, кон-



султиране, отпускане по лекарско и без лекарско предписание на разрешени за употреба в България лекарствени продукти, медицински изделия, хранителни добавки и санитарно-хигиенни средства. Дейностите, които са определени да се извършват в аптеките, се изпълняват от магистър-фармацевт. Помощник-фармацевтите могат да извършват всички описани дейности с изключение на отпускане по лекарско предписание, контрол и даване на консултация, само и единствено в присъствието и под контрола на магистър-фармацевт. Тази норма е изключително остаряла, тъй като съвременното образование на помощник-фармацевтите, които имат бакалавърска степен на висше образование, им дава всички необходими познания и възможности да изпълняват всички дейности, вменени на магистър-фармацевтите. Широката практика в българските аптеки също дава основание за този извод. Право да извършва търговия на дребно с лекарствени продукти, като открие аптека, има само магистър-фармацевт, регистриран по смисъла на Търговския закон като едноличен търговец или еднолично дружество с ограничена отговорност. Това изискване на ЗЛПХМ изключително често е предизвиквало парламентарни дебати и промени, които са продиктувани единствено от корпоративните интереси на две основни бизнес групи – от една страна, самостоятелните магистър-фармацевти, и от друга страна, големия фармацевтичен бизнес, който управлява и притежава пряко или косвено големите аптечни вериги. В тази част нормативната уредба е претърпявала диаметрално противоположни промени – от разрешението всяко дружество, регистрирано по Търговския закон, да може да регистрира аптека, стига в нея да работи магистър-фармацевт, през промените само еднолични дружества, собственост на магистър-фармацевт, да могат да разкриват само една аптека, до последните промени през 2008 г. – еднолично дружество, собственост на магистър-фармацевт, да може да разкрива до четири аптеки. Разбира се, нормативните промени не са свързани с директни пазарни промени и практически всички големи вериги аптеки продължават да съществуват, въпреки че формално това не е така. В крайна сметка конкурентността на аптечния

пазар успява да се запази на достатъчно високо ниво, въпреки всички усилия на нормотворците, което е от изключителна финансова изгода за пациентите.

Всеки магистър-фармацевт, който е получил разрешение за търговия на дребно с лекарствени продукти, е ръководител на аптеката и задължително работи в нея.

Право да откриват аптеки за собствени нужди имат още лечебните заведения за болнична помощ, диспансерите, хосписите със стационар и общинските аптечни дружества. Магистърфармацевтът, който е ръководител на аптека, не може да работи или участва в дружества, които извършват производство, внос или търговия на едро с лекарствени продукти. Аптеки за продажба на лекарствени продукти на граждани могат да бъдат откривани в лечебните заведения за доболнична помощ, но не и в болничните заведения. Разрешението за търговия на дребно с лекарствени продукти в аптека се издава от Министъра на здравеопазването. Предложение до Министъра на здравеопазването за издаване на лиценз или отказ на такъв прави Висшият съвет по фармация, който разглежда заявленията и съпътстващата документация.

Забранена е продажбата на лекарствени продукти чрез автомати, по интернет или върнати неупотребявани опаковки от пациенти.

Лекарствени продукти без лекарско предписание могат да се продават и в дрогерии. Дрогерия се открива след регистрация в ИАЛ. Ръководителят ѝ трябва да е медицински специалист. Очакваното развитие на силни вериги от дрогерийни магазини в България не се състоя, основно поради силната конкуренция от над 4000 аптеки.

Устройството и организацията на работа в аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти са уредени в Наредба № 8 от 23.06.2000 г. на Министерство на здравеопазването. Различните разновидности в устройството на аптеката се определят от помещенията, необходими за желаната функционалност. Различните функционалности са следните:

– аптека за лекарствени продукти, с изключение на екстемпорални лекарствени форми;



– аптека за лекарствени продукти, включително с екстемпорални лекарствени форми, с изключение на разтвори за очи и за парентерално приложение;

– аптека за лекарствени продукти с всички видове екстемпорални лекарствени форми, включително офталмологични и парентерални;

– аптека за билки и билкови смеси, включително екстемпорални лекарствени продукти (билкова аптека).

В зависимост от гореописаните дейности аптеките трябва да разполагат със специфични помещения.

Основните трудови отговорности, които има всеки магистър-фармацевт, ръководител на аптека, са следните:

– организация и контрол на работата в аптеката;

– закупуване и приготвяне на качествени и безопасни лекарствени продукти;

– съхранение на лекарствени продукти, съдържащи наркотични, отровни и силнодействащи вещества в заключени шкафове;

– осигуряване на хигиена и работно облекло на персонала;

– повишаване на професионалната квалификация на работещите в аптеката;

– осигуряване на професионална информация и справочна литература.

Важно е да се отбележи, че всеки магистър-фармацевт, независимо дали е ръководител на аптека, или не, е независим при вземане на решение, за което носи съответната професионална, дисциплинарна, административна, наказателна и гражданска отговорност.

Подреждането на лекарствените продукти в аптеката става по фармакологични групи. Всички фармацевти са длъжни да повишават професионалната си квалификация поне веднъж годишно, като информацията за проведените курсове се предоставя на регионалното ръководство на съсловната организация на фармацевтите.

Очевидно е, че нормативната уредба за изискванията относно лицензиране, организация, професионална квалификация и други



за търговията на дребно е изключително тежка и несъразмерно високателна за съвременните аптеки, които практически продават само готови лекарствени форми. Важно е да се отбележи и пълната липса на нормативна база, професионални препоръки и обучение относно най-важната част от работата на всеки фармацевт – професионалната консултация относно приема на лекарствените продукти, дозировката, евентуалните вредни лекарствени взаимодействия или синергични терапевтични ефекти и други. Следователно при отпускането на лекарствени продукти отново липсва изградена система, която да контролира и осигурява качеството на фармацевтичната дейност.

## 8.6. Реклама на лекарствени продукти

Реклама на лекарствени продукти е всяка форма на информация, представяне, промоция или предложения, които имат за цел да стимулират предписването, продажбата или употребата на лекарствени продукти. Рекламата може да бъде разделена на няколко вида:

- реклама, предназначена за потребителите. Този вид директна реклама е разрешена само за лекарствени продукти без лекарско предписание. Единствено изключение се допуска при рекламни кампании на ваксини;

- реклама, предназначена за медицински специалисти. Този вид реклама е разрешена за всички видове лекарствени продукти. Съдържанието на рекламата трябва да съответства на данните от одобрената кратка характеристика на лекарствения продукт и да представя само регистрираните показания. Рекламата трябва да насочва само към правилна употреба на лекарствения продукт, да представя обективно терапевтичните му показания, да не преувеличава възможностите за лечение, профилактика и диагностика. Следователно рекламата не трябва да съдържа никаква подвеждаща информация.



И двата вида реклама – за потребителите и за медицинските специалисти, има разрешителен режим от ИАЛ, чрез нормативно установен Експертен съвет по рекламата.

Всеки производител, който е притежател на разрешение за употреба на лекарствени продукти, е длъжен да създаде научно звено за разпространение на информация за лекарствените продукти, което трябва да извършва следните дейности:

а) да гарантира, че рекламата на лекарствения продукт е представена на населението или медицинските специалисти във вид, съответстващ на издаденото разрешение за реклама;

б) да съхранява данни и рекламни материали от всички провеждани кампании, включително информация за осъществяването на рекламата, датата на стартиране на рекламата, таргетните групи, към които е насочена, и т.н.;

в) да гарантира обучението на медицинските търговски представители;

г) да изпълнява точно и в определен срок всички указания на длъжностните лица по контрола на рекламата.

– промоция на лекарствени продукти чрез посещение на медицински търговски представители при медицински специалисти. Това е най-предпочитаният начин за промоция, реклама и маркетинг на лекарства от фармацевтичните производители. Той се основава на личното въздействие на медицинския представител, който използва редица възможности за повлияване на прескрипциите на лекаря, които най-често са свързани с някакъв вид бонусни схеми. Най-често използваните са предоставяне на мостри на лекарствени продукти или спонсорство на промоционални срещи и научни конгреси, посещавани от медицинските специалисти, включително и поемането на техните разноски по пътуването и престоя в съответната държава, в която се провежда меропрятието.

В *табл. 11* са представени най-често използваните методи от фармацевтичните производители за насърчаване на прескрипциите на произвежданите от тях лекарствени продукти.

**Табл. 11. Форми на стимулиране на лекарите от фармацевтичните компании**

Форма на стимулиране	% от лекарите, които са се възползвали
Мостри на лекарства	78%
Подаръци	83%
Покриване на разходи за симпозиуми, конгреси, пътувания и други	51%
Плащания за консултантски дейности	18%
Плащания за лекторски часове	16%
Плащания за консултативни съвети	9%
Плащания за включване на пациенти в клинични проучвания	3%
Някое от горепосочените взаимоотношения	94%

Освен промоцията и маркетинга на лекарствени продукти медицинските представители имат и отговорността да докладват на научното звено на съответния производител всяка информация за нежелани лекарствени реакции и взаимодействия, съобщени им от медицинските специалисти. Мострите на лекарствените продукти се предоставят на медицинските специалисти при условията и реда, определени в изрична наредба. Забранено е разпространението на мостри на лекарствени продукти, съдържащи наркотични вещества, както и предоставянето на мостри директно от медицинските търговски представители на населението.

Медицинските търговски представители трябва да са преминали обучения, организирани от производителя, за да притежават научни познания и да могат да предоставят точна и възможно най-пълна информация за лекарствения продукт, който представят. По време на всяко посещение медицинските търговски представители трябва да разполагат с кратка характеристика на продукта и с данни за цените на лекарствения продукт, нивото на реимбурсация, условията за предписването и заплащането му и други.



Рекламата на лекарствените продукти се подчинява на редица нормативни изисквания.

**Реклама на лекарствени продукти, предназначена за населението, включително в помещенията на аптеките и дрогерии-те.** Тя трябва да съдържа:

- а) търговско име на лекарствения продукт;
- б) международно непатентно наименование;
- в) информация, необходима за правилната употреба;
- г) възраст, при която се допуска употребата на продукта;
- д) изрично упоменаване, когато се касае за лекарствен продукт, хомеопатичен продукт или ваксина;
- е) номер и дата на одобряването на рекламата от ИАЛ.

Не се допуска използването на реклама, в която:

– се създава убеждение, че използването на лекарствения продукт изключва необходимостта от медицинска консултация за поставяне на диагноза;

– се внушава, че ефектът от лечението е гарантиран и не се съпровожда от нежелани лекарствени реакции;

– се прави сравнителен анализ с терапевтичните ефекти на подобни лекарствени продукти;

– информацията е насочена изключително и главно към деца;

– информацията се позовава на препоръки на известни медицински специалисти, които поощряват употребата на лекарствения продукт;

– се внушава, че лекарственият продукт е храна или друга потребителска стока;

– се споменава цената на лекарствения продукт и други.

Забранена е и рекламата на лекарствени продукти, съдържащи наркотични вещества.

**Реклама на лекарствени продукти, предназначени за медицински специалисти.** Тази реклама може да бъде публикувана само в информационни издания, предназначени за медицински професионалисти. Тя трябва да съдържа следната информация:

- а) информация, съответстваща на данните от кратката характеристика на лекарствения продукт;
- б) начина на отпускане на лекарствения продукт;
- в) качествен и количествен състав;
- г) международните непатентни наименования на активните и помощните вещества;
- д) адрес на производителя и неговия представител в съответната страна.

Рекламата за медицински професионалисти може да включва и цената на лекарствения продукт и нивата на неговата реимбурсация.

За одобряване на всяка реклама в ИАЛ е необходимо да се подадат следните документи:

- заявление;
- проект на рекламата;
- копие от разрешената кратка характеристика;
- копие от разрешението за употреба;
- литературни източници на използваните цитати, таблици и други данни;
- документ за платена такса.

В срок от 2 месеца Изпълнителният директор на ИАЛ одобрява рекламата или прави мотивиран отказ. Важно е да се отбележи, че нормативно е определено чрез какви материални стимули медицинските търговски представители могат да промоцират и рекламират лекарствените си продукти:

- научни конгреси и мероприятия, в които участват медицински специалисти, на които могат да се заплащат такса правоучастие, пътни и дневни разноски, които са определени с нормативна уредба;
- мостри – до два броя годишно от лекарствен продукт, и то в най-малката съществуваща окончателна опаковка.

Очевидно е, че маркетинговата практика (виж таблица 11) се различава категорично от нормативно определените възможности,



като повечето производители прибягват до откровени подкупи с цел увеличаване на продажбите си. На практика обаче това не води до очакваните ефекти на увеличаване на продажбите и печалбата, а единствено до влошаване на терапиите на пациентите, оттам до влошаване на качеството на медицинските услуги и не на последно място, спиране на професионалното и етично развитие на медицинския специалист. Освен това в много от случаите лекарствените продукти се компрометират чрез терапевтично неподходящи прескрипции, от което страдат имиджът и продажбите на производителя.

## **8.7. Клинични изпитвания на лекарствени продукти. Правила за добра клинична практика**

Целите на провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти върху хора са следните:

- да се открият или потвърдят клиничните, фармакологичните или фармакодинамичните ефекти на изпитвания лекарствен продукт върху човешкия организъм;
- да се определят нежеланите лекарствени реакции;
- да се изследват абсорбцията, метаболизмът и екскрецията на изпитвания продукт, като се установят неговата безопасност и ефикасност.

Клиничните изпитвания върху хора се провеждат при спазване на основни принципи за защита правата на човека, формулирани в Декларацията от Хелзинки. Всички клинични проучвания в България се провеждат съгласно изискванията на ЗЛПХМ и правилата за добра клинична практика. Важно е да се отбележи, че правата, безопасността и здравето на участниците в проучването се поставят над интересите на науката и обществото – това е основен принцип. Клиничното изпитване трябва да бъде научно обосновано и ясно описано в протокола на изпитването. При разработване на документацията, възложителят и изследователят вземат предвид всички ръководства, публикувани от Европейската комисия,

Европейската агенция по лекарствата и научните комитети към нея. Клиничното изпитване на лекарствени продукти върху хора се провежда при спазване на необходимите процедури за осигуряване на качеството на всеки аспект от клиничното изпитване. Цялата информация от изпитването се записва, обработва и съхранява по начин, който осигурява точното докладване, интерпретиране и потвърждаване при защита на личните данни на участниците. Клиничното изпитване на лекарствен продукт се извършва под ръководството на лекар с призната медицинска специалност в съответната област, който е подробно запознат с предклиничните и клиничните данни за лекарствения продукт и свързаните с приемането му рискове за здравето. Клиничното изпитване може да се провежда в лечебни заведения, които са получили положителна акредитационна оценка за цялостната дейност и за дейностите, които са функционално обособени и са свързани с конкретното клинично проучване. Например една болница, за да участва в клиничното проучване PLATO, спонсорирано от AstraZeneca, където се изпитва антиагрегант при пациенти с NSTEMI, трябва да има акредитирано кардиологично отделение със сектор за интензивни и реанимационни грижи. Съгласно акредитационните стандарти такова отделение е задължително за лечебните заведения, които приемат пациенти с ОМИ със и без ST-елевация, НАП и т.н. Освен това изискване за акредитация, клинично изпитване може да се провежда само в лечебните заведения, в които има създадена и вписана в регистъра на ИАЛ комисия по етика. Ръководителят на лечебното заведение, в което ще се провежда клиничното изпитване, трябва да даде изрично съгласие за участието на посочения главен изследовател и за провеждането на клиничното изпитване.

Клинично изпитване на лекарствени продукти върху хора може да се провежда в два основни случая:

– когато се изпитват неразрешени за употреба в България лекарствени продукти;

– когато се изпитват разрешени за употреба в България лекарствени продукти, но изпитването е по повод нова неразрешена индикация или лекарствена форма.



За клинично изпитване могат да се предлагат само лекарствени продукти, за които са проведени фармакологично-токсикологични проучвания в съответствие с изискванията за Добрата лабораторна практика. Възложителят и главният изследовател сключват застраховка, покриваща отговорността им за причинените във връзка с провежданото клинично изпитване неимуществени и имуществени вреди на участниците. Възложителят носи отговорност в случай на увреждане на здравето или смърт, причинени при клиничното изпитване, когато са спазени изискванията и процедурите на одобрения от Комисията по етика протокол, докато главният изследовател носи тази отговорност, когато тези процедури и изисквания не са спазени. Възложителят е длъжен да осигури безплатно лекарствения продукт и всички допълнителни изделия, свързани с прилагането му в рамките на клиничното изпитване.

За да бъдат включени в съответното клинично проучване, пациентите трябва да отговарят на следните изисквания:

- да са предварително информирани за целите, рисковете и неудобствата от изпитването;
- да са информирани за правото си да се откажат по всяко време без негативни последствия;
- да са дали лично информирано писмено съгласие за участие в клиничното изпитване.

Информирано съгласие за клинично изпитване не се изисква, ако се налага незабавно животоспасяващо решение и пациентът в този момент не е в състояние да даде съгласие. В тези случаи решението се взема най-малко от двама лекари, които не са членове на изследователския екип от клиничното проучване.

#### – Комисия по етика

Към Министъра на здравеопазването е създадена комисия по етика за многоцентровите изпитвания, която разглежда и оценява научните, медицинските и етичните аспекти на предложените клинични изпитвания. Освен това във всяко лечебно заведение, в което се извършват клинични изпитвания, се създава комисия по



етика, която се определя от ръководителя на лечебното заведение и се регистрира в ИАЛ. За специфичните нужди на дейността си, комисиите по етика могат да привличат и външни специалисти. Комисиите по етика създават писмени стандартни оперативни процедури в съответствие с правилата за добра клинична практика, с които се установяват правилата и условията за работа. Стандартните оперативни процедури се утвърждават от изпълнителния директор на ИАЛ. Членовете на комисиите по етика, които не участват в конкретно клинично проучване и са административно и финансово независими от възложителя и главния изследовател, могат да гласуват и участват в обсъждането на конкретното клинично проучване. За удостоверяване на независимостта си членовете на комисията по етика подписват декларации за липса на конфликт на интереси.

Освен комисиите по етика в лечебните заведения и Министерство на здравеопазването, към Министерски съвет е създадена Централна комисия по етика, чийто състав е с мандат от 4 години и която дава становища относно юридически и морални права на пациентите и етичните норми. Централната комисия по етика може да бъде сезирана от комисиите по етика в лечебните заведения, ИАЛ или възложителя на съответното клинично проучване.

– **Процедура по получаване на разрешение за клинични изпитвания**

Всяко клинично проучване може да стартира, ако са изпълнени следните условия:

- съответната комисия по етика е дала положително становище;
- изпълнителният директор на ИАЛ е издал писмено разрешение за провеждането, само в случаите, когато се отнася за лекарствени продукти за генна и клетъчна терапия или такива, които съдържат биологични компоненти от животински или човешки произход;
- в определен от закона срок възложителят не е уведомен от ИАЛ, че изпитването не може да бъде проведено.



За получаване на становище от съответната комисия по етика главният изследовател трябва да представи:

- административна документация;
- съдържанието на информацията, която ще се представи на всеки включен пациент;
- документация за протокола на изпитването;
- документация за изпитвания лекарствен продукт;
- технически и професионални изисквания за персонала, който ще участва в проучването;
- начини на финансиране и организация на оперативните дейности, свързани с изпитването.

Комисията по етика взема решение в двумесечен срок, като формира становището си, оценявайки следните основни показатели:

- значение на клиничното изпитване;
- оценка на съотношението риск/полза;
- протокола на проучването;
- оценка на професионалната пригодност на главния изследовател и екипа;
- оценка на качеството и количеството на необходимото техническо оборудване за провеждане на клиничното изпитване;
- съответствие и пълнота на информацията, която ще се предоставя по повод получаване на информирано съгласие от пациента;
- обезщетения по повод на вреди или смърт, които са резултат от клиничното проучване;
- застраховка, покриваща отговорността на главния изследовател и възложителя;
- условия и процедура за включване на пациенти.

След вземане на мотивирано становище комисията по етика го изпраща до заявителя и до ИАЛ. Когато изпитването ще се провежда в повече от един клиничен център, тогава главният изследовател внася заявлението в комисията по етика за многоцентрови проучвания в Министерство на здравеопазването. Всяко становище на комисията по етика може да се обжалва от възложителя в Централната комисия по етика към Министерски съвет.

Становището на Централната комисия е окончателно. Всеки възложител може да прави промени в протокола и хода на клиничното проучване. Съществена промяна в проучването е тази, която повлиява на:

- безопасността на участниците;
- научната стойност на проучването;
- организацията на проучването;
- качеството, безопасността или ефективността на изпитвания лекарствен продукт.

За реализиране на съществена промяна възложителят е необходимо да получи положително становище от съответната комисия по етика и писмено разрешение от директора на ИАЛ. Възможно е в хода на клиничното проучване да възникнат непредвидени рискове относно здравето и безопасността на участниците. Тогава възложителят уведомява незабавно ИАЛ, който спира временно клиничното изпитване. В този случай ИАЛ е задължена незабавно да уведоми съответната комисия по етика, регулаторните органи на всички държави членки на Европейския съюз, Европейската агенция и Европейската комисия за причините и всички предприети спешни мерки.

#### – Правила за Добра клинична практика

С наредба № 31/12.08.2007 г. се определят правилата за Добра клинична практика (ДКП), контрола по изпълнението им и съдържанието и формата на документацията, която се представя за разрешаване на клинично изпитване на лекарствени продукти. Добрата клинична практика е съвкупност от международно признати етични и научни изисквания за качество, които се спазват при планирането, провеждането, отчитането и докладването на клиничните изпитвания. Целта на правилата за ДКП е да се осигури единен стандарт за Европейския съюз, Япония и САЩ с цел облекчаване на взаимното признаване на данни от клинични изпитвания. Спазването на правилата за ДКП осигурява публично обезпечаване и защита на правата, безопасността и здравето на участниците в из-



питването в съответствие с принципите, залегнали в Декларацията от Хелзинки, както и научната стойност и възпроизводимост на данните от клиничното изпитване.

Принципи на ДКП. Основните принципи, които са залегнали в изграждането на ДКП, са следните:

а) клиничните изпитвания се провеждат в съответствие с етичните норми от Декларацията в Хелзинки и приложените нормативни изисквания;

б) преди да е стартирано едно изпитване, се сравняват всички предвидими рискове с очакваните ползи, както индивидуално за всеки участник, така и за обществото;

в) правата, безопасността и благополучието на участниците в изпитването са от първостепенно значение и стоят над интересите на науката и обществото;

г) наличната фармакологична и клинична информация за изпитвания лекарствен продукт трябва да е достатъчна и в подкрепа на предложеното клинично изпитване;

д) клиничните изпитвания трябва да са научно значими и описани в детайлизиран и ясен протокол;

е) всяко изпитване се провежда в съответствие с протокол, който е предварително одобрен от комисия по етика;

ж) медицинските наблюдения и решения по отношение на участниците задължително се вземат от лекар със съответната специалност;

з) всяко лице, което участва в клинично изпитване, трябва да притежава необходимото образование, квалификация и опит;

и) преди включване в изпитването всеки пациент дава писмено своето информирано съгласие;

к) цялата информация за клиничното проучване трябва да е записана, поддържана и съхранявана по начин, който позволява точно докладване, интерпретация и проверка;

л) информацията за личните данни на пациентите е поверителна, като се спазват и съответните приложими нормативни изисквания;

м) за всеки етап от клиничното проучване се въвеждат процедури, осигуряващи качеството.

Комисия по етика. Основните функции на комисиите по етика са следните:

а) защитава правата, безопасността и благополучието на всички участници в клиничното изпитване;

б) издава становище за съответното клинично изпитване или променя вече издадено такова;

в) провежда текущ надзор над всяко провеждащо се клинично проучване на определени интервали, но не по-дълги от 1 година;

г) преценява квалификацията на изследователя на предложението клинично проучване и на екипа му;

д) преценява размера и методите за заплащане на здравите доброволци и доколко това влияе на свободно взетото им решение за включване;

е) разработва и писмено документира процедурите, по които ще взема решения, ще контролира хода и резултатите от клиничните проучвания и т.н.

Изследовател. Основните изисквания и функции за един изследовател в клинично проучване са следните:

а) да притежава съответното образование, квалификация и опит;

б) да познава и спазва изискванията на ДКП;

в) да докаже възможностите си за изпълнение на изпитването – относно квалифициран персонал, набиране на участници и т.н;

г) да гарантира медицинските грижи за участниците в проучването;

д) да поддържа изискуемата комуникация и кореспонденция с комисията по етика;

е) да провежда клиничното проучване в съответствие с предварително одобрения протокол от възложителя, регулаторния орган и етичната комисия;

ж) отговаря за отчетността и съхранението на изпитвания лекарствен продукт;



- з) отговаря за процедурите за рандомизиране и разкриване;
- и) спазва принципите на ДКП и етиката по отношение на получаването и документирането на информираното съгласие;
- к) информира всички участници и персонала на клиничното проучване, когато има актуализирана информация;
- л) осигурява точността, пълнотата, четливостта и навременното докладване на данните на възложителя в клиничните карти на пациентите, както и във всички изисквани доклади от етична комисия или регулаторни органи;
- м) отговаря и документира финансовите въпроси с възложителя;
- н) изготвя доклади за прогреса на клиничното изпитване пред комисията по етика, възложителя и регулаторните органи;
- о) изготвя доклади за безопасност относно всички сериозни нежелани събития съгласно протокола на изследването;
- п) преждевременно завършва или прекратява изпитването, когато това се наложи по установения ред;
- р) изготвя окончателните доклади до лечебното заведение, комисията по етика, възложителя и регулаторните органи.

Възложител. Възложителят обикновено е производителът на предложението за изпитване лекарствен продукт или негов представител. Неговите основни отговорности са следните:

- а) осигурява качеството и контрола;
- б) осигурява квалифицирана медицинска експертиза;
- в) изработва и предлага дизайн на клиничното изпитване;
- г) осъществява надзор върху хода на клиничното проучване, контролира обработването на данните и съхраняването на документацията;
- д) отговорен е за избор на изследовател и място за провеждане на клиничното изпитване;
- е) определя, установява и разпределя всички свързани с клиничното изпитване задължения и функции;
- ж) осигурява компенсации и застраховки на участниците и изследователите;

з) осигурява цялостното финансиране, като документира финансовите си взаимоотношения с главния изследовател чрез договор;

и) уведомява регулаторните органи преди започване на клиничното проучване;

к) гарантира чрез достатъчни данни, че изпитваният лекарствен продукт е безопасен и ефикасен;

л) отговаря за производството, опаковането, етикетирването и кодирането на изпитвания лекарствен продукт;

м) отговаря за доставката и правилата за съхранение на изпитвания лекарствен продукт;

н) гарантира достъп до документацията на проучването от комисията по етика и инспекторите на регулаторните органи;

о) отговорен е за непрекъснатата оценка на безопасността на изпитвания лекарствен продукт;

п) докладите за подозираните и неочакваните нежелани реакции се подават от възложителя на клиничното изпитване;

р) мониторира спазването на правата и благополучието на включените пациенти;

с) длъжен е да осъществява периодична проверка на документацията и процедурите, с цел осигуряване на качеството;

т) при установени нарушения от страна на изследователя или неговия екип е длъжен да предприеме незабавни мерки за отстраняването им.

Възложителят може да прехвърли всички или част от описаните задължения на Договорна изследователска организация.

Основните документи на всяко клинично изпитване на лекарствени продукти са следните:

– протокол на клиничното изпитване – съдържа цялата специфична информация относно изпитвания лекарствен продукт, задачите и целите на клиничното изпитване, дизайна му, критериите за избор и отстраняване на участниците, процедурите за лечението им, оценка на ефикасността и безопасността, статистическите методи, контрола и осигуряването на качеството, начина на поддържане и съхранение на данните, начина на финансиране и застраховка, плана за публикуване на данните и т.н;



– брошура на изследвателя – представлява 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 проучване, за да се улесни разбирането на мотивите за проучването, да се осигури спазването на основните характеристики на протокола, каквито са дозата, дозовата честота, пътят на приложение на продукта и процедурите за наблюдение на безопасността. Брошурата на изследвателя предоставя и информация в подкрепа на клиничното поведение спрямо пациентите в хода на клиничното изпитване. Информацията трябва да се представи в кратка, опростена, балансирана и нерекламна форма. Запознавайки се с брошурата, лекарят и потенциален изследовател трябва да може да разбере и направи лична преценка за предназначението на предложеното изпитване, както и да направи точна оценка на съотношението полза/риск.

## 8.8. Ценообразуване

Държавата регулира цените на лекарствените продукти, включени в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) и заплащани с публични средства, в съответствие с най-ниските референтни цени от държавите членки на Европейския съюз (ЕС). Освен регулацията на цените на лекарствените продукти от ПЛС, държавата регулира и пределните цени на лекарствата, които се отпускат по лекарско предписание и регистрира максимални продажни цени на дребно на лекарствените продукти, които се отпускат без лекарско предписание [41].

Министерският съвет по предложение на Министерството на здравеопазването създава Комисия по цените на лекарствените продукти, в която се включват представители на Министерствата на здравеопазването, финансите, икономиката, труда и социалната политика, НЗОК и ИАЛ.



Към Комисията по цените на лекарствените продукти е създадено информационно-аналитично звено. То събира, анализира и предоставя на комисията информация за цените на лекарствените продукти в държавите членки на ЕС.

Министерският съвет по предложение на Министъра на здравеопазването определя в наредба условията и правилата за регулиране на цените на лекарствените продукти при продажбата им на дребно, както и условията и реда за регистриране на цените на лекарствените продукти, които се отпускат без лекарско предписание [41].

### **Образуване на цена на лекарствения продукт, включен в ПЛС и заплащан с публични средства**

Цената на тази група лекарствени продукти се формира от следните елементи:

а) цена на производител, която не може да бъде по-висока от левовата равностойност на най-ниската цена за същия лекарствен продукт, заплащан от обществените здравноосигурителните фондове на Румъния, Чехия, Естония, Гърция, Унгария, Литва, Португалия и Испания;

б) надценка на търговец на едро в размер на 9,8 и 6 на сто, съответно при цена на производител – до 10 лв., от 10 лв. до 30 лв или над 30 лв.;

в) надценка за търговец на дребно в размер на 22,20 или 18 на сто от цената на производител, съответно при цена на производител до 10 лв., от 10 лв. до 30 лв. или над 30 лв.

Цената на лекарствения продукт, включен в ПЛС, се изчислява като сбор от посочените елементи и данък върху добавената стойност. Разрешените надценки за търговия на едро и дребно с лекарствени продукти са актуализирани през 2012 г., като са редуцирани с 2%.



## **Образуване на цена на лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание**

Начинът на ценообразуване на тези продукти е абсолютно същият като предходната група, като се изисква регистрираната цена да бъде най-ниска от регистрираните цени в посочените 8 държави. Когато няма цена на производител в посочените страни, тогава регистрираната в България цена не трябва да бъде по-висока от най-ниската цена в Белгия, Франция, Полша, Латвия и Словакия.

## **Регистриране на цена на лекарствените продукти, отпускани без лекарско предписание**

За регистриране на цена на лекарствен продукт, отпускан без лекарско предписание, притежателят на разрешението за употреба или упълномощен негов представител представя в Комисията по цените на лекарствените продукти заявление за регистрация, в което се посочва цената на производител и максималната продажна цена на дребно на лекарствения продукт.

Цените на лекарствените продукти без лекарско предписание не се заплащат от публични фондове и не се реферират спрямо други държави членки на Европейския съюз.

Регулацията на цените на лекарствените продукти в посока на най-ниските нива в референтните държави ще доведе до няколко позитивни ефекта:

- а) ще се контролират и регулират както разходът от обществените фондове, така и доплащането от страна на пациента;
- б) ще се подобри достъпността до лекарствени продукти, което ще доведе до подобряване на лечението и терапевтичните резултати.

Недостатък на наредбата за ценообразуване е, че всяка търговска марка на лекарствен продукт се реферира сама към себе си. Много по-голям социален ефект би имало реферирането на ниво международно непатентно наименование. Тогава със сигурност ще се насърчи лекарското изписване на генерични продукти, които са

много по-достъпни – **табл. 12**. Очевидно е, че средната цена на генеричните продукти е 4 пъти по-ниска от тази на оригиналните, а потреблението от гледна точка на достъпността, е над 5 пъти в полза на генеричните лекарствени продукти.

**Табл. 12. Продажби на оригинални и генерични лекарствени продукти през 2008 г.**

Продукти	Потребление, опаковки	Потребление, стойност	Средна цена на опаковка
Оригинални лекарствени продукти	39 600 000 бр. (16,16%)	680 000 000 бр. (44,14%)	17,17 лв.
Генерични лекарствени продукти	205 500 000 бр. (83,84%)	860 500 000 бр. (55,86%)	4,19 лв.

*Източник: Изпълнителна агенция по лекарствата [37]*

В крайна сметка само за 16,16% от потреблението като количество опаковки се усвояват 44,14% от разходите за лекарства. Следователно реимбурсната лекарствена политика трябва да бъде насочена в посока на стимулиране на лекарите да предписват генерични медикаменти.