

УНИВЕРСИТЕТ ЗА НАЦИОНАЛНО И СВЕТОВНО СТОПАНСТВО

ЮРИДИЧЕСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА „ПУБЛИЧНОПРАВНИ НАУКИ“



***„КОНТРОЛЪТ ВЪРХУ КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ НА
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ“***

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор“ по Професионално направление 3.6 „Право“

Докторска програма: „Административно право и административен процес“

Докторант в редовна форма на обучение:

Радослав Иванов Иванов

Научен ръководител:

проф. д-р Валерий Георгиев Димитров

София, 2024 г.

Дисертационният труд е обсъден на 20.11.2024 г. на заседание на Катедрен съвет на катедра „Публичноправни науки“ при Юридически факултет на Университета за национално и световно стопанство и е насочен към публична защита пред научно жури в състав:

Вътрешни членове:

проф. д.н. Живко Иванов Драганов

доц. д-р Нина Стефанова Чилова

Външни членове:

проф. д.н. Мария Нейкова Кънева

проф. д-р Дарина Пеева Зиновиева

доц. д-р Константин Василев Пехливанов

Резервни членове:

проф. д-р Ганета Минкова Минкова

доц. д-р Надежда Христова Христова

Авторът на дисертационния труд е докторант в редовна форма на обучение в катедра „Публичноправни науки“ при Юридически факултет на Университета за национално и световно стопанство.

Публичната защитата на дисертационния труд ще се състои на 14.01.2025 г. от 10:00 часа в зала „Научни съвети“ на Университета за национално и световно стопанство на открито заседание на научно жури.

Материалите по защитата са на разположение на заинтересованите лица в сектор „Научни съвети и конкурси“ и на интернет страницата на Университета за национално и световно стопанство <http://www.unwe.bg>.

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	Обща характеристика на дисертационния труд	1
	§ 1. Актуалност на изследването	1
	§ 2. Разработеност на темата в правната литература	2
	§ 3. Обект и предмет на изследването	3
	§ 4. Цел и методи на изследването	3
	§ 5. Структура на изследването	4
II.	Съдържание на дисертационния труд	7
III.	Кратко изложение на съдържанието на дисертационния труд	10
	§ 1. Глава I – Същност на клиничните изпитвания на лекарствени продукти	10
	§ 2. Глава II – Историческо развитие на контрола върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти	12
	§ 3. Глава III – Нормативна уредба на контрола върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти	15
	§ 4. Глава IV – Защита на правата на участниците в клинични изпитвания на лекарствени продукти	20
IV.	Основни научни приноси на дисертационния труд	24
V.	Публикации по темата на дисертационния труд	25

I. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

§ 1. Актуалност на изследването

Клиничните изпитвания на лекарствени продукти, чиято основна задача е да се открият или потвърдят клиничните, фармакологичните и/или други фармакодинамични ефекти на един или повече изпитвани, неразрешени за употреба лекарствени продукти и/или да се определят нежеланите лекарствени реакции към един или повече лекарствени продукти и/или да се изследват абсорбцията, разпределението, метаболизмът и екскрецията на един или повече изпитвани лекарствени продукти с цел да се установи тяхната безопасност и ефикасност, допринасят значително за напредъка в медицинското лечение и са крайъгълен камък при практикуването на медицина, а основана на доказателствата. Те обаче несъмнено представляват високорискова дейност, при упражняването на която могат да възникнат вреди от най-различно естество, включително смърт. Правата, безопасността и благополучието на участниците в клиничното изпитване са от първостепенно значение и стоят над интересите на науката и обществото. Във всички етапи на изпитването са предвидени задължения и отговорности на възложителя, изследователя и медицинския център по проучването, осигуряващи защита на участниците в клиничното изпитване.

Един от най-важните механизми за осъществяване на прогласената защита на участниците несъмнено е държавният юридически контрол, осъществяван от компетентните органи, който според момента на осъществяването си е предварителен, текущ и последващ. Върху дейността по провеждане на клинични изпитвания се осъществява специализиран административен контрол, който намира своето правно основание в разпоредбата на чл. 52, ал. 3 от Конституцията на Република България /КРБ/.

При провеждането на едно клинично изпитване, вземат участие различни субекти, които влизат помежду си в различни правоотношения и всеки един от които има различни правомощия. Изясняването на правата и задълженията на отделните субекти и по-специално на тези от тях, които осъществяват контролни правомощия, ще подпомогне както правоприлагащата, така и правораздавателната дейност. От друга страна, разгледаната възможност за претендиране на обезщетение на вреди, претърпени в хода на

клинични изпитвания, ще допринесе за осигуряването на защитата на основните човешки права на живот и здраве на участниците в тях.

§ 2. Разработеност на темата в правната литература

Правният режим на контрола върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти, подобно на редица други проблеми на правната уредба на лекарствената регулация, не е бил обект на самостоятелно юридическо изследване у нас. Това обстоятелство налага тази празнина да бъде запълнена.

Редно е да се отбележи, че по отношение на утвърждаването и развитието на медицинското право в България правната ни доктрина дължи много на проф. Дарина Зиновиева. Нейният учебник по Медицинско право е отправна точка за всяко правно изследване в тази област. Това се дължи не само на богатия сравнителен анализ със законодателството на други държави, но и поради факта, че съдържа ретроспекция на развитието на националната нормативна уредба и отразява дискусиите по конкретни въпроси. Липсата на научни изследвания в тази област на правото е логична предвид факта, че уредбата е наситена с медицинска терминология, която често е трудно разбираема, и с по-висока степен на конкретизация на специфични въпроси. Особеността на предмет на медицинско право, който включва въпроси не само от административноправна, но и от гражданскоправна и наказателноправна материя, превръща настоящия дисертационен труд в интердисциплинарно предизвикателство. Не на последно място, клиничните изпитвания на лекарствени продукти рядко са предмет на съдебна практика.

Изследвания, посветени на клиничните изпитвания на лекарствени продукти до момента се извършват много по-често в медицинските и по-специално във фармацевтичните среди. Медицинската теория обаче не си поставя за цел, а и не би могла да даде отговор на юридически въпроси. Преди всичко тя се фокусира върху етапите и дизайна на клиничните изпитвания, ролята и участието на фармацевта, управлението на процесите на клинични изпитвания и др.

Някои от най-значимите трудове в областта на клиничните изпитвания са: *Зиновиева, Д., „Медицинско право“, С. 2016 г.; Петрова Г., Гетов Ил. и др., „Социална фармация и*

фармацевтично законодателство“, С. 2017 г.; Сербезова А., Маджаров В., Георгиев Ст., „Регулаторни подходи за разрешаване на лекарствата за употреба“, С. 2021 г., Сербезова, А. и Янакиева, А., „Съвременна регулация на клиничните изпитвания“, С 2021 г.

§ 3. Обект и предмет на изследването

Обект на дисертационното изследване е публичноправният режим, създаден да гарантира живота и здравето на гражданите, чрез допускането до пазара само на безопасни, ефикасни и качествени лекарствени продукти, което се постига чрез установения контрол върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти. Предметът на дисертационния труд включва следните направления: 1) какъв вид контрол по време се осъществява върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти; 2) инспекциите върху клиничните изпитвания като вид юридически контрол; 3) одита и мониторинга върху клиничните изпитвания като особен вид неюридическо контрол; 4) контролно правоотношение и производство.

§ 4. Цел и методи на изследването

Целта на настоящото научно изследване е да даде отговор на въпросите какъв вид контрол се осъществява при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти, какви са предизвикателствата, пред които са изправени компетентните органи, осъществяващи контролната дейност. Тази цел се постига благодарение на достиженията на административноправната доктрина и утвърденото разбиране за същността на контролната функция, която обичайно е обект на засилен интерес.

Дисертационният труд стъпва на историческия, сравнителния, нормативния, отрасловоправния и системния подход. Чрез историческия метод се проследява възникването и развитието на нормативната уредба, регулираща провеждането на клинични изпитвания и контролните правомощия на държавните органи. Целта на сравнителния подход е да се разгледа уредбата тяхната уредба в законодателствата на водещите лидери във фармацевтичния сектор – Европейският съюз и САЩ, и се изведат различните възгледи. Нормативистичният подход разкрива контролните правомощия на компетентните органи чрез анализ на действащата нормативна уредба. Контролната

дейност е разгледана като правомощие на компетентен административен орган. Чрез отрасловоправния подход понятията са разгледани във основа на тяхната отраслова принадлежност и е обоснован изводът, че контролът върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти е вид специализиран административен контрол върху стопанска дейност, каквато дейност именно са клиничните изпитвания.

§ 5. Структура на изследването

Настоящият дисертационен труд разглежда детайлно фигурата на контрола върху клинични изпитвания на лекарствени продукти. На анализ за подложени редица въпроси, които контролната дейност поражда и по които до този момент административноправната теория не е взела отношение. Изследването се състои от четири глави, като всяка от тях е разделена на отделни параграфи. Някои от параграфите имат и своя подструктура.

Първата глава на дисертацията е озаглавена „*Същност на клиничните изпитвания на лекарствени продукти*“ и е структурирана в четири отделни параграфа. В първия параграф се разглеждат легалните дефиниции на понятията „*лекарствени продукти*“ и „*клинични изпитвания*“. Посочват се обектът и функцията на клиничните изпитвания. Вторият параграф разглежда и дефинира основните субекти при провеждане на клинични изпитвания. Третият представлява кратко изложение на етапите на клиничните изпитвания, които условно се разделят на четири фази. След като се изясняват основните понятия, субектите и фази при провеждане на клиничните изпитвания, в четвъртия параграф се разглежда тяхното възникването и еволюционното развитие.

Втората глава на дисертацията е озаглавена „*Историческо развитие на контрола върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти*“ и е структурирана в четири параграфа. Първият е посветен на етичната регулация на клиничните изпитвания. Вторият параграф е посветен на развитието на контрола върху клиничните изпитвания в САЩ. Историческият преглед започва именно от САЩ като пионер в държавната регулация на клиничните изпитвания. Третият параграф разглежда регулацията на клиничните изпитвания в Европа, която възниква на по-късен етап. Постепенно в Европа започва процес на хармонизация на законодателствата на държавите-членки на Европейския съюз в

областта на лекарствената регулация. Четвъртият параграф представлява исторически преглед на националната правна уредба в областта на лекарствената регулация, който започва с изработените от д-р Димитър Моллов „Временни правила за устройство на медицинското управление в България“ от 01.02.1879 г., с които официално е въведена Българската факмакопея и стига до сега действащия Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина /ЗЛПХМ/.

Третата глава е озаглавена „*Нормативна уредба на контрола върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти*“ и е структурирана в шест параграфа. Първият изследва правно основание на контрола върху клиничните изпитвания като е защитена тезата, че същото се корени в разпоредбата на чл. 52, ал. 3 от Конституцията на Република България, съгласно която държавата закриля здравето на гражданите. Вторият параграф е посветен на установения разрешителен режим за провеждане на клинични изпитвания. В него се отделя самостоятелно внимание на специализирания административен контрол върху стопанската дейност на гражданите и организациите, чиято обща уредба се намира в Закона за ограничаване на административното регулиране и административния контрол върху стопанската дейност, тъй като е обоснован изводът, че законодателството изгражда контролът върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти като видово проявление на това по-общо понятие. Третият параграф касае статуса и правомощията на Изпълнителна агенция по лекарствата. Четвъртият параграф е посветен на производство по разрешаване провеждането на клинично изпитване като форма на предварителен контрол. Петият разглежда производство по разрешаване на промени в клиничните изпитвания като форма на текущ контрол. Шестият параграф има за предмет инспекциите на клинични изпитвания като един от най-важните инструменти за осъществяване на юридически контрол върху провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти.

Четвъртата глава е посветена на „*Защитата на правата на участниците в клиничните изпитвания на лекарствени продукти*“ и е структурирана в четири параграфа. В първия параграф се изясняват понятията „*нежелана лекарствена реакция*“ и „*сериозна нежелана лекарствена реакция*“. Вторият параграф разглежда административноправен ред за защита на правата на участниците в клинични изпитвания. Основно внимание се обръща на задължението за докладване на нежелани лекарствени реакции и за изготвянето на

годишни доклади за безопасност. Третият параграф изследва възможностите за защита на правата на участниците по граждански ред. Обосновава се тезата, че отговорни по предявения иск за обезщетение за вреди могат да бъдат както главния изследовател на основание чл. 45 от Закона за задълженията и договорите /ЗЗД/ като пряк причинител на вредата, така е възложителя на основание чл. 49 от ЗЗД като възложител на работата или на основание чл. 50 от ЗЗД като собственик на вещите, от които са произлезли вредите. Четвъртият параграф е посветен на режима на застраховането на отговорността на възложителя и главния изследовател.

В заключението на дисертационния труд се резюмират основните изводи и резултати от изследването и са дадени конкретни предложения de lege ferenda.

II. СЪДЪРЖАНИЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	6
УВОД	8
ГЛАВА I - СЪЩНОСТ НА КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	14
§ 1. Клинични изпитвания на лекарствени продукти – същност и определение	14
§ 2. Субекти в клиничните изпитвания	17
§ 3. Фази на клиничните изпитвания	23
§ 4. Възникване и еволюционно развитие на клиничните изпитвания	26
ГЛАВА II – ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ НА КОНТРОЛА ВЪРХУ КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	36
§ 1. Етична рамка на клиничните изпитвания	36
1.1. Нюрнбергски кодекс	40
1.2. Декларацията от Хелзинки.....	43
1.3. Докладът Белмонт	49
1.4. Правила за добра клинична практика	51
1.5. Конвенция за правата на човека и биомедицината	54
§ 2. Историческо развитие на контрола върху клиничните изпитвания в САЩ	55
§ 3. Историческо развитие на контрола върху клиничните изпитвания в Европа	57
§ 4. Историческо развитие на контрола върху клиничните изпитвания в България	68

ГЛАВА III – НОРМАТИВНА УРЕДБА НА КОНТРОЛА ВЪРХУ КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	85
§ 1. Правно основание на контрола върху клиничните изпитвания	85
§ 2. Разрешителен режим на клиничните изпитвания	98
§ 3. Статус и правомощия на Изпълнителна агенция по лекарствата	102
§ 4. Производство по разрешаване провеждането на клинично изпитване	105
§ 5. Производство по разрешаване на промени в клиничните изпитвания	116
§ 6. Инспекции на клиничните изпитвания	121
6.1. Същност на инспекциите на клинични изпитвания	121
6.2. Видове инспекции на клинични изпитвания	123
6.3. Компетентност за провеждане на инспекции на клинични изпитвания	126
6.4. Производство по инспекции на клинични изпитвания	128
6.5. Разграничение от други сходни форми на контрол	132
ГЛАВА IV – ЗАЩИТА НА ПРАВАТА НА УЧАСТНИЦИТЕ В КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	136
§ 1. Нежелана лекарствена реакция и сериозна нежелана лекарствена реакция	136
§ 2. Административноправен ред за защита на правата на участниците в клинични изпитвания	143
2.1. Докладване на нежелани лекарствени реакции	143
2.2. Годишен доклад за безопасност	147

§ 3. Гражданскоправен ред за защита на правата на участниците в клинични изпитвания	150
§ 4. Застраховане на отговорността на възложителя и главния изследовател	166
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	169
БИБЛИОГРАФИЯ	173

III. КРАТКО ИЗЛОЖЕНИЕ НА СЪДЪРЖАНИЕТО НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

УВОД

Уводът на дисертацията обосновава актуалността и необходимостта от анализ на контрола върху клиничните изпитвания от позицията на административноправната наука. Прави се преглед на състоянието на правната литература по поставената тема. Определят се обекта, предмета, целите, задачите и методологията на изследването.

ГЛАВА I

Първата глава на дисертацията е озаглавена „*Същност на клиничните изпитвания на лекарствени продукти*“ и е структурирана в четири раздела. В **първия раздел** се разглеждат легалните дефиниции на понятията „*лекарствени продукти*“ и „*клинични изпитвания*“, доколкото същите не са с безспорно значение за широката аудитория. Прави се разграничение между сходните понятия „*клинично изпитване*“ и „*клинично проучване*“. Посочва се обектът на клиничните изпитвания – неразрешени за употреба лекарствени продукти или с разрешени за употреба лекарствени продукти, когато се изпитват за неразрешено показание, за лекарствена форма различна от разрешената, в неизследвана до момента група от пациенти или за получаване на допълнителна информация. Не на последно място, изведена е и тяхната функция, а именно – да определи относителната шепа открития, които оказват истински напредък в терапията, от легион от фалшиви следи и непроверими клинични впечатления и да очертае по научен начин обхвата и ограниченията, които съпътстват ефективността на лекарствата.

Вторият раздел разглежда и дефинира основните субекти, които вземат участие при провеждане на едно клинично изпитване. *Спонсор (Възложител)* е физическо или юридическо лице, институция или организация, отговаряща за започването, управлението и/или финансирането на клиничното изпитване. Когато планира клинично изпитване, възложителят следва да гарантира, че са налични достатъчно данни, доказващи безопасност и ефикасност от неклинични и/или клинични изпитвания на продукта в подкрепа на прилагането му върху хора. *Изследовател (изпълнител)* е квалифициран и опитен медицински специалист – лекар или лекар по дентална медицина, който е обучен да спазва всички изисквания на протокола, на Добрата клинична практика, на регулаторните органи

и на съответните етични комисии. *Главен изследовател* е ръководителят орговатящ за екипа *съизследователи* – всяко лице член на клинични изследователски екип, назначено и ръководено от главния изследовател. *Договорна изследователска организация* е физическо или юридическо лице или научна организация сключила договор с възложителя за изпълнение на една или повече от свързаните с изпитването функции и задължения на възложителя. *Участник* е лице, участващо в клинично изпитване като получава изпитван лекарствен продукт или включено като контрола. Обоснован е изводът, че терминологично коректно е използването именно на понятието участник в клинично изпитване, вместо посочените в Правилата за добра клинична практика доброволец или пациент. Съгласно българското законодателство, клинично изпитване може да се провежда в лечебни заведения за болнична помощ, центрове за психично здраве, центрове за кожно-венерически заболявания, комплексни онкологични центрове и диагностично-консултативни центрове, получили положителна акредитационна оценка за цялостна дейност и за дейностите, извършвани във функционално обособени структури на лечебното заведение, свързани с клиничното изпитване, съгласно Закона за лечебните заведения.

Третият раздел представлява кратко изложение на етапите на клиничните изпитания. Те условно се разделят на 4 фази. Клиничното изпитване от *фаза I* е първото прилагане на биологично активното вещество при хора. То се извършва обикновено с участието на малък брой участници в болнични заведения, които разполагат с необходимото оборудване за провеждането им. Изпитването цели определяне на фармакокинетиката (т.е. резорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията) на проучваното съединение, както и поносимостта му. Клиничното изпитване от *фаза II* представлява първото приложение на биологично активното съединение при участници с определени показания. То цели определяне на неговата ефективност, оптимална доза и предварителни данни за безвредност. В тази фаза се включват няколкостотин болни. Клиничното изпитване от *фаза III* цели да се проучи терапевтичната приложимост, т.е. безвредността и сравнителната ефективност на продукта. В тази фаза вземат участие голям брой (до няколко хиляди) участници. Съществуват множество начини за организация на клиничните изпитвания във фаза III. Обикновено регулаторните власти изискват те да бъдат проведени сравнително и рандомизирано. За регистрирането на един продукт са необходими най-често между 10 и 80 отделни клинични изпитвания фаза III, включващи

около 3000 души. Клиничното изпитване от *фаза IV* се извършва след получаване на разрешение за употреба на продукта. Това е т.нар. постмаркетингов етап. Тук, за разлика от фази II и III се проучва продължителното използване на продукта, като се проследяват нежеланите събития, които могат да съпътстват неговата употреба. През фаза IV могат да бъдат проучени и нови индикации и дозови режими на лекарственото средства, както и механизми на действие на продукта.

След като се изясняват основните понятия, участници и фази при провеждане на клиничните изпитвания, в **четвъртия раздел** се разглежда тяхното възникването и еволюционното развитие. Тази своеобразна разходка във времето започва с хранителния режим на Даниил и приятелите му описан в Библията, изводът от който е, че консумацията на месо и червено вино не подобрява физическото състояние. Премахва през основните постулати на Хипократ и Авицена като категоричната забраната да се вреди на пациента, при клинично изпитване лекарството да се използва в естественото си състояние и др., записани съответно в *Corpus Hippocraticum* и Канон на медицината. Продължава с експеримента на Аброаз Паре, при който военният лекар успешно заменя маслото като конвенционалното средство за третиране на огнестрелни рани с *„джигжестив, направен от яйчени жълтъци, масло от рози и терпентин“* и опита на Джеймс Линд, който се смята за първия лекар, провел контролирано клинично изпитване в съвременната ера като разделил моряците страдащи от скорбут на 6 групи и прилагал различно лечение на всяка група. Стига и до последните усъвършенствания като провеждането на кръстосано клинично изпитване от Кейлъб Пари, въвеждането на плацебо от д-р Джъстин Флинт, който през 1812 г. провежда първото клинично проучване, сравнявайки плацебо с активното лечение. Той лекува 13 пациенти, страдащи от ревматизъм с билков екстракт, който се препоръчва вместо установеното по това време лекарство. Последната стъпка от еволюционното развитие на клиничните изпитвания е рандомизацията. През 1946 г. е проведено първото рандомизирано контролирано изпитване на стрептомицин при лечение на белодробното заболяване туберкулоза.

ГЛАВА II

Втората глава на дисертацията е озаглавена *„Историческо развитие на контрола върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти“* и е структурирана в четири

раздела. **Първият раздел** е посветен на етичната регулация на клиничните изпитвания. Етичната рамка за защита на човешките субекти води началото си от древната Хипократова клетва, която определя основното задължение на лекаря – *Primum non nocere!* (Преди всички не вреди!). Въпреки това тази клетва е нарушавана многократно при провеждане на научни експерименти с хора. Всички неетични изследвания с хора съдържат една обща черта – на подобни експерименти са подлагани групи, определяни днес като уязвими и понастоящем защитени с международни документи и национална нормативна уредба. В дисертационния труд са разгледани случаят в затвора Билибид в Манила, при който 24 души са заразени с холера, експериментите на нацистките лекари в концлагерите по време на Втората световна война, „случаят от Tuskegee“, при който около 28 пациенти са починали от сифилис, докато други 100 са загубили живота си заради други медицински усложнения. В дисертацията се отделя внимание и на някои от най-важните етични правила и кодекси – Нюрнбергския кодекс; Декларацията от Хелзинки, която въвежда основни стандарти при провеждане на клинични изпитвания като информираното съгласие, забрана за пробегдане на клинично изпитване при негативна оценка полза/риск, съставяне на изследователски протоколи, задължение за публикуване на резултатите и др.; Докладът Белмонт; Правилата за Добра клинична практика, одобрени от Международната конференция по хармонизация и Конвенцията за правата на човека и биомедицината. Поддържа се тезата, че силата на изброените документи се крие в техните основни принципи, които са морален компас, надхвърлящ процедурните правила и ревизии. Освен това към днешна дата голяма част от етичните правила за имплементирани в националните правни уредби.

Вторият раздел е посветен на историческото развитие на контрола върху клиничните изпитвания в САЩ. Историческият преглед на нормативната уредба започва именно от САЩ като пионер в държавната регулация на клиничните изпитвания. Първият нормативен акт в тази област е Законът за храните и лекарствата от 1906 г. Разгледан е и Закона за храните, лекарствата и козметиката през 1938 г., който въвежда изискване спонсорите на лекарства да представят данни за безопасност на служителите на Администрацията по храните и лекарствата на САЩ /FDA/ за оценка преди пускане на пазара. Обърнато е внимание и на изключително важната поправка на закона от 1962 г. като реакция на трагедията с талидомида, съгласно която се забранява тестването на лекарства върху хора, преди от предклиничните проучвания да се получи обосновано предположение,

че лекарството може да се приема от хора безопасно. Анализирани са дейността и заслугите на FDA.

Третият раздел разглежда историческото развитие на контрола върху клиничните изпитвания в Европа, който възниква на по-късен етап. Постепенно в Европа започва процес на хармонизация на законодателствата на държавите-членки в областта на лекарствената регулация. Преди приемането на европейските директиви, регулиращи провеждането на клинични изпитвания, съществуващата практика на държавите-членки се е различавала чувствително, що се отнася до условията и реда за началото и провеждането на клиничните изпитвания и до необходимите изисквания за успешното им провеждане. Разгледани са първите стъпки за постигане на тази цел – Директива 65/65/ЕИО и на Съвета от 26.01.1965 г. за сближаване на разпоредбите, установени в закони, подзаконови или административни актове, свързани с патентовани лекарствени продукти; Директива 75/318/ЕИО и на Съвет от 20.05.1975 г. за сближаване на законодателствата на държавите-членки по отношение на аналитичните, фармакотоксикологичните и клиничните стандарти и протоколи по отношение на изпитването на патентовани лекарствени продукти, която цели да гарантира единни стандарти и протоколи за извършване на тестове и клинични изпитвания; Директива 75/319/ЕИО и на Съвет от 20.05.1975 г. за сближаване на разпоредбите, установени в закони, подзаконови или административни актове, свързани с патентовани лекарствени продукти и Директива 75/320/ЕИО и на Съвет от 20.05.1975 г. за създаване на Фармацевтичния комитет, в който членуват всички държави-членки и който съветва Европейската комисия в областта на лекарствената политика на Европейския съюз, докато се стигне до сега действащия Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 година относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО.

Четвъртият раздел представлява исторически преглед на националната правна уредба в областта на лекарствената регулация, който започва с изработените от д-р Димитър Моллов „Временни правила за устройство на медицинското управление в България“ от 01.02.1879 г., с които официално е въведена Българската факмакопея. Разглежда се държавната регулация в периода от 1945 г. до 1989 г. и се анализира ролята на различни институции имащи контролни правомощия в разглеждания период като Отделът по контрол на лекарствени средства към Централния фармацевтичен институт; Държавния

контролен бактериологичен институт; Държавен институт за контрол на лекарствените средства; Национален институт по лечебните средства. Отделено е внимание и на нормативната уредба след 1989 г. и по-специално на актуалния към момента на писане на дисертационния труд Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина /ЗЛПХМ/ и подзаконовите актове, приети във връзка с прилагане на закона. Поддържа се тезата, че държавното регулиране на стопанската дейност при провеждане на клиничните изпитвания на лекарствени продукти, въведена в ЗЛПХМ, съответства на общите правила, разписани в Закона за ограничаване на административното регулиране и административния контрол върху стопанската дейност /ЗОАРАКСД/ и на духа на закона. Въвеждането на разрешителен режим за извършване на отделни сделки или действия е допустимо единствено в ограничен брой случаи, свързани с повишен риск за националната сигурност или обществения ред в Република България или личните или имуществените права на гражданите или на юридическите лица (чл. 24, ал. 1 от ЗОАРАКСД), каквито несъмнено представляват клиничните изпитвания на лекарствени продукти.

ГЛАВА III

Третата глава е озаглавена „*Нормативна уредба на контрола върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти*“ и е структурирана в шест раздела.

Първият раздел изследва правното основание на контрола. Защитена е тезата, че осъществяването на специализиран административен контрол по отношение на клиничните изпитвания може да бъде обосновано с разпоредбата на чл. 52, ал. 3 от Конституцията на Република България, съгласно която държавата закриля здравето на гражданите. На следващо място, юридическо основание за подлагане на дейността по клинични изпитвания на лекарствени продукти под специализиран административен режим може да намерим в чл. 52, ал. 5 от Конституцията. Съгласно посочената правна норма, държавата осъществява контрол върху всички здравни заведения, както и върху производството на лекарствени средства, биопрепарати и медицинска техника и върху търговията с тях. С оглед защита на обществения интерес може да си позволим разширително тълкуване на посочената разпоредба и да приемем клиничните изпитвания за необходим етап от производството на лекарствени средства и задължителна предпоставка за разрешаване на търговията с тях.

Във **втория раздел** е анализиран установеният в страната разрешителен режим на провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти. Съгласно приложимата нормативна уредба, клинично изпитване на територията на Република България може да се провежда след получаване на разрешение, издадено при условията и по реда на Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО (ОВ, L 158/1 от 27 май 2014 г.). Проф. Димитров определя разрешителния и удостоверителния режим като симетрични нормативно-регулативни аналози съответно на лицензионния и на регистрационния режим, установени в ЗОАРАКСД. При разрешителния режим се упражнява дискреционна компетентност. Разрешението има характер на конститутивен, благоприятстващ, индивидуален административен акт, с външно действие, който поражда субективното право да се извършва съответна сделка или действие.

Третият раздел е посветен на Изпълнителна агенция по лекарствата. Разгледан е нейният статус и са анализирани правомощията на компетентния орган, а именно изпълнителния директор. Дадени са редица предложения *de lege ferenda* за усъвършенстване на дейността ѝ, в частност на контролните правомощия за изпълнителния директор.

В **четвъртият раздел** е разгледано производството по разрешаване провеждането на клинично изпитване. Административното производство по издаване на разрешение за провеждане на клинично изпитване започва винаги по инициатива на заинтересованото лице, което в настоящия случай е спонсорът. Съгласно правилото, закрепено в член 5 от Регламента, абсолютно необходимо условие за получаване на разрешение е подаването на досие на заявлението до потенциално засегнатите държави членки чрез портала на ЕС. Закрепена е тезата, че разрешителното производство е форма на предварителен контрол.

Петият раздел на тази глава се спира на производството по разрешаване на промени в хода на едно клинично изпитване. От гледна точка на точка на възприетата в административноправната теория класификация на контрола на предварителен, текущ и последващ, спрямо момента, в който се осъществява контролната дейност, можем да причислим разрешението за съществена промяна на клиничното изпитване към типичните форми на текущ контрол. Изводът, до който се достига при анализ на това производство е,

че законодателят, водейки се от защита на участниците в клинични изпитвания и тяхната безопасност, е установил тежък разрешителен режим за промени в клинично изпитване, който в някои случаи много наподобява производството по разрешаване провеждането на клинично изпитване.

В **шестият раздел** са изследвани инспекциите на клинични изпитвания като форма на юридически контрол. Съгласно легалната дефиниция дадена в Регламента „инспекция“ означава действие на компетентен орган за извършване на официален преглед на документи, съоръжения, записи и системи за осигуряване на качеството, както и на всякакви други ресурси, които компетентният орган счита, че се отнасят до клиничното изпитване и които може да се намират в центъра за провеждане на клиничното изпитване, в помещенията на спонсора и/или на изследователската организация подизпълнител, или в други съоръжения, които компетентният орган счита за необходимо да инспектира. Инспекцията в контекста на клиничните изпитвания може да обхваща добри производствени практики във връзка с производството на изпитвани лекарствени продукти или добра клинична практика във връзка с провеждането на клинични изпитвания. В зависимост от обекта на контролната дейност приложими са различни нормативни актове. Когато проверката обхваща добри производствени практики във връзка с производството на изпитвани лекарствени продукти Делегиран регламент (ес) 2017/1569 на Комисията от 23 май 2017 година за допълнение на Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета чрез определяне на принципи и насоки за добра производствена практика при изпитвани лекарствени продукти за хуманна употреба и на разпоредби за провеждане на инспекции, а когато е съсредоточена върху добрата клинична практика – Регламент за изпълнение (ЕС) 2017/556 на Комисията от 24 март 2017 година относно подробни разпоредби за процедурите по инспекция на добрата клинична практика в съответствие с Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета.

Държавите членки назначават инспектори, които да извършват инспекции, за да контролират спазването на разпоредбите на Регламента. Държавите членки гарантират, че тези инспектори в състояние да осигурят на практика ефективността на разпоредбите за добра клинична практика. Тази цел следва да бъде отразена в минималните изисквания за

квалификацията на инспекторите, по-специално по отношение на тяхното образование и обучение.

Подробни изисквания по отношение на инспекторите са разписани в горепосочените регламенти. Инспекторите следва да имат завършено висше образование или равностоеен опит по медицина, фармация, фармакология, токсикология или други области, свързани с принципите на добрата клинична практика. Те задължително трябва да са получили подходящо обучение включващо участие в инспекции. На следващо място, инспекторите следва да са запознати с принципите и процесите, които се прилагат за разработването на лекарствени продукти и за клиничните изследвания, с процедурите и техническите методи за запис и управление на клинични данни, както и с организацията и регламентирането на системите на здравеопазването в съответните държави членки и, ако е необходимо, в трети държави. Те трябва да са в състояние да оценяват степента на риск по отношение на безопасността на участниците в клиничното изпитване, както и интегритета на данните и да са запознати с приложимите правила относно поверителността и защитата на личните данни. Контролът върху клиничните изпитвания, провеждани в Република България, се осъществява от държавните инспектори на Изпълнителна агенция по лекарствата, както и от длъжностните лица на държавите-членки на Европейския съюз, и определено от Европейската агенция по лекарствата и научните ѝ комитети.

В Регламентите се съдържат и изисквания за безпристрастност на инспекторите. Инспекторите са независими от всяко влияние, което би могло да повлияе върху тяхната безпристрастност или техните решения. Всеки инспектор изготвя годишна декларация за финансовите си интереси и за други връзки със страните, които може да бъдат подложени на инспекция. Тази декларация се взема под внимание, когато на даден инспектор се възлага конкретна инспекционна задача.

Инспекторите имат право да проверяват местата на провеждане на клинични изпитвания, документите, съоръженията, досиетата, включително отделните медицински досиета, договореностите по качеството, данните и другите ресурси, както и субектите, за които компетентният орган счита, че са свързани с клиничното изпитване. При извършване на инспекция инспекторите имат право на достъп до местата, другите свързани помещения и до данните, включително отделните медицински досиета. Инспекторите имат право да

направят копия от записи, копия на хартия, разпечатки на електронни записи и снимки на помещения и оборудване; да изискват от който и да е представител или член на персонала на инспектирания субект и от която и да е страна, участваща в клиничното изпитване, обяснения във връзка с предмета и целта на инспекцията и да записват дадените отговори; да влизат в пряк контакт с участниците в изпитванията, по-специално в случай на основателно подозрение, че не са били информирани по подходящ начин за участието си в клиничното изпитване.

Специфика на контрола върху клиничните изпитвания е предвиждането на различни форми за неюридическо контрол. На първо място, такава е мониторинга на клинични изпитвания. Мониторингът над провеждането на клинично изпитване трябва да се извършва по подходящ начин от спонсора, за да се гарантира надеждността и устойчивостта на резултатите. Мониторингът следва да допринася за безопасността на участниците, като се вземат предвид характеристиките на клиничното изпитване и зачитането на основните права на участниците. Мониторингът на клиничните изпитвания е съблюдаване на изпълнението на клиничното изпитване съгласно последната версия на одобрения от регулатора и съответната етична комисия протокол. Съгласно правилото закрепено в чл. 48 от Регламента степента и естеството на мониторинга се определят от спонсора въз основа на оценка, която взема предвид всички характеристики на клиничното изпитване, включително дали клиничното изпитване е клинично изпитване с ниска степен на интервенция; целта и методологията на клиничното изпитване; степента на отклонение на интервенцията от нормалната клинична практика.

Следваща форма на неюридически контрол за т.нар. одити на клинични изпитвания. На практика в Регламента не се предвиждат никакви правила по отношение провеждането на одити, а е вменено единствено задължение на спонсора за подписване на декларация в която се потвърждава, че изследователите и институциите, участващи в клиничното изпитване, позволяват мониторинг, одити и регулаторни инспекции, свързани с клиничното изпитване, включително предоставяне на пряк достъп до изходни данни и документи. Провеждането на одити обаче е изключително важно за осигуряване на високо качество във всички аспекти от планирането, провеждането и документирането на клиничните изпитвания. Одити могат да се предприемат по време на провеждане на клиничното

изпитване и/или при приключването му. Основната отговорност за осигуряването на качеството и провеждането на одити е на спонсора. Целта на тези процедури за управление на качеството е да се гарантира, че правата, безопасността и благосъстоянието на участниците в изпитванията са защитени, както и че резултатите от клиничните изпитвания са достоверни

ГЛАВА IV

Четвъртата глава е озаглавена „Защита правата на участниците в клинични изпитвания на лекарствени продукти“ и е структурирана в четири раздела.

Първият раздел е посветен на изясняване значението на понятията нежелана лекарствена реакция и сериозна нежелана лекарствена реакция. Определението на нежелана лекарствена реакция е посочено в Приложение № 1 към чл. 1, ал. 1 от Наредба № 31 от 12 август 2007 г. за определяне на правилата за добра клиничка практика. Съгласно т. 1.1 „Нежелана лекарствена реакция е всеки нежелан и непредвиден отговор към изпитвания лекарствен продукт, независимо от приложената доза. Използваният израз „отговор към един лекарствен продукт“ навежда към заключението, че причинно-следствената връзка между лекарствения продукт и нежеланата реакция е поне разумна възможност, т. е. връзката не може да се отхвърли“. Наредба № 31 дават легална дефиниция и на понятието сериозна нежелана лекарствена реакция. Според определението закрепено в т. 1.47 „Сериозна нежелана лекарствена реакция е всеки неблагоприятен ефект в здравословното състояние, който е станал причина за смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация или удължаване на срока на хоспитализация, значителни или трайни увреждания, инвалидизация или вродени аномалии.“

Вторият раздел е посветен на административнопавния ред за защита на правата на участниците в клинични изпитвания. Изследвани са задълженията на изследователите и спонсора за докладване на нежеланите лекарствени реакции и сериозни нежелани лекарствени реакции, както и за изготвяне и представяне пред Европейската агенция по лекарствата на годишен доклад относно безопасността на всеки изпитван лекарствен продукт.

Третият раздел разглежда гражданскоправния ред за защита правата на участниците, чрез претендиране на обезщетение за вредите претърпени в хода на клинични изпитвания. Анализирано е правното основание за реализиране на отговорността за вреди от клинични изпитвания. Поддържа се тезата, че съгласно приложимата правна уредба в Република България, гражданската отговорност на медицинския специалист се регулира от т.нар. общ режим на гражданската отговорност. Принципно в българското право гражданската отговорност е два вида – договорна и деликтна. И при двата вида се търси обезщетение за увредата на здравето към причинителя на вредата. С изключение на някои случаи на поставяне на импланти от лекари по дентална медицина, при които отговорността е квалифицирана като договорна, доктрината и съдебната практика у нас е категорична, че лекарите и лечебните заведения следва да отговарят на деликтно основание. Доколкото клиничните изпитвания се извършват под ръководството на лекар или лекар по дентална медицина с призната медицинска специалност в съответната област, който е запознат с наличните предклинични и/или клинични данни за продукта и рисковете и процедурите по проучването, съгласно разпоредбата на чл. 86, ал. 2 от ЗЛПХМ, всичко посочено по-горе относно вида на отговорността за вреди при извършването на медицинска дейност, важи и за отговорността за вреди, възникнали при клинично изпитване на лекарствен продукт. На следващо място, посочени са субектите отговорни по иска за обезщетение за вреди от клинични проучвания на лекарствени продукти. ЗЛПХМ специално урежда отговорността на медицинските специалисти при провеждането на клиничните изпитвания. Съгласно чл. 92 възложителят носи отговорност в случай на увреждания на здравето или на смърт, причинени при или по повод провеждането на клиничното изпитване, когато изпитването е провеждано съгласно изискванията и процедурите на одобрения протокол. Ал. 2 уточнява, че главният изследовател носи отговорност в случай на увреждания на здравето или на смърт, причинени при или по повод на провеждането на клиничното изпитване, когато не са спазени изискванията и процедурите на одобрения протокол. Разграничението, което прави посочената разпоредба е въз основана на обстоятелството дали при извършване на съответната интервенция са спазени изискванията и процедурите, описани в одобрения протокол от Етичната комисия за клинични изпитвания или не. В първият случай обезщетение ще може да се иска от възложителя, а във втория, от главния изследовател. Правилото закрепено в чл. 92 от ЗЛПХМ безспорно улеснява участниците в клинични

изпитвания да се ориентират към кого да насочат своята искова претенция за обезщетение за вреди, но считам, че дори и да не съществуваше тази специална разпоредба за закона, отговорността на възложителя и главния изследовател, можеше да се диференцира въз основа на общите правила на непозволеното увреждане (чл. 45 - чл. 54 от ЗЗД). В случай, че главният изследовател виновно не съобрази своето поведение протокола и в следствие на това възникнат вреди за участник в клиничното изпитване, последният ще може да ангажира неговата отговорност на основание общото правило на чл. 45 от ЗЗД. Без значение е формата на вината. Когато главният изследовател изцяло следва разписания протокол, респ. не проявява вина, отговорността следва да се търси от възложителя на основание чл. 50 от ЗЗД, в качеството му на собственик на вещите – изпитваните лекарствени продукти. Следва да бъде отбелязано, че съгласно константната практика на ВКС вредите по чл. 50 от ЗЗД не трябва да са настъпили като следствие на виновно човешко поведение, а от самата вещ – поради нейните свойства, недостатъци и т. н. В противен случай отговорността ще се основава, например по чл. 45 ЗЗД и ще отговаря лицето, чието поведение е увредило другиму чрез вещта, а не лицата по чл. 50 ЗЗД. Когато липсва виновно лице, което е използвало вещта по начин, че неговото поведение да е причинило вреди с помощта на вещта, тогава вече отговорност ще носят солидарно собственикът и лицето, което е упражнявало надзор. Затова отговорността по чл. 50 има субсидиарен характер – ще е налице, когато липсва вина и не се отговаря по чл. 45 от ЗЗД

Четвъртият раздел разглежда режима на застраховането при провеждане на клинични изпитвания. Отбелязано е, че разпоредбата на чл. 189 от Закона за здравето /ЗЗ/ изисква задължително застраховане на професионалната отговорност на лицата, които упражняват медицинска професия, за вредите, които могат да настъпят вследствие на виновно неизпълнение на професионалните им задължения. Професионалната отговорност на лечебните заведения и практикуваници в тях лекари е вид гражданска отговорност. Тази застраховка обаче не включва вреди произлезли от действията на лекаря в качеството му на главен изследовател, респ. изследовател в клинични изпитвания.

В областта на клиничните изпитвания, в правото на Европейския съюз подобно изискване е въведено за първи път с Директива 2001/20/ЕО. Предвидената в този вторичен източник на правото на Европейския съюз задължителна застраховка доведе до значително

увеличаване на разходите и административната тежест при провеждане на клинични изпитвания, но няма доказателства, че броят на случаите, в които са присъдени обезщетения за вреди, или размерът на обезщетенията се е увеличил с влизането в сила на директивата, респ. с нейното имплементиране в националните законодателства на държавите-членки. Впоследствие подобно изискване се среща и в чл. 76 от Регламент (ЕС) № 536/2014 на европейския парламент и на съвета от 16 април 2014 година относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключението на дисертационния труд се резюмират основните изводи и резултати от изследването, а предложенията *de lege ferenda* са разписани като контретни текстове от съответния нормативен акт.

IV. ОСНОВНИ НАУЧНИ ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Темата за клиничните изпитвания на лекарствени продукти, която след пандемията от Covid-19 придоби особена актуалност, от една страна, има икономическа и стопанска добавена стойност, а от друга – е пряко свързана с живота и здравето на гражданите. Изложеното обосновава извода за нейната актуалност и дисертабилност.

Настоящият дисертационен труд представлява задълбочено юридическо изследване на въпросите за контрола върху клиничните изпитвания на лекарствени продукти, чиито основни научни приноси са:

- Проследено е историческото развитие на на уредбата на контрола върху провеждането на клинични изпитвания в САЩ и Европа.
- Изследвано е развитието на законодателството в Република България в областта на контрола върху клиничните изпитвания.
- Изследвана е етичната рамка за провеждане на клинични изпитвания, която служи за основа на възникната на по-късен етап държавна регулация.
- Обосновата е тезата, че осъществяването на специализиран административен контрол по отношение на клиничните изпитвания намира своето юридическо основание в разпоредбата на чл. 52, ал. 3 от Конституцията на Република България, съгласно която държавата закриля здравето на гражданите и в тази на чл. 52, ал. 5 от Конституцията, според която, държавата осъществява контрол върху всички здравни заведения, както и върху производството на лекарствени средства, биопрепарати и медицинска техника и върху търговията с тях.
- Анализирани са възможностите за защита правата на участниците по административноправен ред.
- Анализирани са възможностите за защита правата на участниците по гражданско правен ред, като е закрепена тезата, че приложим е общият ред на реализиране на деликтна отговорност.

V. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Иванов, Р. *„Държавно регулиране на клиничните изпитвания на лекарствени продукти“*, Сборник с доклади от научна конференция на тема: „Юридически, икономически и историческо аспекти на държавното регулиране върху стопанската дейност“, Издателски комплекс – УНСС, С. 2022 г.

Иванов, Р. *„Контрол по изпълнението на договорите между НЗОК и изпълнителите на медицинска помощ“*, сп. „Медицинско право и здравеопазване“ бр. (1)/2023 г.

Иванов, Р. *„Обезщетение за вреди от клинични изпитвания на лекарствени продукти“*, сп. „Медицинско право и здравеопазване“ бр. (1)/2024 г.

Иванов, Р. *„Инспекции на клиничните изпитвания на лекарствени продукти“*, Сборник с доклади от научна конференция на тема: „Предизвикателства пред правното регулиране в България“, Издателски комплекс – УНСС, София, 2024 г.

UNIVERSITY OF NATIONAL AND WORLD ECONOMY

FACULTY OF LAW

DEPARTMENT OF "PUBLIC LAW SCIENCES"



***„THE CONTROL OVER THE CLINICAL TRIALS OF MEDICINAL
PRODUCTS“***

THESIS ABSTRACT

presented for the Ph.D. degree in

Professional direction 3.6 "Law",

Doctoral program: "Administrative Law and Administrative Process"

Ph.D. candidate in full-time study:

Radoslav Ivanov Ivanov

Supervisor:

Prof. Valeriy Georgiev Dimitrov, Ph.D.

Sofia, 2024

The dissertation work is discussed on 20.11.2024 at a meeting of the departmental council of the Department of Public Legal Sciences (extended composition) at the Faculty of Law of the The University of National and World Economy and is approved for public defense before scientific jury composed of:

Internal members:

Prof. Zhivko Ivanov Draganov, Ph.D.

Assoc. Prof. Nina Stefanova Chilova, Ph.D.

External members:

Prof. Maria Neikova Kaneva, Ph.D.

Prof. Darina Peeva Zinovieva, Ph.D.

Assoc. Prof. Constantine Vasilev Pehlivanov, Ph.D.

Spare members:

Prof. Ganeta Minkova Minkova, Ph.D.

Assoc. Prof. Nadezhda Hristova Hristova, Ph.D.

The author on dissertation labor is a full-time doctoral student in the Department of “Public Law sciences” at Faculty of Law of The University of National and World Economy.

The public defence of the dissertation thesis is to be held on on 14.01.2025 at 10:00 a.m. in the hall “Scientific Councils” of The University of National and World Economy at openly meeting of scientific jury.

Defense materials are available in the “Scientific Councils and Competitions” sector and on the website of the The University of National and World Economy <http://www.unwe.bg>.

CONTENTS

I.	General characteristics of the dissertation thesis	29
§ 1.	Relevance of the research	29
§ 2.	Development of the topic in the legal literature	29
§ 3.	Object and subject of the research	30
§ 4.	Purpose and methods of the research	31
§ 5.	Structure of the research	31
II.	Contentc of the dissertation thesis	34
III.	A brief description of the contents of the dissertation thesis	37
§ 1.	Chapter I – Essence of the clinical trials of medicinal products	37
§ 2.	Chapter II – Historical development of the regulation of clinical trials of medicinal products	39
§ 3.	Chapter III – Regulatory framework of the regulation of clinical trials of medicinal products	41
§ 4.	Chapter IV – Protection of the rights of participants in clinical trials of medicinal products	46
IV.	Main scientific contributions of the dissertation thesis	50
V.	Publications on the topic of the dissertation thesis	51

I. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE DISSERTATION THESIS

§ 1. Relevance of the study

The clinical trials of medicinal products, the main task of which is to detect or confirm the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of one or more investigational, unlicensed medicinal products and/or to determine adverse drug reactions to one or more medicinal products and/or to study the absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more investigational medicinal products in order to establish their safety and efficacy, contribute significantly to the advancement of medical treatment and are a cornerstone in the practice of evidence-based medicine. However, they undoubtedly represent a high-risk activity, the exercise of which can result in harm of a different nature, including death. The rights, safety and well-being of clinical trial participants are paramount and come before the interests of science and society. At all stages of the trial, obligations and responsibilities of the sponsor, the investigator and the medical center of the trial are provided, ensuring the protection of the participants of the clinical trial.

One of the most important mechanisms for implementing the declared protection of the participants is undoubtedly the state legal control, carried out by the competent authorities, which, according to the moment of its implementation, is preliminary, current and subsequent. The activity of conducting clinical trials is subject to specialized administrative control, which finds its legal basis in the provision of Art. 52, para. 3 of the Constitution of the Republic of Bulgaria.

During the conduct of a clinical trial, different entities take part, which enter into different legal relationships with each other and each of which has different powers. Clarification of the rights and obligations of individual entities, and in particular those exercising control powers, will assist both law enforcement and law enforcement. On the other hand, the considered possibility of claiming compensation for damages suffered in the course of clinical trials will contribute to ensuring the protection of the basic human rights to life and health of their participants.

§ 2. Development of the topic in the legal literature

The legal regime of control over clinical trials of medicinal products, like a number of other problems of the legal framework of medicinal regulation, has not been the subject of independent legal research in our country. This circumstance necessitates that this gap be filled.

It should be noted that in terms of the establishment and development of medical law in Bulgaria, our legal doctrine owes a lot to Prof. Darina Zinovieva. Her textbook on Medical Law is the starting point for any legal research in this field. This is due not only to the rich comparative analysis with the legislation of other countries, but also due to the fact that it contains a retrospective of the development of the national regulatory framework and reflects the discussions on specific issues. The lack of scientific research in this area of law is logical given the fact that the regulation is saturated with medical terminology that is often difficult to understand and with a higher degree of concretization of specific issues. The peculiarity of the subject of medical law, which includes issues not only of administrative law, but also of civil law and criminal law, turns the present dissertation work into an interdisciplinary challenge. Last but not least, clinical trials of medicinal products are rarely the subject of case law.

Research dedicated to the clinical trials of medicinal products has so far been carried out much more often in the medical and especially in the pharmaceutical environments. Medical theory, however, does not aim to, and could not, provide answers to legal questions. Above all, it focuses on the stages and design of clinical trials, the role and involvement of the pharmacist, the management of clinical trial processes, etc.

Some of the most significant works in the field of clinical trials are: Zinovieva, D., *"Medical Law"*, S. 2016; Petrova G., Getov Il. et al., *"Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation"*, S. 2017; Serbezova A., Madzharov V., Georgiev St., *"Regulatory approaches for authorizing medicines for use"*, S. 2021, Serbezova, A. and Yanakieva, A., *"Modern Regulation of Clinical Trials,"* S. 2021.

§ 3. Object and subject of research

The subject of the dissertation research is the public law regime created to guarantee the life and health of citizens by allowing only safe, effective and quality medicinal products to the market, which is achieved through the established control over clinical trials of medicinal products. The subject of the dissertation work includes the following areas: 1) what kind of time control is

carried out on clinical trials of medicinal products; 2) inspections of clinical trials as a type of legal control; 3) the audit and monitoring of clinical trials as a special type of non-legal control; 4) controlling legal relationship and proceedings.

§ 4. Purpose and methods of research

The aim of the present scientific research is to answer the questions of what kind of control is carried out when conducting clinical trials of medicinal products, what are the challenges faced by the competent authorities carrying out the control activity. This goal is achieved thanks to the achievements of the administrative law doctrine and the established understanding of the essence of the control function, which is usually the object of increased interest.

The dissertation follows the historical, comparative, normative, sectoral and systemic approach. Through the historical method, the emergence and development of the regulatory framework regulating the conduct of clinical trials and the control powers of state authorities is traced. The purpose of the comparative approach is to examine the regulation of their regulation in the legislation of the leading leaders in the pharmaceutical sector - the European Union and the USA, and to bring out the different views. The normative approach reveals the control powers of the competent authorities through an analysis of the current regulations. The control activity is considered as a competence of a competent administrative body. By means of the sectoral legal approach, the concepts are examined on the basis of their sectoral affiliation and the conclusion is substantiated that control over clinical trials of medicinal products is a type of specialized administrative control over economic activity, such as clinical trials.

§ 5. Structure of the research

This dissertation thesis examines in detail the figure of control over clinical trials of medicinal products. An analysis of a number of issues that the control activity gives rise to and on which the administrative law theory has not taken a stance until now. The study consists of four chapters, each of which is divided into separate paragraphs. Some of the paragraphs also have their own substructure.

The first chapter of the dissertation is entitled “*The Nature of Clinical Trials of Medicinal Products*” and is structured into four separate paragraphs. The first paragraph deals with the legal

definitions of the terms “*medicinal products*” and “*clinical trials*”. The object and function of clinical trials are indicated. The second paragraph examines and defines the main subjects in conducting clinical trials. The third is a brief presentation of the stages of clinical trials, which are tentatively divided into four phases. After clarifying the basic concepts, subjects and phases in conducting clinical trials, the fourth paragraph examines their emergence and evolutionary development.

The second chapter of the dissertation is entitled “*Historical Development of the Control of Clinical Trials of Medicinal Products*” and is structured in four paragraphs. The first is dedicated to the ethical regulation of clinical trials. The second paragraph is devoted to the development of the control of clinical trials in the USA. The historical review begins precisely with the USA as a pioneer in the state regulation of clinical trials. The third paragraph examines the regulation of clinical trials in Europe, which arose at a later stage. Gradually, a process of harmonization of the legislation of the member states of the European Union in the field of drug regulation begins in Europe. The fourth paragraph is a historical review of the national legal framework in the field of drug regulation, which begins with the "Temporary Rules for the Organization of the Medical Administration in Bulgaria" drafted by Dr. Dimitar Mollov from 02.01.1879, which officially introduced the Bulgarian Pharmacopoeia and reaches the current Act on Medicinal Products in Human Medicine.

The third chapter is entitled “*Regulatory framework of the regulation of clinical trials of medicinal products*” and is structured in six paragraphs. The first examines the legal basis of the control over clinical trials, defending the thesis that the same is rooted in the provision of Art. 52, para. 3 of the Constitution of the Republic of Bulgaria, according to which the state protects the health of citizens. The second paragraph is dedicated to the established authorization regime for conducting clinical trials. It pays independent attention to the specialized administrative control over the economic activity of citizens and organizations, the general regulation of which is found in the Law on Limitation of Administrative Regulation and Administrative Control over Economic Activity, since the conclusion that the legislation builds control over clinical trials is justified of medicinal products as a specific manifestation of this more general concept. The third paragraph concerns the status and powers of the Medicines Executive Agency. The fourth paragraph is dedicated to the procedure for authorizing the conduct of a clinical trial as a form of preliminary

control. The fifth considers clinical trial change authorization proceedings as a form of ongoing control. The sixth paragraph deals with inspections of clinical trials as one of the most important tools for implementing legal control over the conduct of clinical trials of medicinal products .

The fourth chapter is devoted to “*Protecting the rights of participants in clinical trials of medicinal products*” and is structured in four paragraphs. The first paragraph clarifies the terms “*adverse drug reaction*” and “*serious adverse drug reaction*”. The second paragraph deals with an administrative legal order to protect the rights of participants in clinical trials. The main focus is on the obligation to report adverse drug reactions and to prepare annual safety reports. The third paragraph explores the possibilities of protecting the rights of the participants under civil law. The thesis is substantiated that the main researcher can be responsible for the claim for compensation for damages on the basis of Art. 45 of the Law on Obligations and Contracts as the direct cause of the damage, so is the contracting party on the basis of Art. 49 of the Law on Obligations and Contracts as the contractor of the work or on the basis of Art. 50 of the Law on Obligations and Contracts as the owner of the items from which the damages originated. The fourth paragraph is devoted to the liability insurance regime of the contracting authority and the principal investigator.

In the conclusion of the dissertation, the main conclusions and results of the research are summarized and a specific proposal *de lege ferenda* is given.

II. CONTENTS OF THE DISSERTATION THESIS

ABBREVIATIONS USED	6
INTRODUCTION	8
CHAPTER I – ESSENCE OF THE CLINICAL TRIALS OF MEDICINAL PRODUCTS	14
§ 1. Clinical trials of medicinal products - essence and definition	14
§ 2. Participants in clinical trials	17
§ 3. Phases of clinical trials	23
§ 4. Origin and evolutionary development of clinical trials	26
CHAPTER II – HISTORICAL DEVELOPMENT OF THE REGULATION OF CLINICAL TRIALS OF MEDICINAL PRODUCTS	36
§ 1. Ethical framework of clinical trials	36
1.1. Nuremberg Code	40
1.2. The Declaration of Helsinki	43
1.3. The Belmont Report	49
1.4. Guidelines of good clinical practice	51
1.5. Convention on Human Rights and Biomedicine	54
§ 2. Historical development of the regulation of clinical trials in the USA	55
§ 3. Historical development of the regulation of clinical trials in Europe	57
§ 4. Historical development of the regulation of clinical trials in Bulgaria	68
CHAPTER III - REGULATORY FRAMEWORK OF THE REGULATION OF CLINICAL TRIALS OF MEDICINAL PRODUCTS	85

§ 1. Legal basis of regulation over clinical trials	85
§ 2. Authorization regime of clinical trials	98
§ 3. Statute and powers of the Medicines Executive Agency	102
§ 4. Proceedings for authorizing the conduct of a clinical trial	105
§ 5. Proceedings for authorizing changes in clinical trials	116
§ 6. Inspections of clinical trials	121
6.1. Essence of clinical trial inspections	121
6.2. Types of clinical trial inspections	123
6.3. Competence to conduct inspections of clinical trials	126
6.4. Clinical Trial Inspection Proceedings	128
6.5. Delimitation from other similar forms of control	132
CHAPTER IV - PROTECTION OF THE RIGHTS OF PARTICIPANTS IN CLINICAL TRIALS OF MEDICINAL PRODUCTS	136
§ 1. Adverse drug reaction and serious adverse drug reaction	136
§ 2. Administrative legal order for the protection of the rights of participants in clinical trials	143
2.1. Reporting of Adverse Drug Reactions	143
2.2. Annual Safety Report	147
§ 3. Civil law order for the protection of the rights of participants in clinical trials	150
§ 4. Liability insurance of the contracting authority and the principal investigator	166
CONCLUSION	169

BIBLIOGRAPHY	173
--------------------	-----

III. A BRIEF DESCRIPTION OF THE CONTENTS OF THE DISSERTATION THESIS

INTRODUCTION

The introduction of the dissertation thesis substantiates the relevance and necessity of the analysis of control over clinical trials from the position of administrative legal science. The state of the legal literature on the given topic is reviewed. The object, subject, goals, tasks and methodology of the research are determined.

CHAPTER I

The first chapter of the dissertation is entitled “*The Nature of Clinical Trials of Medicinal Products*” and is structured in four sections. **The first section** examines the legal definitions of the terms “*medicinal products*” and “*clinical trials*”, insofar as they are not of undisputed importance to the general audience. A distinction is made between the similar concepts “*clinical trial*” and “*clinical study*”. The object of clinical trials is indicated - medicinal products not authorized for use or with medicinal products authorized for use when they are tested for an unauthorized indication, for a medicinal form other than the authorized one, in hitherto unstudied group of patients or to obtain additional information as well as their function, namely to determine the relative handful of discoveries that make real advances in therapy out of a legion of false leads and unverifiable clinical impressions and to delineate in a scientific way the scope and limitations that accompany the effectiveness of medicines.

The second section examines and defines the main subjects involved in conducting a clinical trial. *Sponsor (Purchaser)* is a natural or legal person, institution or organization responsible for the initiation, management and/or financing of the clinical trial. When planning a clinical trial, the sponsor should ensure that sufficient data demonstrating safety and efficacy from non-clinical and/or clinical trials of the product are available to support its human application. A *researcher (executor)* is a qualified and experienced medical professional - a doctor or dentist who has been trained to comply with all the requirements of the protocol, of Good Clinical Practice, of the regulatory bodies and of the relevant ethics committees. *The principal investigator* is the supervisor of the team of *co-investigators* – any individual member of a clinical research team appointed and directed by the principal investigator. A *contract research organization* is a natural

or legal person or a scientific organization that has entered into a contract with the contracting authority to perform one or more of the testing-related functions and obligations of the contracting authority. A *participant* is a person participating in a clinical trial by receiving a test medicinal product or included as a control. The conclusion is substantiated that it is terminologically correct to use the term participant in a clinical trial, instead of volunteer or patient specified in the Rules of Good Clinical Practice. According to the Bulgarian legislation, a clinical trial can be conducted in medical facilities for inpatient care, mental health centers, centers for skin-venereal diseases, complex oncology centers and diagnostic-consultative centers that have received a positive accreditation assessment for overall activity and for the activities performed in functionally separated structures of the medical facility related to the clinical trial, according to the Law on Medical Facilities.

The third section is a summary of the stages of the clinical trials. They are conditionally divided into 4 phases. The phase I clinical trial is the first application of the biologically active substance in humans. It is usually carried out with the participation of a small number of participants in hospital facilities that have the necessary equipment for their implementation. The trial aims to determine the pharmacokinetics (ie absorption, distribution, metabolism and excretion) of the study compound, as well as its tolerability. The Phase II clinical trial represents the first administration of the biologically active compound in participants with specific indications. It aims to determine its effectiveness, optimal dose and preliminary safety data. Several hundred patients are included in this phase. The phase III clinical trial aims to investigate the therapeutic feasibility, i.e. the harmlessness and comparative effectiveness of the product. A large number (up to several thousand) of Uyastniks take part in this phase. There are many ways to organize phase III clinical trials. Typically, regulatory authorities require that they be conducted comparatively and randomized. Registration of a product usually requires between 10 and 80 separate phase III clinical trials involving about 3,000 people. The Phase IV clinical trial is conducted after the product has received marketing authorization. This is the so-called post-marketing stage. Here, in contrast to phases II and III, the long-term use of the product is studied, tracking the adverse events that may accompany its use. During phase IV, new indications and dosage regimens of the drug, as well as mechanisms of action of the product, can be studied.

After clarifying the main concepts, participants and phases in conducting clinical trials, **the fourth section** examines their emergence and evolutionary development. This peculiar time walk begins with the diet of Daniel and his friends described in the Bible, the conclusion of which is that the consumption of meat and red wine does not improve the physical condition. It goes through the main postulates of Hippocrates and Avicenna, such as the categorical prohibition to harm the patient, in clinical trials to use the drug in its natural state, etc., recorded respectively in the Corpus Hippocraticum and Canon of Medicine. Continued with Ambroise Paré's experiment in which the military doctor successfully replaced oil as the conventional treatment for gunshot wounds with a "juicing agent made from eggs egg yolks, butter from roses and turpentine" and the experience of James Lind, who is believed to be the first physician to conduct a controlled clinical trial in the modern era by dividing sailors suffering from scurvy into 6 groups and giving each group a different treatment. It goes as far as recent improvements such as the cross-over clinical trial by Caleb Parry, the introduction of the placebo by Dr. Justin Flint, who in 1812 conducted the first clinical trial comparing placebo with active treatment. He treated 13 patients suffering from rheumatism with an herbal extract that was recommended instead of the then established medicine. The final step in the evolutionary development of clinical trials is randomization. In 1946 The first randomized controlled trial of streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis was conducted.

CHAPTER II

The second chapter of the dissertation is entitled "*Historical development of the control of clinical trials of medicinal products*" and is structured in four sections. **The first section** is devoted to the ethical regulation of clinical trials. The ethical framework for the protection of human subjects originates from the ancient Hippocratic Oath, which defines the primary duty of the doctor - Primum non nocere! (First of all, it doesn't hurt!). However, this oath has been violated many times when conducting scientific experiments on humans. All unethical human research has one thing in common – such experiments are carried out on groups that are today defined as vulnerable and are currently protected by international documents and national regulations. The thesis examines the Bilibid prison case in Manila, where 24 people were infected with cholera, the experiments of Nazi doctors in the concentration camps during World War II, the "Tuskegee case" where about 28 patients died of syphilis, while another 100 have lost their lives to other medical

complications. The dissertation pays attention to some of the most important ethical rules and codes - the Nuremberg Code, the Declaration of Helsinki, which introduces basic standards in conducting clinical trials such as informed consent, a ban on running a clinical trial in the event of a negative benefit/risk assessment, drafting of research protocols, obligation to publish results, etc., the Belmont Report, the Rules of Good Clinical Practice approved by the International Conference on Harmonization. It is argued that the strength of the listed documents lies in their underlying principles, which are a moral compass that transcends procedural rules and revisions. Moreover, to date, a large part of the ethical rules have been implemented in national legal systems.

The second section is devoted to the historical development of the control of clinical trials in the USA. The historical review of the regulatory framework begins precisely with the USA as a pioneer in the state regulation of clinical trials. The first piece of legislation in this area was the Food and Drug Act of 1906. Also reviewed was the Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938, which required drug sponsors to submit safety data to US Food and Drug Administration (FDA) officials for evaluation before marketing. Attention is also drawn to the extremely important amendment to the 1962 Act . as a reaction to the thalidomide tragedy, which prohibits drug testing on humans before preclinical studies give a reasoned assumption that the drug can be taken by humans safely. The activities and merits of the FDA are analyzed.

The third section examines the historical development of the control of clinical trials in Europe, which arose at a later stage. Gradually, a process of harmonization of the legislation of the member states in the field of drug regulation begins in Europe. Before the adoption of the European directives regulating the conduct of clinical trials, the existing practice of the Member States differed significantly as regards the conditions and procedures for the initiation and conduct of clinical trials and the necessary requirements for their successful conduct. The first steps to achieve this goal are examined - Directive 65/65/EEC and of the Council of 26.01.1965. to approximate the provisions established in laws, by-laws or administrative acts related to patented medicinal products; Directive 75/318/EEC and of the Council of 20.05.1975 for the approximation of the laws of the Member States in relation to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in relation to the testing of patented medicinal products, which aims to ensure uniform standards and protocols for carrying out tests and clinical trials; Directive 75/319/EEC and of the Council of 20.05.1975 for approximation of the provisions established in

laws, by-laws or administrative acts related to patented medicinal products and Directive 75/320/EEC and of the Council of 20.05.1975. for the establishment of the Pharmaceutical Committee, in which all Member States are members and which advises the European Commission in the field of the medicinal policy of the European Union, until the current Regulation (EU) No. 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April is reached 2014 on clinical trials of medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EC.

The fourth section is a historical overview of the national legal framework in the field of drug regulation, which begins with the "Temporary Rules for the Organization of the Medical Administration in Bulgaria" drafted by Dr. Dimitar Mollov from 01.02.1879, with which the Bulgarian Pharmacopoeia was officially introduced . State regulation in the period from 1945 is considered . until 1989 and the role of various institutions having control powers in the considered period, such as the Medicines Control Department at the Central Pharmaceutical Institute, is analysed ; State Control Bacteriological Institute; State Institute for Drug Control; National Institute of Medicinal Products. Attention is also paid to the narrative regulation after 1989. and in particular the current at the time of writing the Law on Medicinal Products in Human Medicine /ZLPHM/ and the by-laws adopted in connection with the implementation of the law. The state regulation of economic activity in the conduct of clinical trials of medicinal products, introduced in the ZLPHM, corresponds to the general rules laid down in the Law on the Limitation of Administrative Regulation and Administrative Control over Economic Activity /ZOARAKSD/ and the spirit of the law. The introduction of a permit regime for carrying out individual transactions or actions is permissible only in a limited number of cases related to an increased risk to national security or public order in the Republic of Bulgaria or the personal or property rights of citizens or legal entities (Art. 24, Para. 1 of ZOARAKSD), which undoubtedly represent the clinical trials of medicinal products.

CHAPTER III

The third chapter is entitled “*Nomative Regulation of the Control of Clinical Trials of Medicinal Products*” and is structured in six sections .

The first section explores the legal basis of control. The thesis is defended that the implementation of specialized administrative control in relation to clinical trials can be justified

by the provision of Art. 52, para. 3 of the Constitution of the Republic of Bulgaria, according to which the state protects the health of citizens. Next, the legal basis for subjecting the activity of clinical trials of medicinal products to a specialized administrative regime can be found in Art. 52, para. 5 of the Constitution. According to the mentioned legal norm, the state exercises control over all health facilities, as well as over the production of medicines, biological preparations and medical equipment and over their trade. In order to protect the public interest, we can allow ourselves a broad interpretation of the mentioned provision and accept clinical trials as a necessary stage of the production of medicinal products and a mandatory prerequisite for allowing their trade.

In **the second section**, the country's approved regime for conducting clinical trials of medicinal products is analysed. According to the applicable regulations, a clinical trial on the territory of the Republic of Bulgaria may be conducted after obtaining a permit issued under the conditions and in accordance with Regulation (EU) No. 536/2014 of the European Parliament and of the Council of April 16, 2014. on clinical trials of medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (OJ, L 158/1 of 27 May 2014). Prof. Dimitrov defines the permit and certification regime as symmetrical normative-regulatory analogues of the license and registration regime, respectively, established in Law on Restriction of Administrative Regulation and Administrative Control over Economic Activity. Under the permit regime, discretionary competence is exercised. The permit has the character of a constitutive, beneficial, individual administrative act, with external effect, which gives rise to the subjective right to carry out a relevant transaction or action.

The conclusion is substantiated that the state regulation of economic activity in the conduct of clinical trials of medicinal products, introduced in the Law on Medicinal Products in Human Medicine, fully corresponds to the general rules laid down in the Law on Restriction of Administrative Regulation and Administrative Control over Economic Activity and the spirit of the law. The introduction of a permit regime for carrying out individual transactions or actions is permissible only in a limited number of cases related to an increased risk to national security or public order in the Republic of Bulgaria or the personal or property rights of citizens or legal entities (Art. 24, Para. 1 of Law on Restriction of Administrative Regulation and Administrative Control over Economic Activity), which undoubtedly represent the clinical trials of medicinal products.

The third section is dedicated to the Medicines Executive Agency. Its status was examined and the powers of the competent authority, namely the executive director, were analyzed. Given a number of prepositions *de lege ferenda* for the improvement of its activity, in particular the control powers for the executive director.

The fourth section examines the procedure for authorizing the conduct of a clinical trial. The administrative procedure for issuing a permit to conduct a clinical trial always begins at the initiative of the interested party, which in this case is the sponsor. According to the rule enshrined in Article 5 of the Regulation, an absolutely necessary condition for obtaining a permit is the submission of the application file to the potentially affected Member States through the EU portal. The thesis that the permitting process is a form of preliminary control is firmly established.

The fifth section of this chapter focuses on the procedure for authorizing changes in the course of a clinical trial. From the point of view of the classification of control adopted in the administrative legal theory into preliminary, current and subsequent, relative to the moment in which the control activity is carried out, we can attribute the authorization for a significant change of the clinical trial to the typical forms of current control. The conclusion reached by analyzing this proceeding is that the legislator, guided by the protection of participants in clinical trials and their safety, has established a heavy permit regime for changes in a clinical trial, which in some cases closely resembles the permit proceeding of a clinical trial.

The sixth section explores clinical trial inspections as a form of legal control. According to the legal definition given in the Regulation, "inspection" means an action by a competent authority to carry out a formal review of documents, facilities, records and quality assurance systems, as well as any other resources that the competent authority considers to be relevant to the clinical trial and which may be located at the clinical trial site, on the premises of the sponsor and/or subcontractor research organization, or in other facilities that the competent authority deems necessary to inspect. Inspection in the context of clinical trials may cover good manufacturing practice in relation to the manufacture of investigational medicinal products or good clinical practice in relation to the conduct of clinical trials. Depending on the object of the control activity, different normative acts are applicable. When the inspection covers good manufacturing practices in relation to the production of tested medicinal products Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) No. 536/2014 of the European

Parliament and of the Council by laying down principles and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and for inspection regulations, and when focused on good clinical practice - Regulation for implementation (EU) 2017/556 of the Commission of 24 March 2017 concerning detailed provisions for the inspection procedures of good clinical practice in accordance with Regulation (EU) No. 536/2014 of the European Parliament and of the Council.

Member States shall appoint inspectors to carry out inspections to monitor compliance with the provisions of the Regulation. Member States shall ensure that these inspectors are able to ensure in practice the effectiveness of the provisions on good clinical practice. This objective should be reflected in the minimum qualification requirements for inspectors, in particular with regard to their education and training.

Detailed requirements regarding inspectors are listed in the above regulations. Inspectors should have a university degree or equivalent experience in medicine, pharmacy, pharmacology, toxicology or other fields related to the principles of good clinical practice. They must have received appropriate training including participation in inspections. Next, inspectors should be familiar with the principles and processes that apply to drug development and clinical research, the procedures and technical methods for recording and managing clinical data, and the organization and regulation of healthcare systems. in the relevant Member States and, if necessary, in third countries. They must be able to assess the degree of risk to the safety of the clinical trial participants as well as the integrity of the data and be familiar with the applicable rules regarding confidentiality and protection of personal data. Control over clinical trials conducted in the Republic of Bulgaria is carried out by the state inspectors of the Medicines Executive Agency, as well as by the officials of the member states of the European Union, and determined by the European Medicines Agency and its scientific committees.

The Regulations also contain requirements for the impartiality of inspectors. Inspectors are independent from any influence that could affect their impartiality or their decisions. Each inspector prepares an annual declaration of his financial interests and other relationships with the parties that may be subject to inspection. This declaration is taken into account when an inspector is assigned a specific inspection task.

Inspectors have the right to inspect clinical trial sites, documents, facilities, files, including individual medical records, quality agreements, data and other resources, as well as subjects deemed by the competent authority to be related to the clinical trial. When carrying out an inspection, inspectors have the right of access to the premises, other related premises and to the data, including individual medical files. Inspectors have the right to make copies of records, paper copies, printouts of electronic records and photographs of premises and equipment; require from any representative or member of staff of the inspected entity and from any party involved in the clinical trial, explanations regarding the subject matter and purpose of the inspection and record the answers given; to come into direct contact with trial participants, in particular in case of reasonable suspicion that they have not been adequately informed about their participation in the clinical trial.

A specific feature of clinical trial control is the provision of various forms of non-judicial control. First of all, such is the monitoring of clinical trials. Monitoring of the conduct of a clinical trial should be carried out appropriately by the sponsor to ensure the reliability and sustainability of the results. Monitoring should contribute to the safety of the participants, taking into account the characteristics of the clinical trial and respecting the fundamental rights of the participants. Monitoring of clinical trials is compliance with the execution of the clinical trial according to the latest version of the protocol approved by the regulator and the relevant ethics committee. According to the rule laid down in Art. 48 of the Regulation, the degree and nature of monitoring is determined by the sponsor based on an assessment that takes into account all the characteristics of the clinical trial, including whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial ; the purpose and methodology of the clinical trial; the degree of deviation of the intervention from normal clinical practice.

Another form of non-legal control for the so-called clinical trial audits. In practice, the Regulation does not provide any rights regarding the conduct of audits, but only an imputed obligation of the sponsor to sign a declaration confirming that the researchers and institutions participating in the clinical trial allow monitoring, audits and regulatory inspections related to the clinical trial, including providing direct access to source data and documents. However, conducting audits is extremely important to ensure high quality in all aspects of planning, conducting and documenting clinical trials. Audits may be undertaken during the conduct of the clinical trial and/or

at its conclusion. Primary responsibility for quality assurance and conducting audits rests with the sponsor. The purpose of these quality management procedures is to ensure that the rights, safety and well-being of trial participants are protected, and that the results of clinical trials are credible

CHAPTER IV

The fourth chapter is entitled “*Protecting the rights of participants in clinical trials of medicinal products*” and is structured in four sections.

The first section is dedicated to clarifying the meaning of the terms adverse drug reaction and serious adverse drug reaction. The definition of an adverse drug reaction is specified in Appendix No. 1 to Art. 1, para. 1 of Ordinance No. 31 of August 12, 2007 to define the rules of good clinical practice. According to item 1.1 “*Adverse drug reaction is any unwanted and unanticipated response to the tested medicinal product, regardless of the administered dose. The expression used "response to a medicinal product" leads to the conclusion that a causal relationship between the medicinal product and the adverse reaction is at least a reasonable possibility, i.e. is. the link cannot be rejected*”. Ordinance No. 31 also gives a legal definition to the concept of a serious adverse drug reaction. According to the definition laid down in item 1.47 “*Serious adverse drug reaction is any adverse health effect that has resulted in death, imminent danger to life, hospitalization or prolonged hospitalization, significant or permanent disability, disability, or congenital anomalies*”.

The second section is devoted to the administrative procedure for the protection of the rights of participants in clinical trials. The obligations of the investigators and the sponsor to report adverse drug reactions and serious adverse drug reactions, as well as to prepare and submit to the European Medicines Agency an annual report regarding safety on everyone experienced medicinal product.

The third section examines the civil law procedure for protecting the rights of the participants, by claiming compensation for the damages suffered in the course of clinical trials. The legal basis for realization of liability for damages from clinical trials is analyzed. The thesis is supported that according to the applicable legal regulations in the Republic of Bulgaria, the civil liability of the medical specialist is regulated by the so-called general regime of civil liability. In principle, in Bulgarian law, civil liability is of two types - contractual and tortious. In both types,

compensation is sought for the health damage to the cause of the damage. With the exception of some cases of implant placement by dentists, where the liability is qualified as contractual, the doctrine and judicial practice in our country is categorical that doctors and medical facilities should be liable on a tort basis. To the extent that the clinical trials are carried out under the supervision of a doctor or dentist with a recognized medical specialty in the relevant field, who is familiar with the available preclinical and/or clinical data on the product and the risks and procedures of the study, according to the provision of Art. 86, para. 2 of the Law on Medicinal Products in Human Medicine, everything stated above regarding the type of liability for damages in the performance of medical activity also applies to liability for damages incurred during clinical testing of a medicinal product. Next, the entities responsible for the claim for compensation for damages from clinical trials of medicinal products are indicated. Law on Medicinal Products in Human Medicine specifically regulates the responsibility of medical specialists in the conduct of clinical trials. According to Art. 92, the sponsor is liable in case of health damage or death caused during or in connection with the conduct of the clinical trial, when the trial was conducted according to the requirements and procedures of the approved protocol. Al. 2 specifies that the principal investigator is liable in the event of health damage or death caused during or on the occasion of the conduct of the clinical trial, when the requirements and procedures of the approved protocol are not followed. The distinction made by the mentioned provision is based on the circumstance whether, when performing the relevant intervention, the requirements and procedures described in the protocol approved by the Ethical Commission for Clinical Trials were followed or not. In the first case, compensation can be requested from the contracting authority, and in the second, from the principal investigator. The rule enshrined in Art. 92 of the Law on Medicinal Products in Human Medicine undoubtedly makes it easier for participants in clinical trials to orient themselves to whom to direct their claim for damages, but I consider that even if this special provision of the law did not exist, the responsibility of the sponsor and the principal investigator could have been differentiated on the basis of the general rules of tort (art. 45 - art. 54 of the Law on Obligations and Contracts). In the event that the principal investigator culpably fails to comply with the protocol and, as a result, damages arise for a participant in the clinical trial, the latter will be able to engage his liability on the basis of the general rule of Art. 45 of the Law on Obligations and Contracts. Ignorance is the form of guilt. When the principal investigator fully follows the scheduled protocol, resp. does not show guilt, the responsibility should be sought from the

contracting authority on the basis of Art. 50 of the Law on Obligations and Contracts, in his capacity as the owner of the items - the tested medicinal products. It should be noted that according to the constant practice of the Supreme Court, the damages under Art. 50 of the Law on Obligations and Contracts must not have occurred as a consequence of culpable human behavior, but from the thing itself - due to its properties, defects, etc. n. Otherwise, liability will be based, for example, on Art. 45 of the Law on Obligations and Contracts and the person whose behavior caused damage to the other through the object will be responsible, not the persons under Art. 50 Law on Obligations and Contracts. When there is no culpable person who used the thing in such a way that his behavior caused damage with the help of the thing, then the owner and the person who exercised supervision will now be jointly and severally liable. Therefore, the responsibility under Art. 50 has a subsidiary character - it will be present when there is no fault and no answer is given under Art. 45 of the Law on Obligations and Contracts.

The fourth section examines the screening regime for conducting clinical trials. It is noted that the provision of Art. 189 of the Law on Health requires mandatory professional liability insurance for persons practicing the medical profession for damages that may occur as a result of culpable failure to fulfill their professional duties. The professional liability of medical establishments and doctors practicing in them is a type of civil liability. However, this insurance does not include damages arising from the actions of the doctor in his capacity as the principal investigator, resp. clinical trial investigator.

In the field of clinical trials, in the law of the European Union, a similar requirement was introduced for the first time with Directive 2001/20/EC. The compulsory insurance provided for in this secondary source of European Union law has led to a significant increase in the costs and administrative burden of conducting clinical trials, but there is no evidence that the number of cases in which compensation has been awarded or the amount of compensation has increased. increased with the entry into force of the directive, resp. with its implementation in the national legislations of the member states. Subsequently, a similar requirement is also found in Art. 76 of Regulation (EU) No. 536/2014 of the European Parliament and of the Council of April 16, 2014 on clinical trials of medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EC.

CONCLUSION

In the conclusion of the dissertation work, the main conclusions and results of the research are summarized, and the propositions de lege ferenda are listed as counter texts of the relevant normative act.

IV. MAIN SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS OF THE DISSERTATION THESIS

The subject of clinical trials of medicinal products, which after the Covid-19 pandemic has gained special relevance, on the one hand, has economic and economic added value, and on the other hand, is directly related to the life and health of citizens. The above justifies the conclusions about its relevance and dissertability.

This dissertation is an in-depth legal study of the issues of control over clinical trials of medicinal products, whose main scientific contributions are:

- The historical development of the regulation of control over the conduct of clinical trials in the USA and Europe has been traced.
- The development of legislation in the Republic of Bulgaria in the field of control over clinical trials has been studied.
- The ethical framework for conducting clinical trials, which served as the basis for the state regulation that arose at a later stage, was investigated.
- The rationale is the thesis that the implementation of specialized administrative control in relation to clinical trials finds its legal basis in the provision of Art. 52, para. 3 of the Constitution of the Republic of Bulgaria, according to which the state protects the health of citizens and in that of Art. 52, para. 5 of the Constitution, according to which the state exercises control over all health facilities, as well as over the production of medicines, biological preparations and medical equipment and over their trade.
- The possibilities for protecting the rights of the participants under administrative law have been analyzed.
- The possibilities for protecting the rights of the participants under the civil legal order have been analyzed, and the thesis that the general order of realization of tort liability is applicable is confirmed.

V. PUBLICATIONS ON THE TOPIC OF THE DISSERTATION THESIS

Ivanov, R. *“State regulation of clinical trials of medicinal products”*, Collection of reports from a scientific conference on the topic: "Legal, economic and historical aspects of state regulation of economic activity", Publishing complex - UNWE, Sofia, 2022

Ivanov, R. *“Control of the execution of the contracts between the NHIF and the providers of medical care”*, magazine “Medical law and healthcare” no. (1)/2023

Ivanov, R. *“Compensation for damages from clinical trials of medicinal products”*, magazine “Medical law and healthcare” no. (1)/2024

Ivanov, R. *“Inspections of clinical trials of medicinal products”*, Collection of reports from a scientific conference on the topic: “Challenges to legal regulation in Bulgaria”, Publishing complex - UNWE, Sofia, 2024.