

HOTĂRÂREA

Nr. 14/31.03.2006

referitoare la aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 485/09.05.2005, modificat și completat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 159/22.02.2006, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 31.03.2006, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă Normele referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – Prezenta hotărâre se aprobă prin ordin al ministrului sănătății publice, se notifică la Ministerul Integrării Europene și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Art. 3. – Prezentele Norme intră în vigoare la data intrării în vigoare a Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII, Medicamentul. La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă orice dispoziție contrară.

**PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului**

Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

NORME

referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1 - Prezentele norme transpun Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 privind armonizarea legislației, reglementărilor și măsurilor administrative ale statelor membre, referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate pe medicamente de uz uman¹⁾.

CAPITOLUL II

Principii generale

Art. 2 - Art. 702 alin. (4) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății prevede ca cererea de autorizare de punere pe piață a unui medicament să fie însoțită de o documentație care să conțină informațiile și documentele referitoare la rezultatele studiilor clinice efectuate cu acest medicament, care trebuie să fie transmise în conformitate cu Normele și protocoalele analitice, farmaco-toxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006.

Art. 3 - (1) Principiile de bază recunoscute pentru desfășurarea studiilor clinice la om se bazează pe protecția drepturilor omului și a demnității umane, vizând aplicarea în domeniul medicinei și biologiei, așa cum este specificat, de exemplu, în versiunea din 1996 a Declarației de la Helsinki.

(2) Protecția participanților la un studiu clinic este asigurată printr-o evaluare a riscurilor bazată pe rezultatele testelor toxicologice prealabile oricărui studiu clinic, prin controlul exercitat de comisiile de etică și de Agenția Națională a Medicamentului, precum și prin regulile de protecție a datelor personale.

¹⁾ JO nr. L 121 din 1 mai 2001, p. 34.

Art. 4- (1) Trebuie protejate în special persoanele care nu sunt capabile să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză pentru participarea la studiile clinice.

(2) Agenția Națională a Medicamentului stabilește reglementări în acest sens.

(3) Asemenea persoane nu pot fi incluse în studii clinice, dacă aceleași rezultate se pot obține folosindu-se persoane capabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză.

(4) În mod normal, aceste persoane nu trebuie să fie incluse în studii clinice decât dacă există speranța că administrarea medicamentului i-ar aduce pacientului un beneficiu direct mai mare decât riscurile la care este expus prin experiment.

(5) În același timp este indispensabilă realizarea de studii clinice în care sunt implicați copii, pentru a se îmbunătăți tratamentele existente pentru aceștia.

(6) Copiii constituie o populație vulnerabilă care prezintă diferențe de dezvoltare psihologică și fiziologică față de adulți, de aceea este foarte importantă și în beneficiul lor cercetarea legată de vârstă și de dezvoltare.

(7) Medicamentele destinate copiilor, inclusiv vaccinurile, trebuie să fie testate în mod științific înainte de a fi utilizate în terapeutică; acest lucru nu se poate realiza decât prin asigurarea că medicamentele care ar putea avea o valoare clinică importantă la copii sunt studiate integral.

(8) Studiile clinice cerute în acest scop trebuie să fie efectuate protejându-se subiecții în mod optim; este deci necesar să se impună criterii de protecție a copiilor în timpul studiilor clinice.

Art. 5 - (1) În cazul celorlalte persoane incapabile să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză, cum ar fi persoanele care suferă de demență, pacienții supuși unui tratament psihiatric etc., includerea lor în studii clinice trebuie să pornească de la o bază chiar și mai restrictivă.

(2) Medicamentele testate nu pot fi administrate acestor persoane decât dacă există motive să se creadă că rezultatul va fi un beneficiu direct pentru pacient mai mare decât riscurile posibile.

(3) Pe de altă parte, în asemenea cazuri, consimțământul scris al reprezentantului legal al pacientului, dat împreună cu medicul pacientului, este indispensabil înainte de participarea la oricare studiu clinic.

Art. 6 - Noțiunea de reprezentant legal poate include persoane fizice sau juridice, o autoritate și/sau un organism prevăzute de legislația națională în vigoare (Codul familiei, modificat prin Legea nr. 59/1993, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 177 din 26 iulie 1993, Legea sănătății mintale și a protecției persoanelor cu tulburări psihice nr. 487/2002, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 589 din 8 august 2002, cu modificările ulterioare).

Art. 7 - (1) Pentru a asigura o protecție optimă a sănătății, nu vor fi efectuate în România teste (analize) depășite sau repetitive.

(2) Armonizarea cerințelor tehnice aplicabile în dezvoltarea medicamentelor trebuie să se desfășoare, în consecință, într-un cadru potrivit, în special cel oferit de Conferința Internațională pentru Armonizare.

Art. 8 - În cazul desfășurării unui studiu clinic în România, Agenția Națională a Medicamentului trebuie să dispună de informații privind conținutul, începutul și terminarea studiului; în cazul unui studiu multicentric, este necesar ca toate autoritățile implicate să aibă acces la aceleași informații, cu respectarea regulilor privind confidențialitatea.

Art. 9 - (1) Studiile clinice reprezintă o activitate complexă, în general cu o durată de unul sau mai mulți ani, implicând de obicei numeroși participanți și mai multe locuri de investigație, frecvent răspândite pe teritoriul mai multor țări.

(2) De aceea sunt necesare simplificarea și armonizarea prevederilor administrative referitoare la aceste studii, prin stabilirea unei proceduri clare și transparente și prin crearea condițiilor propice unei coordonări eficiente a acestor studii clinice între autoritățile interesate.

Art. 10 - Este necesar ca Regulile de bună practică de fabricație (BPF) să fie aplicate medicamentelor pentru investigație clinică.

Art. 11 - Trebuie stabilite prevederi speciale pentru etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică.

Art. 12 - (1) Studiile clinice necomerciale realizate de către cercetători fără participarea industriei farmaceutice pot fi folositoare pacienților incluși.

(2) De aceea, prezentele norme trebuie să țină cont de situația specială a studiilor a căror concepție nu implică manevre speciale de fabricație sau ambalare, dacă aceste studii sunt efectuate cu medicamente care au autorizație de punere pe piață și sunt fabricate ori importate în conformitate cu prevederile titlului XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006 și dacă în acestea sunt incluși pacienți prezentând aceleași caracteristici cu cele specificate în autorizația de punere pe piață.

(3) Etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică, destinate acestui tip de studii, trebuie reglementată prin prevederi simplificate, cuprinse în anexa nr. 11 la Regulile de bună practică de fabricație pentru produsele medicamentoase, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1.058/2003, anexă referitoare la fabricația produselor medicamentoase pentru investigație clinică.

Art. 13 - Verificarea respectării Regulilor de bună practică în studiul clinic, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1.236/2004, și controlul datelor, informațiilor și documentelor, în scopul confirmării faptului că au fost corect generate, înregistrate și raportate, sunt indispensabile pentru a se justifica participarea subiecților umani la studiile clinice.

Art. 14 - (1) Este necesar ca participanții la studiu să consimtă ca informațiile personale care îi privesc să fie examinate în cursul inspecțiilor de către Agenția Națională a Medicamentului și de persoanele autorizate în acest scop.

(2) Informațiile personale vor fi tratate ca date strict confidențiale și nu vor fi făcute publice.

Art. 15 - Prezentele norme se aplică fără să contravină prevederilor Legii nr. 677/2001 pentru protecția persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 790 din 12 decembrie 2001, cu modificările ulterioare, și ale Legii drepturilor pacientului nr. 46/2003, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 51 din 29 ianuarie 2003.

Art. 16 - Este, de asemenea, necesar să existe prevederi referitoare la monitorizarea reacțiilor adverse care se produc în cursul studiilor clinice, care trebuie să fie efectuată prin respectarea măsurilor de supraveghere a medicamentelor prevăzute în titlul XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006, în scopul garantării opririi imediate a oricărui studiu clinic care comportă un nivel de risc inacceptabil.

CAPITOLUL III

Domeniu de aplicare

Art. 17 - (1) Prezentele norme stabilesc prevederi specifice referitoare la desfășurarea studiilor clinice, inclusiv a studiilor multicentrice, efectuate pe ființe umane folosindu-se medicamente, așa cum sunt definite la art. 695 din Legea nr. 95/2006, în special în ceea ce privește aplicarea Regulilor de bună practică în studiul clinic.

(2) Prezentele norme nu se aplică studiilor nonintervenționale.

Art. 18 - (1) Regulile de bună practică în studiul clinic constituie un ansamblu de cerințe de calitate în domeniile etic și științific, recunoscute pe plan internațional, care trebuie respectate în cursul planificării, execuției, înregistrării și raportării studiilor clinice la om.

(2) Respectarea acestor reguli garantează protejarea drepturilor, siguranței și confortului participanților la studii clinice, precum și credibilitatea rezultatelor studiilor clinice.

Art. 19 - Agenția Națională a Medicamentului trebuie să adopte principiile de bună practică în studiul clinic și ghiduri detaliate referitoare la regulile de bună practică de fabricație în conformitate cu aceste principii și, dacă este cazul, acestea vor fi revizuite pentru a se ține cont de progresele științifice și tehnice.

Art. 20 - Toate studiile clinice, inclusiv studiile de biodisponibilitate și bioechivalență, trebuie să fie concepute, executate și raportate conform Regulilor de bună practică în studiul clinic.

CAPITOLUL IV

Definiții

Art. 21 - În cadrul prezentelor norme se aplică următoarele definiții:

a) *studiu clinic* - orice investigație efectuată asupra subiecților umani pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice și/sau alte efecte farmacodinamice ale unuia ori mai multor medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru a identifica orice reacție adversă la unul ori mai multe medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru a studia absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea unuia ori mai multor medicamente pentru investigație clinică în vederea evaluării siguranței și/sau eficacității lor; sunt incluse studiile clinice realizate într-un centru unic ori în centre multiple, în una sau mai multe țări;

b) *studiu clinic multicentric* - studiul clinic efectuat după un singur protocol, dar în mai mult decât un singur centru și deci de către mai mult decât un singur investigator, centrele în care se efectuează studiul putând să se găsească numai în România sau în mai multe țări;

c) *studiu nonintervențional* - studiul în cadrul căruia medicamentul sau medicamentele sunt prescrise în mod obișnuit în concordanță cu termenii autorizației de punere pe piață; folosirea pentru pacient a unei strategii terapeutice date nu este fixată dinainte printr-un protocol de studiu, ci se supune practicii curente, iar decizia de a prescrie medicamentul este în mod clar separată de aceea de a include pacientul în studiu; nu trebuie aplicată pacienților nici o procedură suplimentară de diagnostic sau de supraveghere, iar pentru analiza datelor culese sunt folosite metode epidemiologice;

d) *medicament pentru investigație clinică* - forma farmaceutică a unei substanțe active sau placebo, care se testează ori se utilizează ca referință într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele având deja autorizație de punere pe piață, dar care sunt utilizate, prezentate sau ambalate diferit în raport cu forma autorizată ori care sunt utilizate pentru o indicație neautorizată sau în vederea obținerii de informații mai ample asupra formei autorizate;

e) *sponsor* - persoană, instituție sau organizație responsabilă de inițierea, managementul și/sau finanțarea unui studiu clinic;

f) *investigator* - un medic sau o persoană care exercită o profesiune agreată în România în vederea desfășurării studiilor clinice, pe baza cunoștințelor științifice și a experienței în domeniul îngrijirii pacienților pe care le necesită aceasta; investigatorul este responsabil de desfășurarea studiului clinic într-un centru, iar dacă într-un centru studiul este realizat de o echipă, investigatorul este conducătorul echipei și poate fi numit investigator principal;

g) *broșura investigatorului* - ansamblu de date clinice sau nonclinice privind medicamentul ori medicamentele pentru investigație clinică și care sunt relevante pentru studiul efectului acestor medicamente la om;

h) *protocol* - document care descrie obiectivul/obiectivele, concepția, metodologia, aspectele statistice și organizarea studiului; termenul protocol acoperă protocolul, versiunile sale succesive și amendamentele la acesta;

i) *subiect* - persoană care participă la un studiu clinic, fie că primește medicamentul pentru investigație clinică, fie că are rol de martor;

j) *consimțământul exprimat în cunoștință de cauză* - decizia, care trebuie să fie scrisă, datată și semnată, de a participa la un studiu clinic, luată de bunăvoie și după ce au fost primite toate informațiile necesare despre natura, semnificația, consecințele și riscurile posibile, precum și documentația necesară de către o persoană capabilă să își dea consimțământul sau, dacă este vorba despre o persoană care nu este în măsură să o facă, de către reprezentantul său legal; dacă persoana implicată nu este capabilă să scrie, ea poate să își dea, în cazuri excepționale prevăzute de legislația națională, consimțământul verbal în prezența a cel puțin unui martor;

k) *comisie de etică* - organ independent, compus din profesioniști din domeniul sănătății și din membri care nu sunt medici, însărcinat cu protejarea drepturilor, siguranței și stării de bine a participanților la un studiu și cu asigurarea publicului cu privire la această protecție, în special prin formularea unei opinii asupra protocolului studiului, aptitudinilor investigatorilor și adecvării facilităților, precum și asupra metodelor și documentelor care ar trebui utilizate pentru informarea participanților la studiu, în vederea obținerii consimțământului lor exprimat în cunoștință de cauză;

l) *inspecție* - activitate desfășurată de Agenția Națională a Medicamentului, care constă în verificarea oficială a documentelor, facilităților, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calității și a oricărui alt element care, în opinia Agenției Naționale a Medicamentului, are legătură cu studiul clinic și care poate să aibă loc în centrul unde se desfășoară studiul, în localurile sponsorului și/sau ale organizației de cercetare prin contract sau în oricare altă locație unde Agenția Națională a Medicamentului consideră necesară o inspecție;

m) *eveniment advers* - orice manifestare nocivă apărută la un pacient sau participant la un studiu clinic, căruia i s-a administrat un medicament și care nu are neapărat legătură cauzală cu acest tratament;

n) *reacție adversă* - orice răspuns nociv și nedorit la un medicament pentru investigație clinică, oricare ar fi doza administrată;

o) *eveniment advers grav sau reacție adversă gravă* - orice eveniment sau reacție adversă care, oricare ar fi doza, cauzează moartea, pune în pericol viața participantului, necesită o spitalizare sau o prelungire a spitalizării, provoacă o dizabilitate ori o incapacitate, importante sau durabile, ori provoacă o anomalie sau o malformație congenitală;

p) *reacție adversă neașteptată* - o reacție adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informațiile despre medicament, de exemplu broșura investigatorului pentru un medicament pentru investigație clinică neautorizat ori rezumatul caracteristicilor produsului în cazul unui medicament autorizat.

CAPITOLUL V

Protecția subiecților studiului clinic

Art. 22 - Agenția Națională a Medicamentului trebuie să elaboreze reguli detaliate în vederea protejării de abuzuri a persoanelor care sunt incapabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză.

Art. 23 - Un studiu clinic poate fi început numai dacă:

a) riscurile și inconveniente previzibile au fost apreciate comparativ cu beneficiul anticipat pentru subiectul studiului și pentru alți pacienți actuali și viitori; un studiu clinic poate să înceapă numai în cazul în care comisia de etică și Agenția Națională a Medicamentului au ajuns la concluzia că beneficiile anticipate pe plan terapeutic și în domeniul sănătății publice justifică riscurile și poate fi continuat numai dacă respectarea acestei exigențe este monitorizată permanent;

b) subiectul studiului sau, atunci când acesta nu este capabil să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantul său legal a avut posibilitatea ca, urmare a unei discuții prealabile cu investigatorul ori cu un membru al echipei de investigare, să înțeleagă obiectivele, riscurile și inconveniente studiului, precum și condițiile în care acesta va fi efectuat și, de asemenea, a fost informat asupra drepturilor sale de a se retrage din studiu în orice moment;

c) sunt garantate drepturile participantului la integritate fizică și mintală, la intimitate și la protecția datelor care îl vizează, conform prevederilor Legii nr. 677/2001, cu modificările ulterioare, și ale Legii nr. 46/2003;

d) subiectul studiului sau, dacă acesta nu este capabil să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantul său legal și-a dat consimțământul scris după ce a fost informat despre natura, amploarea, consecințele și riscurile studiului clinic; în cazuri excepționale, prevăzute de legislația națională, dacă persoana respectivă nu este capabilă să scrie, își exprimă consimțământul verbal în prezența a cel puțin unui martor;

e) subiectul poate să se retragă din studiul clinic în orice moment, prin revocarea consimțământului scris și fără a avea de suferit vreun prejudiciu ca urmare a acestui fapt;

f) s-au luat măsuri ca asigurarea sau compensarea să acopere răspunderea investigatorului și a sponsorului.

Art. 24 - Îngrijirile medicale acordate subiecților și deciziile medicale luate cu privire la aceștia sunt responsabilitatea unui medic calificat corespunzător.

Art. 25 - Subiectul trebuie pus în legătură cu un punct de contact de unde poate obține informații mai ample.

CAPITOLUL VI

Studii clinice pe minori

Art. 26 - În plus față de oricare altă restricție pertinentă, un studiu clinic pe minori nu poate fi întreprins decât dacă:

a) a fost obținut consimțământul în cunoștință de cauză al părinților sau al reprezentantului legal; acest consimțământ trebuie să exprime voința prezumată a minorului și poate fi retras în orice moment, fără ca acesta să aibă de suferit;

b) minorul a primit informații, în funcție de capacitatea sa de înțelegere, din partea unui personal medico-sanitar cu experiență în lucrul cu minorii, cu privire la studiu, riscuri și beneficii;

c) dorința explicită a unui minor, capabil să își formeze o opinie și să evalueze aceste informații, de a refuza să participe la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment, este luată în considerare de către investigator ori, acolo unde este cazul, de către investigatorul principal;

d) nu se acordă nici un stimulent sau avantaj financiar în afară de compensații;

e) se obțin din studiul clinic anumite beneficii directe pentru grupul de pacienți și numai în cazul în care aceste cercetări sunt esențiale pentru validarea datelor obținute prin studii clinice asupra unor persoane capabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză sau prin alte metode de cercetare; pe lângă aceasta, astfel de cercetări trebuie să fie legate direct de o situație clinică a minorului respectiv ori să fie de așa natură încât să se poată efectua numai pe minori;

f) au fost urmate ghidurile științifice corespunzătoare ale Agenției Naționale a Medicamentului;

g) a fost astfel conceput încât să reducă la minimum durerea, disconfortul, teama și orice alt risc previzibil legat de boală și de nivelul de dezvoltare; atât pragul de risc, cât și nivelul de afectare trebuie să fie definite în mod expres și monitorizate constant;

h) protocolul a fost adoptat de o comisie de etică cu competențe în pediatrie sau după consultarea pe probleme clinice, etice și psihosociale în domeniul pediatriei;

i) interesele pacientului primează întotdeauna asupra celor ale științei și societății.

CAPITOLUL VII

Studii clinice efectuate asupra persoanelor majore cu incapacitate care nu sunt în măsură să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză

Art. 27 - (1) Toate cerințele relevante enumerate pentru persoanele capabile să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză se aplică și persoanelor care nu sunt în măsură să își exprime un astfel de consimțământ, denumite în continuare persoane majore cu incapacitate.

(2) În afară de aceste cerințe, participarea la un studiu clinic a persoanelor majore cu incapacitate, care nu și-au exprimat sau au refuzat să își exprime

consimțământul în cunoștință de cauză înainte de instalarea incapacității, nu este posibilă decât dacă:

a) a fost obținut consimțământul în cunoștință de cauză al reprezentantului legal; acest consimțământ trebuie să exprime voința prezumată a pacientului și poate fi anulat în orice moment, fără ca acesta să aibă de suferit;

b) persoana care nu este în măsură să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză a primit informații, în funcție de capacitatea sa de înțelegere, cu privire la studiu, riscuri și beneficii;

c) dorința explicită a unui subiect, capabil să își formeze o opinie și să evalueze aceste informații, de a refuza să participe la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment, este luată în considerare de către investigator ori, acolo unde este cazul, de către investigatorul principal;

d) nu se acordă nici un stimulent sau avantaj financiar în afară de compensații;

e) asemenea cercetări sunt esențiale pentru validarea datelor obținute în studii clinice asupra unor persoane capabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză sau prin alte metode de cercetare și se raportează direct la o condiție clinică ce pune în pericol viața ori determină debilitatea de care suferă persoana majoră cu incapacitate în cauză;

f) studiile clinice au fost astfel concepute încât să reducă la minimum durerea, disconfortul, teama și orice alt risc previzibil legat de boală și de nivelul de dezvoltare; atât pragul de risc, cât și nivelul de afectare trebuie să fie definite în mod expres și monitorizate constant;

g) protocolul a fost adoptat de o comisie de etică cu competențe în ceea ce privește boala și populația în cauză sau după consultarea pe probleme clinice, etice și psihosociale legate de boala și populația în cauză;

h) interesele pacientului primează întotdeauna asupra celor ale științei și societății;

i) există speranța justificată că administrarea medicamentului care trebuie testat oferă un beneficiu mai mare decât riscul pentru pacientul în cauză sau nu prezintă nici un risc.

CAPITOLUL VIII

Comisia de etică

Art. 28 - (1) În vederea punerii în practică a studiilor clinice vor fi înființate și făcute funcționale comisii de etică.

(2) Comisia de etică are obligația de a-și formula opinia înaintea începerii oricărui studiu clinic pentru care a fost solicitată.

(3) Comisia de etică își formulează opinia ținând cont în special de următoarele elemente:

a) relevanța studiului clinic și proiectul acestuia;

b) o evaluare satisfăcătoare atât a beneficiilor anticipate, cât și a riscurilor, așa cum este prevăzut în art. 23 lit. a), precum și justificarea concluziilor;

c) protocolul;

d) calificarea adecvată a investigatorului și a personalului ajutător; e) broșura investigatorului;

f) calitatea facilităților;

g) caracterul adecvat și complet al informațiilor care trebuie furnizate, precum și procedura de urmat pentru obținerea consimțământului exprimat în cunoștință de cauză; este necesară, de asemenea, justificarea cercetării la persoane incapabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză conform dispozițiilor cap. IV;

h) prevederea de indemnizații sau compensații cu caracter reparatoriu în caz de prejudicii sau deces, imputabile studiului clinic;

i) orice asigurare sau indemnizație care acoperă responsabilitatea investigatorului și a sponsorului;

j) sumele și, atunci când este cazul, modalitățile de retribuire sau compensare a investigatorilor și subiecților studiului clinic și elementele relevante ale oricărui contract prevăzut între sponsor și locul studiului;

k) modalitățile de recrutare a subiecților.

Art. 29 - Comisia de etică dispune de un termen maxim de 60 de zile de la data primirii cererii în forma corectă și corespunzătoare, pentru a-și comunica opinia motivată solicitantului, precum și Agenției Naționale a Medicamentului.

Art. 30 - (1) În timpul perioadei de examinare a cererii, comisia de etică nu poate formula decât o singură cerere pentru informații suplimentare la informațiile deja furnizate de solicitant.

(2) Termenul prevăzut la art. 29 este suspendat până la primirea informațiilor suplimentare.

Art. 31 - (1) Nu poate fi acordată nici o prelungire a perioadei de 60 de zile la care se face referire la art. 29 decât în cazul unor studii care implică medicamente pentru terapie genică și terapie celulară somatică sau medicamente care conțin organisme modificate genetic. În acest caz poate fi acordată o prelungire de maximum 30 de zile.

(2) Pentru aceste medicamente, perioada de 90 de zile poate fi prelungită cu 90 de zile suplimentare în cazul în care se consultă un grup sau un comitet de experți.

(3) Nu există limitare a termenului de autorizare pentru terapia celulară xenogenică.

CAPITOLUL IX

Opinia unică

Art. 32 - Pentru studiile clinice multicentrice limitate la teritoriul României, Agenția Națională a Medicamentului trebuie să stabilească o

procedură care prevede, indiferent de numărul comisiilor de etică, formularea unei opinii unice pentru România.

Art. 33 - În cazul unor studii clinice multicentrice efectuate simultan în mai multe țări, se formulează câte o singură opinie pentru fiecare țară implicată în studiul clinic respectiv.

CAPITOLUL. X

Ghiduri detaliate

Art. 34 - (1) Agenția Națională a Medicamentului participă la consultările organizate de Comisia Europeană pentru elaborarea unor ghiduri detaliate cu privire la formularul de cerere și documentația care trebuie prezentată în vederea solicitării opiniei comisiei de etică, în special în ceea ce privește informațiile oferite subiecților, precum și măsurile adecvate pentru asigurarea protecției datelor personale.

(2) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (1).

CAPITOLUL. XI

Începerea unui studiu clinic

Art. 35 - Agenția Națională a Medicamentului trebuie să ia măsurile necesare pentru ca începerea unui studiu clinic să se facă urmându-se procedura prevăzută de prezentul capitol.

Art. 36 - (1) Sponsorul nu poate începe un studiu clinic decât după emiterea unei opinii favorabile de către comisia de etică și dacă Agenția Națională a Medicamentului nu a transmis sponsorului obiecții motivate.

(2) Procedurile care vizează luarea acestor decizii pot să se deruleze în paralel, conform opțiunii sponsorului.

Art. 37 - Înainte de începerea oricărui studiu clinic, sponsorul este obligat să prezinte Agenției Naționale a Medicamentului o cerere de autorizare într-o formă corectă și corespunzătoare, prin care să își exprime intenția de a desfășura studiul clinic.

Art. 38 - (1) Dacă Agenția Națională a Medicamentului semnalează sponsorului că are obiecții motivate, sponsorul poate, o singură dată, să modifice conținutul cererii menționate la art. 37 pentru a putea lua în considerare obiecțiile care i-au fost semnalate.

(2) Dacă sponsorul nu reușește să modifice corespunzător cererea, aceasta va fi considerată respinsă și studiul clinic nu poate începe.

Art. 39 - (1) Examinarea unei cereri de autorizare în formă corectă și corespunzătoare de către Agenția Națională a Medicamentului, așa cum se prevede la art. 37, trebuie să fie terminată cât mai repede posibil, fără a depăși 60 de zile.

(2) Agenția Națională a Medicamentului poate totuși să informeze sponsorul înainte de sfârșitul acestei perioade că nu are motive să nu accepte studiul.

Art. 40- (1) Nu poate fi acordată nici o altă prelungire a intervalului, cu excepția studiilor clinice care implică medicamentele enumerate la art. 42, pentru care poate fi acordată o prelungire de maximum 30 de zile.

(2) Pentru aceste medicamente, perioada de 90 de zile poate fi prelungită cu 90 de zile suplimentare în cazul în care se consultă un grup sau un comitet de experți.

(3) Nu există limitare a termenului de autorizare pentru terapia celulară xenogenică.

Art. 41 - Fără să se contravină celor cuprinse în art. 42, poate fi cerută o autorizație scrisă înaintea începerii studiilor clinice pentru medicamente care nu au autorizație de punere pe piață conform titlului XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006 și care sunt obținute prin tehnologia ADN recombinat, expresia controlată a genelor care codifică proteine biologice active în celulele procariote și eucariote, inclusiv în celule transformate de mamifere, metode cu anticorpi monoclonali, precum și pentru alte medicamente cu caracteristici speciale, ca de exemplu medicamente ale căror substanțe active sunt produse biologice de origine umană sau animală ori care conțin componente biologice de origine umană sau animală ori a căror fabricație necesită asemenea componente.

Art. 42 - (1) Autorizația scrisă este necesară înaintea începerii studiilor clinice care implică medicamente pentru terapie genică, terapie celulară somatică, inclusiv pentru terapie celulară xenogenică, precum și pentru toate medicamentele care conțin organisme modificate genetic.

(2) Nu poate fi realizat nici un studiu pentru terapie genetică care are ca rezultat modificarea identității genetice a subiectului studiului.

Art. 43 - Această autorizație trebuie emisă fără să contravină prevederilor legislației naționale cu privire la utilizarea restrânsă a microorganismelor modificate genetic și la diseminarea voluntară de organisme modificate genetic în mediul înconjurător.

Art. 44 - (1) Agenția Națională a Medicamentului participă la consultările organizate de Comisia Europeană pentru publicarea unor ghiduri detaliate cu privire la:

a) formularul și conținutul cererii la care se face referire la art. 37, precum și documentația care trebuie prezentată în sprijinul acestei cereri, care trebuie să justifice calitatea și fabricația medicamentului pentru investigație clinică, testele

toxicologice și farmacologice, protocolul și informațiile clinice referitoare la medicamentul pentru investigație clinică, în special broșura investigatorului;

b) prezentarea și conținutul propunerii de amendament la care se face referire la art. 45 lit. a), referitoare la amendamentele substanțiale aduse protocolului;

c) declarația privind închiderea studiului clinic.

(2) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (1).

CAPITOLUL XII

Desfășurarea unui studiu clinic

Art. 45 - Desfășurarea unui studiu clinic poate fi modificată respectându-se următoarele proceduri:

a) după începerea studiului clinic, sponsorul poate să facă amendamente la protocol; atunci când aceste amendamente sunt importante și de natură să aibă impact asupra siguranței participanților sau să schimbe interpretarea documentelor științifice care vin în sprijinul desfășurării studiului ori dacă sunt semnificative din oricare alt punct de vedere, sponsorul trebuie să transmită motivele și conținutul acestor amendamente la Agenția Națională a Medicamentului și să informeze comisia sau comisiile de etică interesate, conform cap. VII și X;

- pe baza elementelor vizate la art. 28 alin. (3) și în conformitate cu cap. IX, comisia de etică emite o opinie într-un interval maxim de 35 de zile de la data primirii amendamentului propus în formă corectă și corespunzătoare; dacă această opinie nu este favorabilă, sponsorul nu poate implementa amendamentul la protocol;

- dacă opinia comisiei de etică este favorabilă și dacă Agenția Națională a Medicamentului nu a emis obiecții motivate față de aceste amendamente importante, sponsorul poate să continue desfășurarea studiului clinic după protocolul amendat; în caz contrar, fie sponsorul ține cont de aceste obiecții și adaptează în consecință amendamentul la protocolul respectiv, fie își retrace propunerea de amendament;

b) fără să se contravină prevederilor lit. a) și în funcție de circumstanțe, în special în cazul apariției oricărui eveniment nou legat de desfășurarea studiului sau de dezvoltarea medicamentului pentru investigație clinică atunci când este posibil ca acesta să pună în pericol siguranța subiecților, sponsorul și investigatorul sunt obligați să ia măsurile urgente adecvate, de siguranță, pentru a proteja subiecții de orice risc imediat; sponsorul trebuie să informeze fără întârziere Agenția Națională a Medicamentului despre aceste evenimente noi și despre măsurile luate și să se asigure și de informarea simultană a comisiei de etică;

c) în decurs de 90 de zile de la închiderea unui studiu clinic, sponsorul trebuie să anunțe Agenția Națională a Medicamentului, precum și comisia de etică despre faptul că studiul a fost închis; dacă studiul trebuie închis mai devreme, acest interval este redus la 15 zile și motivele trebuie clar explicate.

CAPITOLUL XIII

Suspendarea studiului sau încălcări ale prevederilor

Art. 46 - (1) Dacă Agenția Națională a Medicamentului are motive obiective să considere că nu mai sunt întrunite condițiile cererii de autorizare vizate la art. 37 sau dacă deține informații care pun la îndoială siguranța ori corectitudinea științifică a studiului clinic, aceasta poate să procedeze la suspendarea sau interzicerea studiului în cauză, informând sponsorul despre decizia sa.

(2) Înainte de a lua o astfel de decizie, cu excepția cazurilor de risc iminent, Agenția Națională a Medicamentului cere opinia sponsorului și/sau a investigatorului; această opinie trebuie să îi fie transmisă în termen de o săptămână; în acest caz, Agenția Națională a Medicamentului procedează la informarea imediată a celorlalte autorități competente; în cazul unui studiu multicentric care se desfășoară în mai multe țări, Agenția Națională a Medicamentului va anunța și comisia de etică despre decizia sa de suspendare sau interzicere a studiului, precum și despre motivele deciziei respective.

Art. 47 - (1) Dacă Agenția Națională a Medicamentului are motive obiective să considere că sponsorul ori investigatorul sau oricare altă persoană implicată în studiu nu își mai îndeplinește obligațiile în conformitate cu prevederile legale, trebuie să informeze imediat persoana și să indice măsurile pentru a remedia această situație.

(2) Agenția Națională a Medicamentului trebuie să informeze imediat comisia de etică și celelalte autorități competente, dacă studiul este multicentric și se desfășoară în mai multe țări, despre încălcarea prevederilor legale constatate și măsurile de remediere care trebuie luate.

CAPITOLUL XIV

Fabricarea și importul medicamentelor pentru investigație clinică

Art. 48 - (1) Agenția Națională a Medicamentului trebuie să ia toate măsurile necesare pentru ca fabricarea și importul medicamentelor pentru investigație clinică să fie posibile numai pe baza deținerii unei autorizații.

(2) În vederea obținerii acestei autorizații, solicitantul și ulterior deținătorul autorizației vor trebui să satisfacă prevederile titlului XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006.

Art. 49 - Agenția Națională a Medicamentului ia toate măsurile adecvate pentru ca deținătorul autorizației la care se face referire în art. 48 să dispună

permanent și continuu de cel puțin o persoană calificată, responsabilă mai ales de executarea obligațiilor specificate la art. 50, răspunzând condițiilor prevăzute în Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentose, aprobate prin hotărâre a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului.

Art. 50 - (1) Agenția Națională a Medicamentului va lua toate măsurile adecvate pentru ca persoana calificată la care se face referire în Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentose, fără a se prejudicia relațiile sale cu fabricantul sau cu importatorul, să aibă responsabilitatea de a asigura:

a) în cazul medicamentelor pentru investigație clinică fabricate în România, că fiecare serie de medicament a fost fabricată și controlată conform prevederilor Regulilor de bună practică de fabricație pentru produse medicamentose, cu specificațiile medicamentului și cu informațiile notificate în conformitate cu art. 37;

b) în cazul medicamentelor pentru investigație clinică fabricate într-o țară terță, că fiecare serie de fabricație a fost fabricată și controlată după reguli de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele prevăzute în Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentose, conform specificațiilor medicamentului, și că fiecare serie de fabricație a fost controlată conform informațiilor notificate în conformitate cu art. 37;

c) în cazul unui medicament pentru investigație clinică și care este un medicament comparator provenind dintr-o țară terță și care are o autorizație de punere pe piață, atunci când nu poate fi obținută o documentație care să ateste că fiecare serie de fabricație a fost fabricată în condiții cel puțin echivalente cu cele prevăzute de Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentose la care s-a făcut referire anterior, că fiecare serie de fabricație a făcut obiectul tuturor analizelor, testelor sau verificărilor relevante și necesare pentru a se confirma calitatea acestora în concordanță cu informațiile notificate în conformitate cu art. 37.

(2) În măsura în care prevederile alin. (1) lit. a), b) și c) sunt îndeplinite, medicamentele pentru investigație clinică nu necesită alte verificări dacă sunt importate în România împreună cu certificatul de eliberare a seriei de către persoana calificată.

Art. 51 - Ghidurile detaliate cu privire la elementele care urmează a fi luate în considerare în timpul evaluării medicamentelor în vederea eliberării seriilor în România trebuie să fie elaborate în conformitate cu Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentose și în special cu anexa nr. 1 la acestea.

Art. 52 - (1) În toate cazurile, persoana calificată trebuie să ateste într-un registru sau document echivalent că fiecare serie de fabricație corespunde prevederilor prezentului capitol.

(2) Registrul menționat sau documentul echivalent trebuie ținut la zi cu operațiile desfășurate și pus la dispoziție Agenției Naționale a Medicamentului pentru o perioadă de cel puțin 5 ani.

(3) Prevederile art. 759 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 se aplică persoanei calificate și în ceea ce privește medicamentele pentru investigație clinică.

CAPITOLUL XV

Etichetarea

Art. 53 - Informațiile care trebuie să figureze în limba română pe ambalajul exterior al medicamentelor pentru investigație clinică sau, atunci când nu există ambalaj exterior, pe ambalajul primar se regăsesc în anexa nr. 11 la Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1.058/2003, anexă referitoare la fabricația produselor medicamentoase pentru investigație clinică.

Art. 54 - Pe lângă aceasta, Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase vor stabili prevederi adecvate în legătură cu etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică destinate studiilor clinice având caracteristicile următoare:

- a) concepția studiului nu cere procese speciale de fabricație sau ambalare;
- b) studiul este realizat cu medicamente care, în țările implicate în acest studiu, au autorizație de punere pe piață în sensul titlului XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006 și sunt fabricate sau importate conform prevederilor din legea menționată mai sus;
- c) pacienții care participă la studiu prezintă caracteristicile care corespund indicațiilor terapeutice precizate în autorizația de punere pe piață a medicamentului.

CAPITOLUL XVI

Verificarea conformității medicamentelor pentru investigație clinică cu Regulile de bună practică în studiul clinic și cu Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase

Art. 55 - (1) Pentru a verifica respectarea prevederilor referitoare la Regulile de bună practică în studiul clinic și la Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase, Agenția Națională a Medicamentului desemnează în acest scop inspectori însărcinați cu inspectarea locurilor implicate în desfășurarea unui studiu clinic și mai ales locul sau locurile unde se desfășoară studiul clinic, locul de fabricație a medicamentului pentru investigație clinică, orice laborator de analiză folosit pentru studiul clinic și/sau localurile sponsorului.

(2) Agenția Națională a Medicamentului informează Agenția Europeană a Medicamentului cu privire la aceste inspecții; inspecțiile sunt efectuate în interesul Comunității Europene.

(3) Agenția Națională a Medicamentului recunoaște rezultatele inspecțiilor efectuate de autoritățile competente ale statelor membre ale Uniunii Europene.

(4) Inspecțiile sunt coordonate de Agenția Europeană a Medicamentului.

Art. 56 - (1) După inspecție trebuie pregătit un raport de inspecție.

(2) Acest raport trebuie pus la dispoziție sponsorului, asigurându-se protecție elementelor confidențiale; raportul poate fi pus la dispoziție celorlalte țări implicate, dacă studiul este multicentric și se desfășoară în mai multe țări, statelor membre ale Uniunii Europene, Agenției Europene a Medicamentului și comisiei de etică, la cererea motivată a acestora.

Art. 57 - Agenția Națională a Medicamentului trebuie să publice ghiduri detaliate privind documentația referitoare la studiul clinic, care constituie dosarul de bază al studiului, metodele de arhivare, calificarea inspectorilor și procedurile de inspecție destinate verificării conformității studiului clinic în cauză cu prezentele norme.

CAPITOLUL XVII

Notificarea evenimentelor adverse

Art. 58 - (1) Investigatorul trebuie să anunțe imediat sponsorului toate evenimentele adverse grave, cu excepția celor care sunt clasificate în protocol sau în broșura investigatorului în grupul celor care nu necesită o raportare imediată.

(2) Raportarea imediată trebuie să fie urmată de rapoarte scrise detaliate.

(3) În acest raport imediat, precum și în rapoartele ulterioare subiecții trebuie să fie identificați prin codul numeric unic al studiului.

Art. 59 - Evenimentele adverse și/sau rezultatele analizelor anormale, definite în protocol ca fiind determinate pentru evaluarea siguranței, trebuie să fie aduse la cunoștință sponsorului conform cerințelor de raportare și în funcție de termenele specificate de protocol.

Art. 60 - În cazul raportării decesului unui subiect, investigatorul trebuie să comunice sponsorului și comisiei de etică toate informațiile suplimentare cerute.

Art. 61 - Sponsorul trebuie să păstreze înregistrări detaliate ale tuturor evenimentelor adverse care îi sunt aduse la cunoștință de investigator sau investigatori; aceste înregistrări trebuie să fie transmise țărilor pe teritoriul cărora se desfășoară studiul clinic, dacă acestea le cer.

CAPITOLUL XVIII

Notificarea reacțiilor adverse grave

Art. 62 - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că toate informațiile importante cu privire la reacțiile adverse grave neașteptate suspectate, care produc moartea sau amenință viața, sunt înregistrate și notificate cât mai repede posibil autorităților competente din toate țările interesate, precum și comisiei de etică, în maximum 7 zile din momentul în care sponsorul a luat cunoștință de acest caz, și că informațiile relevante ulterioare sunt apoi comunicate într-un nou interval de 8 zile.

(2) Toate celelalte reacții adverse grave neașteptate suspectate trebuie să fie aduse la cunoștință autorităților competente interesate, precum și comisiei de etică, cât mai repede posibil, dar nu mai târziu de 15 zile de la data la care sponsorul a aflat întâia oară despre eveniment.

(3) Agenția Națională a Medicamentului trebuie să se asigure că toate reacțiile adverse grave neașteptate suspectate ale unui medicament pentru investigație clinică, care i-au fost aduse la cunoștință, sunt înregistrate.

(4) Sponsorul trebuie să îi informeze, de asemenea, pe toți investigatorii.

Art. 63 - O dată pe an pe timpul întregii durate a studiului clinic, sponsorul trebuie să furnizeze Agenției Naționale a Medicamentului și comisiei de etică o listă cu toate reacțiile adverse grave suspectate, survenite în această perioadă, precum și un raport cu privire la siguranța participanților.

Art. 64 - Agenția Națională a Medicamentului ia măsuri ca toate reacțiile adverse grave neașteptate suspectate la un medicament pentru investigație clinică, aduse în atenția sa, să fie introduse imediat într-o bază de date europeană la care au acces numai autoritățile competente ale statelor membre ale Uniunii Europene, Agenția Europeană a Medicamentului și Comisia Europeană.

CAPITOLUL XIX

Ghiduri cu privire la modul de raportare a reacțiilor adverse

Art. 65 - (1) La solicitarea Comisiei Europene, Agenția Națională a Medicamentului participă la elaborarea ghidurilor privitoare la colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor asupra evenimentelor/reacțiilor adverse, precum și a procedurilor de decodificare pentru reacțiile adverse grave neașteptate.

(2) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (1).

CAPITOLUL XX

Schimbul de informații cu Comunitatea Europeană

Art. 66 - (1) Agenția Națională a Medicamentului introduce într-o bază de date europeană, accesibilă numai autorităților competente ale statelor membre

ale Uniunii Europene, Agenției Europene a Medicamentului și Comisiei Europene, următoarele informații:

- a) extrase din cererea de autorizare prevăzută la art. 37;
- b) orice modificări ale cererii, conform art. 38;
- c) orice modificări ale protocolului, conform art. 45 lit. a);
- d) opinia favorabilă a comisiei de etică;
- e) declarația privind închiderea studiului clinic;
- f) o referire la inspecțiile efectuate cu privire la conformitatea cu buna practică clinică.

(2) La solicitarea oricărui stat membru al Uniunii Europene, a Agenției Europene a Medicamentului sau a Comisiei Europene, Agenția Națională a Medicamentului va transmite orice alte informații suplimentare referitoare la studiul clinic în cauză, pe lângă cele deja introduse în baza de date europeană.

(3) Agenția Națională a Medicamentului participă la consultările organizate de Comisia Europeană pentru elaborarea și publicarea unor ghiduri detaliate referitoare la datele relevante care să fie introduse în baza de date europeană, care funcționează cu sprijinul Agenției Europene a Medicamentului, precum și la metodele de comunicare electronică a datelor. Ghidurile astfel elaborate vor asigura respectarea strictă a confidențialității datelor.

(4) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (3).

CAPITOLUL XXI

Dispoziții generale

Art. 67- (1) Prezentele norme nu prejudiciază responsabilitatea civilă și penală a sponsorului sau a investigatorului.

(2) În vederea acestui fapt, sponsorul sau un reprezentant legal al sponsorului trebuie să fie stabilit în România ori în Comunitatea Europeană.

Art. 68 - Medicamentele pentru investigație clinică și, atunci când este cazul, dispozitivele utilizate pentru a le administra sau cele necesare conform protocolului studiului clinic sunt întotdeauna furnizate gratuit de către sponsor.

CAPITOLUL XXII

Adaptarea la progresul științific și tehnic

Art. 69 - Prezentele norme trebuie să fie actualizate ori de câte ori este necesar pentru a fi adaptate la progresul științific și tehnic.

CAPITOLUL XXIII
Dispoziții tranzitorii și finale

Art. 70 - Prevederile art. 64 și 66 intră în vigoare în prima zi după aderarea României la Uniunea Europeană.