

HOTĂRÂREA

Nr. 39/27.10.2006

referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică în studiul clinic

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 27.10.2006, 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 Ghidul privind buna practică în studiul clinic, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea nr. 10/25.06.2004 referitoare la aprobarea Regulilor de bună practică în studiul clinic, aprobată prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1236/4.10.2004.

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

Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

Ghidul privind buna practică în studiul clinic

Cuprins

CAPITOLUL I Introducere.....	4
CAPITOLUL II	5
Glosar	5
CAPITOLUL III.....	10
Principiile privind buna practică în studiul clinic	10
CAPITOLUL IV	11
Comisia de etică.....	11
IV. 1. Responsabilități.....	11
IV.2. Structură, funcții și mod de lucru.....	12
IV.3. Proceduri.....	12
IV. 4. Înregistrări.....	13
CAPITOLUL V	13
Investigatorul	13
V.1. Calificările și convențiile investigatorului.....	13
V.2. Resursele adecvate	14
V.3. Supravegherea medicală a subiecților studiului	14
V.4. Comunicarea cu CE.....	14
V.5. Respectarea protocolului	15
V.6. Medicamentul/medicamentele pentru investigație clinică.....	15
V.7. Proceduri de randomizare și de dezvăluire a codului	16
V.8. Consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiecților studiului.....	16
V.9. Înregistrarea și raportarea.....	19
V.10. Rapoartele de desfășurare a studiului	20
V.11. Raportarea privind siguranța	20
V.12. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea studiului.....	20
V.13. Raportul final al investigatorului.....	21
CAPITOLUL VI.....	21
Sponsorul	21
VI.1. Asigurarea calității și controlul calității	21
VI.2. Organizația de cercetare prin contract (OCC).....	21
VI.3. Expertiza medicală.....	22

VI.4. Proiectarea studiului.....	22
VI.5. Organizarea studiului, manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor.....	22
VI. 6. Selecția investigatorului.....	23
VI.7. Repartizarea responsabilităților.....	24
VI.8. Compensarea subiecților și a investigatorilor	24
VI.9. Aspectele financiare.....	24
VI.10. Înștiințarea/solicitarea adresată autorității competente	24
VI.11. Confirmarea verificării de către CE.....	24
VI.12. Informații privind medicamentul pentru investigație clinică	25
VI.13. Fabricarea, ambalarea, etichetarea și codificarea medicamentului pentru investigație clinică	25
VI.14. Aprovizionarea cu medicamentul pentru investigație clinică și manevrarea acestuia.....	25
VI.15. Accesul la înregistrări	26
VI.16. Informații privind siguranța administrării medicamentului pentru investigație clinică	26
VI.17. Raportarea reacțiilor adverse	27
VI.18. Monitorizarea.....	27
VI.18.1. Scopul	27
VI.18.2. Selecția și calificarea monitorilor.....	27
VI.18.3. Extinderea și felul monitorizării.....	27
VI.18.4. Responsabilitățile monitorului	28
VI.18.5. Proceduri de monitorizare.....	29
VI.18.6. Raportul monitorizării.....	29
VI.19. Auditul	30
VI.19.1. Scopul	30
VI.19.2. Selecția și calificarea persoanelor care efectuează auditul.....	30
VI.19.3. Proceduri de audit	30
VI.20. Abaterea de la complianță.....	30
VI.21. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia	31
VI.22. Rapoartele studiului clinic	31
VI.23. Studii multicentrice.....	31
CAPITOLUL VII	31
Protocolul studiului clinic și amendamentele la protocol	31
VII.1. Informații generale	31
VII.2. Informații de fond.....	32
VII.3. Obiectivele și scopul studiului.....	32
VII.4. Proiectul studiului.....	32
VII.5. Selecția și retragerea subiecților	33
VII.6. Tratamentul care se administrează subiecților	33
VII.7. Evaluarea eficacității	33
VII.8. Evaluarea siguranței	33
VII.9. Statistica	34

VII.10. Accesul direct la documentele sursă	34
VII.11. Asigurarea calității și controlul calității.....	34
VII.12. Etica.....	34
VII.13. Manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor	34
VII.14. Finanțarea și asigurarea	34
VII.15. Politica privind publicarea.....	35
VII.16. Date suplimentare	35
CAPITOLUL VIII	35
Broșura investigatorului.....	35
VIII.1. Introducere	35
VIII.2. Considerații generale.....	36
VIII.2.1. Pagina de gardă	36
VIII.2.2. Declarația de confidențialitate.....	36
VIII.3. Conținutul broșurii investigatorului	36
VIII.3.1. Cuprins	36
VIII.3.2. Rezumat.....	36
VIII.3.3. Introducere	37
VIII.3.4. Proprietăți fizice, chimice și farmaceutice și formulare	37
VIII.3.5.Studii non-clinice	37
VIII.3.5.1.Introducere	37
VIII.3.5.2.Farmacologia non-clinică	38
VIII.3.5.3.Farmacocinetica și metabolizarea medicamentului la animale.....	38
VIII.3.5.4.Toxicologia.....	38
VIII.3.6. Efecte la om.....	38
VIII.3.6.1. Introducere	38
VIII.3.6.2. Farmacocinetica și metabolizarea medicamentului la om:	39
VIII.3.6.3. Siguranța și eficacitatea:.....	39
VIII.3.7. Rezumatul datelor și ghidul pentru investigator	39
CAPITOLUL IX.....	40
Documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic	40

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1.- **Prezentul ghid privind** buna practică în studiul clinic **reprezintă o traducere în limba română a** Ghidului pentru buna practică în studiul clinic al Comitetului pentru Medicamente Brevetate (Committee for Proprietary Medicinal Products = CPMP) / Conferința Internațională pentru Armonizare (International Conference on Harmonization = ICH) 135/95, amendat în 2002.

Art. 2.- (1) **Ghidul privind** bună practică în studiul clinic reprezintă un standard internațional pentru etica și calitatea științifică în domeniul proiectării, conducerii, înregistrării și raportării studiilor clinice la om, care facilitează acceptarea reciprocă a datelor de către autoritățile competente în domeniul medicamentului.

(2) Respectarea acestui standard garantează publicului faptul că drepturile, siguranța și confortul subiecților studiului sunt protejate conform principiilor care au la bază “Declarația pentru drepturile omului” de la Helsinki modificată și că datele studiului clinic sunt credibile.

Art. 3. - **Prezentul ghid privind** buna practică în studiul clinic trebuie respectat atunci când sunt pregătite datele referitoare la studii clinice care urmează să fie transmise la Agenția Națională a Medicamentului, precum și în desfășurarea studiilor clinice.

Art. 4. - Principiile stabilite în prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic pot fi aplicate și în alte investigații clinice care ar putea avea impact asupra sănătății și confortului subiecților umani.

CAPITOLUL II

GLOSAR

Art. 5. - În cadrul **prezentului ghid privind** buna practică în studiul clinic sunt valabile următoarele definiții:

1. *Accesul direct* - dreptul de a examina, analiza, verifica și reproduce orice înregistrare și raport important pentru evaluarea studiului clinic; fiecare parte interesată (de ex. autorități competente din țară sau străinătate, monitorii sponsorului sau persoanele care efectuează auditul) care are acces direct trebuie să fie foarte precaută pentru a respecta reglementările referitoare la menținerea confidențialității privind identitatea subiecților și informațiile considerate proprietatea sponsorului.

2. *Amendamentul la protocol* - o prezentare în scris a modificării/modificărilor protocolului sau o explicare oficială a acestuia.

3. *Aprobarea (cu referire la Comisia de etică)* - decizia afirmativă a Comisiei de etică prin care aceasta confirmă că au fost analizate documentele necesare și că studiul clinic poate fi desfășurat în instituția propusă deoarece există condiții corespunzătoare, se respectă regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în vigoare.

4. *Asigurarea calității* - toate acțiunile planificate și sistematice, care sunt stabilite pentru a asigura că atât executarea studiului cât și obținerea datelor, înregistrarea și raportarea lor se face în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în vigoare în domeniu.

5. *Auditul* - un control independent și sistematic al activităților întreprinse pentru studiul clinic și al documentelor acestuia făcut pentru a se aprecia modul în care s-au desfășurat aceste activități, s-au înregistrat și analizat datele, precum și exactitatea cu care s-au raportat, în conformitate cu protocolul, procedurile standard de operare (PSO) ale sponsorului, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în vigoare.

6. *Auditul de ansamblu (al studiului)* - documentația care permite reconstituirea evoluției evenimentelor controlate.

7. *Autoritatea competentă* - organismul care are puterea de a emite reglementări (Agenția Națională a Medicamentului), care verifică datele clinice prezentate și efectuează inspecțiile.

8. *Broșura investigatorului* – un ansamblu de date clinice sau non-clinice privind **medicamentul/medicamentele pentru investigație clinică** și care sunt relevante pentru studiul acestora la om (a se vedea Capitolul VIII „Broșura investigatorului”)

9. *Certificatul de audit* - declarația prin care persoana care efectuează auditul confirmă că a efectuat această activitate.

10. *Codul de identificare al subiectului* - sistemul unic de identificare asigurat de investigator pentru fiecare subiect al studiului pentru a proteja identitatea subiectului și pentru a fi folosit în locul numelui subiectului când investigatorul raportează evenimentele adverse și/sau alte date ale studiului.

11. *Comisia de coordonare* - o comisie pe care un sponsor o poate organiza pentru coordonarea unui studiu multicentric.

12. *Comisia independentă pentru monitorizarea datelor (CIMD)* - o comisie independentă, care poate fi numită de sponsor, pentru a evalua desfășurarea studiului și rezultatele la anumite intervale precum și siguranța datelor și care să recomande sponsorului continuarea, modificarea sau oprirea studiului.

13. *Comisia națională de etică (CNE)* – un organism independent, constituit din profesioniști din domeniul sănătății și din membri care nu sunt medici, însărcinat cu protejarea drepturilor, siguranței și confortului participanților la un studiu și cu asigurarea publicului cu privire la această protecție, în special prin formularea unei opinii asupra protocolului studiului, a aptitudinilor investigatorilor și adecvării facilităților, ca și asupra metodelor și documentelor care ar trebui utilizate pentru informarea participanților la studiu, în vederea obținerii consimțământului lor exprimat în cunoștință de cauză.

14. *Compliance (privind studiul clinic)* - respectarea tuturor reglementărilor referitoare la studiul clinic, a regulilor de bună practică în studiul clinic și a altor reglementări legale în vigoare.

15. *Confidențialitatea* - prevenirea dezvăluirii către persoane neautorizate a informațiilor care sunt proprietatea sponsorului sau a celor referitoare la identitatea subiectului.

16. *Comisia instituțională de etică (CIE)* – un organism independent, constituit din membri din domeniul medical, științific și nemedical a cărui responsabilitate este să asigure protecția drepturilor, a siguranței și confortului subiecților implicați în studiu; acesta acționează prin evaluarea, aprobarea și verificarea continuă a protocolului studiului clinic și a amendamentelor acestuia precum și a metodelor și materialelor care ar trebui utilizate în vederea obținerii și înregistrării consimțământului exprimat în cunoștință de cauză.

17. *Confortul (subiecților studiului)* - integritatea fizică și mintală a subiecților participanți la studiul clinic.

18. *Consimțământul exprimat în cunoștință de cauză* - decizie, care trebuie să fie scrisă, datată și semnată, de a participa la un studiu clinic, luată de bună voie 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-și 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-și dea, în cazuri excepționale prevăzute de legislația națională, consimțământul verbal în prezența a cel puțin unui martor.

19. *Contractul* - o înțelegere scrisă, datată și semnată între două sau mai multe părți care precizează modul de rezolvare al unor situații de delegare și distribuire a sarcinilor și obligațiilor, incluzând domeniul financiar, atunci când este cazul; protocolul poate fi folosit ca bază pentru un contract.

20. *Controlul calității* - tehnicile de lucru și activitățile din cadrul sistemului de asigurare a calității, destinate verificării îndeplinirii cerințelor privind calitatea activităților desfășurate în cadrul studiului.

21. *Datele sursă* - toate informațiile sub formă de înregistrări originale și copii autentificate ale înregistrărilor originale privind constatări clinice, observații sau alte activități în studiul clinic, necesare pentru reconstituirea și evaluarea studiului; datele sursă sunt conținute în documentele sursă, înregistrări originale sau copii autentificate.

22. *Documentele sursă* - documentele originale, datele și înregistrările (de ex. înregistrări în spital, grafice clinice și de evoluție, buletine de laborator, însemnări, foaie de observație a pacientului sau listă de control pentru evaluarea acestuia, chestionare ale pacientului, documente privind distribuirea medicamentelor, date înregistrate de la instrumentele automate, copii sau transcrieri după verificarea care confirmă că sunt copii corecte, microfișe, negative ale fotografiilor, microfilme sau înregistrări pe suporturi magnetice, înregistrări prin raze X, dosarul subiectului și înregistrările de la farmacie, de la laboratoare și de la departamentele tehnico-medicale implicate în studiul clinic).

23. *Documentația* - toate înregistrările sub orice formă (incluzând, dar nelimitându-se la înregistrarea scrisă, electronică, magnetică sau optică, raze X precum și cea electrocardiografică) care descriu sau înregistrează metodele, conducerea și/sau rezultatele studiului, factorii care influențează studiul și operațiunile întreprinse.

24. *Documentele esențiale* - documentele care, în mod individual sau în ansamblu, permit evaluarea desfășurării studiului și calitatea datelor obținute (a se vedea Capitolul IX „Documente esențiale pentru conducerea studiului clinic”).

25. *Evenimentul advers grav sau reacția 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.

26. *Evenimentul advers* - orice manifestare nocivă apărută la un participant la un studiu clinic căruia i s-a administrat un medicament și care nu are neapărat legătură cauzală cu acest tratament.

27. *Formularul de raportare a cazului* - un document tipărit, optic sau electronic, destinat înregistrării tuturor informațiilor impuse prin protocol despre fiecare subiect, document care trebuie să fie trimis sponsorului.

28. *Inspecția* - activitate desfășurată de Agenția Națională a Medicamentului și care constă în verificarea oficială a documentelor, facilităților, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calității și al 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.

29. *Instituția (medicală)* - oricare unitate publică sau privată, agenție, institut sau unitate care desfășoară activitate medicală sau stomatologică în care se desfășoară studii clinice.

30. *Investigatorul* - un medic □sau o persoană care exercită o profesie agreată în România în vederea desfășurării studiilor clinice conform legislației în vigoare, 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 efectuat de o echipă, investigatorul este conducătorul echipei și poate fi numit investigator principal.

31. *Investigatorul/instituția* - o expresie însemnând „investigatorul **și** instituția” atunci când este prevăzută în reglementările în vigoare.

32. *Investigatorul coordonator* - un investigator investit cu responsabilitatea coordonării investigatorilor care participă la un studiu multicentric.

33. *Înregistrarea medicală originală* - a se vedea *Documentele sursă*.

34. *Locul studiului* - locația/locațiile unde se desfășoară activitățile legate de studiul clinic.

35. *Martorul imparțial* - o persoană care nu este implicată în studiu, care nu poate fi influențată de persoanele implicate în studiu, care asistă procesul de obținere a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză în cazul în care subiectul sau reprezentantul legal al acestuia nu pot să citească și care citește atât formularul de obținere a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză cât și fiecare din informațiile scrise prezentate subiectului.

36. *Medicament de referință* - un **medicament** folosit într-o investigație ca **medicament** comparator sau **un medicament** deja autorizat de punere pe piață (de ex. martor activ) sau placebo, folosit ca referință în studiul clinic

37. *Medicamentul 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.

38. *Monitorizarea* - activitatea de supraveghere a evoluției studiului clinic și de asigurare că acesta este condus, înregistrat și raportat în concordanță cu protocolul, procedurile standard de operare, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în domeniu.

39. *Opinia (cu referire la Comisia de etică)* - aprecierea și/sau recomandarea făcută de Comisia de etică.

40. *Organizația de cercetare prin contract (OCC)* - o persoană sau o organizație (comercială, academică sau de alt tip) angajată prin contract de către sponsor să efectueze în locul sponsorului una sau mai multe din îndatoririle sau funcțiile acestuia.

41. *Procedeul „orb”* - procedeul prin care una sau mai multe părți implicate în studiul clinic nu este/nu sunt informată/informate despre repartizarea tratamentului; procedeul „simplu orb” constă, în general, în neinformarea subiecților studiului, iar procedeul „dublu orb” în neinformarea subiecților studiului, investigatorilor, monitorilor și, în unele cazuri, a analiștilor despre produsul care se administrează.

42. *Procedura standard de operare (PSO)* - instrucțiuni scrise, detaliate, care asigură uniformitatea execuției pentru fiecare operațiune în cadrul studiului clinic.

43. *Protocolul* - document care descrie obiectivul/obiectivele, concepția, metodologia, aspectele statistice și organizarea studiului; termenul “protocol” acoperă protocolul, versiunile sale succesive și amendamentele acestuia.

44. *Randomizarea* - procesul de repartizare a subiecților studiului în grupuri pentru tratament sau pentru control prin folosirea unui element de hazard care să reducă posibilitatea de influențare a rezultatelor studiilor prin eroare sistematică.

45. *Raportul privind auditul* - raportul scris elaborat de auditor conținând rezultatele auditului.

46. *Raportul studiului clinic* - o prezentare în scris a studiului clinic, efectuat asupra subiecților umani, prin administrarea unui produs în scop terapeutic, profilactic sau de diagnostic, în care descrierea, prezentarea și analiza clinică și statistică sunt integrate într-un singur document (a se vedea Ghidul privind structura și conținutul raportului studiului clinic).

47. *Raportul studiului într-o fază intermediară* - un raport al rezultatelor intermediare și evaluarea acestora bazată pe analizele făcute în cursul studiului.

48. *Raportul privind monitorizarea* - raportul scris de monitor și adresat sponsorului după fiecare vizită și/sau alte comunicări legate de studiu în conformitate cu PSO ale sponsorului.

49. *Reacția adversă* - orice răspuns nociv și nedorit la un **medicament pentru investigație clinică**, oricare ar fi doza administrată.

50. *Reacția 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 (RCP) în cazul unui **medicament** autorizat.

51. *Reglementările legale în vigoare* - orice lege și reglementare care se referă la desfășurarea studiilor clinice pentru investigarea unui **medicament**.

52. *Regulile de bună practică în studiul clinic* - un standard în funcție de care se face proiectarea, conducerea, desfășurarea, monitorizarea, auditul, înregistrarea, analiza și raportarea studiului clinic, care constituie garanția atât a credibilității și corectitudinii datelor și rezultatelor raportate, cât și a faptului că sunt protejate drepturile și integritatea subiecților ca și confidențialitatea acestora.

53. *Reprezentantul legal acceptat* - o persoană fizică sau juridică sau un alt organism autorizat legal să-și exprime consimțământul în numele posibilului subiect, în eventualitatea participării lui la un studiu clinic.

54. *Sponsorul* - o persoană, instituție sau organizație responsabilă de inițierea, managementul și/sau finanțarea unui studiu clinic.

55. *Sponsorul - Investigator* - o persoană fizică ce inițiază și conduce singur sau în colaborare, un studiu clinic și sub a cărei conducere **medicamentul pentru investigație clinică** este administrat subiecților studiului; obligațiile sponsorului-investigator includ atât pe cele ale sponsorului și cât și pe cele ale investigatorului.

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

57. *Studiul clinic multicentric* - studiul clinic efectuat după un singur protocol, dar în mai mult decât un singur centru și de mai mult decât un singur investigator, centrele în care se efectuează studiul putând să se găsească numai în România sau în mai multe țări.

58. *Studiul non-clinic* - studiile biomedicale care nu sunt efectuate pe subiecți umani.

59. *Subiectul studiului* - o persoană care participă la un studiu clinic, fie că primește **medicamentul pentru investigație clinică**, fie că are rol de martor.

60. *Subiecții vulnerabili* - persoanele a căror dorință de a participa ca voluntari în studiul clinic poate fi influențată în mod incorect, justificat sau nu, de speranța în beneficii obținute prin participare sau de teama unor represalii din partea unor superiori ierarhici din structura din care fac parte, în cazul unui refuz; exemple de subiecți vulnerabili pot fi studenții la medicină, farmacie, stomatologie sau cursanți ai studiilor medii medicale, personal subordonat spitalului și laboratorului, angajați în industria farmaceutică, membri ai forțelor armate și persoane aflate în detenție; alți subiecți vulnerabili pot fi pacienții cu boli incurabile, persoane internate în unități ajutoare, șomeri sau persoane foarte sărace, grupuri etnice minoritare, persoane fără locuință, nomazi, refugiați, minori și persoanele incapabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză.

61. *Subinvestigatorul* - orice persoană, membră a echipei studiului clinic, desemnată și controlată de investigator să îndeplinească proceduri critice legate de studiu și/sau să ia decizii importante în privința studiului clinic la locul de desfășurare al acestuia (de ex. asociați, rezidenți, cercetători) (a se vedea, de asemenea, *Investigatorul*).

CAPITOLUL III

PRINCIPIILE PRIVIND BUNA PRACTICĂ ÎN STUDIUL CLINIC

Art. 6. - Studiile clinice trebuie să fie conduse **în conformitate** cu principiile etice care își au originea în „Declarația pentru drepturile omului” de la Helsinki - modificată și care sunt în concordanță cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu reglementările legale în vigoare.

Art. 7. - Înainte de a iniția un studiu clinic, trebuie apreciate riscurile previzibile și inconvenientele comparativ cu beneficiul anticipat pentru subiectul studiului și societate; un studiu trebuie inițiat și continuat numai dacă beneficiul anticipat justifică riscul.

Art. 8. - Drepturile, siguranța și confortul subiecților sunt cei mai importanți factori care trebuie luați în considerare și trebuie să prevaleze față de interesele științifice și ale societății.

Art. 9. - Informațiile non-clinice și clinice disponibile despre **medicamentul pentru investigație clinică** trebuie să fie adecvate pentru a putea constitui suportul studiului clinic propus.

Art. 10. - Studiul clinic trebuie să fie corect din punct de vedere științific și să fie descris într-un protocol clar și detaliat.

Art. 11. - Un studiu clinic trebuie condus **în conformitate** cu protocolul care a fost aprobat/a obținut o opinie favorabilă de la Comisia națională de etică.

Art. 12. - Supravegherea medicală și deciziile medicale luate în numele subiecților trebuie să fie întotdeauna în responsabilitatea unui medic calificat.

Art. 13. - Fiecare persoană implicată în desfășurarea unui studiu clinic trebuie să fie calificată prin studii, instruire și experiență pentru a-și putea îndeplini sarcinile respective.

Art. 14. - Consimțământul exprimat în cunoștință de cauză trebuie să fie obținut în mod liber de la fiecare subiect înainte de participarea acestuia la studiul clinic.

Art. 15. - Toate informațiile privind studiul clinic trebuie înregistrate, manevrate și **păstrate** în așa fel încât să se asigure exactitatea raportării, interpretării și verificării lor.

Art. 16. - Trebuie protejată confidențialitatea înregistrărilor care pot identifica subiecții, respectând reglementările legale în vigoare referitoare la confidențialitate și păstrarea secretului.

Art. 17. - **Medicamentele pentru investigație clinică** trebuie fabricate, manevrate și **păstrate** conform regulilor de bună practică de fabricație; ele trebuie să fie folosite numai în conformitate cu protocolul aprobat.

Art. 18. - Trebuie folosite sisteme de lucru cu proceduri care să asigure calitatea fiecărui aspect al studiului clinic.

CAPITOLUL IV

COMISIA DE ETICĂ

IV. 1. Responsabilități

Art. 19. - Comisia de etică (CE) trebuie să asigure drepturile, siguranța și confortul tuturor subiecților studiului; trebuie acordată o atenție specială studiilor care pot include subiecți vulnerabili.

Art. 20. - (1) CE trebuie să primească următoarele documente:

- a) protocolul clinic/amendamentele;
- b) formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și formularul actualizat dacă investigatorul îl propune pentru utilizare în cadrul studiului;
- c) procedeele de recrutare a subiecților (de ex. anunțuri);
- d) informațiile scrise care vor fi date subiecților;
- e) broșura investigatorului;
- f) informațiile disponibile privind siguranța administrării **medicamentului**;
- g) informații despre plățile și compensațiile disponibile pentru subiecți;
- h) curriculum vitae actualizat al investigatorului și/sau alte documente care dovedesc calificarea acestuia;
- i) oricare alte documente necesare pentru ca CE să își îndeplinească responsabilitățile.

(2) CE trebuie să evalueze studiul clinic propus într-o perioadă de timp convenabilă și să-și exprime în scris punctul de vedere, cu identificarea clară a studiului, a documentelor verificate și a datelor pentru următoarele:

- a) aprobarea/opinia favorabilă;
- b) modificările necesare pentru obținerea aprobării/opinii favorabile;
- c) neaprobarea/opinia negativă;
- d) închiderea studiului/suspendarea oricărei aprobări preliminare/opinii favorabile.

Art. 21. - CE trebuie să evalueze calificarea investigatorului pentru studiul propus, informațiile din curriculum vitae actualizat și/sau din oricare document relevant solicitat de CE.

Art. 22. - CE trebuie să efectueze o evaluare permanentă a fiecărui studiu la intervale potrivite în funcție de gradul de risc existent pentru subiecți, dar cel puțin o dată pe an.

Art. 23. - CE poate să ceară mai multe informații decât principiile generale cuprinse în art. 73, dacă CE consideră că informațiile suplimentare ar contribui la îmbunătățirea înțelegerii situației privind protecția, drepturile, siguranța și/sau confortul subiecților.

Art. 24. - În cazul organizării unui studiu fără beneficiu terapeutic care se desfășoară pe baza consimțământului unui reprezentant acceptat legal al subiectului (a se vedea art. 75 și art. 77), CE trebuie să impună ca protocolul propus și/sau alte documente să abordeze adecvat problemele de etică relevante și să corespundă cerințelor legale pentru astfel de studii.

Art. 25. - În cazul în care protocolul prevede că nu se poate obține consimțământul prealabil al subiectului sau al reprezentantului său legal acceptat, exprimat în cunoștință de cauză (a se vedea art. 78), CE trebuie să se asigure că protocolul propus și/sau alte documente

abordează în mod adecvat problemele de etică relevante și corespund cerințelor legale pentru astfel de studii (de ex. situații de urgență).

Art. 26. - CE trebuie să verifice atât valoarea cât și metoda de plată a subiecților pentru a se asigura că nu există nici metode coercitive și nici alte metode de influențare a subiecților; plata subiecților trebuie să se facă eșalonat și nu în întregime la terminarea studiului.

Art. 27. - CE trebuie să se asigure că informațiile privind plata subiecților incluzând metodele, sumele și eșalonarea plăților subiecților studiului, sunt prezentate în formularele de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză sau în alte informații scrise prezentate subiectului; trebuie precizat modul în care va fi plătit subiectul.

IV.2. Structură, funcții și mod de lucru

Art. 28. - (1) CE trebuie să fie alcătuită dintr-un număr adecvat de membri care, în ansamblu, să aibă calificarea și experiența pentru a verifica și evalua aspectele științifice, medicale și etice pentru studiul propus.

(2) Se recomandă ca o CE să includă:

- a) cel puțin cinci membri;
- b) cel puțin un membru a cărui activitate să nu includă un domeniu științific;
- c) cel puțin un membru care să fie independent de instituția sau locul studiului.

(3) Numai acei membri ai CE care sunt independenți de investigatorul și de sponsorul studiului trebuie să voteze/ să-și exprime opinia privind studiul respectiv.

(4) Trebuie păstrată o listă cu membrii CE și calificarea acestora.

Art. 29. - CE trebuie să își desfășoare activitatea în **conformitate** cu procedurile de lucru scrise, trebuie să păstreze înregistrări scrise privind activitatea ei și procesele verbale ale întâlnirilor și trebuie să acționeze în **conformitate** cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu reglementările legale în vigoare.

Art. 30. - CE trebuie să ia decizii la ședințele anunțate la care au participat cel puțin numărul de membri care pot reprezenta un cvorum, în conformitate cu condițiile stipulate în PSO scrise.

Art. 31. - Numai membrii CE care participă la aprecieri și discuții trebuie să-și exprime opinia/să voteze/ sau să aprobe studiul.

Art. 32. - Investigatorul poate prezenta informații despre oricare din aspectele studiului dar nu trebuie să participe la dezbaterile CE sau la votul/opinia CE.

Art. 33. - CE poate invita pentru consultări specialiști din diverse domenii privind subiectul discutat.

IV.3. Proceduri

Art. 34. - CE trebuie să stabilească, să documenteze în scris și să respecte procedurile sale de lucru care trebuie să se refere la următoarele aspecte:

- a) precizarea membrilor comisiei (numele și calificarea acestora) și autoritatea sub care este instituită;
- b) programarea, înștiințarea membrilor săi și desfășurarea ședințelor;
- c) verificarea inițială și verificările de supraveghere a desfășurării studiului;
- d) precizarea frecvenței controalelor pentru supraveghere în cursul studiului în funcție de problematica acestuia;

e) emiterea, în conformitate cu reglementările în vigoare, a raportului de verificare rapidă și a aprobării scrise/opinii favorabile, pentru modificări minore în studiul aflat în desfășurare care are deja aprobarea CE;

f) precizarea că nu trebuie admisă includerea în studiu a nici unui subiect înainte de emiterea de către CE a aprobării scrise/opinii favorabile pentru studiul respectiv;

g) precizarea că nu trebuie să se producă abateri de la protocol sau modificări ale acestuia înainte de obținerea aprobării scrise/opinii favorabile pentru un amendament adecvat, cu excepția situațiilor în care trebuie eliminat imediat riscul pentru subiecți sau când modificările se referă numai la aspecte logistice sau administrative ale studiului (de ex. schimbarea monitorului, a numărului de telefon);

h) precizarea că investigatorul trebuie să raporteze prompt CE:

- abaterile de la protocol sau modificările acestuia efectuate pentru eliminarea riscului imediat pentru subiecții studiului (a se vedea art. 34, lit. g), art. 54 și 56);

- modificările care cresc riscul subiecților și/sau afectează semnificativ desfășurarea studiului (a se vedea art. 87);

- informațiile noi despre posibile influențe nefavorabile asupra siguranței subiecților sau desfășurării studiului.

i) asigurarea că CE informează prompt în scris investigatorul/instituția cu privire la:

- decizia/opinia sa privind studiul;

- motivele pentru decizia sa;

- procedurile folosite pentru revenirea asupra acestor decizii.

IV. 4. Înregistrări

Art. 35. - CE trebuie să păstreze toate înregistrările relevante (de ex. proceduri scrise, listele membrilor, listele privind ocupația/apartenența membrilor, documentele depuse, procesele verbale ale ședințelor și corespondența) pentru o perioadă de cel puțin trei ani după terminarea studiului și să le prezinte la cererea Agenției Naționale a Medicamentului.

Art. 36. - CE i se poate solicita de către investigator, sponsor sau Agenția Națională a Medicamentului să prezinte procedurile scrise și lista membrilor săi.

CAPITOLUL V INVESTIGATORUL

V.1. Calificările și convențiile investigatorului

Art. 37. - Investigatorul/investigatorii trebuie să fie calificat/calificați prin educație, instruire și experiență, pentru a-și asuma responsabilitatea pentru conducerea studiului, trebuie să întrunească toate calificările precizate prin reglementările în domeniu și trebuie să dovedească aceste calificări prin curriculum vitae actualizat și/sau documentația relevantă cerută de sponsor, CE și/sau Agenția Națională a Medicamentului.

Art. 38. - Investigatorul trebuie să fie obișnuit cu modul de folosire al **medicamentului pentru investigație clinică**, așa cum este descris în protocol, în broșura investigatorului, în informațiile privind medicamentul și în alte surse de informații prezentate de sponsor.

Art. 39. - Investigatorul trebuie să cunoască și să respecte regulile de bună practică în studiul clinic precum și reglementările legale în domeniu.

Art. 40. - Investigatorul/instituția trebuie să permită monitorizarea și auditarea efectuate de sponsor și inspecția efectuată de Agenția Națională a Medicamentului.

Art. 41. - Investigatorul trebuie să păstreze o listă cu persoanele calificate cărora le-a delegat atribuții semnificative privind studiul.

V.2. Resursele adecvate

Art. 42. - Investigatorul trebuie să poată demonstra (de ex. prin date retrospective) că poate recruta numărul necesar de subiecți corespunzători studiului în perioada de recrutare stabilită.

Art. 43. - Investigatorul trebuie să aibă suficient timp pentru a desfășura și finaliza studiul în perioada de timp considerată necesară pentru aceasta.

Art. 44. - Investigatorul trebuie să aibă în echipă un număr adecvat de persoane calificate precum și aparatura și facilitățile necesare pentru întreaga durată prevăzută de desfășurare a studiului, pentru a conduce corect și în siguranță studiul.

Art. 45. - Investigatorul trebuie să se asigure că toate persoanele care participă la studiu sunt informate adecvat despre protocol, **medicamentul pentru investigație clinică**, precum și despre sarcinile și funcțiile lor în cadrul studiului.

V.3. Supravegherea medicală a subiecților studiului

Art. 46. - Un medic calificat, care este investigator sau subinvestigator într-un studiu, trebuie să fie responsabil pentru toate deciziile medicale privind studiul.

Art. 47. - (1) În cursul participării subiectului la studiu și în perioada care urmează, investigatorul/instituția trebuie să asigure supravegherea medicală adecvată a subiectului pentru orice evenimente adverse în legătură cu studiul, incluzând valori ale analizelor de laborator modificate semnificativ.

(2) Investigatorul/instituția trebuie să informeze subiectul despre îngrijirile medicale necesare datorate unor afecțiuni intercurrente constatate de investigator.

Art. 48. - Este recomandabil ca investigatorul să informeze medicul care îngrijește de obicei pacientul, dacă pacientul se află sub îngrijirea unui medic, despre includerea acestuia în studiu, cu condiția obținerii acceptului subiectului pentru această informare.

Art. 49. - Cu toate că un subiect nu este obligat să comunice motivul deciziei sale de a se retrage prematur din studiu, investigatorul trebuie să facă efortul corespunzător pentru a afla acest motiv respectând întru totul drepturile subiectului.

V.4. Comunicarea cu CE

Art. 50. - Înainte de începerea studiului, investigatorul/instituția trebuie să posede aprobarea/opinia favorabilă scrisă și cu precizarea datei de emitere pentru protocolul studiului, formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză, formularul actualizat de consimțământ, procedura de recrutare a subiecților (de ex. prin anunțuri) și orice informație scrisă care va fi oferită subiecților.

Art. 51. - Investigatorul/instituția trebuie să prezinte CE copia actualizată a broșurii investigatorului ca parte a solicitării scrise făcute de investigator/instituție către CE; dacă broșura investigatorului este actualizată în cursul studiului, investigatorul/instituția trebuie să prezinte CE o copie a broșurii actualizate a investigatorului.

Art. 52. - În cursul studiului, investigatorul/instituția trebuie să prezinte CE toate documentele care sunt supuse evaluării.

V.5. Respectarea protocolului

Art. 53. - (1) Investigatorul/instituția trebuie să desfășoare studiul cu respectarea protocolului aprobat de sponsor și de autoritățile competente și pentru care s-a obținut aprobarea/opinia favorabilă a CE.

(2) Investigatorul/instituția și sponsorul trebuie să semneze protocolul sau un contract alternativ pentru a confirma acordul părților.

Art. 54. - Investigatorul nu trebuie să se abată de la protocol sau să modifice protocolul fără acordul sponsorului și înainte de a primi aprobarea/opinia favorabilă a CE cu privire la amendament, cu excepția situațiilor în care este necesară eliminarea imediată a riscurilor pentru subiecți sau când modificările implică numai aspecte de logistică sau administrative ale studiului (de ex. schimbarea monitorului sau a numărului de telefon).

Art. 55. - Investigatorul sau persoana împuternicită de investigator trebuie să documenteze și să explice orice abatere de la protocolul aprobat.

Art. 56. - Investigatorul poate să se abată de la protocol sau să modifice protocolul în scopul eliminării riscului pentru subiecți, fără aprobarea prealabilă a CE; cât de curând după producerea acestei abateri sau modificări, trebuie ca justificarea ei și, dacă este cazul, amendamentul propus pentru protocol, să fie depuse la :

- a) CE pentru verificare și pentru a se obține aprobarea;
- b) la sponsor pentru acord;
- c) la Agenția Națională a Medicamentului.

V.6. Medicamentul/medicamentele pentru investigație clinică

Art. 57. - Responsabilitatea pentru ținerea evidenței **medicamentului /medicamentelor pentru investigație clinică**, la locul/locurile studiului aparține investigatorului/instituției.

Art. 58. - În cazul în care este prevăzut, investigatorul/instituția trebuie să desemneze un farmacist sau o altă persoană potrivită pentru această sarcină, care să fie sub supravegherea investigatorului/instituției pentru o parte sau pentru toate obligațiile sale privind **medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică**, la locul/locurile studiului.

Art. 59. - (1) Investigatorul/instituția și/sau un farmacist sau altă persoană potrivită, care este desemnată de investigator/instituție, trebuie să păstreze înregistrările referitoare la distribuția **medicamentului** la locul studiului, inventarul la locul respectiv, utilizarea **medicamentului** de către fiecare subiect și returnarea **medicamentului** nefolosit sponsorului sau la altă destinație dacă aceasta a fost prevăzută; aceste înregistrări trebuie să includă datele, cantitățile, numărul seriei, data expirării (dacă este cazul) și numerele de cod unic destinat **medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică** și subiecților studiului.

(2) Investigatorii trebuie să păstreze înregistrările care să dovedească în mod adecvat că dozele precizate în protocol au fost administrate subiecților și că datele justifică întreaga cantitate de **medicament pentru investigație clinică** primită de la sponsor.

Art. 60. - **Medicamentul pentru investigație clinică** trebuie **păstrat în conformitate** cu precizările sponsorului (a se vedea art. 134 și art. 140) și în **conformitate** cu reglementările legale în vigoare.

Art. 61. - Investigatorul trebuie să garanteze că **medicamentul pentru investigație clinică** este folosit numai în **conformitate** cu protocolul aprobat.

Art. 62. - Investigatorul sau persoana desemnată de investigator/instituție trebuie să explice fiecărui subiect modul corect de utilizare a **medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică** și trebuie să controleze la intervale adecvate, în funcție de studiu, dacă fiecare subiect respectă exact instrucțiunile.

V.7. Proceduri de randomizare și de dezvăluire a codului

Art. 63. - Investigatorul trebuie să urmărească procedurile de randomizare, dacă acestea există, și să garanteze că dezvăluirea codului se face numai în **conformitate** cu protocolul; dacă studiul este „orb”, investigatorul trebuie să argumenteze cu documente și să explice sponsorului prompt orice dezvăluire prematură a codului **medicamentului pentru investigație clinică** (de ex. accidentală sau în cursul unui eveniment advers grav).

V.8. Consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiecților studiului

Art. 64. - (1) Pentru obținerea și înregistrarea consimțământului exprimat în cunoștință de cauză, investigatorul trebuie să respecte reglementările legale în vigoare, regulile de bună practică în studiul clinic și principiile etice care își au originea în Declarația pentru drepturile omului de la Helsinki.

(2) Înainte de începerea studiului, investigatorul trebuie să obțină aprobarea/opinia favorabilă a CE exprimată în scris privind formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză și oricare alte informații transmise subiecților.

Art. 65. - (1) Formularul consimțământului exprimat în cunoștință de cauză și alte informații scrise destinate subiecților trebuie reactualizate ori de câte ori sunt disponibile informații noi care pot fi importante pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiectului.

(2) Orice revizuire a formularului de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și a informațiilor scrise trebuie să obțină aprobarea/opinia favorabilă scrisă a CE înainte de a fi folosite.

(3) Subiectul sau reprezentantul său legal acceptat trebuie înștiințat la timp dacă apare vreo informație care ar putea să influențeze dorința subiectului de a-și continua participarea la studiu; comunicarea acestei informații trebuie să fie consemnată într-un document.

Art. 66. - Nici investigatorul, nici echipa studiului nu trebuie să constrângă sau să influențeze un subiect să participe sau să-și continue participarea la studiu.

Art. 67. - Informațiile scrise sau verbale privind studiul, inclusiv formularul consimțământului exprimat în cunoștință de cauză, nu trebuie să conțină un limbaj care să determine subiectul sau reprezentantul său legal acceptat să renunțe sau să pară că renunță la vreun drept legal sau din care să rezulte că instituția, sponsorul sau agenții lor sunt scutiți sau par a fi scutiți de răspundere în caz de neglijență.

Art. 68. - Investigatorul sau persoana desemnată de investigator, trebuie să informeze complet subiectul sau, dacă acesta nu este capabil să-și dea consimțământul exprimat în cunoștință de cauză, reprezentantul legal acceptat al subiectului, privind toate aspectele importante ale studiului, incluzând informarea scrisă și aprobarea/opinia favorabilă a CE.

Art. 69. - Limbajul folosit pentru informațiile despre studiu oferite în scris sau verbal, incluzând formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză, trebuie să fie atât ne-tehnic, cât și practic și trebuie să fie inteligibil pentru subiect sau pentru reprezentantul legal acceptat al acestuia și pentru martorul imparțial, atunci când este cazul.

Art. 70. - (1) Înainte de obținerea consimțământului exprimat în cunoștință de cauză, investigatorul sau persoana desemnată de acesta, trebuie să acorde subiectului sau reprezentantului său legal acceptat timp suficient și ocazia de a se informa despre detalii privind studiul și de a decide participarea sau neparticiparea sa la studiu.

(2) Toate întrebările despre studiu trebuie să primească răspunsuri astfel încât subiectul sau reprezentantul sau legal să fie mulțumiți.

Art. 71. - Înainte de participarea subiectului la studiu, formularul scris al consimțământului exprimat în cunoștință de cauză trebuie semnat și datat personal de subiect sau reprezentantul legal al acestuia și de persoana care a efectuat informarea în cursul discuției cu subiectul/reprezentantul legal al acestuia.

Art. 72. - (1) Dacă un subiect/reprezentantul legal al acestuia nu este capabil să citească, un martor imparțial trebuie să fie prezent la discuția în cursul căreia se face informarea.

(2) După ce formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și toate celelalte informații scrise destinate subiectului sunt citite și explicate subiectului sau reprezentantului său legal și după ce subiectul sau reprezentantul său legal își exprimă verbal consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiectului la studiu, el semnează și scrie personal data pe formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză dacă este capabil să facă aceasta, de asemenea, martorul trebuie să semneze și să scrie personal data pe formularul respectiv.

(3) Prin semnarea formularului de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, martorul atestă că informația din formularul de consimțământ și toate celelalte informații au fost corect explicate subiectului/reprezentantului legal și înțelese de acesta și că subiectul/reprezentantul legal al subiectului și-a exprimat liber consimțământul de participare la studiu.

Art. 73. - Atât discuția pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză cât și formularul scris pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză precum și toate celelalte informații scrise prezentate subiectului trebuie să includă explicarea următoarelor:

- a) că studiul constituie o cercetare;
- b) obiectivul studiului;
- c) tratamentul în cursul studiului și posibilitatea de randomizare a fiecărui tratament;
- d) procedurile de studiu care trebuie respectate, inclusiv toate procedurile invazive;
- e) responsabilitățile subiectului;
- f) acele aspecte ale studiului care sunt experimentale;
- g) riscurile previzibile sau inconvenientele pentru subiecți și când este cazul pentru embrion, făt, nou-născut, sugar;
- h) beneficiile prevăzute; când nu se intenționează asigurarea unor beneficii pentru subiect acesta trebuie atenționat asupra acestui aspect;
- i) alternativele de proceduri sau de desfășurare a tratamentului care pot fi folosite pentru subiect și riscurile și beneficiile lor potențiale;
- j) compensarea și/sau tratamentul disponibile pentru subiect în eventualitatea unei afectări în legătură cu studiul;
- k) eșalonarea recompensei prevăzute, dacă există, pentru subiectul care participă la studiu;
- l) cheltuiala prevăzută, dacă există, pentru participarea subiectului la studiu;
- m) că participarea subiectului la studiu este voluntară și că subiectul poate refuza să participe la studiu sau poate să se retragă în orice moment, fără a suferi repercusiuni sau să piardă beneficiile cu care este investit;
- n) că monitorul/monitorii, auditorul/auditorii, CE și Agenția Națională a Medicamentului vor avea garantat accesul direct la înregistrările medicale originale ale

subiectului pentru verificarea procedurilor în studiul clinic și/sau datelor, fără a viola confidențialitatea subiectului, cu respectarea legislației în vigoare și a reglementărilor și că prin semnarea formularului scris de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, subiectul sau reprezentantul său legal autorizează acest acces;

o) că înregistrările care identifică subiectul vor fi păstrate confidențial și că, în conformitate cu legislația/reglementările în vigoare, nu sunt făcute cunoscute public; dacă rezultatele studiului sunt publicate, identitatea subiectului va rămâne confidențială;

p) că subiectul sau reprezentantul său legal va fi informat la timp dacă apare vreo informație care să fie importantă pentru decizia acestuia de a continua participarea la studiu;

q) persoana/persoanele cu care trebuie luată legătura pentru alte informații privind studiul și drepturile subiectului studiului și cine trebuie anunțat în cazul unui eveniment legat de afectarea subiectului, în legătură cu studiul;

r) circumstanțele prevăzute și/sau motivele pentru care participarea subiectului poate fi oprită;

s) estimarea duratei participării subiectului la studiu;

t) aprecierea numărului aproximativ de subiecți incluși în studiu.

Art. 74. - (1) Înainte de a participa la studiu, subiectul sau reprezentantul legal al acestuia trebuie să primească o copie a formularului de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, semnat și datat și oricare altă informație predată subiecților.

(2) În cursul participării subiectului la studiu, subiectul sau reprezentantul său legal trebuie să primească o copie semnată și datată a formularului de consimțământ actualizat și o copie a fiecărui amendament al informațiilor scrise date subiecților.

Art. 75. - Când studiul clinic cu sau fără beneficiu terapeutic include subiecți care pot fi înrolați în studiu numai pe baza consimțământului reprezentantului legal al subiectului (de ex. minori sau bolnavi cu demență gravă), subiectul trebuie să fie informat despre studiu cu noțiuni compatibile cu capacitatea acestuia de înțelegere și, dacă este capabil și subiectul trebuie să semneze și să scrie personal data pe formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză.

Art. 76. - Excepând cele prevăzute la art. 77, un studiu fără beneficiu terapeutic (un studiu în care nu se anticipează un beneficiu pentru subiect), trebuie desfășurat pe subiecți care-și exprimă personal consimțământul și care semnează și scriu data pe formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză.

Art. 77. - (1) Studiile fără beneficiu terapeutic pot fi desfășurate cu includerea subiecților pentru care consimțământul a fost obținut de la reprezentanții legali ai acestora când sunt îndeplinite următoarele condiții:

a) obiectivele studiului nu pot fi realizate prin metode de cercetare incluzând subiecți care-și pot exprima personal consimțământul;

b) riscul previzibil pentru subiecți este redus;

c) impactul negativ asupra confortului subiectului este redus la minimum posibil;

d) studiul nu contravine legislației în vigoare;

e) aprobarea/opinia pozitivă a CE este dată în special pentru includerea unor astfel de subiecți și aprobarea/opinia pozitivă acoperă acest aspect.

(2) Astfel de studii, în afara unor excepții justificate, trebuie desfășurate cu pacienți având afecțiuni sau care sunt în situații pentru care este prevăzut **medicamentul**.

(3) În aceste studii subiecții trebuie monitorizați cu atenție și trebuie excluși dacă, aparent, sunt mai afectați.

Art. 78. - (1) În situații de urgență, când nu poate fi obținut consimțământul prealabil al subiectului exprimat în cunoștință de cauză, trebuie cerut consimțământul reprezentantului său legal, dacă este prezent.

(2) Dacă nu poate fi obținut în prealabil consimțământul subiectului și nici nu este prezent reprezentantul legal al acestuia, includerea subiectului în studiu necesită respectarea măsurilor descrise în protocol și/sau în alte acte pentru care s-a obținut aprobarea/opinia favorabilă a CE, pentru protecția drepturilor, siguranței și confortului subiectului și pentru a asigura respectarea reglementărilor legale în vigoare.

(2) Subiectul sau reprezentantul legal al acestuia trebuie să fie informați despre studiu cât mai curând posibil și trebuie obținut consimțământul de a continua studiul sau alt consimțământ dacă este adecvat (a se vedea art. 73).

V.9. Înregistrarea și raportarea

Art. 79. - Investigatorul trebuie să se asigure că datele pe care le trimite sponsorului în formularul de raportare a cazului ca și în toate rapoartele necesare sunt corecte, complete, inteligibile și transmise la timp.

Art. 80. - Datele raportate prin formularul de raportare a cazului, care rezultă din documentele sursă, trebuie să fie în conformitate cu documentele sursă, iar dacă există diferențe, acestea trebuie explicate.

Art. 81. - (1) Orice schimbare sau corecție a formularului de raportare a cazului trebuie datată, semnată și explicată (dacă este necesar) și nu trebuie să mascheze înregistrarea originală (de ex. trebuie păstrate datele de la auditul studiului); aceasta procedură se aplică atât pentru modificările sau corecțiile scrise cât și pentru cele electronice (a se vedea art. 153).

(2) Sponsorul trebuie să dea investigatorilor și/sau reprezentanților numiți ai investigatorilor un ghid privind efectuarea acestor corecții.

(3) Sponsorii trebuie să aibă proceduri scrise prin care să garanteze că modificările sau corecțiile din formularul de raportare a cazului făcute de reprezentantul numit al sponsorului sunt documentate, necesare și sunt susținute și de investigator.

(4) Investigatorul trebuie să păstreze înregistrările modificărilor și corecțiilor.

Art. 82. - (1) Investigatorul/instituția trebuie să mențină documentele studiului așa cum se precizează în documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic (a se vedea Capitolul IX „Documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic”) și în reglementările legale în vigoare.

(2) Investigatorul/instituția trebuie să ia măsuri pentru a preveni distrugerea accidentală sau prematură a acestor documente.

Art. 83. - (1) Documentele esențiale trebuie păstrate cel puțin șapte ani după obținerea primei autorizații de punere pe piață a **medicamentului**, dar nu mai mult de 15 ani de la închiderea oficială a studiului pentru **medicamentul pentru investigație clinică**.

(2) Aceste documente trebuie menținute pentru o perioadă mai lungă dacă aceasta este impusă printr-o înțelegere cu sponsorul.

(3) Este responsabilitatea sponsorului să informeze investigatorul/ instituția privind durata de păstrare a acestor documente (a se vedea art. 118).

Art. 84. - Aspectele financiare ale studiului trebuie documentate conform înțelegerii dintre sponsor și investigator/instituție.

Art. 85. - La solicitarea monitorului, auditorului, CE sau Agenției Naționale a Medicamentului, investigatorul/instituția trebuie să pună la dispoziție pentru acces direct toate înregistrările cerute cu privire la studiu.

V.10. Rapoartele de desfășurare a studiului

Art. 86. - Investigatorul trebuie să prezinte CE un raport privind situația studiului, anual sau mai frecvent dacă este cerut de CE.

Art. 87. - Investigatorul trebuie să prezinte prompt sponsorului, CE (a se vedea art. 34, lit. h) și, când este prevăzut, și instituției, un rezumat scris al etapei studiului și informații privind orice modificare semnificativă care afectează desfășurarea studiului și/sau crește riscul subiecților.

V.11. Raportarea privind siguranța

Art. 88. - (1) Toate evenimentele adverse grave trebuie raportate imediat sponsorului exceptând acele evenimente adverse grave pentru care protocolul sau alt document (de ex. broșura investigatorului) precizează că nu este necesară raportarea imediată; raportarea imediată trebuie să fie urmată prompt de un raport scris detaliat; raportarea imediată și cele care le urmează trebuie să identifice subiectul în special prin numărul unic de cod dat subiectului în studiu și mai puțin prin numele lui, numărul de identificare personal și/sau adresă.

(2) Investigatorul trebuie să respecte, de asemenea, reglementările în vigoare privind raportarea reacțiilor adverse grave și neașteptate către Agenția Națională a Medicamentului și CE.

Art. 89. - Evenimentele adverse și/sau rezultatele anormale de laborator precizate prin protocol că prezintă un risc pentru evaluarea siguranței trebuie să fie raportate sponsorului în concordanță cu cerințele de raportare și în perioada de timp precizată de sponsor prin protocol.

Art. 90. - În cazul în care se raportează decese, investigatorul trebuie să transmită informații suplimentare sponsorului și CE împreună cu o serie de informații adiționale care se impun (de ex. raportul autopsiei și raportul medical final).

V.12. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea studiului

Art. 91. - Dacă studiul este închis prematur sau suspendat dintr-un anumit motiv, investigatorul/instituția trebuie să informeze cu promptitudine subiecții studiului, trebuie să asigure terapia potrivită și să supravegheze ulterior subiecții și trebuie să informeze autoritățile competente când acest lucru este prevăzut în reglementările în vigoare.

Art. 92. - Dacă investigatorul închide sau suspendă studiul fără acordul prealabil al sponsorului, investigatorul trebuie să informeze instituția, unde este cazul, iar investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt sponsorul și CE și trebuie să predea sponsorului și CE o explicație scrisă detaliată privind închiderea sau suspendarea respectivă.

Art. 93. - Dacă sponsorul închide sau suspendă studiul (a se vedea art. 100, alin. (1)), investigatorul trebuie să informeze prompt instituția, când este cazul, și investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt CE și să prezinte CE o explicație scrisă detaliată privind închiderea sau suspendarea respectivă.

Art. 94. - Dacă CE închide sau suspendă studiul (a se vedea art. 20 și art. 34, lit. i), investigatorul trebuie să informeze instituția, când este cazul și investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt sponsorul și să-i prezinte acestuia în scris explicații detaliate privind închiderea sau suspendarea studiului.

V.13. Raportul final al investigatorului

Art. 95. - După efectuarea studiului, dacă este cazul, investigatorul trebuie să informeze instituția; investigatorul/instituția trebuie să predea CE un rezumat al rezultatelor studiului și Agenției Naționale a Medicamentului raportul cerut de aceasta.

CAPITOLUL VI

SPONSORUL

VI.1. Asigurarea calității și controlul calității

Art. 96. - Sponsorul este responsabil de implementarea și menținerea sistemului de asigurare și control al calității, bazate pe PSO scrise care să garanteze că desfășurarea studiilor, obținerea datelor, înregistrarea și raportarea lor se face în deplină concordanță cu protocolul, regulile pentru buna practică în studiul clinic și cu reglementările legale în vigoare.

Art. 97. - Sponsorul este responsabil pentru garantarea aprobării de către toate părțile interesate a accesului direct la toate locurile studiului, date/documente sursă și rapoarte în scopul monitorizării și auditării de către sponsor și a inspecției de către autoritățile competente locale sau străine.

Art. 98. - Controlul calității trebuie să fie practicat în fiecare etapă de manipulare a datelor pentru a se asigura că toate datele sunt corecte și au fost procesate corect.

Art. 99. - Acordurile sponsorului cu investigatorul și cu alte părți implicate în studiul clinic, trebuie să fie făcute în scris, ca o parte din protocol sau ca o înțelegere separată.

VI.2. Organizația de cercetare prin contract (OCC)

Art. 100. - (1) Un sponsor poate să transfere oricare sau toate îndatoririle și funcțiile sale unei OCC, dar responsabilitatea finală pentru calitatea și integritatea datelor studiului îi revine întotdeauna sponsorului.

(2) OCC trebuie să implementeze sistemul de asigurare a calității și de control al calității.

Art. 101. - Orice îndatorire legată de studiu și orice funcție care este transferată OCC și asumată de aceasta trebuie precizată în scris.

Art. 102. - Orice îndatorire legată de studiu și funcție transferată nespecific și neasumată de OCC rămâne ca fiind a sponsorului.

Art. 103. - Toate referirile la sponsor cuprinse de acest document sunt aplicabile și OCC în cazul în care OCC și-a asumat în studiu îndatoriri și funcții care ar fi aparținut sponsorului.

VI.3. Expertiza medicală

Art. 104. - Sponsorul trebuie să desemneze personal medical calificat care să fie pregătit să răspundă problemelor și întrebărilor medicale privind studiul; dacă este necesar, în acest scop pot fi desemnați consultanți din afară .

VI.4. Proiectarea studiului

Art. 105. - Sponsorul trebuie să folosească persoane calificate (de ex. biostatisticieni, specialiști în farmacologie clinică și alți medici), dacă este cazul, în cursul tuturor etapelor studiului, de la proiectarea protocolului, a fișei de raportare a cazului și planificarea analizelor, până la analizarea și pregătirea rapoartelor intermediare și finale.

Art. 106. - Pentru mai multe informații: a se vedea Capitolul VII „Protocolul studiului clinic și amendamentele la protocol” și Ghidul privind structura și conținutul rapoartelor de studiu clinic.

VI.5. Organizarea studiului, manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor

Art. 107. - Sponsorul trebuie să folosească persoane calificate corespunzător pentru a supraveghea desfășurarea de ansamblu a studiului, pentru manevrarea datelor, verificarea acestora, efectuarea analizelor statistice și pregătirea rapoartelor studiului.

Art. 108. - Sponsorul poate stabili o „Comisie independentă pentru monitorizarea datelor”, care să evalueze desfășurarea studiului, inclusiv a datelor privind siguranța și să aprecieze obiectivele finale critice de eficacitate la diferite intervale și să recomande sponsorului continuarea, modificarea sau închiderea studiului; comisia independentă pentru monitorizarea datelor trebuie să aibă PSO și să mențină înregistrări scrise ale tuturor ședințelor.

Art. 109. - În cazul folosirii sistemelor electronice de manevrare a datelor studiului și/sau **sisteme electronice externe de date**, sponsorul trebuie să îndeplinească următoarele cerințe:

- a) să se asigure și să dovedească cu documente că sistemele electronice de procesare a datelor corespund condițiilor stabilite de sponsor pentru funcționarea corespunzătoare dorită, completă, sigură și exactă (de ex. validarea);
- b) să păstreze PSO pentru aceste sisteme;
- c) să se asigure că sistemele sunt proiectate astfel încât modificările datelor să fie documentate și să nu fie șterse datele deja introduse (de ex. se menține un audit al studiului, datele studiului, editarea studiului);
- d) să păstreze un sistem de securitate care să prevină accesul neautorizat la date;
- e) să păstreze o listă a persoanelor care sunt autorizate să facă modificări ale datelor (art. 53-56 și art. 81);
- f) să păstreze o copie (înregistrată) adecvată a datelor;
- g) să protejeze procedeul „orb”, dacă există (de ex. menținerea procedurii „orb” în timpul introducerii datelor și procesării lor).

Art. 110. - Dacă datele sunt transformate în cursul procesării, trebuie să fie posibil întotdeauna să se compare datele originale și observațiile cu datele procesate.

Art. 111. - Sponsorul trebuie să folosească un cod de identificare al subiectului fără ambiguități care să permită identificarea tuturor datelor raportate pentru fiecare subiect.

Art. 112. - Sponsorul sau alți proprietari ai datelor trebuie să păstreze toate documentele esențiale, specifice despre studiu care aparțin sponsorului (a se vedea Capitolul IX „Documentele esențiale în desfășurarea studiului clinic”).

Art. 113. - Sponsorul trebuie să păstreze toate documentele esențiale specifice pentru sponsor în conformitate cu reglementările legale în vigoare din țara/țările în care **medicamentul** este aprobat și/sau în țara în care sponsorul intenționează să-l propună pentru aprobare.

Art. 114. - Dacă sponsorul întrerupe desfășurarea studiului clinic pentru un **medicament pentru investigație clinică** (de ex. pentru una sau toate indicațiile, căile de administrare sau formele dozate), sponsorul trebuie să păstreze toate documentele esențiale specifice timp de cel puțin doi ani de la întreruperea oficială sau în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

Art. 115. - Dacă sponsorul întrerupe desfășurarea studiului pentru un **medicament pentru investigație clinică**, sponsorul trebuie să înștiințeze toți investigatorii/instituțiile care participă la studiu și toate autoritățile competente.

Art. 116. - Orice transfer al proprietății datelor trebuie să fie raportat autorităților corespunzătoare așa cum impun reglementările legale în domeniu.

Art. 117. - Documentele esențiale specifice pentru sponsor trebuie păstrate cel puțin 15 ani de la închiderea oficială a studiului pentru **medicamentul pentru investigație clinică** respectiv.

Art. 118. - Sponsorul trebuie să informeze în scris investigatorul /instituția despre modul de păstrare a înregistrărilor și trebuie să înștiințeze în scris investigatorul/instituția când nu mai este necesară păstrarea înregistrărilor privind studiul respectiv.

VI. 6. Selecția investigatorului

Art. 119. - (1) Sponsorul este responsabil pentru selectarea investigatorului/instituției.

(2) Fiecare investigator trebuie să fie calificat prin instruire și experiență și trebuie să posede resurse adecvate (a se vedea art. 37 – 45) pentru a desfășura studiul pentru care este selectat ca investigator.

(3) Dacă se organizează o Comisie de coordonare și/sau se selectează un investigator coordonator care să lucreze pentru studii multicentrice, organizarea acestora și/sau selecția respectivă constituie responsabilitatea sponsorului.

Art. 120. - Înainte de a încheia o înțelegere cu un investigator/instituție pentru desfășurarea unui studiu clinic, sponsorul trebuie să furnizeze investigatorului/instituției protocolul și broșura investigatorului actualizată și trebuie să acorde investigatorului/instituției suficient timp pentru a **evalua** protocolul și informațiile furnizate.

Art. 121. - (1) Sponsorul trebuie să obțină acceptul investigatorului/instituției referitor la:

a) desfășurarea studiului în concordanță cu regulile de bună practică în studiul clinic, cu reglementările legale în domeniu (a se vedea art. 39) și cu protocolul sponsorului pentru care s-a primit aprobarea de la CE (a se vedea art. 53);

b) respectarea procedurilor de înregistrare/raportare a datelor;

c) permiterea monitorizării, auditului și inspecției (a se vedea art. 40);

d) păstrarea datelor esențiale referitoare la studiu până când sponsorul informează investigatorul/instituția că nu mai este necesară păstrarea acestor documente (a se vedea art. 82 și art. 118).

(2) Sponsorul și investigatorul/instituția trebuie să semneze protocolul sau un document alternativ care să confirme acest accept.

VI.7. Repartizarea responsabilităților

Art. 122. - Înainte de începerea studiului sponsorul trebuie să definească, să stabilească și să repartizeze toate sarcinile și funcțiile în cadrul studiului.

VI.8. Compensarea subiecților și a investigatorilor

Art. 123. - Dacă este prevăzut în reglementările în vigoare, sponsorul trebuie să **facă o asigurare** sau să garanteze despăgubirea (în domeniul legal și financiar) pentru investigator/instituție față de revendicările apărute din studiu, cu excepția celor datorate unor greșeli în activitate și/sau neglijență.

Art. 124. - Măsurile sponsorului și procedurile folosite trebuie să se refere la costul tratamentului subiecților studiului în cazul unor afecțiuni care sunt în legătură cu studiul, în **conformitate** cu reglementările legale în domeniu.

Art. 125. - Când subiecții studiului primesc compensații, metoda și modul de compensare trebuie să fie în **conformitate** cu reglementările legale în domeniu.

VI.9. Aspectele financiare

Art. 126. - Aspectele financiare ale studiului trebuie înscrise într-un document care cuprinde acordul între sponsor și investigator/instituție.

VI.10. Înștiințarea/solicitarea adresată autorității competente

Art. 127. - (1) Înainte de inițierea studiului clinic, sponsorul (sau sponsorul împreună cu investigatorul dacă este prevăzut în reglementările în vigoare) trebuie să trimită autorității competente cererea adecvată pentru evaluare, acceptare și/sau **permisiune** (conform prevederilor legislației în domeniu) pentru începerea studiului.

(2) Orice înștiințare/solicitare trebuie datată și trebuie să conțină suficiente date pentru identificarea protocolului.

VI.11. Confirmarea verificării de către CE

Art. 128. - Sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție :

- a) numele și adresa CE cu care lucrează investigatorul/instituția;
- b) o declarație obținută de la CE din care să rezulte că investigatorul/instituția lucrează în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic, cu legislația și reglementările în domeniu;
- c) aprobarea/opinia favorabilă emisă de CE și, dacă este cerută de sponsor, o copie după protocol, formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză și oricare alte informații scrise care trebuie furnizate subiectului, procedurile pentru recrutarea subiecților și documente privind plata și compensarea oferită subiecților și oricare document care poate fi cerut de CE.

Art. 129. - În cazul în care CE condiționează aprobarea modificării oricărui aspect al studiului, cum ar fi modificarea protocolului, formularului pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză și oricare altă informație scrisă pentru a fi prezentată subiecților și/sau alte proceduri, sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție o copie a modificărilor făcute și data aprobării/opinie favorabile emise de CE.

Art. 130. - Sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție documentația și datele oricăror reaprobări/reevaluări emise de CE cu opinie favorabilă și a oricăror retrageri sau suspendări ale aprobării/opinii favorabile.

VI.12. Informații privind **medicamentul pentru investigație clinică**

Art. 131. - Când se planifică un studiu clinic, sponsorul trebuie să se asigure că sunt disponibile suficiente date privind siguranța și eficacitatea **medicamentului**, rezultate din studii non-clinice și/sau studii clinice care să susțină expunerea la calea de administrare, dozele și durata prevăzute pentru populația cuprinsă în studiu.

Art. 132. - Sponsorul trebuie să reactualizeze broșura investigatorului dacă apar informații noi semnificative (a se vedea Capitolul VIII “Broșura investigatorului”).

VI.13. Fabricarea, ambalarea, etichetarea și codificarea **medicamentului pentru investigație clinică**

Art. 133. - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că **medicamentul pentru investigație clinică** (inclusiv **medicamentul** de referință - martor - activ și placebo dacă este cazul) este caracterizat ca fiind potrivit pentru stadiul de dezvoltare a **medicamentului**, este fabricat în concordanță cu regulile de bună practică de fabricație și este codificat și etichetat astfel încât să protejeze „procedeul orb”, dacă este cazul.

(2) Eticheta trebuie să conțină informații în **conformitate** cu reglementările legale în domeniu.

Art. 134. - (1) Sponsorul trebuie să stabilească pentru **medicamentul pentru investigație clinică** temperaturi acceptabile de **păstrare**, condițiile de **păstrare** (de ex. protejat de lumină), perioada de **păstrare**, lichidele pentru reconstituire și procedurile pentru reconstituirea **medicamentului** și dispozitivele pentru perfuzarea **medicamentului**, dacă există.

(2) Sponsorul trebuie să informeze toate părțile implicate (de ex. monitori, investigatori, farmaciști, responsabili pentru păstrare) despre aceste aspecte.

Art. 135. - **Medicamentul pentru investigație clinică** trebuie ambalat astfel încât să se prevină contaminarea sau deteriorarea inacceptabilă a acestuia în cursul transportului sau a păstrării.

Art. 136. - În studii tip „orb”, sistemul de codificare pentru **medicamentul pentru investigație clinică** trebuie să includă procedeul care să permită identificarea **medicamentului** în cazul unei urgențe medicale, dar să nu permită descifrarea nedetectabilă a procedeului „orb”.

Art. 137. - Dacă se fac modificări semnificative în formularea **medicamentului pentru investigație clinică** sau în aceea a **medicamentului** de referință în cursul desfășurării studiului clinic, rezultatele oricăror studii adiționale privind **medicamentul** modificat (de ex. stabilitatea, viteza de dizolvare, biodisponibilitatea) necesare pentru a evalua dacă acele schimbări ar putea modifica semnificativ profilul farmacocinetic al **medicamentului**.

VI.14. Aprovizionarea cu **medicamentul pentru investigație clinică** și manevrarea acestuia

Art. 138. - Sponsorul este responsabil de aprovizionarea investigatorului/instituției cu **medicamentul pentru investigație clinică**.

Art. 139. - Sponsorul nu trebuie să aprovizioneze un investigator/instituție cu **medicamentul pentru investigație clinică** înainte ca acesta să obțină toată documentația necesară (de ex. aprobarea CE și a Agenției Naționale a Medicamentului).

Art. 140. - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că procedurile scrise includ instrucțiuni pe care investigatorul/instituția trebuie să le respecte în manevrarea și păstrarea **medicamentului pentru investigație clinică** folosite în studiu și documentația aferentă.

(2) Procedurile trebuie să se refere la efectuarea adecvată și în condiții de siguranță a recepției, manevrării, păstrării, distribuirii, retragerii de la subiecți a **medicamentului pentru investigație clinică** nefolosit și returnării acestuia la sponsor (sau alte dispoziții alternative dacă sunt autorizate de sponsor și sunt în concordanță cu reglementările legale în domeniu).

Art. 141. - Sponsorul are următoarele obligații:

a) să asigure distribuirea la timp pentru investigator a **medicamentului pentru investigație clinică**;

b) să păstreze înregistrările privind documentele de transport, primire, distribuire, returnare și distrugere a **medicamentului pentru investigație clinică** (Capitolul IX „Documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic”);

c) să mențină un sistem de retragere a **medicamentelor pentru investigație clinică** și să documenteze această retragere (de ex. pentru retragerea **medicamentelor** cu deficiențe, returnarea după terminarea studiului, returnarea **medicamentelor** expirate);

d) să mențină un sistem pentru gestionarea **medicamentelor pentru investigație clinică** nefolosite și pentru documentarea modului de gestionare.

Art. 142. - (1) Sponsorul trebuie:

a) să se asigure că **medicamentul pentru investigație clinică** este stabil pe întreaga perioadă de valabilitate;

b) să păstreze cantități suficiente de **medicament pentru investigație clinică** folosit în studiu pentru a se putea reconfirma specificațiile acestuia dacă această reconfirmare ar fi necesară și să păstreze înregistrările analizelor și caracteristicilor seriilor respective de mostre.

(2) Pentru a extinde termenul de valabilitate, trebuie păstrate mostre chiar dacă analizele datelor studiului sunt complete sau așa cum impun reglementările legale în vigoare, care se referă la prelungirea perioadei de păstrare.

VI.15. Accesul la înregistrări

Art. 143. - Sponsorul trebuie să se asigure că este precizat în protocol sau în oricare înțelegere scrisă că investigatorul/instituția permite accesul direct la datele/documentele sursă pentru monitorizarea studiului, audit, verificarea de către CE și inspecția Agenției Naționale a Medicamentului.

Art. 144. - Sponsorul trebuie să verifice dacă fiecare subiect a consimțit în scris, pentru accesul direct la înregistrările medicale originale ale acestuia pentru monitorizarea studiului, auditul, verificarea CE și inspecția Agenției Naționale a Medicamentului.

VI.16. Informații privind siguranța administrării **medicamentului pentru investigație clinică**

Art. 145. - Sponsorul este responsabil pentru desfășurarea evaluării siguranței **medicamentului pentru investigație clinică**.

Art. 146. - Sponsorul trebuie să înștiințeze prompt toate părțile interesate: investigatorul/instituția și autoritățile legale interesate în ceea ce privește constatările care pot afecta negativ siguranța subiecților, pot influența desfășurarea studiului sau pot modifica aprobarea CE privind continuarea studiului.

VI.17. Raportarea reacțiilor adverse

Art. 147. - Sponsorul trebuie să raporteze rapid investigatorului/ instituției, CE și Agenției Naționale a Medicamentului toate reacțiile adverse la **medicamentul pentru investigație clinică**, atât cele care sunt grave cât și cele care sunt neașteptate.

Art. 148. - Rapiditatea raportării trebuie să fie în **conformitate** cu reglementările legale în domeniu.

Art. 149. - Sponsorul trebuie să supună atenției Agenției Naționale a Medicamentului toate actualizările privind siguranța și rapoartele periodice.

VI.18. Monitorizarea

VI.18.1. SCOPUL

Art. 150. - Scopul monitorizării studiului este să verifice dacă:

- a) drepturile și confortul subiecților sunt protejate;
- b) datele privind studiul care sunt raportate sunt exacte, complete și confirmabile prin documentele sursă;
- c) studiul se desfășoară în **conformitate** cu protocolul/amendamentele aprobate în vigoare, cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu reglementările legale în domeniu.

VI.18.2. SELECȚIA ȘI CALIFICAREA MONITORILOR

Art. 151. - Selecția și calificarea monitorilor se referă la următoarele aspecte:

- a) monitorii trebuie numiți de sponsor;
- b) monitorii trebuie instruiți corespunzător și trebuie să aibă cunoștințe științifice și/sau clinice necesare pentru a monitoriza în mod adecvat studiul; calificarea monitorului trebuie să fie certificată prin documente;
- c) monitorii trebuie să fie familiarizați cu **medicamentul pentru investigație clinică**, protocolul, formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și oricare altă informație scrisă furnizată subiecților, PSO ale sponsorului, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în domeniu.

VI.18.3. EXTINDEREA ȘI FELUL MONITORIZĂRII

Art. 152. - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că studiul este monitorizat adecvat.

(2) Sponsorul trebuie să decidă extinderea și felul monitorizării potrivite pentru studiu.

(3) Decizia asupra extinderii și felului monitorizării trebuie să se bazeze pe considerații cum ar fi obiectivele, scopul, proiectul de organizare, complexitatea, tipul de procedeu „orb”, mărimea și obiectivele finale ale studiului.

(4) În general, este necesară monitorizarea unui loc, înainte, în cursul și după desfășurarea studiului; totuși, în circumstanțe excepționale, sponsorul poate să hotărască dacă o monitorizare centrală conjugată cu proceduri cum ar fi cursuri și ședințe pentru investigatori și ghiduri scrise extinse pot să asigure desfășurarea adecvată a studiului în concordanță cu regulile de bună practică în studiul clinic.

(5) Poate fi acceptată ca metodă pentru selecția datelor care să fie verificate, colectarea acestora controlată statistic.

VI.18.4. RESPONSABILITĂȚILE MONITORULUI

Art. 153. - În concordanță cu cerințele sponsorului, monitorul trebuie să se asigure că studiul se desfășoară și este documentat adecvat prin efectuarea la locul de desfășurare a studiului a următoarelor activități, atunci când sunt necesare și relevante:

a) intervenția ca principală linie de comunicare între sponsor și investigator;

b) verificarea calificării adecvate a investigatorului precum și a resurselor acestuia (a se vedea Capitolul V „Investigatorul”, V.1, V.2, V.4); dacă acestea rămân adecvate pe toată perioada studiului, dacă facilitățile, incluzând laboratoarele, echipamentele și echipa de lucru sunt adecvate desfășurării corecte și în siguranță a studiului și dacă rămân adecvate pe întreaga perioadă a studiului;

c) verificarea următoarelor aspecte referitoare la medicamentul pentru investigație clinică:

- dacă sunt acceptabile condițiile și termenul de păstrare și dacă au fost repartizate cantități suficiente;

- dacă **medicamentul pentru investigație clinică** este distribuit numai subiecților care au fost selectați să-l primească și aceasta se

face conform dozelor prevăzute în protocol;

- dacă subiecților li s-au predat instrucțiunile necesare pentru ca utilizarea, manevrarea, păstrarea și returnarea **medicamentului pentru investigație clinică** să se facă corect;

- dacă primirea, folosirea și returnarea **medicamentului pentru investigație clinică** la locul studiului sunt controlate și documentate adecvat;

- dacă păstrarea **medicamentului pentru investigație clinică** nefolosit la locul studiului se face în conformitate cu reglementările legale în domeniu și sunt în concordanță cu exigențele sponsorului;

d) verificarea urmăririi de către investigator a protocolului aprobat și toate amendamentele aprobate existente;

e) verificarea obținerii în scris a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză de la fiecare subiect înainte de participarea acestuia la studiu;

f) asigurarea primirii de către investigator a broșurii actualizate a investigatorului, a tuturor documentelor și a tuturor celor necesare studiului pentru ca acesta să se desfășoare corect și să corespundă cu reglementările legale în domeniu;

g) asigurarea informării adecvate despre studiu atât a investigatorul cât și a echipei acestuia de studiu;

h) verificarea executării de către investigator și echipa acestuia de studiu a unor funcții specifice în studiu, în concordanță cu protocolul și oricare înțelegere scrisă între sponsor și investigator/instituție și că aceste funcții nu sunt transferate unor persoane neautorizate;

i) verificarea includerii în studiu de către investigator numai a subiecților care au corespuns cerințelor de selecție;

j) raportarea evoluției în timp a recrutării subiecților;

k) verificarea exactității, caracterului complet și actual precum și a modului de păstrare a documentelor sursă sau a altor înregistrări ale studiului;

l) verificarea transmiterii de către investigator a tuturor rapoartelor necesare, înștiințărilor, cererilor și solicitărilor precum și dacă aceste documente sunt exacte, complete, întocmite la timp, lizibile, datate și identifică studiul;

m) controlul exactității și cuprinderii totale a consemnărilor din fișa de raportare a cazului, documentele sursă și alte înregistrări privind studiul clinic comparându-le unele cu altele; monitorul trebuie să verifice în mod deosebit următoarele:

- dacă datele cerute de protocol sunt raportate exact pe fișa de raportare a cazului și dacă sunt conforme cu documentele sursă;
- dacă oricare modificare a dozei și/sau a terapiei este bine documentată pentru fiecare subiect al studiului;
- dacă evenimentele adverse apărute în cursul tratamentului, medicația concomitentă și îmbolnăvirile intercurrente sunt raportate pe fișa de raportare a cazului conform protocolului;
- dacă vizitele pe care subiecții nu le-au făcut, testele și examinările care nu au fost efectuate sunt clar raportate pe fișa de raportare a cazului;
- dacă toate retragerile sau eliminările subiecților înrolați în studiu sunt raportate și explicate pe fișa de raportare a cazului.

n) informarea investigatorului despre o eventuală eroare, omisiune sau neclaritate apărută în fișa de raportare a cazului; monitorul trebuie să se asigure că toate corecțiile necesare, adăugirile sau ștersăturile făcute sunt datate și însoțite de explicații (dacă este necesar) și inițializate de investigator sau un membru al echipei investigatorului care este autorizat de investigator să facă modificări în fișa de raportare a cazului; această autorizare trebuie să fie documentată.

o) verificarea raportării adecvate a tuturor evenimentelor adverse în perioadele de timp impuse de regulile de bună practică în studiul clinic, protocol, CE, sponsor și reglementările legale în domeniu;

p) verificarea menținerii de către investigator a documentelor esențiale (a se vedea Capitolul IX „Documentele esențiale pentru desfășurarea studiului clinic”);

q) comunicarea abaterilor investigatorului de la protocol, de la PSO, de la regulile de bună practică în studiul clinic și de la reglementările legale în domeniu și întreprinderea de acțiuni adecvate destinate prevenirii repetării abaterilor constatate.

VI.18.5. PROCEDURI DE MONITORIZARE

Art. 154. - Monitorul trebuie să respecte PSO scrise, stabilite de sponsor ca și celelalte proceduri specificate de sponsor pentru monitorizarea unui anumit studiu.

VI.18.6. RAPORTUL MONITORIZĂRII

Art. 155. - Monitorul trebuie să prezinte sponsorului un raport scris după fiecare vizită la locul studiului sau după fiecare comunicare referitoare la studiu.

Art. 156. - Rapoartele trebuie să includă data, locul, numele monitorului și numele investigatorului sau al altei persoane de contact.

Art. 157. - Rapoartele trebuie să includă un rezumat al celor verificate de monitor și declarația acestuia privind constatările/faptele semnificative, deviațiile și deficiențele, concluziile și măsurile luate sau care trebuie să fie luate și/sau măsurile recomandate pentru a asigura respectarea în studiu a tuturor cerințelor.

Art. 158. - Verificarea și urmărirea raportului de monitorizare de către sponsor trebuie să fie consemnată în documente de către reprezentantul numit al sponsorului.

VI.19. Auditul

VI.19.1. SCOPUL

Art. 159. - Scopul auditului sponsorului, care este independent și separat de monitorizarea de rutină sau de funcțiile controlului de calitate, trebuie să fie evaluarea desfășurării studiului și a respectării protocolului, a PSO, a regulilor de bună practică în studiul clinic și a reglementărilor legale în domeniu.

VI.19.2. SELECȚIA ȘI CALIFICAREA PERSOANELOR CARE EFECTUEAZĂ AUDITUL

Art. 160. - Sponsorul trebuie să desemneze pentru executarea auditului persoane care sunt independente de studiul/sistemul clinic.

Art. 161. - Sponsorul trebuie să se asigure că persoana care efectuează auditul este calificată prin cursuri și instruire pentru a desfășura corect audituri; calificarea persoanei care efectuează un audit trebuie să fie documentată.

VI.19.3. PROCEDURI DE AUDIT

Art. 162. - Sponsorul trebuie să se asigure că auditul studiului clinic/sistemului se desfășoară în concordanță cu procedurile scrise ale sponsorului, în ceea ce privește: ce să controleze, cum să controleze, frecvența auditurilor, forma și conținutul raportului privind auditul.

Art. 163. - Planul de audit al sponsorului și procedurile de audit trebuie să fie orientate în funcție de importanța studiului care va fi transmis autorităților competente, numărul subiecților incluși în studiu, tipul și complexitatea studiului, gradul de risc pentru subiecții studiului și alte probleme care există.

Art. 164. - Observațiile și constatările făcute de persoana care efectuează auditul trebuie consemnate în documente.

Art. 165. - Pentru păstrarea independenței și valorii funcției auditului, în general, autoritățile competente nu trebuie să ceară rapoartele de audit; autoritățile competente pot solicita accesul la un raport de audit în situațiile în care se evidențiază existența unei nerespectări grave a regulilor de bună practică în studiul clinic sau în cadrul procedurilor legale.

Art. 166. - Când este prevăzut prin reglementările legale în domeniu, sponsorul trebuie să prezinte un certificat de audit.

VI.20. Abaterea de la complianță

Art. 167. - Nerespectarea protocolului, a PSO, a regulilor de bună practică în studiul clinic și/sau a reglementărilor legale în domeniu de către investigator/instituție sau de către membri ai personalului sponsorului, trebuie să determine prompt sponsorul să ia măsuri pentru a asigura complianța.

Art. 168. - Dacă prin monitorizare și/sau auditare se identifică abateri grave și/sau persistente din partea investigatorului/instituției, sponsorul trebuie să oprească participarea instituției/investigatorului la studiu; dacă participarea unui investigator/instituție la un studiu

este întreruptă datorită abaterilor, sponsorul trebuie să informeze prompt autoritățile competente.

VI.21. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia

Art. 169. - (1) Dacă studiul este închis prematur sau este suspendat, sponsorul trebuie să informeze prompt investigatorul/instituția și autoritățile competente despre închiderea prematură sau suspendarea studiului și motivele închiderii sau suspendării.

(2) CE trebuie de asemenea informată prompt despre motivele închiderii premature sau suspendării studiului, de către sponsor sau de către investigator/instituție, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

VI.22. Rapoartele studiului clinic

Art. 170. - (1) Când studiul este finalizat sau închis prematur, sponsorul trebuie să se asigure că rapoartele clinice sunt pregătite și prezentate autorităților competente în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

(2) Sponsorul trebuie, de asemenea, să se asigure că rapoartele studiului clinic cuprinse în cererile de autorizare de punere pe piață a **medicamentelor** respectă prevederile legale în vigoare.

VI.23. Studii multicentrice

Art. 171. - Pentru studiile multicentrice, sponsorul trebuie să se asigure că:

- a) toți investigatorii desfășoară studiul cu respectarea strictă a protocolului acceptat de sponsor și de Agenția Națională a Medicamentului și că s-a obținut aprobarea CE;
- b) formularul de raportare a cazului este destinat să cuprindă datele prevăzute în toate locurile studiului multicentric; acei investigatori care culeg date în plus, trebuie să prezinte un formular de raportare a cazului suplimentar destinat să cuprindă datele adiționale;
- c) responsabilitățile investigatorului coordonator și ale altor investigatori participanți sunt cuprinse în documente înainte de începerea studiului;
- d) toți investigatorii au instrucțiuni scrise privind respectarea protocolului, pentru a se conforma unui sistem uniform de standarde pentru evaluarea constatărilor clinice și de laborator și pentru completarea formularului de raportare a cazului;
- e) este asigurată comunicarea între investigatori.

CAPITOLUL VII

PROTOCOLUL STUDIULUI CLINIC ȘI AMENDAMENTELE LA PROTOCOL

Art. 172. - Conținutul unui protocol pentru studiu clinic trebuie să includă, în general, o serie de aspecte care sunt enumerate în cele ce urmează; totuși pot fi prezentate pe pagini separate ale protocolului unele informații specifice locului sau adresate într-o convenție separată iar unele din informațiile enumerate mai jos pot fi conținute în alte documente de referință ale protocolului, cum este broșura investigatorului.

VII.1. Informații generale

Art. 173. - Informațiile generale pe care trebuie să le conțină un protocol sunt:

- a) titlul protocolului, numărul de identificare al protocolului și data; oricare amendament trebuie, de asemenea, să poarte un număr și o dată;

- b) numele și adresa sponsorului și monitorului (dacă este altcineva decât sponsorul);
- c) numele și titlul persoanei/persoanelor autorizate de sponsor să semneze protocolul și amendamentul/amendamentele acestuia;
- d) numele, titlul, adresa și numărul/numerele de telefon al/ale expertului medical pentru studiu al sponsorului;
- e) numele și titlul investigatorului/investigatorilor care este/sunt responsabil/responsabili pentru desfășurarea studiului și adresa și numărul de telefon de la locul/locurile studiului;
- f) numele, titlul, adresa și numărul/numerele de telefon al medicului calificat, care este responsabil (dacă există alții decât investigatorul) pentru deciziile medicale la toate locurile de desfășurare a studiului;
- g) numele și adresa/adresele laboratorului/laboratoarelor clinic/clinice și/sau a altor departamente medicale și/sau tehnice și/sau instituții implicate în studiu.

VII.2. Informații de fond

Art. 174. - Informațiile de fond pe care trebuie să le conțină protocolul sunt:

- a) numele și descrierea **medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică**;
- b) un rezumat al constatărilor din studiile non-clinice care au o semnificație clinică potențială și din studiile clinice care sunt relevante pentru studiul clinic în cauză;
- c) rezumatul riscurilor și beneficiilor potențiale, dacă există, pentru subiecți;
- d) descrierea și justificarea căii de administrare, a dozelor, a modului de administrare și a perioadei/perioadelor de tratament;
- e) o declarație referitoare la faptul că studiul se va desfășura în conformitate cu protocolul, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în domeniu;
- f) descrierea populației care trebuie studiată;
- g) referirile la literatură și datele care sunt relevante pentru studiu și care prezintă informații de bază pentru studiu.

VII.3. Obiectivele și scopul studiului

Art. 175. - Protocolul trebuie să conțină o descriere detaliată a obiectivelor și scopului studiului.

VII.4. Proiectul studiului

Art. 176. - (1) Integritatea științifică a studiului și credibilitatea datelor din studiu depind în special de proiectul studiului.

(2) O descriere a proiectului studiului trebuie să includă:

- a) o declarație a obiectivelor principale și secundare, dacă există, care trebuie apreciate în cursul studiului;
- b) o descriere a tipului/proiectului studiului care trebuie desfășurat (de ex. dublu orb, controlat cu placebo, planificat paralel) și o **schită** de diagramă a planului, procedurilor și etapelor;
- c) o descriere a măsurilor luate pentru reducerea/evitarea erorilor incluzând:
 - randomizarea;
 - procedeul „orb”.
- d) o descriere a tratamentului/tratamentelor în cursul studiului, a dozelor și modului de administrare a **medicamentelor pentru investigație clinică**; descrierea formei dozate, ambalarea și etichetarea **medicamentului pentru investigație clinică** ;

e) estimarea duratei de participare a subiectului la studiul clinic și o descriere a secvenței și duratei tuturor etapelor studiului, incluzând și pe cele care urmează după aceasta, dacă sunt prevăzute;

f) o descriere a „regulilor de oprire” sau „criteriilor de suspendare” pentru un subiect, pentru părțile studiului și pentru studiul în întregime;

g) proceduri de gestionare a **medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică** incluzând pe cel placebo sau de referință, dacă există;

h) păstrarea codurilor de randomizare a tratamentului din studiu și a procedurilor pentru dezvăluirea codurilor;

i) identificarea oricărei informații care trebuie înregistrată direct în formularul de raportare a cazului (de ex. nu înainte de înregistrarea scrisă sau electronică a datelor) și care trebuie să fie considerate ca date sursă.

VII.5. Selecția și retragerea subiecților

Art. 177. - Selecția și retragerea subiecților studiului se face ținând cont de următoarele:

a) criterii de includere a subiecților;
b) criterii de excludere a subiecților;
c) criterii de retragere a subiecților (de ex. terminarea tratamentului cu **medicamentul pentru investigație clinică**/tratamentul studiat) și precizarea procedurilor referitoare la:

- când și cum pot subiecții să se retragă din studiul/tratamentul cu **medicamentul pentru investigație clinică**;
- tipul și momentul colectării datelor care trebuie obținute pentru subiecții retrași;
- dacă și cum vor fi înlocuiți subiecții;
- urmărirea ulterioară a subiecților retrași din tratamentul cu **medicamentul pentru investigație clinică**/tratamentul studiat.

VII.6. Tratamentul care se administrează subiecților

Art. 178. - Informațiile referitoare la tratamentul care se administrează subiecților constau din:

a) numele tuturor **medicamentelor**, dozele, schema de administrare a dozelor, calea/modul de administrare și perioada de tratament, incluzând și perioada de urmărire ulterioară tratamentului, pentru fiecare tratament cu **medicamentul pentru investigație clinică**/grup de tratament al studiului/braț de tratament;

b) medicația/tratamentul permis (incluzând medicația în caz de urgență) și nepermis înainte și/sau în cursul studiului;

c) proceduri de monitorizare a respectării de către subiect a condițiilor studiului.

VII.7. Evaluarea eficacității

Art. 179. - Evaluarea eficacității se bazează pe:

a) precizarea parametrilor de eficacitate;
b) metodele și momentul evaluării, înregistrării și analizării parametrilor de eficacitate.

VII.8. Evaluarea siguranței

Art. 180. - Evaluarea siguranței se bazează pe:

- a) precizarea parametrilor de siguranță;
- b) metodele și momentul evaluării, înregistrării și analizării parametrilor de siguranță;
- c) procedurile pentru obținerea rapoartelor și pentru înregistrarea și raportarea evenimentelor adverse și a bolilor intercurrente;
- d) modul și durata supravegherii subiectului după evenimentul advers.

VII.9. Statistica

Art. 181. - Informațiile statistice necesare sunt:

- a) o descriere a metodelor statistice folosite, incluzând momentul pentru fiecare analiză provizorie;
- b) numărul subiecților planificați să fie incluși; în studii multicentrice trebuie precizat numărul prevăzut de subiecți care să fie incluși în fiecare loc al studiului;
- c) argumentul pentru aprecierea cantității de mostre, incluzând considerații (sau calcule) privind puterea studiului și justificarea clinică;
- d) nivelul de semnificație care trebuie folosit;
- e) criterii pentru închiderea studiului;
- f) procedura de gestionare a datelor omise, nefolosite sau falsificate;
- g) proceduri de raportare a fiecărei abateri de la planul statistic original (orice deviație de la planul statistic original trebuie descrisă și justificată în protocol și/sau în raportul final, dacă este cazul);
- h) selecția subiecților care să fie incluși pentru analize (de ex. toți subiecții randomizați, toți subiecții care primesc anumite doze, toți subiecții potriviți, subiecții evaluați).

VII.10. Accesul direct la documentele sursă

Art. 182. - Sponsorul trebuie să se asigure că este specificat în protocol sau în alte convenții scrise că investigatorul/instituția trebuie să permită controlul monitorului, auditul, verificarea de către CE și inspecția Agenției Naționale a Medicamentului, asigurând accesul direct la datele/documentele sursă.

VII.11. Asigurarea calității și controlul calității

Art. 183. - În protocol trebuie să existe prevederi referitoare la asigurarea calității și la controlul calității.

VII.12. Etica

Art. 184. - În protocol trebuie să fie descrise considerațiile etice referitoare la studiu.

VII.13. Manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor

Art. 185. - În protocol trebuie să existe prevederi referitoare la manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor.

VII.14. Finanțarea și asigurarea

Art. 186. - În protocol trebuie descrise finanțarea și asigurarea, dacă nu sunt prevăzute într-o convenție separată.

VII.15. Politica privind publicarea

Art. 187. - În protocol trebuie descrise măsurile pentru publicare, dacă nu au fost prevăzute într-o convenție separată.

VII.16. Date suplimentare

Art. 188. - În protocol pot să fie prezentate date suplimentare, dacă este cazul.

CAPITOLUL VIII BROȘURA INVESTIGATORULUI

VIII.1. Introducere

Art. 189. - (1) Broșura investigatorului este o compilare a unor date clinice și non-clinice despre **medicamentul pentru investigație clinică** care sunt relevante pentru studierea **medicamentului** pe subiecți umani.

(2) Scopul ei este să ofere investigatorului și altor persoane implicate în studiu informații care să favorizeze înțelegerea de către aceștia a motivelor pentru respectarea multor aspecte cheie ale protocolului, cum ar fi dozele, intervalul/frecvența dozelor, modul de administrare și siguranța procedurilor de monitorizare.

(3) Broșura investigatorului prezintă, de asemenea, explicații care stau la baza managementului clinic pentru subiecții studiului în cursul studiului clinic; informațiile trebuie prezentate într-o formă concisă, simplă, obiectivă, echilibrată și nepromoțională care să facă capabil clinicianul sau potențialul investigator să le înțeleagă și să-i permită acestuia o evaluare personală fără erori a raportului risc-beneficiu caracteristic studiului propus; din acest motiv la editarea unei broșuri a investigatorului trebuie să participe persoane calificate în medicină, dar conținutul broșurii investigatorului trebuie aprobat în cadrul disciplinelor care au generat datele prezentate.

Art. 190. - (1) Prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic prezintă informațiile minime care trebuie incluse în broșura investigatorului și prezintă sugestii pentru modul său de redactare.

(2) Este de așteptat ca tipul și volumul informațiilor disponibile să varieze cu stadiul dezvoltării **medicamentului pentru investigație clinică**.

(3) Dacă **medicamentul pentru investigație clinică** este autorizat de punere pe piață și farmacologia lui este binecunoscută de medici, nu este necesară o broșură a investigatorului foarte dezvoltată; în acest caz, o alternativă potrivită o constituie broșura cu informații de bază despre **medicament**, prospectul de ambalaj sau eticheta, dacă acestea includ informații actuale, suficiente și detaliate privind toate aspectele **medicamentului pentru investigație clinică** care pot avea importanță pentru investigator.

(4) Dacă un **medicament** autorizat este studiat pentru un nou mod de folosire (de ex. o indicație terapeutică nouă), trebuie pregătită o broșură a investigatorului specifică pentru acest nou mod de folosire.

(5) Broșura investigatorului trebuie verificată anual și revizuită dacă este necesar în **conformitate** cu procedurile scrise ale sponsorului.

(6) O revizuire mult mai frecventă poate fi adecvată în funcție de etapa de dezvoltare și obținerea noilor informații relevante; totuși, în **conformitate** cu regulile de bună practică în

studiul clinic, o nouă informație relevantă poate fi atât de importantă încât să trebuiască să fie comunicată investigatorilor și posibil CE și/sau Agenției Naționale a Medicamentului înainte ca ea să fie inclusă în broșura investigatorului revizuită.

Art. 191. - (1) În general, sponsorul este responsabil pentru asigurarea investigatorului cu forma actualizată a broșurii investigatorului, iar investigatorul este responsabil pentru prezentarea broșurii investigatorului actualizate CE.

(2) În cazul în care un investigator sponsorizează un studiu, sponsorul investigator trebuie să hotărască dacă broșura este disponibilă de la un producător comercial.

(3) Dacă **medicamentul pentru investigație clinică** este furnizat de un sponsor-investigator, atunci acesta trebuie să ofere informații personalului studiului.

(4) În cazul în care nu se poate elabora o broșură a investigatorului, sponsorul-investigator trebuie să prezinte ca înlocuitor, în protocolul studiului, un capitol de informații bogate de fond, care să conțină un minimum de informații recomandate în acest document.

VIII.2. Considerații generale

Art. 192. - Broșura investigatorului trebuie să includă:

VIII.2.1. PAGINA DE GARDĂ

Art. 193. - Pagina de gardă trebuie să conțină numele sponsorului, identitatea fiecărui **medicament pentru investigație clinică** (de ex. numărul studiului, denumirea chimică și generică aprobată și numele comercial când este posibil din punct de vedere legal și agreeat de sponsor) și data curentă; de asemenea, este bine să existe numărul ediției și data și o referință la numărul și data ediției pe care o înlocuiește.

VIII.2.2. DECLARAȚIA DE CONFIDENȚIALITATE

Art. 194. - Sponsorul poate să includă în broșura investigatorului o declarație de confidențialitate prin care să instruiască investigatorul și pe cei care o primesc, să trateze broșura investigatorului ca pe un document confidențial destinat informării și utilizării numai de echipa investigatorului și CE.

VIII.3. Conținutul broșurii investigatorului

Art. 195. - Broșura investigatorului trebuie să conțină o serie de capitole, fiecare cu referire la literatură atunci când este cazul.

VIII.3.1. CUPRINS

Art. 196. - Un exemplu de cuprins este prezentat în Anexa 1, care face parte integrantă din **prezentul ghid**.

VIII.3.2. REZUMAT

Art. 197. - Broșura investigatorului trebuie să conțină un rezumat scurt (preferabil să nu depășească două pagini) care să cuprindă informațiile semnificative despre proprietățile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice, farmacocinetice, metabolice și clinice disponibile care sunt relevante, etapa clinică de dezvoltare a **medicamentului pentru investigație clinică**.

VIII.3.3. INTRODUCERE

Art. 198. - Broșura investigatorului trebuie să conțină o scurtă introducere care trebuie să precizeze următoarele: denumirea chimică (și generică sau comercială dacă au fost aprobate) a **medicamentului pentru investigație clinică**, toate substanțele active conținute de acesta, clasa farmacologică și poziția estimată pentru **medicament** în cadrul acestei clase (de ex. avantajele), motivele desfășurării cercetării cu acest **medicament** și indicațiile profilactice, terapeutice și de diagnostic anticipate; în final introducerea trebuie să ofere linia generală care trebuie urmată în evaluarea **medicamentului pentru investigație clinică**.

VIII.3.4. PROPRIETĂȚI FIZICE, CHIMICE ȘI FARMACEUTICE ȘI FORMULARE

Art. 199. - (1) Trebuie prezentată o descriere a substanței/substanțelor conținute în **medicamentul pentru investigație clinică** (incluzând formula chimică și/sau structurală) și un scurt rezumat al principalelor proprietăți fizice, chimice și farmaceutice.

(2) Pentru a permite măsurile potrivite care trebuie luate în cursul studiului, trebuie folosită o descriere a formulării, incluzând toți excipienții și justificările relevante pentru clinică; trebuie, de asemenea, prezentate instrucțiunile pentru păstrarea și manipularea formelor condiționate și trebuie menționate oricare asemănări structurale cu un compus cunoscut.

VIII.3.5. STUDII NON-CLINICE

VIII.3.5.1. Introducere

Art. 200. - (1) Trebuie prezentate sub formă de rezumat rezultatele tuturor studiilor relevante de farmacologie, toxicologie, farmacocinetică și metabolizare pentru **medicamentul pentru investigație clinică**.

(2) Acest rezumat trebuie să precizeze metodologia folosită, rezultatele și un comentariu al constatărilor relevante pentru investigarea terapeutică și pentru posibilele efecte nefavorabile sau neintenționate la om.

Art. 201. - (1) Informațiile oferite trebuie să includă următoarele, într-o formă corespunzătoare, dacă se cunosc/sunt disponibile:

- a) specii testate;
- b) numărul și sexul animalelor în fiecare grup;
- c) doză pe unitate [ex. miligram/kilogram (mg/kg)];
- d) intervalul dintre doze;
- e) calea de administrare;
- f) durata administrării **medicamentului**;
- g) informații privind distribuția sistemică;
- h) durata de supraveghere după tratament;
- i) rezultate, incluzând următoarele aspecte:
 - natura și frecvența efectelor toxice sau farmacologice;
 - severitatea sau intensitatea efectelor toxice sau farmacologice;
 - momentele debutului efectelor;
 - reversibilitatea efectelor;
 - durata efectelor;
 - răspunsul la doză.

(2) Când este posibil, trebuie folosite tabele/liste pentru a **spori** claritatea prezentării.

(3) Trebuie să fie dezvoltate cele mai importante constatări din studii, incluzând efectele doză - răspuns, importanța lor pentru om și oricare aspect care va fi studiat la om.

(4) Dacă este necesar, dozele găsite active dar netoxice la aceleași specii de animale trebuie comparate (de ex. trebuie discutat indicele terapeutic).

(5) Trebuie să se facă referiri la relevanța acestei informații pentru doza propusă la om.

(6) Dacă este posibil, mai degrabă trebuie făcute comparații privind concentrațiile în sânge/țesuturi decât pe baza exprimării în mg/kg.

VIII.3.5.2. Farmacologia non-clinică

Art. 202. - Poate fi inclus un rezumat al aspectelor farmacologice ale **medicamentului pentru investigație clinică** dacă este cazul, metaboliții lui semnificativi studiați la animale; un astfel de rezumat trebuie să încorporeze studii care evidențiază activitatea terapeutică potențială (de ex. modele de eficacitate, fixarea de receptori și specificitate) ca și studii care să evalueze siguranța (de ex. studii speciale care să evalueze alte acțiuni farmacologice decât efectul/efectele terapeutic/terapeutice avute inițial în vedere).

VIII.3.5.3. Farmacocinetica și metabolizarea **medicamentului** la animale

Art. 203. - Trebuie să existe un rezumat privind farmacocinetica **medicamentului pentru investigație clinică**, biotransformarea acestuia și distribuția lui, constatate la toate speciile studiate; discuțiile și constatările trebuie să se refere la absorbția și biodisponibilitatea locală și sistemică a **medicamentului pentru investigație clinică** și a metaboliților lui și relația acestora cu constatările farmacologice și toxicologice la speciile animale.

VIII.3.5.4. Toxicologia

Art. 204. - Trebuie să existe un rezumat al efectelor toxicologice găsite în studiile relevante desfășurate pe anumite specii, urmărind următoarele obiective, dacă este cazul:

- doza unică;
- doza repetată;
- carcinogenitate;
- studii speciale (de ex. acțiune iritantă și acțiune sensibilizantă);
- toxicitate asupra reproducerii;
- genotoxicitate (mutagenitate).

VIII.3.6. EFECTE LA OM

VIII.3.6.1. Introducere

Art. 202. - (1) Trebuie prezentat un comentariu cuprinzător privind efectele cunoscute ale administrării **medicamentului pentru investigație clinică** la om, incluzând informații privind farmacocinetica, metabolismul, farmacodinamia, răspunsul la doză, siguranța, eficacitatea și alte activități farmacologice.

(2) Unde este posibil, trebuie inclus un rezumat al fiecărui studiu clinic terminat.

(3) Trebuie, de asemenea, prezentate informații referitoare la rezultatele privind oricare altă utilizare a **medicamentului pentru investigație clinică** decât cea din studiile clinice, de exemplu experiența după punerea pe piață a acestuia.

VIII.3.6.2. Farmacocinetica și metabolizarea **medicamentului** la om:

Art. 206. - Trebuie prezentată o informație sumară a farmacocineticii **medicamentului pentru investigație clinică**, incluzând următoarele, dacă sunt disponibile:

- a) farmacocinetica (incluzând metabolizarea și absorbția, fixarea de proteine plasmatice, distribuția și eliminarea);
- b) biodisponibilitatea **medicamentului pentru investigație clinică** (absolută, unde este posibilă și/sau relativă) folosind forme farmaceutice de referință;
- c) subgrupe de populație (de ex. de sex, de vârstă și cu funcții afectate ale diferitelor organe);
- d) interacțiuni (de ex. interacțiuni cu alte medicamente și efectul alimentelor);
- e) alte date privind farmacocinetica (de ex. rezultate obținute de la cei care au efectuat studiile clinice).

VIII.3.6.3. Siguranța și eficacitatea:

Art. 207. - (1) Trebuie prezentat un rezumat al informațiilor despre **medicamentul pentru investigație clinică** (incluzând metaboliții când este cazul) siguranța în administrare, farmacodinamia, eficacitatea și relația doză-răspuns dacă a fost obținută în studiile precedente pe om (voluntari sănătoși și/sau bolnavi).

(2) Importanța acestor informații trebuie comentată; în cazurile în care au fost finalizate un număr de studii clinice, folosirea unui rezumat al siguranței și eficacității obținute în studii multiple pe subgrupe poate asigura o prezentare mai clară a datelor.

(3) Sunt folosite tabelele care concentrează reacțiile adverse ale tuturor studiilor clinice (incluzând pe cele privind toate indicațiile studiate).

(4) Trebuie comentate toate diferențele în modelele/incidența reacțiilor adverse în relație cu indicațiile sau subgrupele de populație.

(5) Broșura investigatorului trebuie să descrie riscul posibil și reacțiile adverse care pot fi anticipate pe baza experienței anterioare cu **medicamentul** în curs de investigare și a **medicamentelor** înrudite. Trebuie de asemenea furnizată o descriere a precauțiilor sau a monitorizării speciale care trebuie făcută ca parte a folosirii **medicamentului pentru investigație clinică**:

VIII.3.6.4. Experiența după punerea pe piață

Art. 208. - (1) Broșura investigatorului trebuie să precizeze țările în care **medicamentul pentru investigație clinică** a fost comercializat sau autorizat.

(2) Trebuie prezentată oricare informație semnificativă care provine din folosirea **medicamentului** pe piața farmaceutică (de ex. formulările, dozajul, calea de administrare și reacțiile adverse ale **medicamentului**).

(3) Broșura investigatorului trebuie totodată să precizeze țările în care medicamentul pentru investigație clinică nu a primit autorizarea, a fost retras de pe piață sau i s-a retras autorizația.

VIII.3.7. REZUMATUL DATELOR ȘI GHIDUL PENTRU INVESTIGATOR

Art. 209. - (1) Prezentul capitol trebuie să cuprindă comentariile generale referitoare la datele non-clinice și clinice și trebuie să concentreze de câte ori este posibil informațiile din diferite surse referitoare la aspecte diferite privind **medicamentul pentru investigație**

clinică; în acest fel, investigatorului i se pot prezenta interpretări pe baza celor mai bune informații ale datelor disponibile și cu precizarea implicațiilor acestor informații pentru studiile clinice viitoare.

(2) Când este cazul, trebuie comentate rapoartele publicate privind **medicamentele** înrudite; aceasta poate să ajute investigatorul să anticipeze reacțiile adverse sau alte probleme din studiul clinic.

Art. 210. - (1) Scopul principal al prezentului capitol este să-i ofere investigatorului o înțelegere clară a riscurilor posibile, a reacțiilor adverse, a testelor specifice, a observațiilor și precauțiilor care pot fi necesare pentru un studiu clinic.

(2) Această înțelegere trebuie să se bazeze pe informațiile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice și clinice disponibile pentru **medicamentul pentru investigație clinică**.

(3) Trebuie, de asemenea, predat investigatorului clinic un ghid privind recunoașterea și tratamentul posibilelor supradoze și reacțiilor adverse care se bazează pe experiența umană previzibilă și pe farmacologia **medicamentului pentru investigație clinică**.

CAPITOLUL IX

DOCUMENTELE ESENȚIALE PENTRU DESFĂȘURAREA UNUI STUDIU CLINIC

XI.1. Introducere

Art. 211. - (1) Documentele esențiale sunt acelea care, fiecare în parte și împreună permit evaluarea desfășurării studiului și calitatea datelor obținute.

(2) Aceste documente sunt necesare pentru a demonstra respectarea de către investigator, sponsor și monitor a standardelor cuprinse în regulile pentru buna practică în studiul clinic și a tuturor reglementărilor legale în domeniu.

(3) Documentele esențiale sunt folosite și pentru alte scopuri importante.

(4) Completarea documentelor esențiale la locația investigatorului/ instituției și la locația sponsorului în timp util poate contribui la conducerea cu succes a studiului de către investigator, sponsor și monitor.

(5) Aceste documente sunt, în mod obișnuit, verificate de către auditorul independent al sponsorului și de inspecția Agenției Naționale a Medicamentului, ca parte din procesul de validare a desfășurării studiului și integrității datelor colectate.

(6) Listele cu un minimum de documente esențiale care sunt necesare sunt prezentate în Anexa 2, care face parte integrantă din **prezentul ghid**.

(7) Diferitele documente sunt grupate în trei categorii în funcție de etapa studiului clinic în care au fost generate:

- a) înainte de începerea fazei clinice a studiului;
- b) în cursul desfășurării studiului clinic;
- c) după închiderea studiului clinic.

Art. 212. - Se prezintă o descriere a scopului fiecărui document care trebuie introdusă fie în dosarul investigatorului/instituției, fie al sponsorului, fie în amândouă; se acceptă combinarea documentelor, cu condiția ca elementele individuale să fie ușor identificabile.

Art. 213. - Dosarul de bază al studiului trebuie să existe de la începutul studiului atât la biroul investigatorului/instituției cât și la cel al sponsorului.

Art. 214. - Închiderea finală a studiului poate fi făcută de către monitor numai după ce acesta a verificat atât dosarul investigatorului/instituției cât și pe cel al sponsorului și a confirmat că toate documentele necesare sunt cuprinse în dosarul potrivit.

Art. 215. - Oricare document descris în **prezentul ghid** poate fi subiect pentru control și trebuie prezentat persoanei care efectuează auditul pentru sponsor și inspecției Agenției Naționale a Medicamentului.

Cuprinsul broșurii investigatorului (exemplu)

- **Angajamentul** de confidențialitate (opțional)
- Pagina cu semnături (opțional)

1. Cuprins

2. Rezumat

3. Introducere

4. Proprietăți fizice, chimice, farmaceutice și formulare

5. Studii non-clinice

5.1. Introducere

5.2. Farmacologie non-clinică

5.3. Farmacocinetica și metabolizarea **medicamentului** la animale

5.4. Toxicologia

6. Efecte la om

6.1. Introducere

6.2. Farmacocinetica și metabolizarea **medicamentului**

6.3. Siguranța și eficacitatea

6.4. Experiența după punerea pe piață a **medicamentului**

7. Rezumatul datelor și ghidul pentru investigator

N.B. Referiri la : 1. publicații

2. rapoarte

Aceste referiri trebuie să se găsească la sfârșitul fiecărui capitol.

Anexe (dacă există).

