

HOTĂRÂREA

Nr. 40/27.10.2006

referitoare la aprobarea Ghidului privind considerații generale despre studiile clinice

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 considerații generale despre studiile clinice, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea nr. 23/2004 referitoare la aprobarea Ghidului cu privire la considerații generale despre studiile clinice, aprobată prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1632/2004.

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

Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

GHID privind considerații generale despre studiile clinice

CAPITOLUL I INTRODUCERE

Art. 1. - Prezentul ghid este o traducere în limba română și o adaptare a Ghidului ICH E8 - Considerații generale despre studiile clinice.

Art. 2. - Prezentul ghid are următoarele obiective:

- a) descrierea principiilor și practicilor acceptate pe plan internațional atât în conducerea studiilor clinice individuale, cât și pentru stabilirea strategiei globale de dezvoltare a medicamentelor noi;
- b) facilitarea evaluării și acceptării datelor din studii clinice efectuate în alte țări prin promovarea înțelegerii principiilor generale, abordărilor generale și a definițiilor termenilor relevanți;
- c) asigurarea unui glosar separat de termeni utilizați în documentele privind siguranța clinică și eficacitatea clinică și indicarea documentelor care îi conțin.

Art. 3. – Principiile stabilite în prezentul ghid pot fi aplicate, de asemenea, și altor investigații clinice (de ex. radioterapie, psihoterapie, chirurgie, dispozitive medicale și terapii alternative).

CAPITOLUL II BAZA LEGALĂ

Art. 4. - Prezentul ghid detaliază prevederi ale Ordinului ministrului sănătății publice (OMSP) nr. 904/2006 pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, referitoare la protejarea subiecților studiului clinic, precum și la proiectarea, dezvoltarea și desfășurarea studiilor clinice.

CAPITOLUL III PRINCIPII GENERALE

III.1. Protejarea subiecților studiului clinic

Art. 5. - Principiile și practicile privind protejarea subiecților studiului clinic sunt definite în ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM; aceste principii au la bază Declarația de la Helsinki și trebuie respectate în desfășurarea tuturor investigațiilor clinice cu medicamente de uz uman.

Art. 6. - (1) Înainte de efectuarea oricărui studiu clinic, rezultatele din investigațiile nonclinice sau din alte studii anterioare la om trebuie să fie suficiente pentru a demonstra că medicamentul pentru investigație clinică este acceptabil din punct de vedere al siguranței pentru investigația propusă la om.

(2) Scopul și intervalele de timp pentru studiile de farmacologie și toxicologie la animal, care trebuie să susțină studiile clinice de o anumită durată, sunt prezentate în ghidul privind studiile de siguranță nonclinică pentru realizarea studiilor clinice cu medicamente la om, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM.

Art. 7. - (1) Pe tot parcursul dezvoltării medicamentului, datele care continuă să apară din studiile de toxicologie la animal și din studiile clinice, trebuie să fie revizuite și evaluate de către experți calificați, pentru a se stabili implicațiile asupra siguranței subiecților studiului clinic; ca urmare a apariției acestor noi date, studiile în perspectivă și, când este necesar, studiile în desfășurare, trebuie modificate corespunzător, în timp util, pentru a se menține siguranța subiecților studiului clinic.

(2) Investigatorul și sponsorul împart responsabilitatea pentru protejarea subiecților studiului clinic, alături de Comisiile de etică; responsabilitățile acestor părți sunt descrise în ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM.

III.2. Abordări științifice în proiectarea și analiza studiului clinic

Art. 8. - Pentru a-și atinge obiectivele, studiile clinice trebuie proiectate, conduse și analizate în acord cu principii științifice clare și trebuie raportate adecvat.

Art. 9. – (1) În esență procesul de dezvoltare a medicamentelor constă în formularea de întrebări importante și soluționarea acestora prin efectuarea de studii adecvate.

(2) Obiectivul principal al oricărui studiu trebuie să fie clar și enunțat explicit.

Art. 10. - (1) Studiile clinice pot fi clasificate în funcție de momentul efectuării studiului în cadrul dezvoltării clinice a unui medicament sau în funcție de obiective (a se vedea Tabelul 1); (exemplele ilustrate nu sunt exhaustive).

(2) Principiul care stă la baza studiilor clinice desfășurate cu un medicament este acela că rezultatele studiilor anterioare trebuie să influențeze proiectul studiilor următoare.

(3) Datele care rezultă dintr-un studiu vor determina frecvent o modificare a strategiei de dezvoltare clinică a medicamentului; de ex., rezultatele unui studiu de confirmare terapeutică pot sugera necesitatea unor studii adiționale de farmacologie la om.

Tabelul 1 – Clasificarea studiilor clinice în funcție de obiectivul acestora

Tipul studiului	Obiectivul studiului	Exemple de studii
Farmacologie umană	• Evaluarea tolerabilității • Definirea/descrierea Fk^1 și Fd^2 • Studiarea metabolizării medicamentului și a interacțiunilor medicamentoase • Estimarea activității	• Studii de tolerabilitate a dozei • Studii de Fk după doză unică și repetată și/sau Fd • Studii privind interacțiuni medicamentoase
Explorare terapeutică	• Explorarea utilizării pentru indicația țintă • Estimarea dozelor pentru studiile ulterioare • Oferirea bazelor pentru proiectarea, obiectivele finale și metodele studiilor de confirmare	• Primele studii, cu durată relativ scurtă, la o populație restrânsă, bine definită, folosind obiective finale farmacologice sau surogat • Studii de explorare a răspunsului la doză
Confirmare terapeutică	• Demonstrarea/confirmarea eficacității • Stabilirea profilului de siguranță • Oferirea unei baze adecvate pentru evaluarea raportului beneficiu/risc pentru a susține autorizarea • Stabilirea relației doză/răspuns	• Studii adecvate, bine controlate pentru stabilirea eficacității • Studii randomizate, paralele, doză/răspuns • Studii de eficacitate clinică • Studii de mortalitate/morbiditate • Studii simple extinse • Studii comparative
Utilizare terapeutică	• Aprofundarea înțelegerii raportului beneficiu/risc la populații generale sau speciale și/sau medii specifice • Identificarea reacțiilor adverse mai puțin frecvente • Particularizarea recomandărilor de doze	• Studii de eficacitate comparată • Studii de mortalitate/morbiditate • Studii cu obiective finale adiționale • Studii simple extinse • Studii de farmacoeconomie

¹ farmacocinetică

² farmacodinamie

CAPITOLUL IV

METODOLOGIA DE DEZVOLTARE

Art. 11. - Prezentul capitol se referă la aspecte și considerații cu privire la proiectul de dezvoltare și la studiile individuale care îl compun.

IV.1. Considerații cu privire la proiectul de dezvoltare

IV.1.1. STUDII NONCLINICE

Art. 12. - Cele mai importante considerații pentru determinarea naturii studiilor nonclinice și a momentului efectuării acestora față de studiile clinice includ:

- a) durata și expunerea totală propuse pentru pacienții individuali;
- b) caracteristicile medicamentului (de ex., timp de înjumătățire lung, medicamente obținute prin biotehnologie);
- c) boala sau condiția patologică pentru care se aplică tratamentul;
- d) utilizarea la populații speciale (de ex. femei de vârstă fertilă);
- e) calea de administrare.

Art. 13. - Necesitatea datelor din studii nonclinice, inclusiv de toxicologie, farmacologie și farmacocinetică pentru susținerea studiilor clinice este subliniată în Ghidul privind studiile de siguranță non-clinică pentru realizarea studiilor clinice cu medicamente la om, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM.

Art. 14. - Pentru studiile de siguranță se vor avea în vedere următoarele:

- a) pentru primele studii la om, doza care este administrată trebuie determinată prin examinarea cu atenție a evaluărilor nonclinice de farmacocinetică, farmacologie și toxicologie (a se vedea Ghidul privind studiile de siguranță non-clinică pentru realizarea studiilor clinice cu medicamente la om, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).
- b) studiile nonclinice inițiale trebuie să ofere suficiente informații pentru a susține selecția dozelor inițiale la om, durata expunerii în siguranță și să ofere informații despre efectele fiziologice și toxicologice ale noului medicament.

Art. 15. - Pentru studiile de farmacologie și de farmacocinetică se va avea în vedere faptul că originea și sensul explorării și dezvoltării clinice se bazează pe profilul nonclinic farmacocinetic și farmacologic, care include informații cum sunt:

- a) baza farmacologică a principalelor efecte (mecanism de acțiune);
- b) relația doză/răspuns și concentrație/răspuns precum și durata de acțiune;
- c) studii ale căilor potențiale de administrare clinică;
- d) farmacologie sistemică generală, incluzând efecte farmacologice asupra sistemelor majore de organ și răspunsurile fiziologice;
- e) studii ale absorbției, distribuției, metabolizării și excreției.

IV.1.2. CALITATEA MEDICAMENTELOR PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ

Art. 16. – (1) Formulările utilizate în studiile clinice trebuie să fie bine caracterizate, incluzând informații despre biodisponibilitate, ori de câte ori este posibil.

(2) Formulările trebuie să fie adecvate pentru etapa curentă a procesului de dezvoltare a medicamentului; în mod ideal, formulările realizate trebuie să permită testarea în cadrul unei serii de studii care examinează o gamă de doze.

(3) În timpul dezvoltării medicamentului se pot testa diferite formulări ale acestuia.

(4) Legăturile dintre formulări, stabilite prin studii de bioechivalență sau prin alte mijloace, sunt importante în interpretarea rezultatelor studiilor clinice pe parcursul programului de dezvoltare.

IV.1.3. FAZELE DEZVOLTĂRII CLINICE

Art. 17. - Dezvoltarea clinică a medicamentului este adesea descrisă ca fiind constituită din patru faze temporale (fazele I-IV).

Art. 18. - Este important de recunoscut că faza de dezvoltare oferă o bază inadecvată pentru clasificarea studiilor clinice, deoarece un anumit tip de studiu poate apărea în mai multe faze.

Art. 19. - Este de preferat un sistem de clasificare în care să se folosească obiectivele studiului așa cum s-a menționat la art. 9 al prezentului ghid.

Art. 20. - (1) Este important să se precizeze că “faza” este un concept care constă într-o descriere și nu constituie un set de cerințe.

(2) Deoarece pentru anumite medicamente, aflate într-un proiect de dezvoltare, secvența tipică a fazelor temporale nu este adecvată sau necesară, în cazul acestor medicamente nu este obligatorie efectuarea studiilor într-o ordine fixă; de ex. deși studiile de farmacologie la om se desfășoară în timpul fazei I, multe studii de acest fel se desfășoară în fiecare dintre celelalte trei faze, fiind totuși clasificate ca studii de fază I.

Art. 21. - (1) În mod ideal, dezvoltarea medicamentului este o procedură logică,

progresivă, în care informația din studii restrânse, inițiale, este utilizată pentru a susține și a proiecta studii ulterioare extinse, mai exacte.

(2) Pentru a dezvolta noi medicamente în mod eficient, este esențială identificarea caracteristicilor medicamentului pentru investigație clinică în stadii precoc de dezvoltare și proiectarea unei dezvoltări adecvate bazate pe acest profil.

Art. 22. - (1) Studiile inițiale oferă o evaluare precocă a siguranței și tolerabilității pe termen scurt și pot oferi informații privind farmacodinamia și farmacocinetica necesare pentru alegerea unui interval de doze și a unei scheme de administrare adecvate pentru studii inițiale de explorare terapeutică.

(2) Studiile de confirmare care urmează sunt în general mai largi și cu durată mai lungă și includ o diversitate de populații de pacienți.

Art. 23. - În toate stadiile de dezvoltare trebuie obținute informații despre răspunsul la doză, începând din studiile precoc de stabilire a tolerabilității, studii pe termen scurt

pentru stabilirea efectului farmacodinamic, până la studiile extinse pentru evaluarea eficacității.

Art. 24. - (1) Pe întregul parcurs al dezvoltării, apariția de noi date poate sugera necesitatea efectuării unor studii suplimentare, care fac parte de obicei dintr-o fază anterioară; de ex., datele despre concentrațiile sanguine într-un studiu avansat ca etapă de dezvoltare, pot sugera necesitatea efectuării unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor, iar reacțiile adverse pot sugera necesitatea experimentării altor doze și/sau a efectuării unor studii nonclinice suplimentare.

(2) În plus, în susținerea unei cereri de autorizare de punere pe piață pentru un medicament deja autorizat, de ex. în cazul unei noi indicații terapeutice, studiile de farmacocinetică sau de explorare terapeutică sunt considerate a fi în fazele I sau II de dezvoltare.

IV.1.3.1. Studii de fază I

Art. 25. - Cele mai tipice studii de fază I sunt studiile de farmacologie la om.

Art. 26. - Faza I începe cu administrarea inițială la om a unui nou medicament pentru investigație clinică.

Art. 27. - Deși studiile de farmacologie la om se identifică în mod tipic cu faza I, ele pot fi necesare și în alte momente ale dezvoltării.

Art. 28. - Studiile din această fază de dezvoltare au, de obicei, obiective non-terapeutice și pot fi efectuate la voluntari sănătoși sau la anumite tipuri de pacienți, de ex. la pacienți cu hipertensiune arterială moderată.

Art. 29. - Medicamentele cu potențial toxic semnificativ, de ex. medicamentele citotoxice, sunt studiate, de obicei, la pacienți și nu la voluntari sănătoși.

Art. 30. - Studiile din această fază pot fi deschise, controlate față de nivelul de bază sau pot include randomizare și sistem de tip „orb”, pentru a îmbunătăți valabilitatea observațiilor.

Art. 31. - Studiile desfășurate în faza I implică, de obicei, un aspect sau o combinație a următoarelor aspecte:

a) estimarea siguranței și tolerabilității inițiale:

Administrarea inițială și ulterioară la om a unui nou medicament

pentru investigație clinică are ca scop determinarea tolerabilității pentru intervalul de doză propus spre utilizare în studiile clinice ulterioare și stabilirea naturii reacțiilor adverse anticipate; aceste studii includ, în mod tipic, administrare în doză unică precum și în doze repetate.

b) farmacocinetica:

- caracterizarea unui medicament din punct de vedere al absorbției, distribuției, metabolizării și excreției este continuă pe tot parcursul proiectului de dezvoltare; caracterizarea preliminară a acestora este un scop important al fazei I;

- farmacocinetica poate fi evaluată în cadrul mai multor studii separate sau ca parte a studiilor de eficacitate, siguranță și tolerabilitate;

- studiile de farmacocinetică sunt importante în special pentru evaluarea clearance-ului medicamentului și pentru anticiparea posibilei acumulări a medicamentului sau a metaboliților săi și a potențialelor interacțiuni; anumite studii farmacocinetice se desfășoară în faze avansate pentru a răspunde unor întrebări mai specifice;

- pentru multe medicamente administrate pe cale orală, în special medicamente cu eliberare modificată, este importantă studierea efectului alimentelor asupra biodisponibilității;

- trebuie luată în considerare obținerea de informații privind farmacocinetica la subpopulații, așa cum sunt pacienții cu eliminare afectată (insuficiență hepatică sau renală), vârstnici, copii, femei și subgrupuri etnice;

- studiile privind interacțiunile medicamentoase sunt importante pentru multe medicamente; în general, acestea se desfășoară după faza I, dar studiile la animal și studiile *in vitro* privind metabolizarea și potențialele interacțiuni, pot duce la desfășurarea acestor studii mai devreme.

c) evaluarea farmacodinamiei:

- în funcție de medicament și de obiectivul final al studiului, studiile de farmacodinamie și studiile privind concentrațiile sanguine ale medicamentului în relație cu răspunsul (studii Fk/Fd) pot fi efectuate la voluntari sănătoși sau la pacienți cu boala țintită;

- la pacienți, dacă există o măsură adecvată, datele de farmacodinamie pot oferi estimări precoce ale activității și ale eficacității potențiale și pot orienta dozele și schemele de dozaj în studiile ulterioare.

d) cuantificarea precoce a activității medicamentului:

- ca obiectiv secundar, se pot efectua în faza I studii preliminare privind activitatea sau beneficiul terapeutic potențial; astfel de studii sunt, în general, efectuate în faze mai avansate, dar pot fi adecvate când activitatea medicamentului poate fi cuantificată cu ușurință după o expunere de scurtă durată la pacienți, în acest stadiu precoce.

IV.1.3.2. Studii de faza II

Art. 32. - Cele mai tipice studii de fază II sunt studiile de explorare terapeutică.

Art. 33. - Se consideră, de obicei, că faza II începe cu inițierea studiilor al căror obiectiv primar este explorarea eficacității terapeutice la pacienți.

Art. 34. - (1) Studiile inițiale de explorare terapeutică pot utiliza o gamă largă de proiecte

de studiu, inclusiv cele de control simultan și comparație cu statutul de bază; studiile

ulterioare sunt, de obicei, randomizate și controlate simultan pentru a evalua eficacitatea

medicamentului și siguranța sa pentru o anumită indicație terapeutică.

(2) Studiile de fază II se desfășoară, în mod tipic, la un grup de pacienți selectați pe baza unor criterii relativ restrânse, pentru a asigura omogenitatea relativă a populației, iar pacienții sunt monitorizați îndeaproape.

Art. 35. - Un scop important al acestei faze este determinarea regimului de doză/doze pentru studiile de fază III.

Art. 36. - Studiile precoc din această fază utilizează frecvent proiecte care implică creșterea progresivă a dozei pentru a oferi o estimare precoce a răspunsului la doză. Studiile ulterioare pot confirma relația doză/răspuns pentru indicația respectivă prin utilizarea de proiecte doză/răspuns paralele.

Art. 37. - Studiile de confirmare a relației doză/răspuns pot fi efectuate în faza II sau amânate pentru faza III.

Art. 38. - Dozele utilizate în faza II sunt, de obicei, dar nu întotdeauna, mai mici decât cele mai mari doze utilizate în faza I.

Art. 39. - Obiectivele suplimentare ale studiilor clinice efectuate în faza II pot include evaluarea unor eventuale obiective finale ale studiului, schemelor terapeutice (inclusiv medicații concomitente) și populațiilor țintă (de ex. boală ușoară față de boală gravă) în vederea studiilor ulterioare de fază II sau III; aceste obiective pot fi atinse prin analiză exploratorie, prin examinarea subseturilor de date și prin includerea în studii a unor obiective finale multiple.

IV.1.3.3. Studii de fază III

Art. 40. - Cele mai tipice studii de fază III sunt studiile de confirmare terapeutică.

Art. 41. - Se consideră că faza III începe, de obicei, cu inițierea studiilor în care obiectivul principal este demonstrarea sau confirmarea beneficiului terapeutic.

Art. 42. - (1) Studiile de fază III sunt proiectate pentru a confirma datele preliminare despre siguranța și eficacitatea medicamentului obținute în faza II privind indicația și populația țintă.

(2) Aceste studii sunt proiectate în vederea susținerii adecvate a cererii de autorizare de punere pe piață.

(3) Studiile de fază III pot, de asemenea, să exploreze în profunzime relația doză/răspuns sau să exploreze utilizarea medicamentului la populații mai largi, în stadii diferite de boală sau în asociere cu alt medicament.

Art. 43. - (1) Pentru medicamentele destinate utilizării de lungă durată, în faza III se desfășoară studii care implică expunere extinsă la medicament, deși acestea pot fi începute în faza II.

(2) Aceste studii realizate în faza III completează informațiile necesare susținerii

instrucțiunilor adecvate pentru utilizarea medicamentului (informațiile oficiale despre medicament).

IV.1.3.4. Studii de fază IV

Art. 44. - Cele mai tipice studii de fază IV sunt studiile de utilizare terapeutică.

Art. 45. - Faza IV începe după autorizarea medicamentului.

Art. 46. - Studiile de utilizare terapeutică merg dincolo de demonstrarea anterioară a siguranței și eficacității medicamentului și de definirea dozelor.

Art. 47. - (1) Toate studiile de fază IV (altele decât supravegherea de rutină) se desfășoară după autorizarea medicamentului și se referă la indicația aprobată; acestea sunt studii care nu au fost considerate necesare pentru obținerea autorizației, dar sunt, deseori, necesare pentru optimizarea utilizării medicamentului.

(2) Aceste studii pot fi de orice tip, dar trebuie să aibă obiective valide din punct de vedere științific; de obicei ele includ interacțiuni medicamentoase suplimentare, studii privind relația doză/răspuns sau eficacitatea precum și studii proiectate pentru a susține utilizarea în cadrul indicației aprobate, de ex. studii de mortalitate/morbiditate sau studii epidemiologice.

IV.1.3.5. Dezvoltarea unui studiu fără legătură cu indicația aprobată inițial

Art. 48. - După aprobarea inițială, dezvoltarea medicamentului poate continua cu studii privind indicații noi sau modificate, noi regimuri terapeutice, noi căi de administrare sau populații suplimentare de pacienți.

Art. 49. - Dacă se studiază o nouă doză, formulare sau asociere, pot fi necesare studii suplimentare de farmacologie la om, fiind nevoie de un nou proiect de dezvoltare.

Art. 50. - Necesitatea unor studii poate fi exclusă dacă există date furnizate de proiectul original de dezvoltare sau de utilizarea terapeutică.

IV.1.4. CONSIDERAȚII SPECIALE

Art. 51. - Anumite condiții și populații speciale trebuie considerate separat atunci când fac parte din proiectul de dezvoltare.

IV.1.4.1. Studiile privind metabolizii medicamentului

Art. 52. - Metabolitul major activ/metaboliții majori activi trebuie identificat/identificați și studiat/studiați din punct de vedere al farmacocineticii.

Art. 53. - Momentul efectuării studiilor de evaluare a metabolizării în cadrul proiectului de dezvoltare depinde de caracteristicile fiecărui medicament.

IV.1.4.2. Interacțiuni medicamentoase

Art. 54. - Dacă profilul de metabolizare sugerează o potențială interacțiune medicamentoasă prin rezultatele studiilor nonclinice sau prin informația despre medicamente similare, se recomandă ca în cadrul dezvoltării medicamentului, să fie efectuate studii privind interacțiunile.

Art. 55. - Pentru medicamentele care se asociază în mod frecvent, este important ca studiile privind interacțiunile medicamentoase să fie efectuate în cadrul studiilor nonclinice și, dacă este adecvat, la om; aceasta se aplică în special medicamentelor cunoscute pentru influența lor asupra absorbției sau metabolizării altor medicamente sau a căror metabolizare și excreție pot fi influențate de efectele altor medicamente.

IV.1.4.3. Populații speciale

Art. 56. - Anumite grupe din populația generală pot necesita studii speciale deoarece prezintă aspecte unice cu privire la raportul risc/beneficiu. Aceste aspecte unice trebuie luate în considerare pe parcursul dezvoltării medicamentului. O altă cauză care determină efectuarea de studii speciale este anticiparea nevoii de a modifica dozele sau schema de utilizare a medicamentului în comparație cu utilizarea generală la adult.

Art. 57. - Studiile de farmacocinetică la pacienții cu disfuncție renală sau hepatică sunt importante pentru evaluarea impactului metabolizării medicamentului și excreției acestuia potențial afectate.

Art. 58. - Necesitatea studiilor nonclinice de siguranță care să susțină studiile clinice la om la populații speciale este subliniată în Ghidul privind studiile de siguranță nonclinică pentru realizarea studiilor clinice cu medicamente la om, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM.

Art. 59. - O atenție specială trebuie acordată considerentelor etice cu privire la consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al populațiilor vulnerabile, iar procedurile trebuie respectate cu strictețe (a se vedea Ghidul privind regulile de bună practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).

IV.1.4.3.1. Investigații la gravide

Art. 60. - În general, gravidele trebuie excluse din studiile clinice în care medicamentul nu este destinat utilizării în timpul sarcinii.

Art. 61. - (1) Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul administrării medicamentului, tratamentul trebuie, în general, întrerupt, dacă acest lucru se poate realiza în condiții de siguranță; în astfel de situații este foarte importantă evaluarea ulterioară a sarcinii, fătului și copilului.

(2) În mod similar, este foarte importantă evaluarea ulterioară a sarcinii, fătului și copilului și în situațiile în care sunt incluse în studiu gravide deoarece medicamentul este destinat utilizării în timpul sarcinii.

IV.1.4.3.2. Investigații la femeile care alăptează:

Art. 62. - Când este cazul, trebuie luată în considerare excreția medicamentului și/sau a metaboliților săi în laptele matern.

Art. 63. - Când sunt incluse în studiu femei care alăptează, copii acestora trebuie monitorizați cu privire la efectele medicamentului.

IV.1.4.3.3. Investigații la minori

Art. 64. - Amplitudinea studiilor necesare depinde de cunoștințele curente despre medicament și de posibilitatea de a extrapola datele de la adulți și copii de alte vârste.

Art. 65. - Unele medicamente pot fi utilizate la minori încă din stadiile precoce de dezvoltare a medicamentului (a se vedea Ghidul privind studiile de siguranță non-clinică pentru realizarea studiilor clinice cu medicamente la om, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).

Art. 66. - (1) Pentru un medicament destinat utilizării la minori, evaluarea trebuie făcută la grupa de vârstă adecvată.

(2) Când dezvoltarea clinică trebuie neapărat să includă studii la minori, de obicei este adecvat să se înceapă cu copii mai mari înainte de extinderea studiului la copii mai mici și apoi la sugari.

IV.2. Considerații pentru studii clinice individuale

Art. 67. - În elaborarea obiectivelor, proiectului, conducerii, analizei și raportării studiului, trebuie respectate mai multe principii importante; fiecare parte va fi prezentată într-un protocol scris înainte de începerea studiului (a se vedea Ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).

IV.2.1. OBIECTIVELE STUDIULUI

Art. 68. - Obiectivele studiului trebuie clar enunțate și pot include caracterizări de explorare sau confirmare a siguranței și/sau eficacității și/sau evaluări ale parametrilor farmacocinetici și ale efectelor farmacologice, fiziologice și biochimice.

IV.2.2. PROIECTUL STUDIULUI

Art. 69. - Trebuie ales proiectul adecvat al studiului pentru a furniza informația dorită; exemplele de proiect de studiu includ grupuri paralele, încrucișare, factorial, cu creșterea progresivă a dozei și doză fixă - răspuns la doză (a se vedea Ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).

Art. 70. - (1) În studiu trebuie utilizate medicamente de referință adecvate și trebuie inclus un număr corespunzător de subiecți pentru a se putea atinge obiectivele studiului.

(2) Trebuie bine definite obiectivele finale primare și secundare și planul pentru analizarea acestora.

(3) Trebuie descrise metodele de monitorizare a evenimentelor adverse prin modificări ale semnelor și simptomelor clinice și prin studii de laborator.

(4) Protocolul trebuie să specifice procedurile de monitorizare ulterioară a subiecților care întrerup prematur tratamentul.

IV.2.2.1. Selectarea subiecților

Art. 71. - În selectarea populației studiului trebuie luate în considerare stadiul de dezvoltare și indicația studiată (de ex. subiecți sănătoși, pacienți neoplazici sau alte populații speciale pentru faze timpurii de dezvoltare), precum și informațiile oferite de studiile nonclinice și clinice anterioare.

Art. 72. - Variabilitatea grupurilor de pacienți sau voluntari sănătoși incluși în studiile precocce, poate fi limitată la un interval restrâns prin criterii de selecție stricte, dar, pe măsură ce dezvoltarea medicamentului avansează, populațiile testate trebuie extinse pentru a reflecta populația țintă.

Art. 73. - În funcție de stadiul de dezvoltare și de nivelul de siguranță, poate fi necesar să se desfășoare studii într-un mediu monitorizat cu atenție (de ex. mediul spitalicesc).

Art. 74. - Ca principiu general, subiecții studiului nu trebuie să participe simultan la mai multe studii, dar pot exista excepții justificate.

Art. 75. - Subiecții nu trebuie incluși în mod repetat în studii, fără existența unui interval fără tratament, necesar pentru siguranța acestora și pentru excluderea efectelor ulterioare.

Art. 76. - În general, femeile de vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție foarte eficiente pentru a putea participa la studii clinice (a se vedea Ghidul privind studiile de siguranță non-clinică pentru realizarea studiilor clinice cu medicamente la om, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).

Art. 77. - Pentru subiecții de sex masculin, trebuie luate în considerare potențialele efecte nocive ale medicamentului studiat asupra acestora, precum și asupra partenerelor sexuale sau produșilor de concepție.

Art. 78. - Când este cazul (de ex. în studii cu medicamente cu potențial mutagen sau toxice asupra aparatului reproducător), trebuie inclusă în studiu o prevedere de contracepție adecvată.

IV.2.2.2. Selectarea grupului de control

Art. 79. - Studiile trebuie să aibă un grup de control adecvat.

Art. 80. - Comparațiile se pot face cu placebo, cu lipsa tratamentului, cu medicament activ de referință sau cu doze diferite ale medicamentului pentru investigație clinică.

Art. 81. - Alegerea medicamentului de referință depinde, printre altele, de obiectivul studiului.

Art. 82. - Grupurile istorice (externe) de control pot fi justificate în unele cazuri, dar este necesară o atenție sporită pentru a reduce la minimum probabilitatea concluziilor eronate.

IV.2.2.3. Numărul de subiecți

Art. 83. - Mărimea unui studiu este influențată de afecțiunea care se investighează, de obiectivul studiului și de obiectivele finale.

Art. 84. - (1) Evaluările statistice ale eșantioanelor trebuie să se bazeze pe magnitudinea așteptată a efectului tratamentului, pe variabilitatea datelor, probabilitatea specificată (mică) de eroare și pe necesitatea informației, subseturile de populație sau obiectivele finale secundare.

(2) În anumite condiții, poate fi necesară o bază de date mai largă pentru a stabili siguranța unui medicament; este necesară o minimă experiență pentru a evalua siguranța în vederea constituirii unei baze de date pentru o nouă indicație; acest număr nu trebuie considerat absolut și poate fi insuficient în anumite cazuri (de ex. atunci când se anticipează utilizarea pe termen lung la indivizi sănătoși).

IV.2.2.4. Variabilele de răspuns

Art. 85. - Variabilele de răspuns trebuie definite prospectiv, cu descrierea metodelor de observație și cuantificare; atunci când este posibil și adecvat, trebuie utilizate metode obiective de observație.

Art. 86. - Obiectivele finale ale studiului sunt variabile de răspuns alese pentru evaluarea efectelor medicamentului care decurg din parametrii farmacocinetici, din măsurările efectuate în cadrul determinărilor farmacodinamice, din eficacitate și siguranță.

Art. 87. - (1) Un obiectiv final primar trebuie să reflecte efectele relevante clinic și este în mod tipic selectat pe baza obiectivului principal al studiului.

(2) Obiectivele finale secundare evaluează alte efecte ale medicamentului care pot sau nu să fie în legătură cu obiectivul final primar.

Art. 88. - Obiectivele finale și planul pentru analizarea acestora trebuie specificate prospectiv în protocol.

Art. 89. - (1) Un obiectiv final surogat este un obiectiv destinat să aibă legătură cu un rezultat clinic important, dar nu cuantifică *per se* un beneficiu clinic.

(2) Obiectivele finale surogat pot fi utilizate ca obiective finale primare în cazuri adecvate (când este destul de probabil sau bine cunoscut că surogatul anticipează rezultatul clinic).

Art. 90. - Metodele utilizate pentru a măsura obiectivele finale, atât obiective, cât și subiective, trebuie să fie validate și să corespundă standardelor adecvate de acuratețe, precizie, reproductibilitate, siguranță și responsivitate (sensibilitate la schimbări în timp).

IV.2.2.5. Metodele pentru reducerea la minimum sau evaluarea erorilor subiective

Art. 91. - Protocolul trebuie să specifice metodele de repartizare în grupuri de tratament și metodele de aplicare a sistemului „orb”.

IV.2.2.5.1. Randomizarea

Art. 92. - În desfășurarea unui studiu controlat, repartizarea randomizată este metoda preferată pentru asigurarea comparabilității grupurilor testate și pentru reducerea la minimum a posibilității de eroare subiectivă de selecție.

IV.2.2.5.2. Sistemul „orb”

Art. 93. - Sistemul „orb” este o metodă importantă de reducere semnificativă sau la minimum a riscului obținerii unor rezultate eronate din cauze subiective.

Art. 94. - Un studiu în care repartizarea tratamentului nu este cunoscută de către participantul la studiu datorită utilizării de placebo sau a altor metode de a ascunde intervenția, este considerat studiu de tip “simplu orb”.

Art. 95. - Când și investigatorul și personalul din partea sponsorului care este implicat în tratament sau în evaluarea clinică a subiecților și în analizarea datelor, nu cunosc nici ei repartizarea tratamentului, studiul este considerat de tip „dublu orb”.

IV.2.2.5.3. Complanța

Art. 96. - Metodele utilizate pentru evaluarea folosirii de către pacient a medicamentului testat trebuie specificate în protocol iar utilizarea curentă trebuie documentată.

IV.2.3. DESFĂȘURAREA STUDIULUI

Art. 97. - Studiul trebuie să se desfășoare în acord cu principiile descrise în prezentul ghid, în acord cu alte aspecte relevante menționate în Ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM și în alte ghiduri relevante.

Art. 98. - Respectarea strictă a protocolului studiului este esențială; dacă devine necesară o modificare a protocolului, trebuie furnizată o justificare clară a modificării într-un amendament la protocol (a se vedea Ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).

Art. 99. - Raportarea în timp util a evenimentelor adverse pe parcursul unui studiu este esențială și trebuie documentată; modul de raportare rapidă a datelor de siguranță către autoritățile competente și conținutul rapoartelor de siguranță precum și confidențialitatea datelor sunt descrise în Ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).

IV.2.4 ANALIZA DATELOR

Art. 100. - (1) Protocolul studiului trebuie să precizeze un plan de analiză, adecvat pentru obiectivele și proiectul studiului care să țină cont de metodele de repartizare a subiecților, metodele de cuantificare a variabilelor de răspuns, ipotezele specifice de testat și abordările analitice ale problemelor frecvente, inclusiv retragerea prematură din studiu și abaterile de la protocol.

(2) În protocol trebuie inclusă o descriere a metodelor statistice care vor fi utilizate, inclusiv momentul analizelor interimare planificate (a se vedea Ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).

Art. 101. - Rezultatele unui studiu clinic trebuie analizate în conformitate cu planul anticipat în protocol, iar toate abaterile de la plan trebuie menționate în raportul de studiu (a se vedea Ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM).

Art. 102. - În mod normal, studiile se desfășoară până la etapa finală, deși oficial se recunoaște posibilitatea de întrerupere temporară a unor studii; în astfel de cazuri, posibilitatea de întrerupere temporară trebuie descrisă clar în protocol, acordându-se atenția statistică necesară nivelurilor globale de semnificație statistică și necesității de ajustare a estimării amplitudinii efectelor tratamentului.

Art. 103. - Datele de siguranță trebuie colectate din toate studiile clinice, trebuie prezentate corespunzător într-un tabel, iar evenimentele adverse trebuie clasificate în funcție de gravitate și de probabilitatea existenței unei relații de cauzalitate.

IV.2.5. RAPORTAREA DATELOR

Art. 104. - Rapoartele de studiu clinic trebuie documentate adecvat, respectând aspectele subliniate în Ghidul privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al ANM.