

HOTĂRÂREA

Nr. 49/15.12.2006

referitoare la aprobarea Ghidului privind cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, notificarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic în România

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 15.12.2006, 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 cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, notificarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic în România, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea nr. 11/2004 referitoare la aprobarea Ghidului privind cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, aprobarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic în România, aprobată prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1117/2004.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului

Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

ANEXA 1

Informații necesare pentru depunerea la ANM a cererii de autorizare a unui studiu clinic

Unele din aceste informații sunt furnizate în cererea de autorizare

<u>1. Informații generale</u>	
<u>1.1.Confirmarea primirii numărului EudraCT</u>	<u>Da</u>
<u>1.2.Scrisoare de intenție</u>	<u>Da</u>
<u>1.3.Formularul de cerere</u>	<u>Da</u>
<u>1.4.Lista AC din UE la care a fost înaintată cererea de autorizare și detalii ale deciziilor acestora</u>	<u>Da</u>
<u>1.5.Copia opiniei CNE, dacă există</u>	<u>Da</u>
<u>1.6.Copia/rezumatul oricărei consilieri științifice</u>	<u>Da</u>
<u>1.7.Dacă solicitantul nu este sponsorul, scrisoare de autorizare care să împuternicească solicitantul să acționeze în numele sponsorului</u>	<u>Da</u>
<u>1.8.Acceptarea cererii în limba engleză</u>	<u>Da</u>
<u>2.Informații referitoare la subiecții studiului</u>	
<u>2.1.Formularul de consimțământ informat</u>	<u>Da</u>
<u>2.2.Documentul de informare a subiecților studiului</u>	<u>Da</u>
<u>2.3.Contractele de recrutare a subiecților studiului</u>	<u>Da</u>
<u>3.Informații referitoare la protocol</u>	
<u>3.1.Protocolul cu toate amendamentele</u>	<u>Da</u>
<u>3.2.Rezumatul protocolului în limba română</u>	<u>Da</u>
<u>3.3.Reevaluarea studiului (Peer review), atunci când este disponibilă</u>	<u>Da</u>
<u>3.4.Opinia investigatorului principal/coordonator asupra aspectelor etice ale studiului</u>	<u>Da</u>
<u>4.Informații referitoare la medicamentul pentru investigație clinică</u>	
<u>4.1.Broșura investigatorului</u>	<u>Da</u>
<u>4.2.DMIC</u>	<u>Da</u>
<u>4.3.DSMIC</u>	<u>Da</u>
<u>4.4.RCP (pentru medicamentele cu APP în UE)</u>	<u>Da</u>
<u>4.5.Informații despre toate studiile clinice active cu același MIC</u>	<u>Da</u>
<u>4.6.Dacă MIC este fabricat în UE și nu are APP în UE:</u>	<u>Da</u>
<u>4.6.1.Copia autorizației de fabricație conform art. 13 al Directivei 2001/20/CE în care să se specifice domeniul de aplicare al autorizației</u>	<u>Da</u>
<u>4.7.Dacă MI nu este fabricat în UE și dacă nu are APP în UE:</u>	<u>Da</u>
<u>4.7.1.Certificarea persoanei calificate referitoare la faptul că locul de fabricație respectă BPF cel puțin echivalentă cu BPF- UE sau că fiecare serie fabricată a fost supusă testelor, analizelor sau controalelor necesare pentru confirmarea calității</u>	<u>Da</u>
<u>4.7.2.Cerificatul BPF pentru substanța activă</u>	<u>Da</u>
<u>4.7.3.Copia autorizației de fabricației/import conform art. 13 al Directivei 2001/20/EC.</u>	<u>Da</u>
<u>4.8.Certificatul de analiză pentru medicamentul pentru investigație clinică în cazurile excepționale:</u>	<u>Da</u>
<u>4.8.1.Când impuritățile nu sunt justificate în specificații sau când impurități neașteptate (neprecizate în specificații) sunt detectate.</u>	<u>Da</u>
<u>4.9.Studii de siguranță virală, când este cazul</u>	<u>Da</u>

<u>4.10.Autorizările necesare pentru studii sau medicamente speciale ex. OMG, radiofarmaceutice</u>	<u>Da</u>
<u>4.11.Certificat TSE, când este cazul</u>	<u>Da</u>
<u>4.12.Exemple de etichete în limba română</u>	<u>Da</u>
<u>5.Informații referitoare la personal și facilități</u>	
<u>5.1.Facilitățile puse la dispoziția studiului</u>	<u>Da</u>
<u>5.2.CV-ul investigatorului coordonator în România (pentru studiile multicentrice)</u>	<u>Da</u>
<u>5.3.CV-urile fiecărui investigator responsabil de desfășurarea studiului în locurile de investigație din România (investigatorul principal)</u>	<u>Da</u>
<u>5.4.Informații despre personalul suport</u>	<u>Da</u>
<u>6.Informații referitoare la aspecte financiare</u>	
<u>6.1.Prevederea de despăgubire sau compensare în caz de prejudicii sau deces datorită studiului clinic</u>	<u>Nu</u>
<u>6.2.Asigurare sau despăgubire pentru a acoperi răspunderea sponsorului sau investigatorului</u>	<u>Nu</u>
<u>6.3.Compensațiile financiare ale investigatorilor</u>	<u>Nu</u>
<u>6.4.Compensațiile financiare ale pacienților</u>	<u>Nu</u>
<u>6.5.Contractul între sponsor și locul de investigație</u>	<u>Nu</u>
<u>6.6.Contractul între investigator și locul de investigație</u>	<u>Nu</u>
<u>6.7.Certificatul contractului între sponsor și investigator, când nu este specificat în protocol.</u>	<u>Nu</u>

ANEXA 2

Titluri din Documentul Tehnic Comun pentru "date privind calitatea medicamentului pentru investigație clinică"

2.1.S. SUBSTAȚA MEDICAMENTOASĂ

2.1.S.1 Informații generale:

2.1.S.1.1 Nomenclatură

2.1.S.1.2 Structură

2.1.S.1.3 Proprietăți generale

2.1.S.2 Fabricația:

2.1.S.2.1 Fabricantul/fabricanții

2.1.S.2.2 Descrierea procesului de fabricație și a controalelor în timpul procesului

2.1.S.2.3 Controlul materialelor

2.1.S.2.4 Controlul etapelor critice și al celor intermediare

2.1.S.2.5 Validarea și/sau evaluarea procesului

2.1.S.2.6 Dezvoltarea procesului de fabricație

2.1.S.3 Caracterizare:

2.1.S.3.1 Elucidarea structurii și alte caracteristici

2.1.S.3.2 Impurități

2.1.S.4 Controlul substanței active din medicament:

2.1.S.4.1 Specificații

2.1.S.4.2 Proceduri analitice

2.1.S.4.3 Validarea procedurilor analitice

2.1.S.4.4 Analiza seriei

2.1.S.4.5 Justificarea specificației

2.1.S.5 Standarde sau materiale de referință

2.1.S.6 Sistemul de închidere a recipientului:

2.1.S.7 Stabilitate

2.1.P MEDICAMENTUL

2.1.P.1 Descrierea și compoziția medicamentului:

2.1.P.2 Dezvoltarea farmaceutică:

2.1.P.2.1 Componentele medicamentului:

2.1.P.2.1.1 Substanța activă

2.1.P.2.1.2 Excipienți

- 2.1.P.2.2 Medicamentul
- 2.1.P.2.2.1 Dezvoltarea formulării
- 2.1.P.2.2.2 Supradozări
- 2.1.P.2.2.3 Proprietățile fizico-chimice și biologice
- 2.1.P.2.3 Dezvoltarea procesului de fabricație
- 2.1.P.2.4 Sistemul de închidere a recipientului
- 2.1.P.2.5 Atribute microbiologice
- 2.1.P.2.6 Compatibilitate
- 2.1.P.3 Fabricația:
 - 2.1.P.3.1 Fabricantul/fabricanții
 - 2.1.P.3.2 Formula seriei de fabricație
 - 2.1.P.3.3 Descrierea procesului de fabricație și a proceselor de control
 - 2.1.P.3.4 Controlul etapelor critice și al celor intermediare
 - 2.1.P.3.5 Validarea și/sau evaluarea procesului
- 2.1.P.4 Controlul excipienților:
 - 2.1.P.4.1 Specificații:
 - 2.1.P.4.2 Proceduri analitice
 - 2.1.P.4.3 Validarea procedurilor analitice
 - 2.1.P.4.4 Justificarea specificațiilor
 - 2.1.P.4.5 Excipienți de origine umană sau animală
 - 2.1.P.4.6 Excipienți noi
- 2.1.P.5 Controlul medicamentului:
 - 2.1.P.5.1 Specificație/ specificații
 - 2.1.P.5.2 Proceduri analitice
 - 2.1.P.5.3 Validarea procedurilor analitice
 - 2.1.P.5.4 Analiza seriei
 - 2.1.P.5.5 Caracterizarea impurităților
 - 2.1.P.5.6 Justificarea specificației/specificațiilor
- 2.1.P.6 Standarde sau materiale de referință:
- 2.1.P.7 Sistemul de închidere a recipientului:
- 2.1.P.8 Stabilitate:
- 2.1.A ANEXE
- 2.1.A.1 Facilități și echipamente:

- 2.1.A.2 Evaluarea siguranței agenților de risc:
- 2.1.A.3 Excipienți noi:
- 2.1.A.4 Solvenți pentru reconstituire și diluanți:

ANEXA 3

Titluri din Documentul Tehnic Comun pentru "date de farmacologie nonclinică și toxicologie ale medicamentului pentru investigație clinică "

- 2.2.1 Farmacodinamie
 - 2.2.1.1 Scurt rezumat
 - 2.2.1.2 Farmacodinamia principală
 - 2.2.1.3 Farmacodinamia secundară
 - 2.2.1.4 Farmacologia siguranței
 - 2.2.1.5 Interacțiuni farmacodinamice
 - 2.2.1.6 Discuții și concluzii
- 2.2.2 Farmacocinetică
 - 2.2.2.1 Scurt rezumat
 - 2.2.2.2.1 Metode de analiză
 - 2.2.2.3 Absorbția
 - 2.2.2.4 Distribuția
 - 2.2.2.5 Metabolism
 - 2.2.2.6 Excreția
 - 2.2.2.7 Interacțiuni farmacocinetice
 - 2.2.2.8 Alte studii farmacocinetice
 - 2.2.2.9 Comentarii și concluzii care includ evaluarea toxicocineticii
- 2.2.3 Toxicologie
 - 2.2.3.1 Scurt rezumat
 - 2.2.3.2 Toxicitatea după doză unică
 - 2.2.3.3 Toxicitatea după doze repetate*)
 - 2.2.3.4 Genotoxicitate:
 - 2.2.3.4.1 *In vitro*
 - 2.2.3.4.2 *In vivo**)
 - 2.2.3.5 Carcinogenitate*)
 - 2.2.3.6 Toxicitatea asupra dezvoltării și a procesului de reproducere*)
 - 2.2.3.7 Toleranța locală
 - 2.2.3.8 Alte studii de toxicitate
 - 2.2.3.9 Discuții și concluzii

*) Aceste secțiuni trebuie susținute cu evaluările de toxicocinetică.

ANEXA 4

Titluri din Documentul Tehnic Comun pentru "studiile clinice și date privind experiența anterioară la om ale medicamentului pentru investigație clinică "

- 2.3.1 Farmacologie clinică
 - 2.3.1.1 Scurt rezumat
 - 2.3.1.2 Mecanism primar de acțiune
 - 2.3.1.3 Efecte farmacologice secundare
 - 2.3.1.4 Interacțiuni farmacodinamice
- 2.3.2 Farmacocinetica clinică
 - 2.3.2.1 Scurt rezumat
 - 2.3.2.2 Absorbție
 - 2.3.2.3 Distribuție
 - 2.3.2.4 Excreție
 - 2.3.2.5 Farmacocinetica metaboliților activi
 - 2.3.2.6 Legătura dintre concentrația plasmatică și efect
 - 2.3.2.7 Dependențe de doză și timp
 - 2.3.2.8 Grupe speciale de populații
 - 2.3.2.9 Interacțiuni
- 2.3.3 Expunerea organismului uman
 - 2.3.3.1 Scurt rezumat
 - 2.3.3.2 Vedere de ansamblu privind siguranța și eficacitatea
 - 2.3.3.3 Studii la subiecți sănătoși
 - 2.3.3.4 Studii la pacienți
 - 2.3.3.5 Experiența anterioară la om
- 2.3.4 Evaluarea riscurilor și beneficiilor

4. Anexe

ANEXA 5

Titluri pentru aspecte ale unui studiu clinic care pot implica amendamente esențiale

În toate cazurile un amendament va fi considerat esențial când este posibil să aibă impact semnificativ asupra:

- a) siguranței sau integrității fizice ori mintale a pacienților;
- b) valorii științifice a studiului;
- c) desfășurării sau conducerii studiului;
- d) calității sau siguranței oricărui MIC utilizat în studiu.

Titlurile de mai jos sunt exemple de aspecte ale unui studiu clinic, în care poate fi nevoie de amendamente, dintre care unele trebuie să fie notificate ca esențiale; pot exista și alte aspecte ale studiului, în care amendamentele îndeplinesc criteriile pentru a fi esențiale în secțiunea 4.2.3.1.

Amendamente privind protocolul

Scopul studiului

Proiectul studiului

Consimțământul exprimat în cunoștință de cauză

Procedura de recrutare

Măsurarea eficacității

Programul eșantioanelor

Adăugarea sau ștergerea unor teste sau măsurători

Numărul de participanți

Intervalul de vârstă al participanților

Criteriile de includere

Criteriile de excludere

Monitorizarea siguranței

Durata de expunere la medicamentul pentru investigație clinică

Schimbarea posologiei medicamentului pentru investigație clinică

Schimbarea produsului comparator

Analize statistice

Amendamente privind organizarea desfășurării studiului

Schimbarea investigatorului principal sau adăugarea altuia

Schimbarea investigatorului coordonator

Schimbarea locului studiului sau includerea unor noi locuri de studiu (vezi secțiunea 4.2.4 referitoare la modul în care se notifică schimbările)

Schimbarea sponsorului sau a reprezentantului său legal în România

Schimbarea sarcinilor semnificative atribuite OCC
Schimbarea definiției de închidere a unui studiu

Amendamente privind medicamentul pentru investigație clinică (MIC)

Schimbări ale datelor calitative ale medicamentului pentru investigație clinică:

Numele sau codul MIC

Materialul ambalajului primar

Fabricantul substanței active

Procesul de fabricație al substanței active

Specificațiile substanței active

Fabricarea medicamentului

Specificația medicamentului

Specificația excipienților, când aceștia pot afecta performanța medicamentului

Perioada de valabilitate a medicamentului, incluzând perioada de după prima deschidere a recipientului sau reconstituire

Schimbări majore în formularea medicamentului

Condiții de depozitare

Procedurile de testare a substanței active

Procedurile de testare a medicamentului

Procedurile de testare a excipienților care nu sunt în farmacopee

Schimbări ale datelor farmacologice și toxicologice nonclinice, atunci când sunt relevante pentru studiile aflate în desfășurare (adică, evaluarea modificată a raportului risc-beneficiu)

De exemplu, schimbări referitoare la:

Rezultatele noilor teste farmacologice

O nouă interpretare a testelor farmacologice existente

Rezultatele unor teste noi toxicologice

O nouă interpretare a testelor toxicologice existente

Rezultatele unor studii noi privind interacțiunile

Schimbări ale datelor privind studiul clinic și asupra experienței la om, atunci când acestea sunt relevante pentru studiile aflate în desfășurare (adică, modificarea raportului risc-beneficiu)

De exemplu, schimbări referitoare la:

Siguranța legată de studiul clinic sau de experiența obținută prin utilizarea medicamentului pentru investigație clinică

Rezultatele unor teste noi de farmacologie clinică

O nouă interpretare a testelor existente de farmacologie clinică

Rezultatele unor studii clinice noi

O nouă interpretare a datelor existente, rezultate din studiile clinice

Noi date privind experiența obținută la om prin utilizarea medicamentului pentru investigație clinică

O nouă interpretare a datelor existente privind experiența la om, obținută prin utilizarea medicamentului pentru investigație clinică.

FORMULARUL CERERII PENTRU AUTORIZAREA UNUI STUDIU CLINIC CU UN MEDICAMENT DE UZ UMAN, ADRESATĂ ANM ȘI PENTRU FORMULAREA OPINIEI PRIVIND STUDIUL CLINIC ADRESATĂ COMISIEI DE ETICĂ
--

Pentru a fi completat de ANM / CE:

Data primirii cererii: Data solicitării de completări pentru validarea cererii:	Data solicitării de informații suplimentare:	Motive pentru respingere/ opinie negativă: da ☐ nu ☐ Dacă da, data:
Data validării cererii: Data începerii procedurii:	Data primirii informațiilor suplimentare/amendate:	Autorizare/opinie pozitivă da ☐ nu ☐ Dacă da, data:
Numărul de înregistrare de la ANM: Numărul de înregistrare de la CE:		Retragerea cererii da ☐ nu ☐ Data:

Pentru a fi completat de solicitant:

***Acest formular este comun pentru cererea de autorizare de ANM și
pentru formularea opiniei de către Comisia de Etică. Se va indica
scopul relevant prin bifarea căsuței corespunzătoare:***

CERERE PENTRU AUTORIZARE ADRESATĂ ANM: ☐
CERERE PENTRU FORMULAREA OPINIEI ADRESATĂ CE: ☐

A. IDENTIFICAREA STUDIULUI

A.1 Statul în care se face solicitare: A.2 Numărul EudraCT ¹ , dacă există: A.3 Numele complet al studiului: A.4 Codul, versiunea și data protocolului sponsorului ² : A.5 Numele sau acronimul studiului, unde este cazul: A.6 Numărul NISSCR ³ , dacă există A.7. Este redepunere? da ☐ nu ☐ Dacă da, indicați scrisoarea de redepunere ⁴

B. IDENTIFICAREA SPONSORULUI RESPONSABIL PENTRU CERERE

B1. Sponsorul

B1.1 Numele organizației:
B1.2 Numele persoanei de contact:
B1.3 Adresa:
B1.4 Telefon:
B1.5 Fax:
B1.6 e-mail:

B2. Reprezentantul⁵ legal al sponsorului în UE pentru acest studiu, (dacă este diferit de sponsor)

B2.1 Numele organizației:
B2.2 Numele persoanei de contact:
B2.3 Adresa:
B2.4 Telefon:
B2.5 Fax:
B2.6 e-mail:

B.3 STATUTUL SPONSORULUI:

B.3.1 Comercial⁶

B.3.2 Non-comercial

¹Se anexează confirmarea de primire a numărului EudraCT

²Orice traducere a protocolului trebuie să fie desemnată cu aceeași dată și versiune ca și documentele originale

³Numărul Internațional Standard al Studiului Controlat Randomizat . Sponsorii pot să folosească un NISSCR pentru a-și identifica studiul în plus față de numărul EudraCT; de exemplu, dacă studiul este o parte a unui studiu multinațional cu locuri de desfășurare în afara Comunității. Ei pot obține numărul și îndrumările din website-ul pentru Studii clinice controlate, efectuate în prezent : <http://www.controlled-trials.com/isrctn> către care există un link de la website- ul bazei de date EudraCT: <http://www.eudract.emea.europa.eu>. Când este disponibil, sponsorii trebuie să îl prezinte în secțiunea A.6 a formularului de cerere.

⁴Pentru o redepunere după o retragere anterioară a unei cereri sau după o opinie nefavorabilă a unei Comisii de etică sau după o retragere anterioară a unei cereri sau după respingerea cererii de către autoritatea competentă, se marchează scutirea de redepunere cu o literă : A pentru prima redepunere, B pentru cea de a doua redepunere, C pentru cea de a treia și așa mai departe

⁵Conform art. 67 din OMSP nr. 904/2006 pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman.

⁶Sponsorul comercial este persoana sau organizația care își asumă responsabilitatea pentru un studiu care face parte din programul de dezvoltare pentru autorizarea de punere pe piață a unui medicament, inclusiv studii post-marketing.

C. IDENTIFICAREA SOLICITANTULUI, (a se marca căsuțele adecvate)

C1. Cerere adresată ANM



C.1.1 Sponsor	☐
C.1.2 Reprezentant legal al sponsorului	☐
C.1.3 Persoană sau organizație autorizată de către sponsor pentru a face cererea	☐
C.1.4 În acest caz, se completează mai jos informațiile privind solicitantul, chiar dacă ele sunt menționate și în alte părți ale formularului :	
C.1.4.1 Organizație:	
C.1.4.2 Numele persoanei de contact:	
C.1.4.3 Adresa:	
C.1.4.4 Telefon:	
C.1.4.5 Fax:	
C.1.4.6 e-mail:	
C.1.5 Cerere pentru primirea unei copii .xml a datelor autorizației studiului clinic (ASC)	
C.1.5.1 Solicitați o copie a fișierului .xml cu datele ASC salvate în EudraCT? da	☐
nu	☐
C.1.5.1.1 Dacă da indicați adresele de e-mail unde să fie trimise (până la 5 adrese)	
C.1.5.1.2 Solicitați transmiterea acestei copii printr-o conexiune protejată cu parolă ⁷ ?	
da	☐
nu	☐
Dacă răspundeți nu la la întrebarea C.1.5.1.2 fișierul .xml va fi transmis printr-o conexiune e-mail mai puțin protejată.	

⁷ Pentru aceasta este necesar un cont EudraLink (vezi www.eudract.emea.europa.eu pentru detalii)

C2. Cerere adresată Comisiei de etică (CE)	☐
C.2.1 Sponsor	☐
C.2.2 Reprezentant legal al sponsorului	☐
C.2.3 Persoană sau organizație autorizată de către sponsor pentru a face cererea.	☐
C.2.4 Investigator responsabil pentru cerere,dacă este cazul ⁸ :	
Investigator coordonator (pentru studiu multicentric)	☐
Investigator principal (pentru studiu unicentric)	☐
C.2.5 Se completează detaliile de contact ale solicitantului, chiar dacă ele sunt menționate și în alte părți ale formularului :	
C.2.5.1 Organizație:	
C.2.5.2 Numele persoanei de contact:	
C.2.5.3 Adresa:	
C.2.5.4 Telefon:	
C.2.5.5 Fax:	
C.2.5.6 e-mail:	

⁸. Conform legislației naționale

D. INFORMAȚII REFERITOARE LA FIECARE MIC

În această secțiune se vor prezenta informații despre fiecare “medicament vrac” înainte de operațiunile specifice studiului (pregătire pentru studiu „orb”, ambalare specifică studiului și etichetare) reprezentând medicament pentru investigație clinică testat, inclusiv pentru fiecare medicament comparator și pentru fiecare placebo, dacă este cazul. Dacă studiul utilizează mai multe medicamente se vor folosi pagini în plus și se va acorda fiecărui medicament câte un număr de ordine, secvențial în secțiunea D.1.1. Dacă medicamentul este o combinație de mai multe substanțe active, informațiile trebuie precizate pentru fiecare substanță activă în parte.

D.1 Identificarea MIC

Se precizează care din MIC este descris mai jos, apoi se repetă, dacă este necesar, pentru fiecare MIC numerotat, care se va utiliza în studiu (se acordă numere de la 1 la n):

D.1.1 Aceasta se referă la MIC numărul:

(..)

D.1.2 MIC testat

☐

D.1.3 MIC utilizat drept comparator

☐

Pentru placebo folosiți direct secțiunea D7

D.2. STATUTUL MIC CARE VA FI UTILIZAT ÎN STUDIU

Dacă MIC are APP în SM către care se trimite această cerere, dar denumirea comercială și DAPP nu sunt incluse în protocol, folosiți secțiunea D.2.2

D.2.1 MIC utilizat în studiul clinic are APP ?

da ☐

nu ☐

D.2.1.1 Dacă da, specificați pentru medicamentul folosit în studiul clinic:

D.2.1.1.1 Denumirea comercială⁹

D.2.1.1.2 Denumirea DAPP¹⁰

D.2.1.1.3 Numărul APP (dacă APP a fost eliberată de un SM)⁹

D.2.1.1.4 Este MIC modificat în raport cu APP?

da ☐

nu ☐

D.2.1.1.4.1 Dacă da, specificați:

D.2.1.2 În ce țară a fost eliberată APP

D.2.1.2.1 Este SM interesat către care se trimite această cerere

da ☐

nu ☐

D.2.1.2.2 Este un alt SM?

da ☐

nu ☐

⁹Din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

¹⁰ Se furnizează în scrisoarea de intenție o justificare pentru utilizarea dosarului simplificat

D.2.2 Situații în care MIC utilizat în studiu are APP în România, dar protocolul permite să se administreze subiecților studiului orice produs comercial cu MIC, care are APP în România și nu este posibil să se identifice clar

Da

Nu

MIC înainte de începerea studiului		
D.2.2.1 În protocol, tratamentul este definit numai prin substanța activă ? D.2.2.1.1 Dacă da, precizați substanța activă în D.3.8 sau D.3.9	☐	☐
D.2.2.2 În protocol, regimurile de tratament permit diferite combinații de medicamente autorizate în acord cu practica clinică locală la câteva sau la toate centrele de desfășurare a studiului în România D.2.2.2.1 Dacă da, precizați substanța activă în D.3.8 sau D.3.9	☐	☐
D.2.2.3 Medicamentele administrate ca MIC sunt definite ca aparținând unei grupe ATC ⁶ D.2.2.3.1 Dacă da, a se preciza grupa ATC (nivelul 3 sau maxim care se poate preciza) în D.3.3	☐	☐
D.2.2.4 Altele D.2.2.4.1 Dacă da, se precizează care :	☐	☐

D.2.3 DMIC	Da	Nu
D.2.3.1 DMIC complet	☐	☐
D.2.3.2 DMIC simplificat ¹⁰	☐	☐
D.2.3.3 Doar RCP	☐	☐

D.2.4 Utilizarea MIC a mai fost autorizată într-un studiu clinic condus de sponsor în UE? ☐ da nu D.2.4.1 Dacă da, specificați în care SM	☐
---	--------------------------

D.2.5 MIC a fost desemnat pentru această indicație ca medicament orfan în UE? da ☐ nu D.2.5.1 Dacă da, se precizează numărul alocat medicamentului în Registrul medicamentelor orfane¹¹: ()	☐
---	--------------------------

D.2.6 A fost MIC subiect de consiliere științifică în legătură	Da	Nu
---	----	----

cu acest studiu clinic?		
D.2.6.1 Dacă da, indicați sursa consilierii științifice și atașați o copie cererii de autorizare a studiului clinic	☐	☐
D.2.6.1.1 De la CHMP ¹² ?	☐	☐
D.2.6.1.2 De la AC a unui SM?	☐	☐

D.3 DESCRIEREA MIC

D.3.1 Numele medicamentului, dacă este cazul¹³:

D.3.2 Codul medicamentului, dacă este cazul¹⁴:

D.3.3 Cod ATC, dacă este înregistrat oficial¹⁵:

D.3.4 Forma farmaceutică (folosiți termeni standard)

D.3.5 Durata maximă a tratamentului unui subiect conform protocolului:

D.3.6 Doza maximă admisă (specificați: pe zi sau doza totală; unități și calea de administrare):

D.3.7 Calea de administrare (folosiți termeni standard):

D.3.8 Numele fiecărei substanțe active (DCI sau DCI propus dacă este disponibil):

D.3.9 Alte nume disponibile pentru fiecare substanță activă (CAS¹⁶, cod/coduri curente ale sponsorului, alte nume descriptive etc.; se precizează toate, dacă sunt disponibile):

D.3.10 Concentrația (specificați toate concentrațiile care vor fi folosite):

D.3.10.1 Unitatea de măsură a concentrației:

D.3.10.2 Tipul de concentrație („număr exact”, „interval”, „mai mult de”, „până la”):

D.3.10.3 Concentrația (numeric).

¹¹ În conformitate cu Registrul comunitar pentru medicamente orfane (Reglementarea nr. 141/2000: <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orpfreg.htm>)

¹²Comitetul pentru medicamente pentru uz uman al EMEA

¹³Se specifică numai atunci când nu există denumire comercială. Este numele utilizat în mod obișnuit de sponsor pentru a identifica MIC în documentația studiului (protocol, BI etc).

¹⁴Se specifică numai atunci când nu există denumire comercială. Este codul desemnat de sponsor care reprezintă numele utilizat în mod obișnuit de sponsor pentru a identifica MIC în documentația studiului. De exemplu un cod poate fi folosit pentru o combinație de medicamente sau medicamente și dispozitive medicale.

¹⁵Disponibil în RCP

¹⁶Serviciul de rezumate chimice

D.3.11 Tipul de MIC			
MIC conține o substanță activă:			
D.3.11.1 de origine chimică?	da	☐	nu ☐
D.3.11.2 de origine biologică / biotehnologică¹⁷?	da	☐	nu ☐
Este acesta:			☐
D.3.11.3 un medicament pentru terapie celulară¹⁷?	da	☐	nu ☐
D.3.11.4 un medicament pentru terapie genică¹⁷?	da	☐	nu ☐
D.3.11.5 un medicament radiofarmaceutic?	da	☐	nu ☐
D.3.11.6 un medicament imunologic (cum ar fi vaccinuri, alergeni, seruri imune)?	da	☐	nu ☐
D.3.11.7 un medicament derivat din plasmă ?	da	☐	nu ☐
D.3.11.8 alt medicament de extracție?	da	☐	nu ☐
D.3.11.9 un medicament pe bază de plante?	da	☐	nu ☐
D.3.11.10 un medicament homeopat?	da	☐	nu ☐
D.3.11.11 un medicament care conține organisme modificate genetic (OMG)?	da	☐	nu ☐
Dacă da,			
D.3.11.11.1 a fost emisă autorizație pentru conținutul în OMG sau eliberarea în mediu a OMG?	da	☐	nu ☐
D.3.11.11.2 este în așteptarea autorizației?	da	☐	nu ☐
D.3.11.12 un alt tip de medicament?	da	☐	nu ☐
D.3.11.12.1 Dacă da, se precizează care:	da	☐	nu ☐

¹⁷ completați de asemenea secțiunea D.4 și, dacă este cazul, secțiunile D.5 și D.6

D.4. MIC BIOLOGICE/ BIOTEHNOLOGICE (INCLUSIV VACCINURI)

D.4.1 Tipul de medicament			
D.4.1.1 extractiv	da	☐	nu ☐
D.4.1.2 recombinant	da	☐	nu ☐
D.4.1.3 vaccin	da	☐	nu ☐
D.4.1.4 OMG	da	☐	nu ☐
D.4.1.5 derivat de plasmă	da	☐	nu ☐

D.4.1.6 altele	da ☐	nu ☐
D.4.1.6.1 Dacă sunt alte tipuri, se precizează care:		

D.5. MIC PENTRU TERAPIE CELULARĂ SOMATICĂ (FĂRĂ MODIFICĂRI GENETICE)

D.5.1 Originea celulelor		
D.5.1.1 autologă	da ☐	nu ☐
D.5.1.2 alogenă	da ☐	nu ☐
D.5.1.3 xenogenă	da ☐	nu ☐
D.5.1.3.1 dacă da, se precizează originea:		

D.5.2 Tipul de celule		
D.5.2.1 celule stem	da ☐	nu ☐
D.5.2.2 celule diferențiate	da ☐	nu ☐
D.5.2.2.1 dacă da, se precizează tipul (de ex. keratinocite, fibroblaști, condrocite, ...)		
D.5.2.3 altele	da ☐	nu ☐
D.5.2.3.1 Dacă sunt alte tipuri, se precizează care:		

D.6. MIC PENTRU TERAPIE GENICĂ			
D.6.1 Gena / genele interesată / interesate:			
D.6.2 Terapie genică în vivo	da ☐		☐
nu			
D.6.3 Terapie genică ex vivo	da ☐	nu ☐	
D.6.4 Tipul produsului pentru transferul de gene			
D.6.4.1 acid nucleic (de ex. plasmide)	da ☐	nu ☐	
Dacă da, se precizează			☐
D.6.4.1.1 dacă este liber	da ☐	nu ☐	
D.6.4.1.2 sau complexat	da ☐	nu ☐	
D.6.4.2 vector viral	da ☐	nu ☐	
D.6.4.2.1 Dacă da, se precizează tipul:			

adenovirus, retrovirus, AAV,...:	
D.6.4.3 altele	da ☐ nu ☐
D.6.4.3.1 Dacă sunt alte tipuri, se precizează care:	
D.6.5 Celule modificate genetic:	da ☐ nu ☐
Dacă da, se precizează originea celulelor:	
D.6.5.1 autologă	da ☐ nu ☐
D.6.5.2 alogenă	da ☐ nu ☐
D.6.5.3 xenogenă	da ☐ nu ☐
D.6.5.3.1 dacă da, se precizează originea speciei:	
D.6.5.4 alte tipuri de celule (celule hematopoietice stem,...)	da ☐ nu ☐
Dacă da, specificați	

D.6.6 Comentarii asupra aspectelor noi ale MIC pentru terapia genică , dacă există (text liber)
--

D.7. INFORMAȚII DESPRE PLACEBO (dacă sunt relevante) (se repetă dacă este necesar)	
D.7.1 Se utilizează placebo:	da ☐ nu ☐
D.7.2 Se referă la placebo nr	(...)
D.7.3 Forma farmaceutică:	
D.7.4 Calea de administrare:	
D.7.5 Pentru care MIC este acest placebo? Se specifică numărul MIC din secțiunea D 1.1	(...)
D.7.5.1 Compoziția, în afară de substanța / substanțele activă / active:	
D.7.5.2 este în alt fel identică cu MIC testat?	da ☐ nu ☐
D.7.5.2.1 dacă nu, se precizează componenții principali:	

D.8 LOCUL UNDE PERSOANA CALIFICATĂ CERTIFICĂ ELIBEREA SERIILOR¹⁸

Această secțiune se adresează MIC finite, adică medicamentelor randomizate, ambalate, etichetate și certificate pentru utilizare în studiul clinic. Dacă există mai mult de un loc sau mai mult de un MIC eliberat, se utilizează pagini suplimentare pentru a da fiecărui MIC un număr în secțiunea D1.1 sau D.7.2. În cazul mai multor locuri, se precizează medicamentul certificat de către fiecare loc.

¹⁸ În conformitate cu paragrafului 38, Anexa 13 a vol. 4 Eudralex

D.8.1 Nu completați secțiunea D.8.2 pentru un MIC care:

Are APP în UE și

Provine din piața UE și

Este folosit în studiul clinic fără modificări (ex. încapsulat) și

Ambalarea și etichetarea pentru uzul local este efectuată conform art. 24 din OMSP nr. 903/2006.

Dacă toate aceste condiții sunt întrunite bifați în căsuță ☐ și enumerați numerele pentru fiecare MIC, inclusiv placebo din secțiunile D.1.1 și D.7.2 cărora li se aplică acestea. (...)

D.8.2 Cine este responsabil în Comunitate pentru certificarea MIC finit

Acest loc este responsabil pentru cerficarea (se precizează numărul/numerele pentru fiecare MIC, inclusiv placebo din secțiunea D.1.1 și D.7.2): ..);

Se marchează căsuța potrivită.....

D.8.2.1 Fabricant

☐

D.8.2.2 Importator

☐

D.8.2.3 Numele organizației:

D.8.2.3.1 Adresa:

**D.8.2.4 Se precizează numărul
autorizației de fabricație:**

**D.8.2.4.1 Dacă nu există autorizație, se
precizează motivele:**

Dacă MIC nu are APP în UE dar este furnizat “vrac” și ambalarea finală și etichetarea pentru uzul local este efectuată conform art. 24 din OMSP nr. 903/2006 atunci specificați locul unde MIC a fost certificat pentru eliberare de către persoana calificată pentru utilizare în studiul clinic în secțiunea D.8.2

E. INFORMATII GENERALE DESPRE STUDIUL CLINIC

Această secțiune trebuie să fie utilizată pentru a furniza informații despre scopu, domeniul de aplicare și proiectarea studiului clinic. Când protocolul include un sub-studiu]n SM interesat, trebuie completată secțiunea E.2.3 cu informații despre sub-studiu. Pentru a identifica aceasta, se verifică căsuța sub-studiului la întrebarea de mai jos referitoare la „Obiectivul studiului”

E.1 Condiția patologică sau boala de investigat

E.1.1 Se precizează condițiile patologice de investigat¹⁹ (text liber):

E.1.2 Versiunea, nivelul, termenul și codul din clasificarea MedDRA²⁰ (repetăți dacă este necesar):

E.1.3 Este vreuna din bolile studiate o boală rară²¹? ☐ da ☐ nu

¹⁹ În cazul studiilor clinice cu voluntari sănătoși se precizează indicația intenționată pentru MIC

²⁰ Solicitanții sunt încurajați să furnizeze termenul MedDRA de nivel inferior dacă este cazul și codul de clasificare. Acesta poate fi accesat din web_site-ul EudraCT EMEA (<http://www.eudract.emea.europa.eu>)

²¹ COM/436/01 este de luat în considerare pentru calculul și raportarea prevalenței unei boli pentru desemnarea ca medicamente orfane

E.2 Obiectivul studiului

E.2.1 Obiectiv principal:

E.2.2 Obiective secundare:

E.2.3 Există și un sub-studiu? da ☐ nu ☐

E.2.3.1 Dacă da, precizați titlul complet, data și versiunea fiecărui sub-titlu și obiectivele lor

E.3 Principalele criterii de includere *(se enumeră cele mai importante)*

E.4 Principalele criterii de excludere *(se enumeră cele mai importante)*

E.5 Principalele obiective ,finale:

E.6 Scopul studiului – se bifează casuțele unde este cazul	
E.6.1 Diagnostic	☐
E.6.2 Profilaxie	☐
E.6.3 Tratament	☐
E.6.4 Siguranță	☐
E.6.5 Eficacitate	☐
E.6.6 Farmacocinetică	☐
E.6.7 Farmacodinamie	☐
E.6.8 Bioechivalență	☐
E.6.9 Răspuns la doză	☐
E.6.10 Farmacogenetică	☐
E.6.11 Farmacogenomică	☐
E.6.12 Farmacoeconomie	☐
E.6.13 Altele	☐
E.6.13.1 Dacă este altul, se precizează care:	

E.7 Tipul²² studiului și faza	
E.7.1 Farmacologie umană (fază I)	☐
E.7.1.1 Prima administrare la om	☐
E.7.1.2 Studiu de bioechivalență	☐
E.7.1.3 Altele:	☐
E.7.1.3.1 Dacă sunt altele, se precizează care:	☐
E.7.2 Explorator terapeutic (fază II)	☐
E.7.3 De confirmare terapeutică (fază III)	☐
E.7.4 Utilizare terapeutică(fază IV)	☐

²² Descrierea tipurilor de studiu furnizate sunt acelea recomandate de preferință fazelor. Vezi pag. 5 a ghidului CPMP/ICH/291/95. Dezvoltarea unei noi indicații după aprobarea medicamentului se consideră un nou plan de dezvoltare.

E.8 Proiectul studiului

E.8.1 Controlat:	da	☐	nu	☐
• Dacă da, se precizează:				
E.8.1.1 Randomizat	da	☐	nu	☐
E.8.1.2 Deschis:	da	☐	nu	☐
E.8.1.3 Simplu orb:	da	☐	nu	☐
E.8.1.4 Dublu orb	da	☐	nu	☐
E.8.1.5 Grup paralel:	da	☐	nu	☐
E.8.1.6 Încrucișat	da	☐	nu	☐
E.8.1.7 Altele:	da	☐	nu	☐
E.8.1.7.1 Dacă da, se precizează care:				
E.8.2 Dacă este controlat, se precizează comparatorul:				
E.8.2.1 (un) alt medicament	da	☐	nu	☐
E.8.2.2 placebo	da	☐	nu	☐
E.8.2.3 altul	da	☐	nu	☐
E.8.2.3.1 Dacă da, se precizează care:				
E.8.3 Un singur loc de desfășurare în România (a se vedea, de asemenea secțiunea G):	da	☐	nu	☐
E.8.4 Locuri de desfășurare multiple în România (a se vedea, de asemenea secțiunea G):	da	☐	nu	☐
E.8.4.1 Numărul de locuri de desfășurare anticipate în România				
E.8.5 Mai multe State Membre ale UE:				
E.8.5.1 Numărul de locuri de desfășurare anticipate în UE	da	☐	nu	☐
E.8.6 Acest studiu implică țări care nu fac parte din UE?	da	☐	nu	☐
E.8.7 Acest studiu are un comitet de monitorizare a datelor?	da	☐	nu	☐

E.8.8 Definirea închiderii studiului și justificarea, în cazul în care nu este ultima vizită a ultimului subiect participant la studiu²³:

E.8.9 Durata estimată inițial a studiului²⁴

în toate țările implicate în studiu ani luni

E.8.9.1 În România ani luni zile

E.8.9.2 În toate țările ani luni zile

²³Dacă nu este prevăzută în protocol

²⁴De la prima includere până la ultima vizită a ultimului subiect

H. SUBIECȚII STUDIULUI (POPULAȚIA DE STUDIU)

F.1 Vârsta

F.1.1 Sub 18 ani	da ☐	nu ☐
Interval de vârstă:		
F.1.1.1 <i>in utero</i>	da ☐	nu ☐
F.1.1.2 Nou-născuți prematuri (sub 37 săptămâni de sarcină)	da ☐	nu ☐
F.1.1.3 Nou-născuți (0-27 zile)	da ☐	nu ☐
F.1.1.4 Sugari și copii mici (28 zile-23 luni)	da ☐	nu ☐
F.1.1.5 Copii (2-11 ani)	da ☐	nu ☐
F.1.1.6 Adolescenți (12-17 ani)	da ☐	nu ☐
F.1.2 Adulți (18-65 ani)	da ☐	nu ☐
F.1.3 Vârștnici (peste 65 ani)	da ☐	nu ☐
Dacă da, se precizează:		

F.2 Sex

F.2.1 Feminin ☐ **F.2.2 Masculin** ☐

F.3 Subiecții studiului

F.3.1 Voluntari sănătoși	da ☐	nu ☐
F.3.2 Pacienți	da ☐	nu ☐
F.3.3 Populații vulnerabile specifice	da ☐	nu ☐
F.3.3.1 femei de vârstă fertilă	da ☐	nu ☐
F.3.3.2 femei de vârstă fertilă care folosesc metode contraceptive	da ☐	nu ☐
F.3.3.3 gravide	da ☐	nu ☐

F.3.3.4 femei care alăptează	da ☐	nu ☐
F.3.3.5 situații de urgență	da ☐	nu ☐
F.3.3.6 subiecți incapabili de a-și exprima personal consimțământul în cunoștință de cauză	da ☐	nu ☐
F.3.3.6.1 Dacă da, precizați	da ☐	nu ☐
F.3.3.7. Altele		
F.3.3.7.1 Dacă da, specificați:	da ☐	nu ☐

F.4 Numărul planificat de subiecți de inclus:	
F.4.1 În România:	()
F.4.2 Pentru studii multinaționale:	
F.4.2.1 În UE:	()
F.4.2.2 În totalitate în studiu:	()

F.5 Planuri de tratament sau îngrijire a subiectului după încheierea participării la studiu²⁵ (dacă sunt diferite de tratamentul normal prevăzut pentru respectiva condiție):
Se precizează care sunt:

²⁵ Dacă nu este deja prevăzut în protocol

G. LOCURI DE STUDIU CLINIC/INVESTIGATORI PROPUȘI ÎN ROMÂNIA

G1. Investigatorul coordonator (pentru studiu multicentric) și/sau investigatorul principal (pentru studiu unicentric)			
Prenumele	Numele	Calificarea (MD....)	Adresa (la locul de muncă)

G2. Investigatori principali (pentru studiu multicentric; când este necesar, se utilizează formulare în plus)			
Prenumele	Numele	Calificarea (MD....)	Adresa (la locul de muncă)

G3. Unitatea tehnică principală, care se va utiliza în desfășurarea studiului clinic (laborator sau alte unități cu facilități tehnice), unde sunt centralizate măsurătorile și datele criteriilor principale de evaluare **(se completează de mai multe ori, dacă sunt mai multe organizații participante)**

G.3.1 Organizația:

G.3.2 Numele persoanei de contact:

G.3.3 Adresa:

G.3.4 Telefon:

G.3.5 Atribuții prin contract:

G4. Organizații către care sponsorul a transferat o parte din obligațiile și funcțiile legate de studiu (se va repeta în cazul existenței mai multor organizații)

G.4.1 Sponsorul a transferat o obligație majoră sau toate obligațiile și funcțiile sale cu privire la studiu unei alte organizații sau unei părți terțe?

da ☐ nu ☐

Dacă da, se precizează:

G.4.1.1. Organizația

G.4.1.2 Numele persoanei de contact:

G.4.1.3 Adresa:

G.4.1.4 Telefon:

G.4.1.5 Toate sarcinile sponsorului da ☐ nu ☐

G.4.1.6 Monitorizarea da ☐ nu ☐

G.4.1.7 Relația cu autoritățile (de exemplu pregătirea cererilor pentru AC și CE)
da ☐ nu ☐

G.4.1.8 Recrutarea investigatorilor da ☐ nu ☐

G.4.1.9 Randomizarea tratamentului – IVRS²⁶ da ☐ nu ☐

G.4.1.10 Managementul datelor da ☐ nu ☐

G.4.1.11 Captura electronică a datelor da ☐ nu ☐

G.4.1.12 raportare RAGSN da ☐ nu ☐

G.4.1.13 auditarea da ☐ nu ☐

G.4.1.14 analiza statistică da ☐ nu ☐

G.4.1.15 conceperea documentelor	da ☐	nu ☐
G.4.1.16 alte activități sub-contractate:	da ☐	nu ☐
G.4.1.16.1 dacă da, specificați		

H. AUTORITATEA COMPETENTĂ/COMISIA DE ETICĂ LA CARE SE REFERĂ CEREREA

H.1 Tipul de cerere Dacă această cerere este adresată ANM, se bifează căsuța corespunzătoare comisiei de etică și se precizează informațiile despre comisia de etică și invers	
H.1.1 ANM	☐
H.1.2 Comisia de etică	☐
H.2 Informații despre ANM/CNE H.2.1 Numele și adresa: H.2.2 Data depunerii cererii:	
H.3 Autorizare/Opinia H.3.1 va fi solicitată ☐ H.3.2 în așteptare ☐ H.3.3 obținută ☐ Dacă este obținută, se precizează: H.3.3.1 Data autorizării / emiterii opiniei: H.3.3.2 autorizare acceptată / opinie favorabilă ☐ H.3.3.3 autorizare neacceptată / opinie nefavorabilă ☐ Dacă autorizarea este neacceptată / opinia nefavorabilă, se precizează: H.3.3.3.1 motivele: H.3.3.3.2 data eventuală anticipată pentru redepunere:	

I. SEMNĂTURA ȘI NUMELE TIPĂRIT ALE SOLICITANTULUI ÎN ROMÂNIA

I.1 Prin prezenta confirm că / confirm în numele sponsorului că (se șterge ceea ce nu este aplicabil)

- informațiile prezentate în această cerere sunt corecte;
- studiul se va desfășura conform protocolului, reglementărilor naționale și Regulilor de bună practică în studiul clinic;
- sunt de părere că este justificat ca studiul clinic propus să se poată desfășura;
- voi depune RAGSN și rapoartele de siguranță conform ghidurilor aplicabile.
- voi depune la ANM și CE un rezumat al raportului final privitor la studiu în maxim 1 an după încheierea studiului în toate țările;
- voi declara ANM și CE data exactă a începerii²⁷ studiului, imediat ce va fi disponibilă.

I.2 SOLICITANT al cererii către ANM:

Numele persoanei de contact:

Organizația:

Data:

Semnătura²⁸:

Numele tipărit:

I.3 SOLICITANT / SOLICITANȚI al / ai cererii către CE:

Numele persoanei de contact:

Organizația:

Data:

Semnătura²⁹:

Numele tipărit:

²⁶ Interactive Voice Response Ssystem: folosit în mod obișnuit pentru randomizarea tratamentului și controlul expedierii stocului de medicament

²⁷ Data includerii primului pacient în România (includerea începe cu semnarea consimțământului exprimat în cunoștință de cauză)

²⁸ Solicitantul trebuie să semneze numai pe cererea pentru ANM

²⁹ Solicitantul trebuie să semneze numai pe cererea pentru CE

J. VERIFICAREA LISTEI CU DOCUMENTELE CARE ÎNSOȚESC FORMULARUL DE CERERE

DOCUMENTE (Documente solicitate de ANM / comisia de etică)

CE AC²⁵

1. Informații generale

- ♂ ♂ **1.1 Confirmarea de primire a numărului EudraCT, dacă este cazul**
- ♂ ♂ **1.2 Scrisoarea de intenție**
- ♂ ♂ **1.3 Formularul de cerere**
- ♂ ♂ **1.4 Lista cu autoritățile competente la care a fost depusă solicitarea și detaliile deciziei, când sunt disponibile**
- ♂ ♂ **1.5 Copie după opinia CE, dacă este disponibilă**
- ♂ ♂ **1.6 Copie/Rezumat după orice consiliere științifică**
- ♂ ♂ **1.7 Dacă solicitantul nu este sponsorul, scrisoarea de autorizare care împuternicește solicitantul să acționeze în numele sponsorului.**

2. Informații referitoare la subiecții studiului

- ♂ ♂ **2.1 Formularul de consimțământ informat**
- ♂ ♂ **2.1 Formularul de informare a pacientului**
- ♂ ♂ **2.1 Înțelegerile privind recrutarea subiecților**

3. Informații referitoare la protocol

- ♂ ♂ **3.1 Protocolul studiului clinic cu toate amendamentele**
- ♂ ♂ **3.2 Rezumatul protocolului în limba română**
- ♂ **3.3 Reevaluarea studiului (Peer review), dacă este disponibilă**
- ♂ ♂ **3.4 Opinia asupra aspectelor etice ale studiului a investigatorului principal/coordonator, dacă nu există în cererea de autorizare sau în protocol.**

4. Informații referitoare la MIC

- ♂ ♂ 4.1 Broșura investigatorului
- ♂ ♂ 4.2 DMIC
- ♂ ♂ 4.3 DMIC simplificat pentru produsele cunoscute (vezi tabelul 1)
- ♂ ♂ 4.4 RCP (pentru produsele cu APP în UE)
- ♂ ♂ 4.5 Informații despre toate studiile clinice active cu același MIC
- ♂ ♂ 4.6 Dacă MIC nu este fabricat în UE și dacă nu are APP în UE
- ♂ ♂ 4.7.1 Certificarea persoanei calificate a faptului că locul de fabricație respectă BPF cel puțin echivalente cu BPF UE sau că fiecare serie fabricată a fost supusă testelor, analizelor sau controalelor necesare pentru confirmarea calității.
- ♂ ♂ 4.7.2 Cerificatul BPF pentru substanța activă
- ♂ ♂ 4.7.3 Copia autorizației de fabricației/import conform art. 13 al Directivei 2001/20/EC.
- ♂ ♂ 4.8 Certificatul de analiză pentru MIC în cazurile excepționale:
- ♂ ♂ 4.8.1 Când impuritățile nu sunt justificate în specificații sau când impurități neașteptate (neprecizate în specificații) sunt detectate.
- ♂ ♂ 4.9 Studii de siguranță virală, când este cazul
- ♂ ♂ 4.10 Autorizările necesare pentru studii sau medicamente speciale de exemplu OMG, radiofarmaceutice
- ♂ ♂ 4.11 Certificat TSE, când este cazul
- ♂ ♂ 4.12 Exemple de etichete în limba română

5. Informații referitoare la personal și facilități

- ♂ ♂ 5.1 Facilitățile puse la dispoziția studiului
- ♂ ♂ 5.2 CV-ul investigatorului coordonator în România (pentru studiile multicentrice)
- ♂ ♂ 5.3 CV-urile fiecărui investigator responsabil de desfășurarea studiului în locurile de investigație din România (investigatorul principal)
- ♂ ♂ 5.4 Informații despre personalul suport.

6. Informații referitoare la aspecte financiare

- ♂ ♂ 6.1. Prevederea de despăgubire sau compensare în caz de prejudicii sau deces datorită studiului clinic

- ♂ ♂ 6.2. Asigurare sau despăgubire pentru a acoperi răspunderea sponsorului sau investigatorului
- ♂ ♂ 6.3. Compensațiile financiare ale investigatorilor
- ♂ ♂ 6.4. Compensațiile financiare ale pacienților
- ♂ ♂ 6.5. Contractul între sponsor și locul de investigație
- ♂ ♂ 6.6. Contractul între investigator și locul de investigație
- ♂ ♂ 6.7. Certificatul contractului între sponsor și investigator, când nu este specificat în protocol.

FORMULAR PENTRU NOTIFICAREA UNUI AMENDAMENT IMPORTANT AL UNUI STUDIU CLINIC CU UN MEDICAMENT DE UZ UMAN ADRESATĂ ANM ȘI PENTRU FORMULAREA OPINIEI ADRESATĂ CE
--

Pentru a fi completat de ANM / CE:

Data primirii cererii:	Motive pentru respingere / opinie negativă: da ☐ nu ☐ Dacă da, data:
Data începerii procedurii	☐ Autorizare / opinie pozitivă ☐ da ☐ nu Data:
Numărul de înregistrare al studiului la ANM, CE:	Retragerea amendamentului Data:

Pentru a fi completat de solicitant:

Acest formular este comun pentru cererea către ANM și pentru formularea opiniei de CE. Se va indica scopul relevant prin bifarea căsuței corespunzătoare:

A. TIPUL DE NOTIFICARE

A.1 Numele SM:

A.2 Notificare pentru autorizare adresată ANM:

☐

A.3 Notificare pentru opinia CE:

☐

A.4 Notificare numai în scop de informare¹:

☐

A.4.1 către ANM

☐

A.4.2 către CE

☐

B. IDENTIFICAREA STUDIULUI (când amendamentul se referă la mai multe studii, secțiunea se repetă)

B.1. Amendamentul se referă la mai multe studii ale aceluiași MIC?

da

☐
☐

nu

B.1.1 Dacă da, repetați această secțiune

B.2 Numărul EudraCT, dacă este cazul:

--

B.3 Numele complet al studiului:

B.4 Codul, versiunea și data protocolului sponsorului:

¹ Pentru amendamente importante

C. IDENTIFICAREA SPONSORULUI RESPONSABIL DE SOLICITARE

C.1 Sponsorul

C.1.1 Organizația

C.1.2 Numele persoanei de contact

C.1.3 Adresa

C.1.4 Telefon

C.1.5 Fax

C.1.6 E-mail

C.2 Reprezentantul legal² al sponsorului în UE pentru acest studiu (dacă este diferit de sponsor)

C.2.1 Organizația

C.2.2 Numele persoanei de contact

C.2.3 Adresa

C.2.4 Telefon

C.2.5 Fax

C.2.6 E-mail

² Conform art. 19 din OMSP nr. 903/2006.

D. IDENTIFICAREA SOLICITANTULUI

D.1 Cerere adresată ANM

D.1.1 Sponsorul

☐

D.1.2 Reprezentantul legal al sponsorului

☐

D.1.3 Persoana sau organizația autorizată de sponsor să trimită cererea

☐

D.1.4 Completați:

D.1.4.1 Organizația

D.1.4.2 Numele persoanei de contact

D.1.4.3 Adresa

D.1.4.4 Telefon

D.1.4.5 Fax

D.1.4.6 E-mail

D.1 Cerere adresată CE

D.2.1 Sponsorul

☐

D.2.2 Reprezentantul legal al sponsorului

☐

D.2.3 Persoana sau organizația autorizată de sponsor să trimită cererea

☐

D.2.4 Investigatorul responsabil pentru cerere, dacă este cazul

Investigatorul coordonator (pentru studii multicentrice)

☐

Investigatorul principal (pentru studii unicentrice)

☐

D.2.5 Completați:

D.2.5.1 Organizația
D.2.5.2 Numele persoanei de contact
D.2.5.3 Adresa
D.2.5.4 Telefon
D.2.5.5 Fax
D.2.5.6 E-mail

E. IDENTIFICAREA AMENDAMENTULUI

E.1 Numărul de cod dat amendamentului important de catre sponsor, versiunea și data amendamentului : ☐

E.2. TIPUL AMENDAMENTULUI IMPORTANT

da ☐ nu ☐

da ☐ nu ☐

da ☐ nu ☐

E.2.1 Amendament al informațiilor din formularul de cerere

E.2.2 Amendament la protocol

E.2.3 Amendament al altor documente anexate formularului de cerere

da ☐ nu ☐

E.2.3.1 Dacă da, se precizează care:

E.2.4 Amendament al altor documente

da ☐ nu ☐

E.2.4.1 Dacă da, se precizează:

E.2.5 Acest amendament se referă în principal la măsuri urgente de siguranță deja implementate

da ☐ nu ☐

E.2.6 Acest amendament notifică o suspendare temporară a studiului

da ☐ nu ☐

E.2.7 Acest amendament cere redeschiderea studiului

E.3 Motivele amendamentului important:

da ☐ nu ☐

da ☐ nu ☐

E.3.1 Modificări ale siguranței și confortului subiecților

E.3.2 Modificări ale interpretării documentelor / valorii științifice a studiului

da ☐ nu ☐

da ☐ nu ☐

E.3.3 Modificări ale calității MIC

E.3.4 Modificări în desfășurarea sau conducerea studiului

E.3.5 Schimbarea / adăugarea unui investigator / unor investigatori principali / coordonatori

da ☐ nu ☐

da ☐ nu ☐

E.3.6 Schimbarea sponsorului/reprezentantului legal în România

da ☐ nu ☐

da ☐ nu ☐

E.3.7 Schimbarea / adăugarea unor locuri de investigație

E.3.8 Modificarea transferului obligațiilor majore cu privire la studiu

da ☐ nu ☐

E.3.8.1 Dacă da, se precizează:

E.3.9 Altă modificare

da ☐ nu ☐

E.3.9.1 Dacă da, se precizează:

E.3.10 Alt caz

E.3.10.1 Dacă da, se precizează:

E.4 Informații privind suspendarea temporară a studiului

da ☐ nu ☐

da ☐ nu ☐

E.4.1 Data suspendării temporare (AAAA/LL/ZZ)

E.4.2 Recrutarea a fost oprită

E.4.3 Tratamentul a fost oprit

E.4.4 Numărul de pacienți care primesc încă tratament la momentul suspendării temporare în România

da ☐ nu ☐

da ☐ nu ☐

E.4.5 Care este motivul/sunt motivele suspendării temporare ?

E.4.5.1 Siguranța

E.4.5.2 Lipsa eficacității

E.4.5.3 Altele

E.4.5.3.1 Dacă da, se precizează:

E.4.6 Scurtă descriere:

- Justificarea suspendării temporare a studiului

- Managementul propus pentru pacienții care primesc încă tratament la momentul suspendării

- Consecințele suspendării temporare asupra evaluării

F. MOTIVE PENTRU AMENDAMENTUL IMPORTANT (1-2 propoziții):

G. DESCRIEREA PE SCURT A MODIFICĂRILOR:

H. SCHIMBAREA LOCURILOR STUDIULUI/STUDIILOR
CLINIC/CLINICE SAU INVESTIGATORILOR

H.1 Tipul de schimbare

H.1.1 Adăugarea unui nou loc de investigație

H.1.1.1 Investigator principal

H.1.1.1.1 Prenume

H.1.1.1.2 Al doilea nume, dacă este cazul

H.1.1.1.3 Nume

H.1.1.1.4 Calificare (MD ...)

H.1.1.1.5 Adresa profesională

H.1.2 Eliminarea unui loc de investigație

H.1.2.1. Investigator principal

H.1.2.1.1 Prenume

H.1.2.1.2 Al doilea nume, dacă este cazul

H.1.2.1.3 Nume

H.1.2.1.4 Calificare (MD ...)

H.1.2.1.5 Adresa profesională

H.1.3 Schimbarea investigatorului coordonator

H.1.3.1 Prenume

H.1.3.2 2 Al doilea nume, dacă este cazul

H.1.3.3 Nume

H.1.3.4 Calificare (MD ...)

H.1.3.5 Adresa profesională

H.1.3.6 Indicați numele fostului investigator coordonator

H.1.4 Schimbarea investigatorului principal la un loc de investigație

H.1.4.1 Prenume

H.1.4.2 Al doilea nume, dacă este cazul

H.1.4.3 Nume

H.1.4.4 Calificare (MD ...)

H.1.4.5 Adresa profesională

H.1.4.6 Indicați numele fostului investigator principal

I. SCHIMBAREA INDICAȚIILOR TRIMISE ANM PENTRU COMUNICAREA CU SPONSORULUI*

I.1 Schimbarea adresei de e-mail pentru comunicarea referitor la cerere (necesită un cont EudraLink)

I.2 Cerere pentru primirea unei copii .xml a datelor autorizației studiului clinic (ASC)

da ☐ **nu** ☐

I.2.1 Solicitați o copie a fișierului .xml cu datele ASC salvate în EudraCT?

da ☐ **nu** ☐

I.2.1.1. Dacă da indicați adresele de e-mail unde să fie trimise (până la 5 adrese)

I.2.2 Solicitați transmiterea acestei copii printr-o conexiune protejată cu parolă⁷?

da ☐ **nu** ☐

Dacă răspundeți nu la la întrebarea I.2.2 fișierul .xml va fi transmis printr-o conexiune e-mail mai puțin protejată.

I.2.3 Solicitați oprirea mesajelor la o adresă e-mail la care s-a solicitat anterior transmiterea? da ☐ **nu**

I.2.3.1 Dacă da, furnizați adresa/adresele e-mail la care nu mai trebuie să fie transmise informații

*** Acest aspect își produce efectul de la momentul în care cererea este procesată în EudraCT**

J. LISTA CU DOCUMENTELE CARE ÎNSOȚESC FORMULARUL DE CERERE

Vor fi depuse numai documentele relevante și/sau, când este cazul, se va face referire clară la documentele deja depuse. Se vor face referiri clare la orice modificare de pe pagini diferite și se vor depune textele anterioare și textele noi. Se bifează în căsuța corespunzătoare:

☐ J.1 Scrisoarea de intenție care stabilește tipul de amendament și motivul/motivele	☐
☐	
☐ J.2 Rezumatul amendamentului propus	☐
☐ J.3 Lista documentelor modificate (identitatea, versiunea, data)	☐
☐ J.4 Când este cazul pagini cu textul anterior și textul nou	☐
☐ J.5 Informația care susține amendamentul	☐
J.6 Când este cazul, document XML revizuit și copie a formularului inițial de cerere cu evidențierea datelor amendate	☐
J.7 Comentarii asupra aspectelor de noutate ale amendamentului, dacă este cazul:	

K. SEMNĂTURA SOLICITANTULUI

K. 1 Prin prezenta confirm că / confirm în numele sponsorului că (se șterge ceea ce nu este aplicabil)

- informațiile prezentate în aceasta cerere sunt corecte;
- studiul se va desfășura conform protocolului, reglementărilor naționale și Regulilor de bună practică în studiul clinic;
- consider că este justificată aprobarea a acestui amendament;

K.2 SOLICITANT al cererii adresate ANM (conform secțiunii C.1): ☐

Numele persoanei de contact:

Organizația:

K.3 SOLICITANT al cererii adresate comisiei de etică (conform secțiunii C.2): ☐

Numele persoanei de contact:

Organizația:

Data:	Data:
Semnătura:	Semnătura:
Numele tipărit:	Numele tipărit:



FORMULAR PENTRU DECLARAREA ÎNCHIDERII UNUI STUDIU CLINIC CU UN MEDICAMENT DE UZ UMAN ADRESATĂ ANM SI CE
--

Pentru a fi completat de ANM / CE:

Data primirii declarației:	Numărul de înregistrare al studiului la ANM / CE:
----------------------------	---

Pentru a fi completat de sponsor sau reprezentantul său legal în România:

A. SM

B. Identificarea studiului

B.1 Numărul EudraCT, dacă este cazul:	(..)
B.2 Codul protocolului dat de sponsor:	(..)
B.3 Numele complet al studiului:	

C. IDENTIFICAREA SOLICITANTULUI, (a se indica datele adecvate prin
bifare în căsuțele corespunzătoare)

C1. Declarația pentru ANM ☐	C2. Declarația pentru CE ☐
C.1.1 Sponsor ☐	C.2.1 Sponsor ☐
C.1.2 Reprezentant legal al sponsorului ☐	C.2.2 Reprezentant legal al sponsorului ☐
C.1.3 Persoană sau organizație autorizată de către sponsor pentru a face declarația. ☐	C.2.3 Persoană sau organizație autorizată de către sponsor pentru a face declarația. ☐
C.1.4 În acest caz, se completează:	C.2.4 Investigator responsabil pentru cerere: ☐
C.1.4.1 Organizație:	- Investigator coordonator (pentru studiu multicentric) ☐
C.1.4.2 Numele persoanei de contact:	- Investigator principal (pentru studiu unicentric) ☐
C.1.4.3 Adresa:	
C.1.4.4 Telefon:	
C.1.4.5 Fax:	
C.1.4.6 e-mail:	C.2.5 În acest caz, se completează:
	C.2.5.1 Organizație:
	C.2.5.2 Numele persoanei de contact:
	C.2.5.3 Adresa:
	C.2.5.4 Telefon:
	C.2.5.5 Fax:
	C.2.5.6 e-mail:

D. Închiderea studiului

			Data închiderii studiului (ZZ/LL/AA)
- D.1 Este închiderea studiului în România?	da ☐	nu ☐	-- / -- / --
- D.2 Este închiderea studiului complet în toate țările implicate în studiu?	da ☐	nu ☐	-- / -- / --
D.3 Este o închidere prematură a studiului? Este suspendare temporară a studiului?	da ☐	nu ☐	
Dacă da, se precizează: D.3.2 Care este / sunt motivul / motivele pentru suspendare sau închidere prematură a studiului? - D.3.2.1 Siguranța - D.3.2.2 Lipsa eficacității - D.3.2.3 Studiul nu a început - D.3.2.4 Altele D.3.3 Dacă da, descrieți pe scurt într-o anexă (text liber): D.3.3.1 Justificarea închiderii premature a studiului D.3.3.2 Numărul pacienților care încă primeau tratament în România în momentul închiderii premature a studiului și managementul lor D.3.3.3 Consecințele închiderii premature pentru evaluarea rezultatelor și pentru evaluarea globală a raportului risc/beneficiu a MIC			
	da ☐ da ☐ da ☐ da ☐	nu ☐ nu ☐ nu ☐ nu ☐	

E. Semnătura sponsorului sau a reprezentantului său legal în România:

E.1 Prin prezenta confirm că / confirm în numele sponsorului că (se șterge ceea ce nu este aplicabil) - informația prezentată în această declarație sunt corecte - va fi depus la ANM și la comisia de etică un rezumat al raportului de studiu clinic, imediat ce va fi disponibil, dar nu mai târziu de 1 an de la închiderea studiului în toate țările.	
E.2 Solicitare adresată ANM SOLICITANT (conform C.1) ☐ Data Semnătura: Nume tipărit:	E.3 Solicitare adresată CE SOLICITANT (conform C.2) ☐ Data Semnătura: Nume tipărit:

GHID
privind cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament
de uz uman, adresată autorității competente, notificarea unor
amendamente importante și declararea închiderii unui
studiu clinic în România

CUPRINS

Introducere

CAPITOLUL I Baza legală.....	45
CAPITOLUL II Domeniu de aplicare.....	45
CAPITOLUL III Definiții	46
CAPITOLUL IV Formularul și conținutul cererilor și notificărilor	46
IV.1. Cererea pentru autorizarea unui studiu clinic	46
IV.1.1. Scrisoarea de intenție	47
IV.1.2. Alocarea numărului EudraCT	48
IV.1.3. Formularul de cerere	48
IV.1.4. Protocolul	49
IV.1.5. Broșura investigatorului	49
IV.1.6. Date despre medicamentul pentru investigație clinică	50
IV.1.6.1. Dosarul medicamentului pentru investigație clinică	51
IV.1.6.1.1. Date privind calitatea	52
IV.1.6.1.2. Date de farmacologie nonclinică și toxicologie.....	53
IV.1.6.1.3. Studii clinice anterioare și date privind experiența la om	54
IV.1.6.1.4. Evaluarea riscului global și al beneficiilor	54
IV.1.6.2. Dosarul simplificat al medicamentului pentru investigație clinică	55
IV.1.6.2.1. Situațiile în care se utilizează un dosar simplificat al medicamentului pentru	
 investigație clinică	55
IV.1.6.2.2. Medicamente autorizate de punere pe piață	56
IV.1.7 Medicamente noninvestigaționale utilizate în studii clinice	57
IV.2. Notificarea amendamentelor	58
IV.2.1. Domeniu de aplicare	58
IV.2.2. Amendamente mai puțin importante	58
IV.2.3. Amendamente importante	58
IV.2.3.1 Ce este un amendament important?	58
IV.2.3.2 Protocolul.....	59
IV.2.3.3 Documentația științifică inițială pentru autorizarea studiului clinic.....	59
IV.2.3.4 Formularul initial al autorizării studiului clinic.....	59
IV.2.4. Procedura de notificare	59
IV.2.5. Formularul și conținutul notificării unui amendament	61
IV.2.6. Implementarea amendamentelor importante	61
IV.2.7. Timpul de răspuns	62
IV.2.8. Amendamente urgente	62
IV.2.9. Suspendarea unui studiu de către ANM	62
IV.2.10. Încălcări ale legislației	63

IV.3. Declararea închiderii unui studiu clinic	63
IV.3.1. Baza legală și domeniul de aplicare	63
IV.3.2. Procedura pentru declararea închiderii studiului clinic	63
IV.3.2.1. Situațiile în care este închis un studiu clinic.....	63
IV.3.2.2. Închiderea prematură a studiului clinic	64
IV.3.2.3. Întreruperea temporară a studiului clinic.....	64
IV.3.2.4. Raportul studiului clinic.....	64
IV.3.2.5. Urmărirea studiului clinic.....	64
IV.3.3. Formularul și conținutul declarației de închidere a unui studiu clinic	65

Introducere

Art.1. - Prezentul ghid este o traducere în limba română și o adaptare a Ghidului F2/BL D (2003) al Comisiei Europene (CE), revizuit în octombrie 2005, referitor la cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de

uz uman, adresată autorității competente, notificarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic.

CAPITOLUL I

Baza legală

Art. 2. – În art. 44 din Ordinul ministrului sănătății publice (OMSP) nr. 904/2006 pentru aprobarea **Reglementărilor** privind implementarea Regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, se prevede publicarea de către ANM a unor ghiduri detaliate cu privire la:

a) formularul și conținutul cererii de autorizare a unui studiu clinic efectuat cu medicamente de uz uman precum și documentația care trebuie prezentată în sprijinul acestei cereri, care trebuie să justifice calitatea și fabricația medicamentului pentru investigație clinică (MIC), testele toxicologice și farmacologice, protocolul și informații clinice referitoare la MIC, inclusiv broșura investigatorului;

b) prezentarea și conținutul notificărilor amendamentelor importante aduse protocolului;

c) declararea închiderii studiului clinic.

Art. 3. - Prezentul ghid trebuie corelat cu prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, ale OMSP nr. 904/2006, OMSP nr. 903/2006 privind Principiile și ghidurile detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamente de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente, precum și cu alte ghiduri referitoare la studii clinice.

CAPITOLUL II

Domeniu de aplicare

Art. 4. - Prezentul ghid conține îndrumări cu privire la formularul și conținutul unei cereri adresate Agenției Naționale a Medicamentului (ANM), autoritatea competentă (AC) din România pentru:

a) autorizarea unui studiu clinic privind un medicament de uz uman;

b) notificări ale amendamentelor importante propuse;

c) declararea închiderii studiului clinic.

Art. 5. - Prevederile OMSP nr. 904/2006 și inclusiv ale prezentului ghid se aplică tuturor MIC, incluzând următoarele tipuri:

- substanțe chimice;
- medicamente obținute prin biotehnologie;
- medicamente pentru terapia celulară;
- medicamente pentru terapia genică;
- medicamente derivate de plasmă;
- alte medicamente de extracție;

- medicamente imunologice (cum sunt: vaccinurile, alergenii, serurile imune);
- medicamente pe bază de plante (de origine vegetală);
- medicamente radiofarmaceutice;
- medicamente homeopate.

CAPITOLUL III

Definiții

Art. 6. - În prezentul ghid sunt aplicabile definițiile prevăzute în OMSP nr. 904/2006.

Art. 7. - Autorizația pentru un studiu clinic emisă de către ANM este valabilă numai pentru desfășurarea studiului clinic respectiv în România; această autorizație nu implică aprobarea programului de dezvoltare a MIC.

Art. 8. - (1) Protocoalele anumitor studii clinice prevăd utilizarea unor medicamente noninvestigaționale (MNI), ca suport sau ajutoare din motive ce țin de prevenție, diagnostic sau terapie și/sau din necesitatea asigurării unui tratament adecvat subiectului.

(2) MNI pot fi folosite, conform protocolului, pentru a induce un răspuns fiziologic.

(3) Aceste medicamente nu intră în definiția MIC și pot fi furnizate de către sponsor.

(4) Sponsorul, după ce obține consilierea sau implicarea unei persoane calificate atunci când este cazul, trebuie să furnizeze detalii ale acestor MNI și ale utilizării lor propuse în protocol și să se asigure că au calitatea necesară pentru administrarea la om.

CAPITOLUL IV

Formularul și conținutul cererilor și notificărilor

IV.1. Cererea pentru autorizarea unui studiu clinic

Art. 9. - (1) Conform art. 37 din OMSP nr. 904/2006, sponsorul trebuie să depună la ANM o cerere validă pentru autorizare.

Art. 10. – Când este necesar, înainte de a redacta cererea, sponsorul trebuie să verifice cerințele lingvistice ale ANM în domeniu.

Art. 11. Dacă solicitantul nu este sponsorul, acesta trebuie să includă în documentație o scrisoare din partea sponsorului, prin care acesta din urmă să îl autorizeze pe solicitant să acționeze în numele său.

Art.12. - Lista prevăzută în anexa nr. 1 prezintă informațiile specifice pentru România, care trebuie depuse ca parte a unei cereri valide.

Art. 13. - În cazul în care o cerere nu este validată, ANM va informa solicitantul și va preciza motivele.

Art. 14. - (1) Sponsorul trebuie să furnizeze ANM o listă cuprinzând autoritățile competente la care a trimis deja aceeași cerere, cu detalii privind deciziile acestora precum și ale comisiilor de etică implicate, ca o anexă la scrisoarea de intenție.

(2) Sponsorul trebuie să depună la ANM o copie a opiniei comisiei de etică interesate de îndată ce aceasta este disponibilă, cu excepția situației în care comisia de etică îl informează că a trimis deja o copie a acestei opinii la ANM.

Art. 15. – (1) Evenimente neașteptate sau informații suplimentare pot determina sponsorul să retragă cererea de autorizare înainte ca ANM să decidă asupra autorizării; sponsorul sau reprezentantul său legal trebuie să informeze ANM cât mai rapid de intenția sa de retragere a cererii.

(2) Retragera trebuie anunțată inițial prin telefon, fax sau e-mail și include numărul EudraCT și alte date de identificare a studiului, iar în cel mai scurt timp va fi urmată de o scrisoare oficială de retragere care trebuie să conțină un rezumat al motivelor acesteia.

Art. 16 – (1) Dacă sponsorul vrea să depună din nou cererea, trebuie să menționeze în scrisoarea de intenție faptul că cererea este o redepunere, și să folosească o scrisoare de redepunere.

(2) Acesta se face prin plasarea unei litere după numărul EudraCT: A pentru prima redepunere, B pentru a doua etc.

Art. 17. - Sponsorul trebuie să redacteze cererea astfel încât să respecte și celelalte reglementări în vigoare referitoare la studii clinice cu MIC, atunci când este cazul; de exemplu, dacă MIC este un microorganism modificat genetic (OMG) poate fi necesară obținerea permisiunii de utilizare controlată sau de eliberare voluntară conform Directivei 90/219/CE și/sau Directivei 2001/18/CE de la autoritățile competente.

IV.1.1. Scrisoarea de intenție

Art. 18. - (1) Sponsorul sau reprezentantul său legal în România trebuie să semneze și să depună împreună cu cererea, o scrisoare de intenție; antetul acesteia trebuie să conțină numărul EudraCT, dacă este disponibil, și numărul dat de sponsor protocolului, cu denumirea studiului.

(2) Textul trebuie să atragă atenția asupra problemelor speciale legate de cerere, cum sunt grupele de populație speciale incluse în studiu, prima administrare la om a unei substanțe active noi, MIC care sunt deosebite, proiecte speciale de studiu, MIC particulare (OMG, radiofarmaceutice) etc., și să indice unde se află informațiile relevante în cerere.

(3) În plus textul trebuie să atragă atenția asupra oricărei opinii științifice în legătură cu studiul sau cu MIC provenite de la EMEA, ANM sau AC a oricărui stat membru și să indice în cerere unde poate fi găsită în documentația depusă o copie a opiniei.

IV.1.2. Alocarea numărului EudraCT

Art. 19. - Înainte de a depune cererea la ANM, sponsorul trebuie să obțină, dacă este aplicabil, un număr EudraCT unic din baza de date EudraCT prin procedura descrisă în Ghidul privind baza de date europeană pentru studii clinice EudraCT; acest număr va identifica protocolul unui studiu indiferent dacă acesta se desfășoară într-un singur loc sau în mai multe, în unul sau mai multe state membre.

Art. 20. - Pentru a obține automat numărul EudraCT din baza de date, solicitantul trebuie să furnizeze numai câteva informații; cu toate acestea, solicitantul trebuie să completeze toate părțile relevante ale formularului înainte de a trimite cererea către ANM.

IV.1.3. Formularul de cerere

Art. 21. - (1) Formularul de cerere poate fi accesat prin Internet, prin procedura descrisă în ghidul referitor la baza de date EudraCT.

(2) Anexa nr. 1 prezintă informațiile necesare pentru a completa formularul.

(3) Formularul de cerere trebuie să identifice în mod unic studiul clinic, organizațiile și persoanele-cheie responsabile de coordonarea studiului.

(4) Unele informații din formular, cum sunt persoana de contact și numele investigatorului, sunt relevante numai pentru o singură țară.

(5) Sponsorul trebuie să tipărească formularul completat, să îl semneze, să îl dateze și să îl trimită ca parte a cererii către AC din fiecare țară în care intenționează să desfășoare studiul.

(6) Semnătura sponsorului confirmă faptul că acesta este sigur că:

- a) informațiile furnizate sunt complete;
- b) documentele anexate conțin o prezentare completă și corectă a informațiilor disponibile;
- c) după părerea sa, este justificată inițierea studiului clinic propus;
- d) orice informație furnizată atât ANM, cât și comisiei de etică (CE) implicate se bazează pe aceleași date.

(7) Sponsorul va salva datele esențiale sub forma unui fișier XML și va trimite o copie a acestui fișier XML pe suport electronic, o dată cu cererea.

(8) Sponsorul poate solicita o copie electronică a formularului de cerere (XML) pe care AC îl introduce în EudraCT (secțiunea C.1.5.1 a formularului de cerere); dacă solicită copia electronică, aceasta îi va fi transmisă electronic ca fișier XML la maxim 5 adrese de e-mail (specificate de sponsor în secțiunea C.1.5.1 a formularului de cerere).

(9) Dacă sponsorul solicită ca această transmitere să fie protejată prin parolă atunci acesta va trebui să înregistreze un cont Eudralink (pentru detalii vezi www.eudract.emea.eu.int); dacă nu solicită o transmitere protejată prin parolă, fișierul XML va fi transmis prin legături mai puțin securizate.

(10) Pentru a modifica instrucțiunile către AC pentru acest feed-back, sponsorul trebuie să depună o notificare de amendament (Anexa nr. 7) cu noile informații din secțiunea I și un formular de cerere revizuit în format XML conținând noile adrese de e-mail (și/sau cu cele care nu mai sunt necesare omise); aceste modificări au efect din momentul în care AC introduce în baza de date formularul XML.

IV.1.4. Protocolul

Art. 22. - (1) Conținutul și formatul protocolului trebuie să respecte prevederile din Ghidul privind buna practică în studiul clinic efectuat cu medicamente de uz uman.

(2) Versiunea trimisă trebuie să includă toate amendamentele autorizate până la acea dată și o definiție a închiderii studiului.

(3) Protocolul trebuie să fie identificat prin titlu, numărul de cod dat de sponsor, specific pentru toate versiunile acestuia, un număr și o dată a versiunii care va fi actualizată prin includerea amendamentelor și printr-un titlu scurt sau denumire prescurtată care i-a fost atribuită; trebuie să fie semnat de sponsor și de investigatorul principal (sau de investigatorul coordonator pentru studiile multicentrice).

(4) Protocolul trebuie, de asemenea, să includă:

- a) evaluarea beneficiilor și riscurilor anticipate;
- b) o justificare privind includerea subiecților care nu sunt apti să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză sau a altor populații speciale;
- c) o descriere a planului de asigurare a oricărui tratament adițional al subiecților odată ce participarea lor la studiu s-a încheiat, dacă acesta diferă de cel din practica curentă, în funcție de condiția patologică a subiectului.

(5) Protocolul poate include un sub-studiu care să se desfășoare în toate locațiile de investigație sau numai în anumite locații; scrisoarea de intenție trebuie să atragă atenția asupra oricărui sub-studiu iar informațiile despre acesta vor fi trecute în secțiunea E.2 a formularului de cerere și în oricare alte secțiuni sau documente anexe unde este necesar.

IV.1.5. Broșura investigatorului

Art. 23. - (1) Conținutul și formatul broșurii investigatorului (BI), precum și procedurile pentru actualizarea acesteia trebuie să respecte îndrumările din Ghidul privind buna practică în studiul clinic și să fie conforme cu art. 34 din OMSP nr. 904/2006.

(2) BI trebuie să fie redactată utilizându-se toate informațiile disponibile și dovezi care să susțină motivația studiului clinic propus și utilizarea în condiții de siguranță în cadrul studiului a MIC și trebuie prezentată sub formă de rezumate.

(3) Dacă MIC este comercializat într-un stat membru și este utilizat în studiu conform indicațiilor, sponsorul poate depune rezumatul caracteristicilor

produsului (RCP) al MIC în loc de BI; dacă MIC este utilizat în studiu pentru alte indicații decât cele din RCP, atunci RCP trebuie completat cu rezumatul datelor clinice și nonclinice relevante privitor la această nouă utilizare, în cadrul studiului clinic.

(4) Atunci când MIC este identificat în protocol numai prin substanța sa activă, sponsorul trebuie să aleagă un RCP ca echivalent pentru BI pentru toate medicamentele care conțin acea substanță activă și sunt utilizate în oricare din locurile de desfășurare a studiului clinic.

(5) Într-un studiu internațional în care MIC este autorizat la nivel național iar RCP diferă între țările implicate, sponsorul trebuie să aleagă un RCP care să înlocuiască BI pentru tot studiul clinic.

(6) BI sau documentul echivalent (RCP pentru medicamentele comercializate) va fi documentul de referință pentru evaluarea expectanței reacțiilor adverse care pot apărea în studiu.

IV.1.6. Date despre medicamentul pentru investigație clinică

Art. 24 – Informațiile și datele necesare pentru a dovedi calitatea MIC trebuie furnizate în următoarele documente:

- a) BI (vezi IV.1.5);
- b) DMIC (vezi IV.1.6.1);
- c) DMICS (vezi tabelul 1 și IV. 1.6.2);
- d) RCP (vezi IV.1.6.2.2);
- e) exemple de etichete în limba națională;
- f) o copie a autorizației de fabricație, conform capitolului XIV din OMSP nr. 904/2006, dacă MIC este fabricat în EU dar nu are autorizație de punere pe piață (APP) în UE;
- g) dacă MIC nu este fabricat în EU și dacă nu are APP în EU:
 - certificarea persoanei calificate în care să se specifice că fabricația este în acord cu BPF cel puțin echivalenta cu aceea din EU sau că fiecărei serii i s-au făcut toate analizele, testele și verificările necesare pentru confirmarea calității;
 - certificarea statutului BPF pentru orice substanță activă biologic;
 - copie a autorizației de import, conform capitolului XIV din OMSP nr. 904/2006;

În anumite cazuri:

- h) certificat de analiză, în cazuri excepționale, când impuritățile nu sunt justificate de specificații sau când sunt detectate impurități neașteptate (neacoperite de specificație);
- i) studii și date de siguranță virală;
- j) certificat TSE.

Art. 25. - (1) DMIC trebuie să furnizeze informații privind calitatea oricărui MIC care va fi utilizat în studiu, inclusiv a medicamentelor de referință și placebo.

(2) DMIC trebuie, de asemenea, să furnizeze date din studiile nonclinice și din utilizarea clinică anterioară a MIC sau să justifice în cerere motivele pentru care nu sunt furnizate anumite informații.

(3) Fiecare stat membru poate cere alte informații, pe care trebuie să le facă cunoscute părților interesate.

(4) Solicitantul poate furniza un DMIC de sine stătător sau poate apela la BI pentru referințe privind părțile nonclinice și clinice ale DMIC; în ultimul caz, rezumatele informațiilor clinice și nonclinice trebuie să includă date, preferabil prezentate sub formă de tabele, care să furnizeze suficiente detalii pentru a permite evaluatorilor să ajungă la o decizie privind toxicitatea potențială a MIC și siguranța utilizării acestuia în studiul clinic propus.

(5) Dacă există aspecte speciale ale datelor clinice sau nonclinice, care necesită o explicație detaliată din partea unui expert sau discuții care reprezintă mai mult decât cele care sunt incluse de obicei în BI, sponsorul trebuie să depună informațiile clinice și nonclinice ca parte a DMIC.

IV.1.6.1. Dosarul medicamentului pentru investigație clinică

Art. 26. - (1) Această secțiune indică tipul de informație științifică solicitată pentru un dosar complet al MIC și modul de prezentare a acesteia.

(2) Sponsorul trebuie să trimită o versiune completă a DMIC, în cazul în care nu a trimis anterior ANM nici o informație despre produsul chimic sau biologic și nu poate face referiri la informații trimise de alt sponsor; aceasta se întâmplă atunci când sponsorul nu are o autorizație de punere pe piață pentru MIC în România sau într-un alt stat membru și ANM nu le-a acordat anterior o autorizație pentru studiu clinic și, de asemenea, nu poate face referiri la informații relevante din cererea altui sponsor pentru același medicament.

(3) Un DMIC trebuie să includă rezumatele informațiilor referitoare la calitatea, procesul de fabricație și controlul MIC, datele din studiile nonclinice și din utilizarea clinică.

(4) Este preferabil ca datele să fie prezentate într-o formă tabelară, însoțite de un text, cât mai scurt care să sublinieze punctele principale.

(5) În general, dosarul nu trebuie să fie un document voluminos; cu toate acestea, pentru studiile cu anumite tipuri de MIC, se pot face excepții prin acord cu ANM.

(6) Sponsorul trebuie să prefățeze DMIC cu un cuprins detaliat și un glosar de termeni.

(7) Datele trebuie furnizate în ordinea și sub titlurile stabilite de *Regulile care guvernează medicamentele în UE*, vol. 2, *Informații pentru solicitanți*, vol. 2 B, *Prezentarea și Conținutul Dosarului*, *Documentul Tehnic Comun* ("The Rules Governing Medicinal Products in EU, vol. 2, Notice to applicants vol. 2B

Presentation and Content of the dossier, Common Technical Document”) care poate fi accesat pe site-ul www.pharmacos.eudra.org

(8) Titlurile nu sunt obligatorii, nici nu reprezintă o listă exhaustivă; titlurile majore sunt prezentate în anexele nr. 2, 3 și 4, pentru a facilita accesul la referințe; de asemenea, poate fi adăugată o secțiune nouă, dacă nu există un titlu adecvat.

(9) Cu toate acestea, poate fi inadecvat sau imposibil să se furnizeze informații la toate titlurile pentru toate medicamentele; dosarul necesar va depinde de mai mulți factori, inclusiv de natura medicamentului, stadiul de dezvoltare, grupa populațională care trebuie tratată, natura și severitatea afecțiunii și natura și durata expunerii la MIC.

(10) Atunci când este necesar să se omită date din motive care nu sunt evidente, trebuie furnizată o justificare științifică.

Art. 27. - (1) Este imposibil să se redacteze ghiduri detaliate pentru toate situațiile, motiv pentru care se recomandă sponsorilor să utilizeze prezentul ghid ca punct de pornire în pregătirea datelor care trebuie depuse.

(2) În plus, pentru anumite tipuri de MIC, de studii sau grupe de subiecți trebuie respectate și alte ghiduri relevante sau decizii ale Comisiei Europene; acestea sunt disponibile pe site-ul www.emea.eu.int.

IV.1.6.1.1. **Date privind calitatea**

Art. 28. - (1) Sponsorul trebuie să trimită rezumate ale datelor chimice, farmaceutice și biologice ale oricărui MIC.

(2) Solicitanții trebuie să respecte ghidurile referitoare la documentația de calitate a MIC pentru care se urmărește punerea pe piață în UE (CPMP/QWP/185401/2004), atunci când este cazul.

(3) OMPS nr. 904/2006 cere sponsorilor să furnizeze pentru un studiu clinic MIC ale căror procese de fabricație respectă principiile BPF, stabilite prin OMSP nr. 905/2006 și în anexa nr. 13 a [Ghidului](#) BPF pentru medicamente de uz uman.

(4) În susținerea cererii, sponsorul trebuie să furnizeze următoarele documente:

a) copia autorizației de fabricație, conform capitolului XIV al OMSP nr. 904/2006 și art. 26-30 din OMSP nr. 903/2006 dacă MIC este fabricat în UE și nu are APP în UE;

b) dacă MIC nu este fabricat în EU și dacă nu are APP în EU:

-certificarea persoanei calificate în care să se specifice că fabricația este în acord cu BPF cel puțin echivalentă cu BPF-UE;

-certificarea statutului BPF pentru orice substanță activă biologic;

-copie a autorizației de import, conform capitolului XIV al OMSP nr. 904/2006;

(5) În cazuri excepționale, când impuritățile nu sunt justificate de specificații sau când impurități neașteptate (neacoperite de specificație) sunt detectate, trebuie atașat certificatul de analiză.

(6) Atunci când este cazul trebuie furnizate studii și date de siguranță virală și certificat TSE.

IV.1.6.1.2. Date de farmacologie nonclinică și toxicologie

Art. 29. - (1) Sponsorul trebuie să trimită rezumate ale datelor de farmacologie nonclinică și toxicologie pentru oricare MIC utilizat în studiile clinice sau să justifice de ce nu a făcut acest lucru.

(2) De asemenea, trebuie să furnizeze o listă cu referințe privind studiile conduse și referințe adecvate din literatură.

(3) Trebuie să fie disponibile la cerere datele complete din studii și copii ale referințelor.

(4) În cazurile în care acest lucru este adecvat, este preferabil ca datele să fie prezentate într-o formă tabelară, însoțite de un text, cât mai scurt, care să sublinieze punctele principale.

(5) Rezumatele studiilor desfășurate trebuie să permită o evaluare a faptului că studiile sunt adecvate și să arate dacă studiul a fost condus respectându-se un protocol acceptabil;

(6) Sponsorii trebuie, în măsura posibilităților, să furnizeze informații nonclinice în DMIC sub titlurile prevăzute în anexa nr. 3; titlurile nu sunt obligatorii și nici nu reprezintă o listă exhaustivă.

(7) Această secțiune trebuie să ofere o analiză critică a datelor disponibile, inclusiv justificarea devierilor și omisiunilor față de prezentul ghid, precum și o evaluare a siguranței medicamentului în contextul studiului clinic propus, mai curând decât doar un rezumat al studiilor desfășurate.

Art. 30. - (1) Studiile necesare ca structură de bază pentru partea nonclinică a DMIC sunt evidențiate în ghidurile relevante.

(2) În mod special, solicitanții trebuie să se orienteze după Ghidul privind studiile de siguranță nonclinică necesare în vederea efectuării studiilor clinice (traducerea în limba română și adaptarea Ghidului CPMP/ICH/286/95; acesta și alte ghiduri relevante pot fi accesate pe site-ul ANM (www.anm.ro)).

Art. 31. - (1) Toate studiile trebuie conduse cu respectarea întru totul a modelelor de protocoale acceptabile în prezent.

(2) În plus, acestea trebuie să îndeplinească cerințele Reglementărilor privind buna practică de laborator (BPL), în cazurile în care acest lucru este necesar.

(3) Sponsorul trebuie să justifice orice abatere de la Reglementările privind BPL și să furnizeze o declarație a statutului BPL al tuturor studiilor.

Art. 32. - (1) Materialul pentru teste utilizat în studiile de toxicitate trebuie să fie reprezentativ pentru cel propus pentru utilizarea în studiile clinice, în ceea ce privește profilele calitative și cantitative ale impurităților.

(2) Pregătirea materialului pentru teste trebuie să fie controlată, prin aceasta conferindu-se validitate studiului.

IV.1.6.1.3. Studii clinice anterioare și date privind experiența la om

Art. 33. - (1) În această secțiune sponsorul trebuie să furnizeze rezumate ale datelor disponibile din studiile clinice anterioare și din experiența la om cu MIC propuse.

(2) Sponsorul trebuie, în măsura posibilităților, să furnizeze informații conform titlurilor prevăzute în anexa 4; titlurile nu sunt obligatorii și nici nu reprezintă o listă exhaustivă.

(3) Toate studiile trebuie să fi fost conduse cu respectarea principiilor de bună practică în studiul clinic (BPSC); aceasta trebuie confirmată de sponsor într-o declarație a situației privind BPSC în cazul tuturor studiilor și, atunci când nu este necesar, trebuie să furnizeze o explicație sau o justificare, dacă acest lucru este posibil.

(4) Nu există cerințe speciale pentru datele din studiile clinice care trebuie furnizate înainte de a se putea acorda o autorizație pentru studiul clinic; totuși, solicitanții trebuie să țină cont de ghidurile generale pentru studiile clinice privind dezvoltarea unui medicament, (CPMP/ICH/291/95); acesta, ca și alte ghiduri relevante se găsesc pe site-ul www.emea.eu.int.

IV.1.6.1.4. Evaluarea riscului global și al beneficiilor

Art. 34. - (1) Această secțiune trebuie să furnizeze un rezumat al analizei datelor clinice și nonclinice privind riscurile potențiale și beneficiile studiului propus.

(2) Textul trebuie să includă, dacă este cazul, informații despre orice studiu închis prematur și să precizeze motivele închiderii premature.

(3) În evaluarea riscurilor previzibile și a beneficiilor anticipate din studiile pe minori și adulți cu dizabilități, trebuie luate în considerare prevederile capitolelor V-VII din OMSP nr. 904/2006.

(4) Scopul testelor de farmacologie nonclinică și toxicitate este de a indica principalele riscuri prezentate de medicamentele noi.

(5) Sponsorul trebuie să utilizeze rezultatele relevante farmacologice, toxicologice și farmacocinetice ca bază de extrapolare, pentru a indica riscurile posibile la om.

(6) Ca un ghid referitor la ceea ce poate să apară la om, sponsorul trebuie să integreze toate datele disponibile, analiza acțiunilor farmacologice și toxice ale MIC și să utilizeze rezultatele pentru a sugera mecanismele posibile și expunerea necesară pentru ca acestea să apară.

(7) Dacă este cazul, trebuie să prezinte marja de siguranță exprimată prin expunere relativă sistemică la MIC, preferabil bazându-se pe valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp și ale concentrației plasmatice maxime, mai degrabă decât ca doză administrată; de asemenea,

sponsorul trebuie să comenteze relevanța clinică a oricăror rezultate din studiile clinice și nonclinice, precum și recomandările pentru monitorizarea ulterioară a efectelor și siguranței în studiile clinice.

IV.1.6.2. Dosarul simplificat al medicamentului pentru investigație clinică

IV.1.6.2.1. Situațiile în care se utilizează un dosar simplificat al medicamentului pentru investigație clinică

Art. 35. - (1) Poate fi trimis un dosar simplificat al MIC (DSMIC) dacă informațiile referitoare la MIC au fost evaluate anterior, ca parte a autorizației de punere pe piață (APP) într-un stat membru sau ca parte a documentației de însoțire a cererii de autorizare a unui studiu clinic adresată ANM.

(2) Informația despre placebo poate, de asemenea, să fie furnizată sub formă de DSMIC.

(3) Textul trebuie să includă un comentariu privind riscurile potențiale și beneficiile studiilor propuse (a se vedea art. 34).

(4) Ghidurile pentru tipurile evaluărilor anterioare și ale categoriilor asociate de informații necesare sunt prezentate în tabelul de mai jos.

(5) În anumite situații, sponsorul poate face referire la un DMIC depus de un alt solicitant la autorizației pentru studiu clinic și deținut de AC; pentru aceasta este necesară o scrisoare de autorizare din partea celui alt solicitant care să autorizeze AC să facă referire la datele lui.

(6) Sponsorul trebuie să aibă informații relevante despre acest MIC care să poată fi incluse în BI.

(7) În plus, poate fi permisă de către ANM, ocazional, depunerea unui DMIC adecvat și adaptat, când acest lucru se justifică și se acceptă înainte de depunerea cererii.

Cerințele de informații privind MIC cunoscute de către ANM:

Tipul de informare anterioară asupra MIC	Date calitative	Date nonclinice	Date clinice
MIC are APP într-un stat membru și este utilizat în studiu:			
- cu respectarea condițiilor din RCP	RCP	RCP	RCP
- fără respectarea condițiilor din RCP	RCP	DA (dacă este cazul)	DA (dacă este cazul)
- după ce s-a aplicat procedeul „orb”	P+A	RCP	RCP
Altă formă farmaceutică sau altă concentrație a MIC are APP într-un stat membru și:			

Tipul de informare anterioară asupra MIC	Date calitative	Date nonclinice	Date clinice
- MIC este furnizat de deținătorul APP (DAPP)	P+A	DA	DA
MIC nu are APP într-un stat membru, dar substanța activă este autorizată într-un stat membru și: - este furnizată de același producător - este furnizată de alt producător	P+A S+P+A	DA DA	DA DA
MIC are un autorizație pentru studiu clinic anterioară într-un stat membru: - nu sunt disponibile date noi de la autorizație pentru studiu clinic - sunt disponibile date noi de la autorizație pentru studiu clinic	NU Datele noi	NU Datele noi	NU Datele noi
MIC este placebo	P+A	NU	NU

NOTĂ: S: date despre substanța activă; P: date despre produs; A: anexe ale DMIC; RCP: rezumatul caracteristicilor produsului.

IV.1.6.2.2. Medicamente autorizate de punere pe piață

Art. 36. - (1) Sponsorul poate să trimită varianta curentă a RCP ca DMIC dacă MIC are APP într-un stat membru și este utilizat sub aceeași formă farmaceutică, pentru aceleași indicații și după o schemă terapeutică ce o respectă pe cea din RCP; RCP trebuie să fie redactat în limba cerută de ANM.

(2) De asemenea, este suficient ca, pentru studiile în care se utilizează scheme terapeutice care nu sunt incluse în RCP, sponsorul să poată demonstra că informațiile din RCP justifică siguranța noii scheme terapeutice propuse; în caz contrar, trebuie să trimită date suplimentare clinice și/sau nonclinice pentru a susține siguranța utilizării în noua indicație, noua grupă populațională și/sau noua schemă de administrare.

(3) Dacă solicitantul este DAPP și a depus o variație la RCP care nu a fost încă autorizată, natura variației și motivele trebuie să fie explicate într-o scrisoare de intenție.

Art. 37. - (1) Există situații când MIC care va fi utilizat în studiul clinic are APP în România, dar protocolul permite să se utilizeze orice produs comercial având drept substanță activă MIC, care are APP în România; în aceste situații, dacă MIC nu este modificat (de exemplu încapsulat) se acceptă ca MIC folosite să fie identificate doar prin numele substanței active sau prin codul ATC.

(2) Asemenea situații pot să apară atunci când:

a) un sponsor poate dori să desfășoare un studiu cu o substanță activă disponibilă într-un stat membru sub forma mai multor produse cu APP și diferite denumiri comerciale; în acest caz, protocolul poate defini tratamentul doar în termenii substanței active, fără a specifica denumirea comercială a fiecărui medicament; această situație are loc pentru a permite investigatorilor să administreze orice produs comercial care conține acea substanță activă, cu forma farmaceutică pentru care există APP în România; pentru a notifica acest aspect, sponsorul trebuie să completeze secțiunea D.2.2.1 din formularul de cerere, iar în secțiunea D.3.1 trebuie să furnizeze denumirile uzuale utilizate pentru a descrie medicamentul în protocol la pct. "numele produsului", iar denumirea substanței active în secțiunile D.3.8 sau D.3.9; când MIC este definit în protocol ca substanță activă, sponsorul trebuie să aleagă un medicament cu APP într-un stat membru și să depună RCP acestuia ca echivalent pentru toate medicamentele care conțin acea substanță activă utilizate la oricare dintre locațiile de investigație.

b) un sponsor poate permite investigatorilor, în cadrul unor anumite studii multicentrice, să administreze diferite regimuri de MIC, de exemplu, grupe de medicamente antineoplazice, în funcție de practica clinică locală, la fiecare centru de desfășurare a studiului din România; sponsorul trebuie să definească în protocol regimurile de tratament acceptabile și să notifice acest lucru prin completarea secțiunii D.2.2.2, iar în secțiunea D.3.1 trebuie să precizeze denumirea uzuală utilizată pentru a descrie regimul în protocol la pct. "numele produsului" și denumirea fiecărei substanțe active în secțiunea D.3.8 sau D.3.9;

c) sponsorul poate dori să studieze efectul unui număr de tratamente pentru o anumită afecțiune, fără a specifica MIC care trebuie utilizat; pentru aceasta, sponsorul trebuie să identifice în protocol tratamentul pe baza codului ATC (nivelul 3-5) și să completeze secțiunile D.2.2.3 și D.3.3 din formularul de cerere; când MIC este identificat în protocol ca și cod ATC, sponsorul poate înlocui DMIC pentru fiecare substanță activă cu RCP unui medicament reprezentativ al grupei ATC; alternativ, poate furniza un document care să conțină informații echivalente celor din RCP pentru fiecare substanță activă care se poate utiliza în studiul clinic.

IV.1.7 Medicamente noninvestigaționale utilizate în studii clinice

Art. 38 – (1) Există situații când protocolul prevede utilizarea medicamente noninvestigaționale (MNI), (vezi art. 9); de exemplu MNI pot fi folosite ca tratamente de fond, medicație auxiliară sau în scop diagnostic sau pentru inducerea unui răspuns fiziologic (vezi ghidul „Ce este MIC”); acestea trebuie descrise în protocol.

(2) Este recomandat ca MNI cu APP în România să fie folosite în aceste scopuri pe cât posibil; când aceasta nu este posibil, următoarea variantă ar trebui să fie MNI cu APP într-un stat membru.

(3) Un RCP pentru fiecare MNI cu APP trebuie depus cu dosarul studiului clinic.

(4) Când se folosesc MNI fără APP într-un stat membru sau MNI sunt folosite în alte condiții decât cele specificate de APP, un dosar al MNI poate fi cerut de AC conform reglementărilor naționale.

IV.2. Notificarea amendamentelor

IV.2.1. Domeniu de aplicare

Art. 39. - (1) Art. 45 din cap. XI "Desfășurarea unui studiu clinic" din OMSP [nr. 904/2006](#), permite introducerea de amendamente în conducerea unui studiu clinic după începerea acestuia; nu se solicită notificarea amendamentelor mai puțin importante.

(2) Numai amendamentele importante trebuie notificate către ANM și comisiile de etică implicate.

(3) Atunci când un sponsor și/sau un investigator trebuie să ia măsuri de siguranță urgente pentru a proteja subiecții din studiu de pericolele imediate, art. 45 lit. b) din reglementările prevăzute la alin. (1) le permite să facă acest lucru înainte de a notifica ANM, dar fiind necesar să se facă notificarea imediat.

IV.2.2. Amendamente mai puțin importante

Art. 40. - (1) Sponsorul nu trebuie să anunțe amendamentele mai puțin importante prin documentația furnizată ANM sau comisiei de etică (Acestea sunt cele care nu întrunesc criteriile specificate în art. 41).

(2) Totuși, aceste amendamente trebuie înregistrate și, dacă este necesar, incluse în BI; trebuie puse la dispoziție la cererea pentru inspecție, atât la locația investigatorului cât și la sediul sponsorului.

IV.2.3. Amendamente importante

IV.2.3.1 Ce este un amendament important?

Art. 41. - (1) Amendamentele importante în conducerea studiului clinic pot surveni din modificări ale protocolului sau din informații noi referitoare la documentația științifică pe care se bazează studiul.

(2) Amendamentele la studiu sunt considerate importante atunci când este posibil să exercite un impact semnificativ asupra:

- a) siguranței sau integrității fizice ori psihice a subiecților;
- b) valorii științifice a studiului;
- c) coordonării sau desfășurării studiului;
- d) calității sau siguranței oricăror MIC utilizate în studiu.

(3) În toate cazurile, un amendament va fi considerat esențial atunci când sunt îndeplinite unul sau mai multe dintre criteriile de mai sus.

(4) Îndrumările privind ceea ce poate fi considerat amendament important sunt prezentate în anexa nr. 5; nu toate amendamentele cu aceste aspecte trebuie notificate, ci numai acelea care întrunesc criteriile de mai sus; lista nu este exhaustivă, un amendament important poate surveni și în alte situații.

IV.2.3.2 Protocolul

Art. 42 – (1) Când sponsorul intenționează să aducă un amendament important la protocol care are un impact semnificativ conform criteriilor de mai sus (secțiunea 4.3.2.1) trebuie să notifice AC implicată și comisiile de etică relevante; de exemplu reducerea numărului de vizite poate influența siguranța sau integritatea fizică ori psihică a subiecților.

(2) Introducerea unei noi proceduri de monitorizare sau schimbarea investigatorului principal poate afecta semnificativ desfășurarea sau coordonare studiului.

(3) Utilizarea unui nou parametru pentru obiectivul principal poate modifica valoarea științifică a studiului.

(4) Modificarea procedurii de reconstituire sau administrare a MIC poate afecta utilizarea în siguranță a MIC în cadrul studiului; aceste tipuri de amendamente vor fi considerate importante.

IV.2.3.3 Documentația științifică inițială pentru autorizarea studiului clinic.

Art. 43 - Sponsorul trebuie să notifice un amendament important la documentația științifică depusă pentru autorizarea studiului clinic atunci când apar anumite informații noi; de exemplu date din alte studii de farmacologie, toxicologie sau utilizare clinică ale MIC utilizat în studiu care pot modifica raportul risc/beneficiu evaluat în documentația inițială, conform criteriilor din secțiunea 4.2.3.1, sau orice modificare a BI care schimbă profilul de siguranță astfel încât să schimbe și rapoartele de farmacovigilență.

IV.2.3.4 Formularul inițial al autorizării studiului clinic.

Art. 44 - Anumite informații de bază pentru evaluarea unui amendament ca fiind important (vezi secțiunea 4.2.3.1) pot fi documentate doar în formularul de cerere – de exemplu schimbarea reprezentantului legal al sponsorului în UE/România, revocarea, suspendarea sau amendamente importante și relevante ale DAPP al MIC sau transferul unor responsabilități ale sponsorului unei alte organizații/persoane; modificările de acest tip, ale informațiilor de bază din formularul de cerere, trebuie notificate ca amendamente importante.

IV.2.4. Procedura de notificare

Art. 45. - (1) Pentru notificarea amendamentelor importante aduse protocolului sau informațiilor care susțin autorizarea inițială a studiului se utilizează formularul prevăzut în anexa nr. 7.

(2) Sponsorul trebuie să evalueze dacă un amendament este sau nu important în funcție de fiecare caz, utilizând criteriile prevăzute la art. 41 alin. (2) și exemplele prevăzute în anexa nr. 5.

(3) În cazul în care un amendament important afectează mai multe studii clinice pentru un anumit MIC, sponsorul poate să facă o singură notificare către autoritățile competente implicate, dacă scrisoarea de însoțire și notificarea amendamentului includ o listă cu studiile clinice afectate și cu numerele EudraCT și codurile amendamentelor acestora.

(4) Sponsorul sau reprezentantul său legal trebuie să trimită o scrisoare de însoțire și să o semneze; titlul acesteia trebuie să conțină numărul EudraCT, codul protocolului dat de sponsor cu titlul studiului și codul amendamentului.

(5) Textul trebuie să atragă atenția asupra problemelor speciale legate de amendament și să indice unde se află în cadrul cererii originale informațiile relevante sau textul.

(6) Scrisoarea de însoțire trebuie să identifice orice informație neinclusă în formularul de notificare a amendamentului, care poate avea impact asupra siguranței participanților la studiu.

(7) În cazul amendamentelor importante care afectează informațiile trimise atât ANM, cât și comisiei de etică, sponsorul trebuie să trimită notificările în paralel.

(8) Pentru amendamentele importante la informațiile evaluate numai de ANM (de exemplu, date privind calitatea), sponsorul trebuie să trimită amendamentele doar ANM, dar, de asemenea, trebuie să informeze comisia de etică despre faptul că a făcut notificarea.

(9) Similar, sponsorul trebuie să informeze ANM cu privire la amendamentele importante privind informațiile pentru care este responsabilă doar comisia de etică (de exemplu, dotările pentru studiu); pentru a furniza această informație, în general, este suficient să se trimită formularul de notificare a amendamentului (a se vedea anexa nr. 7) , precizând în secțiunea A.4 că este "numai în scop de informare" și să atașeze o copie a deciziei.

Art. 46. - (1) Când un sponsor propune schimbarea investigatorului coordonator, schimbarea investigatorului principal al unui loc de desfășurare a studiului sau adăugarea unui nou loc de desfășurare, trebuie să notifice ANM și comisia de etică; el poate realiza aceasta prin depunerea unei notificări a unui amendament (a se vedea anexa nr. 7), prin completarea secțiunii H.

(2) Investigatorul noului loc de desfășurare a studiului nu trebuie să includă subiecți în studiu până când comisia de etică nu și-a exprimat opinia favorabilă, iar AC nu a indicat că nu are obiecțiuni la notificare respectivă .

Art. 47. - (1) Solicitanții trebuie să fie conștienți că aceste proceduri sunt stabilite pentru a furniza o procesare rapidă și eficientă a amendamentelor importante și, în acest context, este de așteptat că deficiențele în documentație ar putea determina un refuz al amendamentului.

(2) Refuzurile nu prejudiciază dreptul solicitantului de a trimite încă o dată amendamentele.

IV.2.5. Formularul și conținutul notificării unui amendament

Art. 48. - Notificarea unui amendament important trebuie să includă următoarele informații:

- a) scrisoarea de însoțire, care include:
 - motivația amendamentului, în una sau două propoziții;
 - o scurtă descriere a modificărilor incluse în amendament;
 - numele documentelor modificate;
 - motivul calificării amendamentului ca fiind important;
- b) formularul de solicitare de aprobare (a se vedea anexa nr. 7), care conține:
 - identificarea studiului clinic (titlul, numărul EudraCT, codul protocolului);
 - identificarea sponsorului;
 - identificarea amendamentului (numărul dat de sponsor pentru amendament și data); un amendament se poate referi la mai multe modificări ale protocolului sau ale documentației științifice care îl susțin;
 - descrierea amendamentului și motivare lui;
- c) dacă este cazul, un set al documentelor modificate, care să prezinte formularea anterioară și cea nouă;
- d) noua versiune a documentelor modificate, pentru cele la care schimbările sunt atât de substanțiale sau de răspândite încât să justifice o nouă versiune, identificată prin numărul versiunii revizuite și data;
- e) informații ajutătoare când este cazul, incluzând:
 - rezumatul datelor;
 - o actualizare a evaluării risc/beneficiu;
 - posibile consecințe pentru subiecții deja incluși în studiu;
 - posibile consecințe asupra evaluării rezultatelor;
- f) în cazul în care depunerea inițială a fost însoțită de fișierul XML și amendamentul important modifică datele din fișierul XML, sponsorul trebuie să depună o copie revizuită a fișierului XML o dată cu notificarea amendamentului, incluzând datele amendate; cererea pentru un amendament important trebuie să identifice câmpurile care s-au modificat prin anexarea unei versiuni tipărite, cu respectivele rubrici evidențiate.

IV.2.6. Implementarea amendamentelor importante

Art. 49. - (1) Sponsorul poate implementa un amendament important dacă opinia CE este favorabilă și dacă ANM nu are obiecții la acel amendament.

(2) Pentru amendamentele supuse fie numai CE, fie numai ANM, sponsorul poate implementa amendamentul dacă opinia CE este favorabilă și, respectiv, dacă ANM nu are obiecții la acel amendament.

IV.2.7. Timpul de răspuns

Art. 50. - (1) Conform prevederilor art. 45 din cap. XII "Desfășurarea unui studiu clinic" din OMSP nr. 904/2006, comisiile de etică trebuie să își formuleze opinia asupra amendamentului important propus, în termen de 35 de zile.

(2) Dacă ANM nu are obiecții, amendamentul poate fi implementat după 35 de zile de la depunerea unei notificări valide.

(3) În cazul în care ANM consultă un grup de lucru sau un comitet conform art. 40 alin. (2) din Ghidul de bună practică în studiile clinice, timpul de răspuns poate fi prelungit; în acest caz, ANM trebuie să comunice sponsorului durata prelungirii.

IV.2.8. Amendamente urgente

Art. 51. - (1) Art. 45 din cap. XII "Desfășurarea unui studiu clinic" din OMSP nr. 904/2006, prevede ca sponsorul și investigatorul să ia măsurile corespunzătoare de urgență pentru a proteja subiecții împotriva unui risc imediat, în cazul în care evenimente noi legate de conducerea studiului sau de dezvoltarea MIC pot afecta siguranța subiecților.

(2) Măsurile de siguranță, cum ar fi închiderea temporară a studiului, se pot lua fără aprobarea anterioară de către ANM.

(3) Sponsorul trebuie să informeze cât mai curând posibil ANM și comisia de etică despre noile evenimente, despre măsurile luate și despre planificarea acțiunilor viitoare; aceasta trebuie să se facă telefonic și ulterior prin raport scris.

(4) Când sponsorul închide un studiu clinic (oprește recrutarea noilor subiecți și/sau întrerupe tratamentul subiecților deja incluși în studiu), trebuie să anunțe ANM și comisia de etică în termen de 15 zile, ca amendament important; studiul nu poate reîncepe decât după obținerea opiniei favorabile a comisiei de etică și dacă ANM nu are obiecții privind reînceperea studiului.

IV.2.9. Suspendarea unui studiu de către ANM

Art. 52. - (1) ANM poate suspenda sau interzice un studiu clinic în România, conform cap. XIII din OMSP nr. 904/2006, dacă are motive obiective pentru a considera că nu sunt respectate condițiile prevăzute la autorizare sau când are dubii privind siguranța în studiul clinic sau validitatea științifică a acestuia.

(2) Până la îndeplinirea deciziei sale, ANM trebuie să informeze sponsorul, cu excepția situației în care există un risc iminent, și să ceară opinia sponsorului și/sau a investigatorului.

(3) Sponsorul trebuie să investigheze imediat motivele suspendării sau interzicerii studiului și să întocmească în termen de o săptămână un raport care va cuprinde problemele sau orice circumstanțe excepționale care ar fi putut duce la neîndeplinirea condițiilor prevăzute.

(4) Când ANM suspendă un studiu, trebuie să informeze celelalte autorități competente, comisiile de etică implicate, EMEA și Comisia Europeană, dacă este cazul.

(5) Dacă studiul este închis ca urmare a suspendării, sponsorul trebuie să notifice ANM printr-o declarație de închidere a studiului.

IV.2.10. Încălcări ale legislației

Art. 53. - (1) În cazul în care ANM are motive obiective pentru a considera că sponsorul ori investigatorul sau orice altă persoană implicată în conducerea studiului nu mai îndeplinește obligațiile stabilite, poate stabili o serie de măsuri ce trebuie îndeplinite de către sponsor pentru a remedia orice abatere de la obligațiile pe care le are; măsurile trebuie să aibă stabilit un calendar pentru implementare și o dată la care sponsorul va raporta către ANM progresele și stadiul de implementare a măsurilor.

(2) ANM trebuie să informeze celelalte autorități competente, comisiile de etică implicate și Comisia Europeană cu privire la desfășurarea măsurilor.

(3) În aceste circumstanțe, sponsorul trebuie să implementeze imediat setul de măsuri stabilite de ANM și să raporteze acesteia și comisiei de etică implicate stadiul de implementare a acestor măsuri în conformitate cu calendarul stabilit.

IV.3. Declararea închiderii unui studiu clinic

IV.3.1. Baza legală și domeniul de aplicare

Art. 54. - Art. 45 lit. c) din OMSP nr. 904/2006, prevede ca sponsorul unui studiu clinic să anunțe ANM închiderea studiului clinic.

IV.3.2. Procedura pentru declararea închiderii studiului clinic

IV.3.2.1. Situațiile în care este închis un studiu clinic

Art. 55. - (1) Definirea închiderii studiului clinic trebuie prevăzută în protocol și pentru orice modificare a acesteia, indiferent de motiv, trebuie notificată ca amendament important.

(2) În majoritatea cazurilor, închiderea studiului clinic va consta în data ultimei vizite a ultimului pacient participant la studiu; orice excepție trebuie justificată în protocol.

(3) Sponsorul trebuie să facă o declarație de închidere a studiului clinic, folosind formularul din anexa nr. 8 în următoarele situații:

- studiul se închide pe teritoriul României;
- studiul s-a închis în toate centrele participante, în toate țările din interiorul și din afara UE.

(4) Sponsorul trebuie să anunțe închiderea unui studiu clinic în termen de 90 de zile de la acest moment, folosind formularul din anexa nr. 8; atunci când studiul se închide în toate țările de desfășurare, ANM trebuie notificată în 90 de zile. ANM este responsabilă de introducerea acestor informații în baza de date EudraCT.

IV.3.2.2. Închiderea prematură a studiului clinic

Art. 56 – (1) Conform art. 45 din OMSP nr. 904/2006, dacă un studiu clinic este închis mai devreme, sponsorul trebuie să anunțe ANM în termen de 15 zile și să explice clar motivele.

(2) Sponsorul trebuie să notifice această situație ca o Declarație a închiderii studiului, utilizând formularul din anexa nr. 8; același regim îl urmează și studiile suspendate de ANM.

IV.3.2.3. Întreruperea temporară a studiului clinic

Art. 57 – (1) Când sponsorul întrerupe temporar un studiu clinic, trebuie să notifice AC și CE în maxim 15 zile de la data întreruperii.

(2) Întreruperea este un amendament important, de notificat utilizând anexa nr. 7 și trebuie să explice clar motivele și scopul întreruperii, de exemplu oprirea recrutării și/sau oprirea tratamentului la subiecții deja incluși.

(3) Pentru a reîncepe studiul sponsorul trebuie să depună o cerere ca un amendament important utilizând formularul din anexa nr. 7, furnizând evidențe ale faptului că reînceperea studiului se face în siguranță.

(4) Dacă sponsorul decide să nu reînceapă un studiu care a fost oprit temporar, trebuie să anunțe ANM folosind formularul din anexa nr. 8 în termen de 15 zile și să furnizeze o explicație scurtă privind motivele închiderii studiului.

IV.3.2.4. Raportul studiului clinic

Art. 58 - Sponsorul trebuie, de asemenea, să furnizeze ANM în termen de un an de la finalizarea studiului un rezumat al raportului studiului clinic așa cum este prevăzut prin reglementări și pentru a fi în concordanță cu Ghidul de bună practică în studii clinice efectuate cu medicamente de uz uman; formatul acestui rezumat trebuie preluat din anexa nr. 1 a Ghidului CPMP/ICH/137/95.

IV.3.2.5. Urmărirea studiului clinic

Art. 59 - Dacă apare un nou eveniment după închiderea studiului, care poate modifica analiza risc/beneficiu a studiului și care mai poate avea impact asupra subiecților studiului, sponsorul trebuie să notifice ANM și comisia de etică și să propună un plan de măsuri.

IV.3.3. Formularul și conținutul declarației de închidere a unui studiu clinic

Art. 60. - (1) Declarația de închidere a unui studiu clinic trebuie să fie redactată utilizându-se formularul din anexa nr. 8.

(2) Trebuie furnizate următoarele informații:

- numele și adresa sponsorului sau ale reprezentantului său legal în România;

- titlul studiului;

- numărul EudraCT;

- codul alocat de sponsor pentru protocol;

- data închiderii studiului în România;

- data închiderii studiului în toate centrele participante, în toate țările din interiorul și din afara UE, când este cazul.

(3) Dacă studiul este închis mai devreme, raportul de închidere a studiului clinic trebuie să furnizeze următoarele informații:

a) justificarea închiderii premature a studiului sau a suspendării temporare a acestuia;

b) numărul de pacienți care primesc încă tratament la momentul închiderii studiului;

c) managementul propus pentru pacienții care primesc încă tratament la momentul închiderii studiului sau al suspendării temporare a acestuia;

d) consecințele pentru evaluarea rezultatelor.

Art. 61. – Anexele nr. 1-8 fac parte integrantă din prezentul ghid.