

HOTĂRÂREA

Nr. 50/15.12.2006

**referitoare la aprobarea Ghidului privind formularul cererii și
documentația care trebuie trimise comisiei de etică în vederea obținerii
opinieii acesteia asupra desfășurării unui studiu clinic cu medicamente de uz
uman 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 formularul cererii și documentația care
trebuie trimise comisiei de etică în vederea obținerii opiniei acesteia asupra
desfășurării unui studiu clinic cu medicamente de uz uman în, conform Anexei
care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă
Hotărârea nr. 12/2004 referitoare la aprobarea Ghidului privind cererea și
documentația care trebuie trimise comisiei de etică în vederea obținerii opiniei
acesteia asupra desfășurării unui studiu clinic cu medicamente de uz uman în
România, aprobată prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1300/2004.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului

Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

GHID
privind formularul cererii și documentația care trebuie trimise comisiei de
etică în vederea obținerii opiniei acesteia asupra desfășurării unui studiu
clinic cu medicamente de uz uman în România

Introducere

Prezentul ghid este o traducere în limba română și o adaptare a Ghidului CT-2 al Comisiei Europene (CE) din 2006 privind formularul cererii și documentația care trebuie trimise comisiei de etică în vederea obținerii opiniei acesteia asupra desfășurării unui studiu clinic cu medicamente de uz uman.

CAPITOLUL I
Baza legală

Art. 1. - Prezentul ghid trebuie corelat cu prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, ale Ordinului 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, ale OMSP 903/2006 pentru aprobarea Principiilor și ghidurilor 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 prevederile altor ghiduri referitoare la studii clinice.

Art. 2. – (1) În conformitate cu art. 36 alin. (1) din OMSP nr. 904/2006, un studiu clinic cu un medicament de uz uman nu poate fi inițiat înainte de obținerea unei opinii favorabile din partea unei comisii de etică (CE). .

(2) În conformitate cu art. 45 lit. a) din OMSP nr. 904/2006, sponsorul trebuie să notifice CE în legătură cu oricare amendament important adus protocolului, după începerea studiului clinic.

(3) În conformitate cu art. 45 lit. c) din OMSP nr. 904/2006, sponsorul trebuie să notifice CE în legătură cu închiderea unui studiu clinic sau cu închiderea prematură a unui studiu clinic.

(4) În conformitate cu art. 34 din OMSP nr. 904/2006, Agenția Națională a Medicamentului participă la consultările organizate de Comisia Europeană pentru elaborarea unor ghiduri detaliate cu privire la formularul de cerere și documentația care trebuie prezentată în vederea solicitării opiniei CE, în special

în ceea ce privește informațiile oferite subiecților, precum și măsurile adecvate pentru asigurarea protecției datelor personale.

Art. 3. - Formularul de cerere pentru începerea unui studiu clinic, pentru notificarea amendamentelor și pentru notificarea închiderii studiilor sunt comune pentru autoritatea competentă și pentru comisia de etică; în formularul completat de solicitant se va indica scopul relevant prin bifarea căsuței corespunzătoare.

CAPITOLUL II

Domeniu de aplicare

Art. 4. - Prezentul ghid stabilește formatul și conținutul informațiilor care trebuie trimise la CE pentru:

- a) solicitarea opiniei CE privind o propunere de efectuare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman;
- b) notificarea unui amendament important și solicitarea opiniei CE privind un amendament important;
- c) notificarea CE privind închiderea unui studiu clinic sau închiderea prematură a unui studiu clinic

Art. 5. – Prezentul ghid conține îndrumări cu privire la formatul și documentația care însoțește cererea pentru opinia CE privind un studiu clinic cu un medicament de uz uman înainte de începerea studiului; ghidul stabilește, de asemenea, documentația care trebuie prezentată CE în timpul desfășurării și la închiderea unui studiu clinic, pentru a permite acestuia să își îndeplinească obligațiile ce derivă din OMSP nr. 904/2006 și din principiile de bună practică în studiul clinic.

Art. 6. - În cazul în care, după începerea desfășurării studiului clinic, sunt necesare amendamente importante la protocol, CE trebuie să își exprime opinia asupra modificărilor propuse; documentația care trebuie prezentată CE în asemenea cazuri este, de asemenea, precizată în prezentul ghid.

Art. 7. - Prezentul ghid face precizări cu privire la schimbul de informații dintre Agenția Națională a Medicamentului (ANM) și CE, schimb de informații care este una dintre cerințele OMSP nr. 904/2006 și ale principiilor de bună practică în studiul clinic.

CAPITOLUL III

Definiții

Art. 8. - (1) În prezentul ghid sunt aplicabile definițiile din OMSP nr. 904/2006.

(2) Termenii adiționali folosiți în prezentul ghid sunt definiți în Ghidul privind buna practică în studiul clinic aprobat prin hotărârea Consiliului științific (HCS) nr. 39/2006 .

CAPITOLUL IV

Comunicarea cu CE

Art. 9. - În cazul unui studiu multicentric trebuie obținută opinia Comisiei Naționale de Etică.

Art. 10. - Opinia asupra cererii de autorizare a unui studiu clinic trebuie exprimată de CE în perioada prevăzută în OMSP nr. 904/2006.

Art. 11. - CE trebuie să-și exprime opinia îndeplinindu-și responsabilitățile definite în OMSP nr. 904/2006 și în acord cu legislația națională.

Art. 12. - CE și ANM pot evalua cererile de autorizare a unui studiu clinic secvențial sau concomitent, în funcție de opțiunea exprimată de solicitant.

Art. 13. - Opinia CE poate fi solicitată de sponsor sau de reprezentantul său legal ori de investigatorul principal (pentru studiile multicentrice, de investigatorul coordonator).

CAPITOLUL V

Formularul și conținutul cererii adresate CE înainte de începerea studiului clinic: cererea adresată în vederea obținerii opiniei CE

Art. 14. - Solicitantul trebuie să depună la CE o cerere validă pentru obținerea opiniei acesteia.

Art. 15. - (1) Cererea adresată CE este considerată validă dacă toate documentele solicitate sunt complete.

(2) În cazul în care cererea adresată CE este validă, solicitantul este informat despre validarea cererii și se consideră începută perioada de evaluare.

(3) Dacă cererea nu este validă, CE informează solicitantul despre deficiențele existente.

(4) Lista prevăzută în anexa nr. 1 prezintă informațiile generale și informațiile specifice pentru România, care trebuie depuse ca parte a unei cereri valide precum și cerințele lingvistice.

(5) Când este necesar, înainte de a redacta cererea, sponsorul trebuie să verifice cerințele lingvistice pentru CE în România.

(6) Dacă solicitantul a omis un document, acesta trebuie să fie în mod special justificat.

(7) Toate documentele trimise trebuie să conțină elemente de identificare a studiului (numărul EudraCT, numărul dat de sponsor protocolului, data și

versiunea protocolului) precum și versiunea și /sau data unui anume document (de exemplu atunci când au existat doar revizuirile informațiilor pentru subiecții studiului).

Art. 16. – (1) În anumite circumstanțe și în acord cu reglementările în vigoare poate fi luată în considerare o cerere simplificată (de exemplu dacă la CE există deja informații importante din cadrul unei cereri anterioare pentru un studiu clinic, depuse de același solicitant, se pot face trimiteri la documentele existente, precizând numărul EudraCT al acelui studiu).

(2) Procedura pentru alocarea numărului EudraCT este descrisă în ghidul european privind baza de date EudraCT.

V.1 Scrisoarea de intenție

Art. 17. – (1) Solicitantul trebuie să trimită o scrisoare de intenție odată cu cererea; antetul acesteia trebuie să conțină numărul EudraCT 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, medicamente pentru investigație clinică (MIC) care sunt deosebite, proiecte speciale de studiu, sub-studii etc. și să indice unde se află informațiile relevante în cerere.

(3) Scrisoarea de intenție trebuie să specifice pentru fiecare MIC documentele de referință alese de sponsor pentru identificarea unei reacții adverse neașteptate, conform ghidurilor specifice.

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

V.2. Formularul de cerere

Art. 18. - (1) În cazul unui studiu clinic unicentric, cererea trebuie să fie semnată de sponsor sau de reprezentantul legal al sponsorului în România și/sau de investigatorul principal responsabil de conducerea studiului la acel loc de desfășurare a studiului, în acord cu legislația națională.

(2) În cazul unui studiu multicentric, cererea trebuie să fie semnată de sponsor sau de reprezentantul legal al sponsorului și/sau de investigatorul coordonator, care este responsabil pentru coordonarea investigatorilor din diferitele locuri de desfășurare a studiului.

Art. 19. - În cazul în care cererea adresată CE și cererea adresată ANM se trimit în paralel, CE și ANM trebuie să își exprime opiniile luând în considerare aceleași versiuni ale documentelor prezentate.

Art. 20. - Formularul de cerere care trebuie folosit pentru solicitarea opiniei CE este prezentat în anexa nr. 6 a 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, aprobat prin HCS nr. 49/2006. .

Art. 21. - (1) Formularul de cerere adresată CE este identic cu formularul de cerere adresată ANM prezentat în anexa nr. 6 a HCS nr. 49/2006

(2) Formularul cuprinde informații administrative despre studiu, locul/locurile de desfășurare a studiului, identificarea sponsorului sau a reprezentantului legal al sponsorului, precum și identificarea investigatorului principal și a investigatorului coordonator în cazul studiilor multicentrice; sunt incluse, de asemenea, și informații cu privire la proiectul protocolului și la MIC; aceste informații permit CE formarea unei imagini de ansamblu asupra proiectului studiului și a unei previziuni asupra expertizei necesare pentru evaluarea documentației.

Art. 22. - În cazul studiilor multicentrice trebuie prezentată o listă cu investigatorii principali și locurile de desfășurare a studiului care sunt planificate a participa în studiu.

V.3. Protocolul studiului clinic

Art. 23.- (1) Conținutul și formatul protocolului studiului clinic trebuie să respecte prevederile din HCS nr. 39/2006.

(2) Protocolul studiului clinic trebuie identificat prin: titlul, numărul dat de sponsor, specific pentru toate versiunile acestuia, un număr și o data a versiunii care va fi actualizată prin includerea amendamentelor și, printr-un titlu scurt sau denumire prescurtată care i-a fost atribuită.

(2) Protocolul studiului clinic trebuie să fie semnat de sponsor și de investigatorul principal (sau de investigatorul coordonator pentru studiile multicentrice).

Art. 24. - Protocolul studiului clinic trebuie să conțină informațiile prevăzute în HCS nr. 39/2006.

Art. 25. – (1) Versiunea trimisă trebuie să includă toate amendamentele aprobate până la acea dată.

(2) În protocol trebuie să fie definită închiderea studiului clinic; în cazul în care închiderea studiului clinic nu este reprezentată de ultima vizită a ultimului subiect, acest lucru trebuie explicat.

Art. 26. – Protocolul studiului clinic trebuie , de asemenea să includă:

- a) evaluarea beneficiilor și riscurilor anticipate;
- b) o justificare a modalității de selecție a subiecților, în special în cazurile în care sunt incluși subiecți care nu sunt apti să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză sau a populațiilor speciale;
- c) o descriere a procedurilor de recrutare și de obținere a consimțământului informat, în special în cazul în care sunt incluși subiecți care nu sunt apti, temporar sau definitiv, să își exprime consimțământul informat sau când se folosește o procedură care presupune consimțământul martorului;

d) o descriere a planului de asigurare a oricărui tratament adițional al subiecților odată ce participarea lor în studiu încetează, dacă acesta diferă de cel din practica curentă, în funcție de condiția patologică a subiectului;

e) un rezumat al protocolului în limba română.

Art.27. – Protocolul poate include un sub-studiu, care să se desfășoare în toate locurile de investigație sau numai în unele dintre ele; scrisoarea de intenție trebuie să atragă atenția asupra oricărui sub-studiu iar informațiile despre acesta trebuie prezentate în secțiunea E.2 a formularului de cerere și în oricare alte secțiuni sau documente anexe, unde este necesar.

Art. 28. - (1) Unele informații specifice pentru fiecare SM sau pentru fiecare loc de investigație clinică pot fi incluse în documente separate.

(2) De exemplu, înțelegerile financiare dintre sponsor și investigatorul principal sau centrul de investigație clinică, politica de publicare a rezultatelor studiului clinic și accesul investigatorilor la date pot fi descrise în contracte separate de protocol; aceste înțelegeri pot fi incluse în documentele care însoțesc cererea adresată CE sau pot fi solicitate ulterior de către CE.

V.4. Date despre medicamentul pentru investigație clinică

Art. 29. - Formularul de cerere conține informațiile necesare pentru a identifica MIC, forma/formele farmaceutice și concentrația/concentrațiile, doza/dozele, calea/căile de administrare precum și perioada/perioadele de tratament.

Art. 30. – Mai multe informații despre MIC sunt furnizate în broșura investigatorului (BI) care trebuie să conțină toate datele clinice și non-clinice despre MIC relevante pentru studiu și să pună la dispoziție dovezi care să susțină raționamentul pentru studiul clinic propus, precum și folosirea în siguranță a MIC în studiu.

Art. 31. - Dacă MIC are autorizație de punere pe piață (APP) în oricare SM și acesta va fi folosit în acord cu termenii din APP, BI poate fi înlocuită cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) aprobat.

V.5. Modalitățile de recrutare a subiecților

Art. 32. – (1) Procedurile privind înrolarea subiecților trebuie descrise în detaliu în protocolul studiului clinic sau în documente separate, dacă aceasta este diferită în funcție de locul de desfășurare a studiului.

(2) Modalitatea de înrolare a subiecților împreună cu motivația cu privire la selecția grupului de subiecți sunt foarte importante în cazul studiilor în care sunt incluși subiecți care nu sunt apti să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză.

Art. 33. - (1) În cazul în care se intenționează ca recrutarea pacienților să se realizeze prin publicitate, la documentele prezentate pentru obținerea opiniei CE trebuie anexate și copii ale materialelor folosite în acest scop, inclusiv materiale tipărite, înregistrări sau casete video.

(2) De asemenea, trebuie precizate procedurile propuse pentru gestionarea răspunsurilor la anunțuri.

(3) Aceste proceduri trebuie să includă modalitățile care vor fi folosite pentru informarea și/sau consilierea subiecților care sunt neeligibili pentru studiu; în anexa nr. 5 sunt furnizate informații suplimentare asupra unor puncte esențiale care ar putea fi considerate relevante în funcție de tipul de studiu.

V.6. Informațiile pentru subiectul studiului și procedura de obținere a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză

Art. 34. – Informațiile pe care trebuie să le conțină consimțământul exprimat în cunoștință de cauză sunt definite în art. 21 lit. j) din OMSP nr. 904/2006.

Art. 35. - Formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, precum și orice informație care va fi furnizată subiecților (și/sau, când este cazul, părinților/reprezentantului legal) înainte ca aceștia să decidă participarea sau neparticiparea la studiu trebuie anexate la documentele prezentate în vederea obținerii opiniei CE.

Art. 36. - (1) Informațiile cuprinse în aceste documente trebuie să se bazeze pe elementele prevăzute în HCS nr. 39/2006.

(2) În plus, în aceste documente trebuie să fie descris planul de asigurare a oricărui tratament adițional al subiecților odată ce participarea lor în studiu încetează, dacă acesta diferă de cel din practica curentă, în funcție de condiția patologică a subiectului.

Art. 37. - Documentul cu informațiile care se adresează subiectului și/sau părintelui/reprezentantului său legal trebuie să fie concis, clar, relevant și inteligibil pentru subiect; documentul trebuie să fie în limba română și, când este cazul, în limba minorităților naționale.

Art. 38. – (1) Trebuie descrise măsurile luate pentru garantarea drepturilor subiectului la intimitate și la protecția datelor, în conformitate cu prevederile Legii nr. 677/2001, cu modificările ulterioare și ale Legii nr. 46/2003.

(2) Trebuie incluse informații despre codificarea, arhivarea și protejarea datelor privind identitatea subiectului, a oricăror alte date personale înregistrate și despre depozitarea materialelor biologice obținute de la subiect.

(3) De asemenea, trebuie prezentate informații despre persoanele care vor avea acces la lista de codificare, despre locul, durata și persoana responsabilă cu arhivarea listei.

4) În acord cu legislația națională în vigoare trebuie precizate drepturile pe care le are subiectul: de a cere informații la zi cu privire la datele personale înregistrate, de a cere corectarea erorilor, de a ști cine va fi responsabil cu păstrarea datelor și cine va avea acces la ele.

Art. 39. - (1) Subiectul trebuie să fie informat despre posibilitatea de a-și retrage consimțământul fără nici o explicație și de a cere ca toate probele

biologice recoltate anterior să fie distruse astfel încât să se prevină examinarea lor în viitor.

(2) Documentul trebuie să includă o declarație că ulterior retragerii consimțământului de către subiect nu vor mai fi colectate informațiile noi de la subiect și adăugate datelor sau bazei de date existente.

Art. 40. - (1) Vor fi furnizate informații despre persoana de contact de la care pot fi obținute informații suplimentare despre studiu și despre drepturile subiecților incluși în studiu.

(2) De asemenea, vor fi furnizate informații despre persoana care poate fi contactată în cazul apariției unei afecțiuni datorate studiului.

Art. 41. - (1) În cazul în care se ia în considerare includerea în studiu a minorilor sau a subiecților care nu sunt apti de a-și exprima consimțământul în cunoștință de cauză, trebuie descrise procedurile pentru obținerea consimțământului informat atât al acestora cât și al părinților/reprezentantului legal.

(2) În situația descrisă la alin. (1) pot fi necesare două seturi de documente cu informații pentru subiect: în plus față de informațiile prezentate părinților sau reprezentantului său legal, subiectul trebuie să fie informat în acord cu capacitatea sa de înțelegere; atunci când este cazul, în acest document trebuie inclusă declarația referitoare la faptul că decizia subiectului de a nu participa sau de a se retrage din studiu va fi respectată, chiar dacă consimțământul este dat de către părinte/reprezentantul legal.

(3) În protocol trebuie prevăzut un plan de rezolvare a unor astfel de situații.

Art. 42. - Când se obține consimțământul în prezența unui martor, subiectul studiului trebuie să fie primească informații relevante referitoare la motivele utilizării unui martor, la procedura de selectare a martorului, precum și la procedura folosită pentru obținerea consimțământului.

Art. 43. - (1) Trebuie descrisă procedura de obținere a consimțământului reprezentantului legal în cazul pacienților care nu sunt apti temporar să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză.

(2) Trebuie să fie prevăzută o procedura care va fi folosită pentru obținerea/confirmarea consimțământului, dacă/atunci când pacientul își recapătă capacitatea de a-și da consimțământul, și informația care trebuie dată pacientului în acest caz.

(3) Trebuie urmate, de asemenea, reglementările în vigoare pentru protejarea subiecților care nu sunt apti să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză.

Art. 44. - Formularul folosit pentru a verifica dacă subiectul a fost informat și dacă și-a dat consimțământul (formular de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză) trebuie să conțină cel puțin 3 elemente:

a) consimțământul de a participa în studiu;

b) consimțământul de a permite accesul direct la informațiile personale confidențiale pentru reprezentanții sponsorului/organizației de cercetare prin contract (OCC) în scopul controlului și asigurării calității și pentru inspecția ANM sau a CE, dacă este cazul;

c) consimțământul de arhivare a informațiilor codificate și de transmitere a acestora în afara Uniunii Europene, atunci când este cazul.

Art. 45. - În anexa nr. 6 sunt prezentate exemple de aspecte care trebuie cuprinse în documentul cu informațiile pentru subiect în funcție de tipul studiului.

V.7. Calificarea investigatorului și calitatea facilităților

Art. 46. - Calificarea investigatorului principal trebuie descrisă în curriculum vitae actualizat și/sau în alte documente relevante; trebuie descrise instruirea anterioară în domeniul principiilor de bună practică în studiul clinic sau experiența obținută din participarea la studii clinice anterioare, precum și experiența în îngrijirea pacientului.

Art. 47 - Trebuie prezentate toate condițiile, inclusiv interesele financiare care ar putea fi suspectate de a influența imparțialitatea investigatorului.

Art. 48. - (1) CE trebuie să-și exprime opinia privind calitatea facilităților (inclusiv disponibilitatea resurselor adecvate, a personalului și a facilităților laboratorului).

(2) Evaluarea calității facilităților poate fi, de exemplu, bazată pe o declarație scrisă a șefului de clinică/instituție, în acord cu legislația națională.

(3) De asemenea, CE va lua în considerare autorizația de efectuare a studiilor clinice, eliberată de Ministerul Sănătății pentru unitățile care desfășoară studii clinice.

Art. 49. - CE trebuie să evalueze calificările investigatorului principal și calitatea facilităților pentru fiecare loc de investigație clinică în cazul unui studiu multicentric; în acest caz trebuie furnizată CE lista tuturor locurilor de investigație clinică cu numele și funcția investigatorului principal și numărul propus de subiecți a fi incluși în studiu.

V.8. Asigurarea și compensațiile subiecților

Art. 50. - (1) Trebuie descrise în documentele trimise CE prevederile referitoare la despăgubirile și compensațiile acordate subiectului studiului în cazul afectării sau morții acestuia.

(2) Trebuie descrise, de asemenea, asigurările sau aranjamentele de despăgubire pentru a acoperi răspunderea sponsorului și investigatorului.

V.9. Înțelegerile financiare

Art. 51. - (1) Cererea adresată CE trebuie să includă informații referitoare la tranzacțiile financiare și compensațiile pentru subiecți și investigator/loc de investigație.

(2) CE este responsabilă pentru evaluarea informațiilor despre plățile și compensațiile disponibile pentru investigatori/locuri de investigație și subiecți precum și aspectele relevante ale oricărui contract dintre sponsor și locul de investigație clinică.

V.10. Propunerea de implicare a altor locuri de desfășurare a studiului și/sau a altor țări

Art. 52. - Trebuie furnizate informații despre oricare plan de includere a altor locuri de investigație din alte state membre sau tari nemembre ale Uniunii Europene.

CAPITOLUL VI

Notificarea amendamentelor importante după începerea unui studiu clinic și opinia formulată de Comisia de etică

Art. 53. - OMSP nr. 904/2006 descrie informațiile rezultate în timpul desfășurării studiului clinic, care trebuie trimise spre evaluare sau informare CE.

Art. 54. - (1) Informațiile pentru CE trebuie să cuprindă noile evenimente privind desfășurarea studiului sau dezvoltarea MIC atunci când acestea pot afecta siguranța subiecților, rapoartele privind reacțiile adverse, precum și suspendarea sau închiderea prematură a studiului.

(2) CE trebuie înștiințată în cazul în care sponsorul decide suspendarea sau închiderea prematură a studiului.

(3) Dacă ANM suspendă sau interzice un studiu clinic, CE trebuie să fie informată; procedura care trebuie urmată este descrisă în alte ghiduri relevante.

Art. 55. - În plus, CE poate să ceară investigatorului și/sau sponsorului să trimită spre evaluare și alte informații necesare pentru a îndeplini cerințele evaluării continue a studiului în conformitate cu HCS nr. 39/2006.

VI.1. Amendamente

Art. 56. - (1) Conform OMSP nr. 904/2006, sponsorul este obligat să informeze CE despre amendamentele importante la protocol și să transmită toate documentele relevante de susținere a acestor amendamente.

(2) În acest caz trebuie urmată procedura descrisă în HCS 49/2006.

Art. 57. - (1) Sponsorul nu poate implementa aceste amendamente fără opinia favorabilă a CE, cu excepția cazului în care schimbările constau în măsuri urgente de siguranță necesare pentru a proteja subiecții.

(2) În cazul în care se iau măsuri urgente, sponsorul trebuie să informeze cât mai repede posibil CE despre acest nou eveniment, despre măsurile luate și despre oricare alt plan de acțiuni viitoare.

(3) Această informare trebuie făcută în același timp și la ANM, așa cum este descris în ghidul aprobat prin HCS 49/2006.

Art. 58. - (1) Criteriile de clasificare a unui amendament ca fiind important, formularul și conținutul cererii pentru un asemenea amendament sunt prevăzute în ghidul aprobat prin HCS 49/2006.

(2) Notificarea privind amendamentul important trebuie trimisă atât la CE cat și la ANM.

Art. 59. - (1) Formularul de notificare care trebuie folosit este comun pentru CE și pentru ANM și este prevăzut în anexa nr. 7 a HCS nr. 49/2006.

(2) Numărul EudraCT al studiului clinic trebuie precizat în formularul de notificare.

Art. 60. – (1) În cazul în care amendamentele importante afectează informațiile transmise atât ANM cât și CE, sponsorul trebuie să trimită notificarea în paralel ambelor instituții.

(2) În cazul amendamentelor importante afectează informațiile pe care le evaluează numai CE (de exemplu schimbări în publicitatea adresată pacienților pentru a participa la studiul clinic sau schimbări în facilitățile studiului), sponsorul va transmite amendamentul nu numai la CE ci va informa și ANM.

(3) În mod similar, sponsorul va informa CE despre oricare amendament important pentru care doar ANM este responsabilă (de exemplu, datele privind calitatea MIC).

(4) Pentru a furniza această informație, va fi suficient să fie transmis formularul pentru notificarea amendamentului important, prevăzut în HCS 49/2006, cu mențiunea “pentru informare”.

(2) În aceste cazuri notificarea “pentru informare” va fi trimisă la ANM sau CE după caz, după luarea unei decizii, indicând și ce decizie s-a luat și data acesteia.

Art. 61. – (1) Notificarea unui amendament important trebuie să conțină:

a) scrisoarea de intenție;

b) formularul de cerere care să includă:

-identificarea studiului clinic (titlul, numărul EudraCT, numărul dat de sponsor protocolului);

-identificarea solicitantului;

-identificarea amendamentului (numărul dat de sponsor amendamentului și data); un amendament poate introduce mai multe schimbări în protocol sau în documentația științifică de susținere;

-o descriere a amendamentului și motivația pentru efectuarea lui.

c) o listă a documentelor modificate cu punerea în evidență a redactării anterioare și celei actuale, dacă este cazul;

d) noua versiune a documentelor modificate atunci când modificările sunt multiple și/sau importante, astfel încât să justifice o nouă versiune, care va fi identificată printr-un număr actualizat al versiunii și datei.

e) informații de susținere a amendamentului, incluzând, dacă este cazul:

- rezumatul datelor;
- evaluarea actualizată a raportului beneficiu/risc;
- posibilele consecințe pentru subiecții incluși în studiu;
- posibilele consecințe pentru evaluarea rezultatelor.

(2) Amendamentul important trebuie să fie semnat de sponsor sau de reprezentantul legal al sponsorului în România și/sau de investigatorul principal în cazul studiilor unicentrice ori de investigatorul coordonator în cazul studiilor multicentrice, în acord cu legislația națională.

Art. 62. - (1) Modificările la protocol pot conduce la o modificare a documentelor cu informațiile pentru subiect și orice nouă informație trebuie anexată.

(2) Dacă este necesar să se obțină un nou consimțământ exprimat în cunoștință de cauză de la subiecți, această procedură trebuie descrisă.

(3) Trebuie discutate consecințele posibile pentru evaluarea rezultatelor pentru subiecții deja incluși și pentru folosirea datelor înregistrate și arhivate.

Art. 63 – (1) CE trebuie să-și exprime opinia favorabilă asupra calificării noilor investigatori principali, primei de asigurare, calitatea facilităților și aranjamentelor financiare când sunt recrutate noi locuri de investigație clinică într-un studiu multicentric asupra căruia CE și-a exprimat opinia anterior.

(2) Trebuie să fie folosit în acest scop formularul de notificare a unui amendament important care este comun pentru ANM și CE.

Art. 64. – (1) Sponsorul poate implementa un amendament important dacă CE a exprimat o opinie favorabilă în acest sens și dacă ANM nu a exprimat obiecții.

(2) Pentru amendamentele trimise spre evaluare doar unei singure instituții (CE sau ANM), sponsorul poate implementa amendamentul dacă CE a exprimat o opinie favorabilă în acest sens sau respectiv, dacă ANM nu a exprimat obiecții.

Art. 65. – OMSP nr. 904/2006 cere ca exprimarea opiniei CE să se facă în maxim 35 de zile.

Art. 66. - (1) Amendamentele care nu sunt importante trebuie gestionate așa cum se detaliază în ghidul aprobat prin HCS nr. 49/2006.

(2) Documentele cu privire la schimbări trebuie păstrate la sponsor și la locul de desfășurare a studiului și trebuie să fie disponibile la cerere sau pentru inspecție.

VI.2. Măsurile de siguranță și reacțiile adverse

Art. 67. – (1) Sponsorul sau investigatorul pot lua măsuri urgente adecvate pentru protejarea subiecților atunci când evenimente noi legate de desfășurarea studiului sau de dezvoltarea MIC pot afecta siguranța subiecților.

(2) Aceste măsuri de siguranță urgente, cum ar fi suspendarea temporară a studiului, pot fi implementate fără o opinie prealabilă din partea CE.

(3) Sponsorul trebuie să informeze ANM și CE cât mai curând posibil despre noile evenimente, măsurile luate și planul de acțiune .

(4) Când sponsorul suspendă un studiu clinic (întrerupe recrutarea de subiecți noi și/sau întrerupe administrarea medicației subiecților incluși în studiu) trebuie să notifice ANM și CE cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de 15 zile de la suspendarea studiului.

(5) Studiul nu poate reîncepe decât după ce CE exprimă opinia favorabilă și ANM nu exprimă obiecții cu privire la reînceperea studiului.

Art. 68. - Sponsorul trebuie să se asigure că toate informațiile relevante privind reacțiile adverse grave, precum și noile evenimente care pot afecta siguranța subiecților sunt raportate CE în acord cu prevederile reglementărilor în vigoare.

CAPITOLUL VII

Notificarea după închiderea sau închiderea prematură a studiului clinic

Art. 69. - La închiderea studiului clinic în România, așa cum este ea definită în protocol, sponsorul trebuie să anunțe CE în termen de 90 de zile conform prevederilor OMSP nr. 904/2006.

Art. 70. - În cazul unei închideri premature sau suspendării studiului clinic decise de sponsor, CE trebuie anunțată în termen de 15 zile, dându-i-se o explicație scrisă detaliată referitoare la motivele deciziei luate.

Art. 71. - Trebuie urmată aceeași procedură ca aceea descrisă în HCS nr.49/2006; formularul pentru declararea închiderii studiului clinic este comun pentru CE și ANM și este prevăzut în anexa nr. 8 a HCS nr.49/2006.

Art. 72. - (1) La închiderea studiului clinic (în cazul unui studiu multicentric), sponsorul trebuie să pună la dispoziție CE un rezumat al rezultatelor acestuia.

(2) Pentru a fi responsabil de partea sa în scrierea raportului, investigatorul trebuie să aibă acces la datele înregistrate și raportate pentru a asigura acuratețea, integritatea și oportunitatea datelor; raportul trebuie să fie identic cu acela trimis către ANM în conformitate cu HCS nr.49/2006.

Art. 73. - Dacă după închiderea studiului clinic raportul risc/beneficiu s-a schimbat, trebuie pusă la dispoziție noua evaluare în caz că aceasta va avea un impact asupra urmăririi subiecților care au participat la studiu; în acest caz trebuie descrise acțiunile necesare pentru protejarea subiecților.

Informații necesare pentru depunerea cererii în vederea obținerii opiniei CE

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

<u>neasteptate (neprecizate în specificații) sunt detectate.</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>Da</u>
<u>6.2.Asigurare sau despăgubire pentru a acoperi răspunderea sponsorului sau investigatorului</u>	<u>Da</u>
<u>6.3.Compensațiile financiare ale investigatorilor</u>	<u>Da</u>
<u>6.4.Compensațiile financiare ale pacienților</u>	<u>Da</u>
<u>6.5.Contractul între sponsor și locul de investigație</u>	<u>Da</u>
<u>6.6.Contractul între investigator și locul de investigație</u>	<u>Da</u>
<u>6.7.Certificatul contractului între sponsor și investigator, când nu este specificat în protocol.</u>	<u>Da</u>

ANEXA Nr. 2

**Informații cerute pentru cererea adresată Comisiei de etică:
referitoare la limba în care trebuie completat formularul de cerere și
redactată corespondența precum și necesitatea prezentării modului 2**

**CERINȚELE LINGVISTICE PRIVIND CEREREA RO
ȘI DOCUMENTAȚIA AFERENTĂ**

Formularul de cerere: este acceptat formularul de cerere Da
în limba engleză ?

Formularul de cerere: sunt acceptate răspunsurile în limba Da
engleză ?

Formularul de cerere: sunt acceptate răspunsurile în limba Da
română ?

Cerințe referitoare la Modulul 2 Nu

ANEXA Nr. 3

**Adresa autorității competente și Comisiei naționale de etică din
România**

ROMÂNIA

National Medicines Agency
48, Av. Sănătescu Street, sector 1
011478, Bucharest, România
Tel: 0040 21 316 10 79
Fax: 0040 21 316 34 97
www.anm.ro

Ethics Committee
48, Av. Sănătescu Street, sector 1
011478, Bucharest, România
Tel: 0040 21 316 11 02/intl.348
Fax: 0040 21 316 34 97

ANEXA Nr. 4

Informații privind formularul de cerere adresată CE

Formularul de cerere adresată CE este identic cu formularul de cerere adresată ANM, prezentat în anexa nr. 6 a 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, aprobat prin HCS nr. 49/2006.

ANEXA Nr. 5

Publicitatea efectuată în vederea recrutării subiecților pentru studii clinice

Prezenta anexă furnizează recomandări referitoare la aspectele care sunt relevante atunci când se face publicitate în vederea recrutării subiecților pentru studiile clinice.

Informațiile prezentate mai jos nu reprezintă o listă completă și trebuie modificate în acord cu tipul de studiu clinic.

Toate tipurile de publicitate efectuate în vederea recrutării subiecților pentru studii clinice trebuie să fie incluse în documentele supuse spre aprobare CE.

CE poate, de asemenea, să evalueze și modul în care sunt supravegheați medical subiecții care răspund la anunțurile publicitare.

Anunțurile publicitare trebuie să conțină informații referitoare la:

- faptul că studiul constituie o cercetare;
- domeniul de aplicare a studiului;
- tipul/grupul de subiecți care ar putea fi inclus în studiu;
- numele investigatorului clinic/științific responsabil pentru desfășurarea studiului;
- persoana - numele, adresa, instituția - cu care trebuie luată legătură pentru informații privind studiul;
- faptul că subiectul care răspunde la anunțul publicitar va fi înregistrat;
- procedura folosită pentru a contacta subiecții interesați;
- orice compensație pentru cheltuielile făcute de subiect;
- faptul că un răspuns primit de la un potențial subiect semnifică doar interesul acestuia pentru informații mai detaliate.

Informațiile cu privire la procedurile folosite în gestionarea răspunsurilor primite la publicitatea efectuată trebuie transmise CE.

Aceste informații pot să conțină date cu privire la calificarea persoanei care este responsabilă cu primul contact cu subiecții, de exemplu o asistentă medicală; aceste proceduri sunt importante în special atunci când pacienții și nu voluntarii sănătoși răspund la un anunț publicitar.

În plus, trebuie să existe proceduri și resurse pentru a furniza informații și supraveghere medicală pacienților care nu se califică pentru a fi incluși în

studiu; neeligibilitatea subiectului poate să fie observată de la primul contact sau după realizarea selecției subiecților care răspund la anunțurile publicitare.

Poate fi necesară o descriere a modului în care pacientul va primi îndrumare sau ajutor de la o instituție/clinică specializată independentă de studiul clinic planificat.

Toate informațiile care vor fi transmise subiecților care au răspuns la anunțurile publicitare vor fi supuse spre aprobare CE.

În cazul în care există o procedură de selecție pentru a evalua eligibilitatea subiectului care a răspuns anunțului publicitar, pot fi folosite două tipuri de documente cu informații pentru subiecți.

Primul document cu informații pentru subiecți poate să conțină informații asupra procedurii și motivelor pentru care se realizează selecția.

Trebuie explicate care vor fi consecințele în cazul unui anumit rezultat al selecției; de exemplu, dacă biopsia relevă modificări patologice, pacientul va fi întrebat dacă este doritor de a participa în studiu și i se vor da informațiile generale despre acesta.

Al doilea document cu informații pentru subiecți poate să conțină informații mai detaliate despre studiu.

Potențialii subiecți trebuie să fie informați de faptul că unele informații cu caracter personal pot fi înregistrate și vor fi protejate în acord cu legislația națională în domeniu.

Trebuie subliniată modalitatea de recompensare sau de decontare a cheltuielilor subiectului.

Solicitantul trebuie să descrie, de asemenea, și modalitatea de informare a subiectului despre cum poate fi radiat din registru (baza de date).

ANEXA Nr. 6

Informațiile pentru subiectul studiului

Prezenta anexă furnizează recomandări referitoare la aspectele care sunt relevante pentru a fi cuprinse în documentul cu informații pentru subiecți.

Informațiile prezentate mai jos nu reprezintă o listă completă și trebuie modificate în acord cu tipul de studiu clinic.

1. Informațiile pentru subiectul studiului, aspecte generale

Documentul cu informații pentru subiect trebuie să specifice clar justificarea, relevanța și obiectivele studiului și trebuie să conțină cel puțin toate aspectele incluse în capitolul relevant din HCS nr. 39/2006.

În plus, documentul cu informații pentru subiect trebuie să conțină informații despre:

a) persoana cu care trebuie luată legătura pentru alte informații privind studiul și drepturile subiecților studiului și persoana care trebuie anunțată în cazul unui eveniment legat de afectarea subiectului în legătură cu studiul;

b) numele și adresa investigatorului, ale asistentei studiului (cadrlui mediu sanitar) sau ale altor persoane care sunt răspunzătoare de urmărirea subiecților incluși în studiu;

c) toate procedurile planificate pentru urmărirea subiecților după închiderea studiului (de exemplu, în cazul studiilor care sunt efectuate cu medicamente pentru transfer de gene) și/sau planurile pentru supravegherea medicală disponibilă pentru subiect în eventualitatea unor afectări în legătură cu studiul apărute în perioada de urmărire post-studiu;

d) informații privind existența unor relații financiare sau de altă natură dintre investigator și sponsor, precum și instituțiile cu care investigatorul colaborează, împreună cu numele și adresa sponsorului sau ale celorlalte surse de finanțare;

e) opinia pozitivă a CE;

f) drepturile subiectului la confidențialitate și măsurile care sunt luate pentru a asigura protecția datelor personale:

- procedurile de codificare;

- procedurile de decodificare: numele persoanei responsabile de păstrarea codificării și ale celorlalte persoane care vor avea acces la lista de codificare;

- în cazul păstrării de probe biologice și informații despre subiect, numele persoanei care are acces la date și la probele biologice;

- unde și pentru cât timp vor fi păstrate informațiile și probele;

- numele persoanei care va fi responsabilă cu păstrarea probelor și a rezultatelor analizelor efectuate;

- procedura de manipulare și păstrare a probelor care sunt identificabile;

- procedura (modalitățile) de anonimizare sau de distrugere a probelor după analizarea acestora;

g) dreptul subiectului de a obține informații la zi despre datele personale înregistrate, precum și dreptul de a cere corecții ale eventualelor erori;

h) dreptul subiectului (sau al părintelui ori al reprezentantului legal) de a se retrage din studiu;

i) faptul că, în cazul retragerii consimțământului de participare la studiu, nu vor fi adăugate date noi în baza de date și că subiectul (sau părintele ori reprezentantul legal) poate să solicite distrugerea tuturor probelor identificabile recoltate anterior, pentru a preveni analiza lor ulterioară;

j) dreptul subiectului (părintelui sau reprezentantului legal) de a fi informat despre planurile ulterioare de analizare a materialelor identificabile păstrate, analize care nu au fost prevăzute în momentul în care subiectul și-a exprimat consimțământul de a participa la studiu; în cazul unor analize

ulterioare, investigatorul poate să îi solicite subiectului un nou consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, iar acesta are dreptul să refuze noi analize, în acord cu legislația în vigoare.

2. Informațiile pentru subiectul studiului în cazul studiilor farmacogenetice

În cursul participării la studii clinice în care se realizează teste genetice, subiectului trebuie să i se explice clar acest fapt.

Informațiile trebuie să cuprindă justificarea și scopul pentru care sunt realizate studiile genetice, analizele planificate a fi efectuate și dacă probele vor fi păstrate pentru a se efectua analize noi în funcție de proiectul respectiv.

Atunci când este cazul, informațiile cu privire la aspectele genetice din studiu vor fi prezentate separat de celelalte informații despre studiu.

Subiectul trebuie informat de posibilitatea de a nu participa la testările genetice, dar de a participa la celelalte părți ale studiului care nu implică testări genetice.