

HOTĂRÂREA

Nr. 51/15.12.2006

**referitoare la aprobarea Ghidului privind dosarul de bază al studiului clinic
și arhivarea acestuia**

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 dosarul de bază al studiului clinic și arhivarea acestuia, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea nr. 24/2004 referitoare la aprobarea Ghidului privind dosarul de bază al studiului clinic și arhivarea acestuia, aprobată prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1631/2004.

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

Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

studiului clinic și arhivarea acestuia

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1. – Prezentul ghid este o traducere în limba română și o adaptare a Recomandărilor din 2006 ale Comisiei Europene privind dosarul de bază al studiului clinic și arhivarea acestuia (Eudralex, volumul 10, capitolul V).

Art.2. - Prezentul ghid oferă instrucțiuni pentru sponsori și investigatori referitoare la cerințele privind dosarul de bază al studiului clinic.

CAPITOLUL II

Baza legală

Art. 3. – Prezentul ghid detaliază cerințele art. 57 din Ordinul ministrului sănătății publice (OMSP) nr. 904/2006 pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman precum și ale capitolului V din OMSP nr. 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.

CAPITOLUL III

Principii generale

Art. 4. - Dosarul de bază al studiului clinic trebuie să conțină documentele esențiale care să permită, conform art. 37 din OMSP 903/2006, evaluarea atât a desfășurării studiului clinic cât și a calității datelor obținute din acesta.

Art. 5. - Documentele esențiale trebuie întocmite într-un mod organizat care să faciliteze atât conducerea studiului cât și auditul sau inspecția acestuia (dosarul de bază al sponsorului studiului, dosarul de bază al investigatorului ș.a.).

Art. 6. - În conformitate cu art. 41 din OMSP 903/2006, documentele esențiale trebuie să fie păstrate în siguranță până la arhivare și apoi arhivate pentru perioade suficient de mari astfel încât să permită auditarea sau inspecția din partea autorităților competente; aceste documente trebuie să fie ușor accesibile, la cererea Agenției Naționale a Medicamentului (ANM).

Art. 7.- (1)Prezentul ghid oferă îndrumări referitoare la conținutul dosarelor de bază ale studiului clinic și regulilor de păstrare a documentelor esențiale aflate în posesia investigatorilor, sponsorului/organizației de cercetare prin contract (OCC) și altor persoane implicate în desfășurarea studiului clinic.

(2) Prezentul ghid conține informații detaliate despre:

- a) setul minim de documente care trebuie păstrate;
- b) calitatea documentelor care trebuie arhivate;
- c) standardele minime pentru condițiile de păstrare; transferul pe suport informațional și copiile certificate;
- d) durata de păstrare.

CAPITOLUL IV

Documentele care trebuie arhivate

Art.8. - În dosarul de bază al studiului clinic trebuie păstrate documentele esențiale

Art. 9. – (1) Documentele esențiale sunt acelea care, fiecare în parte și împreună permit evaluarea desfășurării studiului și calitatea datelor obținute.

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

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

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

(5) Aceste documente sunt, în mod obișnuit, verificate de către auditorul independent al sponsorului și de inspectorii ANM, ca parte a procesului de validare a desfășurării studiului și integrității datelor colectate.

Art. 10. (1) Diferitele documente sunt grupate în trei categorii în funcție de etapa studiului clinic în care au fost generate:

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

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

Art. 11. (1) Dosarele de bază ale studiului clinic trebuie să se găsească încă de la începutul studiului, atât la locul investigatorului/instituției cât și la biroul sponsorului .

(2) Închiderea studiului poate fi făcută doar după ce monitorul a verificat dosarele sponsorului și investigatorului și a confirmat că toate documentele necesare sunt păstrate corect.

Art. 12. Fiecare din documentele menționate în prezentul ghid pot fi auditate sau inspectate de autoritatea competentă și trebuie să fie disponibile pentru aceasta.

Art. 13. Investigatorul/instituția trebuie să permită accesul direct la toate înregistrările legate de studiul clinic la cererea monitorului, auditorului, Comisiei de etică (CE) sau a ANM, în conformitate cu legislația națională sau comunitară.

Art. 14. Investigatorul trebuie să mențină o listă cu persoanele calificate corespunzător cărora le-a delegat atribuții legate de studiul clinic.

Art. 15. Aspectele financiare ale studiului trebuie documentate printr-un contract între sponsor și investigator/instituție.

Art. 16. Documentele esențiale trebuie păstrate în dosarul investigatorului și/sau al sponsorului.

Art. 17. - Dosarul de bază al studiului clinic trebuie să fie întocmit pe baza listelor minime de documente esențiale prevăzute în anexele 1 și 2 ale ghidului privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin Hotărâre a Consiliului științific (HCS) al ANM. .

Art. 18. - Arhivarea dosarului de bază al studiului clinic trebuie să fie efectuată în conformitate cu pct. IV.4, art. 82-85, 112, 113, 114, 117, 118, 121, 126 și pct. VI. 15 din ghidul privind buna practică în studiul clinic aprobat prin HCS, precum și cu Normele și protocoalele analitice, farmacologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006.

CAPITOLUL V

Calitatea documentelor esențiale

Art. 19. - Documentele esențiale trebuie să fie complete, lizibile, precise, fără ambiguități; Acestea trebuie să fie semnate și datate corespunzător.

Art. 20. - Regulile de bună practică în studiul clinic precizează responsabilitățile sponsorului pentru punerea în aplicare a sistemului de asigurare a calității și de control al calității pentru a garanta calitatea documentelor esențiale.

CAPITOLUL VI

Suportul care trebuie folosit pentru arhivarea/păstrarea documentelor esențiale

Art. 21. – In conformitate cu art. 44 si 45 din OMSP nr 903/2006, mijloacele utilizate pentru a păstra documentele esențiale trebuie să fie de așa natură, încât aceste documente să rămână complete și lizibile pe întreaga perioadă de timp reglementată legal și să fie accesibile ANM de fiecare dată când sunt solicitate; orice modificare a înregistrărilor trebuie să poată fi urmărită.

Art. 22. – Trebuie să se acorde o atenție specială înregistrărilor făcute pe suport electronic, magnetic, optic sau pe orice alt suport care nu poate fi șters; în aceste cazuri trebuie implementat un control corespunzător pentru a se asigura că aceste înregistrări nu pot fi modificate fără autorizația corespunzătoare și fără crearea unui sistem de trasabilitate a modificărilor în vederea auditurilor.

Art. 23. – Atunci când înregistrările originale sunt transferate pe un alt suport pentru arhivare, sistemul de transfer trebuie să fie validat pentru a se asigura ca informația nu va fi pierdută sau modificată; asemenea transferuri trebuie să fie certificate în ceea ce privește acuratețea și integralitatea lor de către persoane autorizate (de ex. managerul studiului), ca parte a sistemului de asigurare a calității.

Art. 24. - Pentru suporturi de păstrare care necesită procesare pentru transformarea înregistrării într-un suport lizibil, trebuie asigurat un echipament corespunzător pentru realizarea procesării respective.

CAPITOLUL VII

Condiții de arhivare/ păstrare

Art. 25. - (1) Condițiile de păstrare trebuie să asigure că înregistrările esențiale sunt menținute într-un format lizibil și pot fi accesate la cererea ANM.

(2) Orice modificare a locației documentației trebuie să fie înregistrată pentru a permite urmărirea ei.

Art. 26. - (1) Trebuie să se asigure spații adecvate pentru o păstrarea sigură a tuturor înregistrărilor esențiale obținute din studiile finalizate.

(2) Locațiile de păstrare trebuie să fie securizate, să aibă un mediu controlat corespunzător și o protecție adecvată împotriva degradării fizice a documentelor ..

Art. 27. - Păstrarea documentației sponsorului poate fi transferată unui subcontractor (de exemplu, o arhivă comercială), dar sponsorului îi revine responsabilitatea finală pentru calitatea, integritatea, confidențialitatea, posibilitatea de accesare a documentelor, în conformitate cu prevederile ghidului privind buna practică în studiul clinic, aprobat prin HCS..

Art. 28. – (1) În conformitate cu prevederile art. 43 din OMSP nr. 903/2006, sponsorul nominalizează persoane din cadrul organizației, responsabile pentru arhive; accesul la arhive trebuie să fie restrâns la persoanele nominalizate în acest sens.

(2) OCC trebuie de asemenea să îndeplinească această cerință.

(3) Retragerea documentelor esențiale din arhive trebuie să fie controlată de persoanele nominalizate pentru arhivare (de exemplu împrumuturi din arhive).

Art. 29. - Sponsorul/OCC trebuie să păstreze un index de arhivare/jurnal al arhivei pentru a înregistra toate documentele de bază ale studiilor clinice care au intrat în arhivă și pentru a urmări circulația documentelor împrumutate din arhivă.

Art. 30. - (1) Investigatorul trebuie să înștiințeze sponsorul asupra condițiilor de păstrare a documentelor sale esențiale.

(2) Responsabilitatea finală pentru documentele care trebuie arhivate de către investigator/instituție revine acestuia/acesteia. Dacă investigatorul nu mai poate asigura arhivarea documentelor esențiale (de exemplu prin transfer, pensionare etc), sponsorul trebuie înștiințat în scris despre această schimbare și trebuie informat despre persoana careia i s-a transferat această responsabilitate.

Art. 31. - Documentele care trebuie reținute de către investigator pot fi păstrate în arhive comerciale; aceasta poate fi o opțiune pentru documentele sursă atunci când spitalul/instituția nu poate păstra înregistrările pacienților, folosite în studiile clinice, pentru o perioadă de timp suficient de lungă.

Art. 32. - Pastrarea datelor personale se efectuează în conformitate cu legislația în vigoare.

CAPITOLUL VIII

Durata de arhivare/păstrare a documentelor esențiale

VIII.1 Studii clinice care vor fi utilizate în cererile depuse la autoritățile competente

VIII.1.1 Responsabilitățile investigatorului

Art. 33. – (1) Cerințele referitoare la păstrarea documentelor esențiale și dosarelor medicale sunt prevăzute în art. 41 și 42 ale OMSP nr. 903/2006.

(2). – În cazul studiilor clinice trimise pentru susținerea cererilor de autorizare de punere pe piață trebuie să fie respectate cerințele din Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicogice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin OMSP nr. 906/2006.

Art. 34. – (1) Perioadele de păstrare ale înregistrărilor sponsorului, așa cum sunt ele prevăzute în art. 41 al OMSP nr. 903/2006, se aplică și în cazul înregistrărilor păstrate de OCC sau alți agenți ai sponsorului, cu excepția situației în care au fost făcute aranjamente de transferare a documentelor la sponsor.

(2) Orice transfer de proprietate trebuie să fie documentat.

VIII.1.2. Responsabilitățile sponsorului

Sponsorul trebuie să păstreze toate documentele sale specifice esențiale în conformitate cu cerințele reglementărilor din țara (țările) unde medicamentul este aprobat și/sau unde sponsorul intenționează să facă cerere pentru aprobare.

Art. 35. - Dacă sponsorul întrerupe studiile clinice pentru un medicament pentru investigație clinică (de exemplu, oricare alte indicații, căi de administrare, formulări), el trebuie să-și păstreze toate documentele esențiale, pe o perioadă de cel puțin 2 ani de la întreruperea oficială sau în conformitate cu cerințele reglementărilor în vigoare.

Art. 36. - Sponsorul trebuie să păstreze documentele esențiale specifice timp de cel puțin 2 ani de la ultima aprobare a autorizației de punere pe piață în UE și până când nu mai există cereri de autorizare nerezolvate sau în așteptare în UE/SEE sau până la trecerea a cel puțin 2 ani de la întreruperea oficială a dezvoltării clinice a medicamentului pentru investigație clinică; aceste documente trebuie păstrate pe o perioadă mai lungă dacă se prevede astfel în cerințele reglementărilor aplicabile sau dacă îi sunt necesare sponsorului.

Art. 38.- (1) Documentele esențiale trebuie păstrate cel puțin 7 ani după obținerea primei autorizații de punere pe piață a medicamentului, dar nu mai mult de 15 ani de la închiderea oficială a studiului pentru medicamentul pentru investigație clinică; aceste documente trebuie păstrate pe o perioadă mai lungă, dacă este prevăzut în cerințele reglementărilor aplicabile sau conform înțelegerii cu sponsorul.

(2) Sponsorul trebuie să informeze în scris investigatorii/instituțiile despre necesitatea de a păstra înregistrări referitoare la studiile clinice precum și despre situațiile în care înregistrările referitoare la studiile clinice nu mai sunt necesare.

(3) Sponsorul trebuie să obțină acordul investigatorului/instituției pentru păstrarea documentelor esențiale ale studiului până când îl va informa că aceste documente nu mai trebuie păstrate; sponsorul și investigatorul/instituția trebuie să semneze un protocol sau un document alternativ pentru a confirma această înțelegere.

VIII.2 Studii clinice care nu vor fi utilizate în cererile depuse la autoritățile competente

Art. 39. – (1) Sponsorul are responsabilitatea de a aprecia dacă rezultatele unui studiu vor fi sau pot fi incluse în cererea de autorizare de punere pe piață și de a lua măsurile necesare pentru a asigura păstrarea adecvată a documentelor esențiale.

(2) Documentele esențiale ale sponsorului și investigatorului obținute din studiile care nu vor fi utilizate în cererile depuse la autoritățile competente trebuie păstrate cel puțin 5 ani după finalizarea studiilor respective; aceste documente se vor păstra pe o perioadă mai lungă dacă așa prevăd cerințele reglementărilor în vigoare sau dacă există o înțelegere cu sponsorul.

VIII.3 Responsabilitățile comisiilor de etică

Art. 40. - Comisia de etică trebuie să păstreze toate înregistrările relevante pentru o perioadă de cel puțin 3 ani după finalizarea studiilor și are obligația de a le pune oricând la dispoziția autorităților competente; aceste documente trebuie păstrate pe o perioadă mai lungă de timp dacă așa prevăd cerințele reglementărilor în vigoare.

CAPITOLUL IX

Distrugerea documentelor esențiale

Art. 41. - Motivele pentru distrugerea documentelor esențiale trebuie înregistrate și semnate de o persoană autorizată; aceste înregistrări trebuie păstrate timp de încă 5 ani de la data distrugerii documentelor esențiale.

Art. 42. – Sponsorul trebuie să se asigure că niciun document esențial nu este distrus înainte de termenele specificate în capitolul VIII.

Art. 43. - Sponsorul trebuie să înștiințeze în scris investigatorii cu privire la momentul în care înregistrările studiilor pot fi distruse.

Art. 44. – Investigatorul/instituția trebuie să ia măsuri pentru a preveni distrugerea accidentală sau prematură a documentelor.