



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 172 (XVI) — Nr. 1.042

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRÂRI ȘI ALTE ACTE

Joi, 11 noiembrie 2004

SUMAR

<u>Nr.</u>	<u>Pagina</u>
DECIZII ALE CURȚII CONSTITUȚIONALE	
Decizia nr. 392 din 5 octombrie 2004 referitoare la excepția de neconstituționalitate a prevederilor art. 22 ² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 privind organizarea și funcționarea Serviciului de Protecție și Pază.....	1-4
ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE	
1.177. — Ordin al ministrului sănătății pentru aprobarea Ghidului privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței.....	4-25
1.179. — Ordin al ministrului sănătății pentru aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România.....	26-31

DECIZII ALE CURȚII CONSTITUȚIONALE

CURTEA CONSTITUȚIONALĂ

DECIZIA Nr. 392 din 5 octombrie 2004

referitoare la excepția de neconstituționalitate a prevederilor art. 22² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 privind organizarea și funcționarea Serviciului de Protecție și Pază

Ioan Vida	— președinte
Nicolae Cochinescu	— judecător
Aspazia Cojocaru	— judecător
Constantin Doldur	— judecător
Acsinte Gaspar	— judecător
Kozsokár Gábor	— judecător
Petre Ninosu	— judecător
Ion Predescu	— judecător
Șerban Viorel Stănoiu	— judecător
Aurelia Popa	— procuror
Valentina Bărbățeanu	— magistrat-asistent

Pe rol se află soluționarea excepției de neconstituționalitate a prevederilor art. 22² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 privind organizarea și funcționarea Serviciului de Protecție și Pază, cu modificările și completările ulterioare, excepție ridicată de Victor Gheorghe Zamfir în Dosarul nr. 634/2004 al Judecătoriei Sectorului 5 București.

La apelul nominal se prezintă autorul excepției, personal, precum și partea Serviciul de Protecție și Pază, prin consilier juridic cu delegație la dosar. Procedura de citare este legal îndeplinită.

Autorul excepției solicită admiterea acesteia, susținând că dispozițiile textului criticat impun, pentru cumpărarea locuinței de serviciu, condiții mai aspre angajaților Serviciului de Protecție și Pază în raport cu personalul din alte instituții publice din sistemul de apărare, ordine publică și securitate națională, instituindu-se astfel un regim discriminatoriu.

Reprezentantul Serviciului de Protecție și Pază solicită respingerea excepției de neconstituționalitate, întrucât reglementarea supusă controlului nu face nici o discriminare pe considerente arbitare între subiecții cărora li se aplică, ci reprezintă o concretizare a dreptului unităților economice și bugetare de stat care dețin locuințe de serviciu destinate închirierii propriilor salariați de a stabili modul de înstrăinare a acestor locuințe, drept prevăzut de art. 7 din Legea nr. 85/1992 și a cărui exercitare nu poate fi considerată neconstituțională. În continuare, arată că legiuitorul a considerat oportun și pertinent să dea libertate fiecărei instituții bugetare, în sensul stabilirii anumitor condiții pentru atribuirea prin vânzare a locuințelor de serviciu pe care le dețin, care să evidențieze specificul și realitățile obiective din cadrul fiecăreia.

Reprezentantul Ministerului Public apreciază că excepția de neconstituționalitate este neîntemeiată și solicită respingerea acesteia, întrucât situația angajaților Serviciului de Protecție și Pază nu este identică cu cea a celorlalți angajați din alte instituții publice din sistemul de apărare, ordine publică și securitate națională. Această diferențiere este dedusă chiar din faptul că legiuitorul a înțeles să reglementeze statutul fiecărei astfel de categorii prin legi distincte.

CURTEA,

având în vedere actele și lucrările dosarului, constată următoarele:

Prin Încheierea din 10 mai 2004, pronunțată în Dosarul nr. 634/2004, **Judecătoria Sectorului 5 București a sesizat Curtea Constituțională cu excepția de neconstituționalitate a prevederilor art. 22² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 privind organizarea și funcționarea Serviciului de Protecție și Pază.** Excepția a fost ridicată de Victor Gheorghe Zamfir, într-o cauză civilă având ca obiect obligația de a încheia un contract de vânzare-cumpărare.

În motivarea excepției de neconstituționalitate, se susține că art. 22² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 încalcă prevederile art. 4 alin. (2) și ale art. 16 alin. (1) din Constituție, prin instituirea unei diferențe de tratament juridic între personalul Serviciului de Protecție și Pază și personalul din alte instituții publice din sistemul de apărare, ordine publică și securitate națională, în ceea ce privește condițiile ce trebuie îndeplinite pentru cumpărarea unei locuințe de serviciu. Astfel, prin textul de lege criticat, angajaților Serviciului de Protecție și Pază li se cere să îndeplinească, în afara condiției de a avea o vechime de cel puțin 10 ani în funcții militare, comună pentru tot

personalul care face parte din instituțiile publice din sistemul de apărare, ordine publică și securitate națională, o condiție suplimentară, și anume aceea de a avea o vechime de minimum 5 ani în Serviciul de Protecție și Pază. Autorul excepției afirmă că „un tratament diferit nu poate fi doar expresia aprecierii exclusive a legiuitorului, ci trebuie să se justifice rațional, în respectul principiului egalității cetățenilor în fața legii și a autorităților publice“. În motivarea excepției, invocă și prevederile art. 11 și 20 din Constituție, care permit corelarea dispozițiilor constituționale cu tratatele și pactele la care România este parte, precizând că principiul nediscriminării este statuat și în art. 7 din Declarația Universală a Drepturilor Omului, art. 26 din Pactul internațional cu privire la drepturile civile și politice, art. 2 alin. 2 din Pactul internațional cu privire la drepturile economice, sociale și culturale și în art. 12 al părții a II-a din Carta socială europeană revizuită.

Judecătoria Sectorului 5 București apreciază că excepția de neconstituționalitate este neîntemeiată, întrucât principiul egalității nu înseamnă uniformitate, egalitatea de tratament presupunând ca subiecții la care se referă să se afle în situații similare. În continuare, arată că Legea nr. 85/1992, care este legea-cadru în materia vânzării de locuințe și spații cu alte destinații construite din fondurile statului și din fondurile unităților economice sau bugetare de stat, „permite expres ca modul de înstrăinare a locuințelor de serviciu deținute de unitățile bugetare să fie stabilit de conducerea unității bugetare în cauză, fără a limita în vreun fel acest drept. Prin urmare, Serviciul de Protecție și Pază este îndrituit de lege să stabilească, prin propria lege de organizare și funcționare, condițiile de înstrăinare a locuințelor de serviciu construite din fondurile proprii“.

Potrivit prevederilor art. 24 alin. (1) din Legea nr. 47/1992, republicată, modificată și completată prin Legea nr. 232/2004, încheierea de sesizare a fost comunicată președinților celor două Camere ale Parlamentului, Guvernului și instituției Avocatul Poporului, pentru a-și exprima punctele de vedere asupra excepției de neconstituționalitate ridicate.

Guvernul, prin punctul său de vedere comunicat cu Adresa nr. 5/6.679/A.N. purtând data de 19 iulie 2004, apreciază că dispozițiile art. 22² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 privind organizarea și funcționarea Serviciului de Protecție și Pază sunt constituționale, întrucât reglementarea diferită, prin acte normative distincte, a condițiilor de cumpărare a locuinței de serviciu impuse unor categorii diferite de persoane „reprezintă o opțiune a legiuitorului, neputând fi vorba de o încălcare a dispozițiilor constituționale care consacră egalitatea în drepturi a cetățenilor“. Exemplificând cu Decizia Curții Constituționale nr. 179 din 22 aprilie 2004, precizează că egalitatea de tratament se referă la situații identice și nicidecum la situații diferite, astfel că, dacă la situații egale tratamentul

juridic trebuie să fie egal, la situații diferite tratamentul nu poate să fie decât diferit.

Avocatul Poporului a transmis punctul său de vedere în data de 25 iunie 2004, cu Adresa nr. 5.280, în care apreciază că nu poate fi reținută critica de neconstituționalitate, întrucât prin art. 22² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 nu se aduce atingere principiului egalității în drepturi a cetățenilor în fața legii. Arată că textul de lege ce formează obiectul excepției „se aplică în mod egal oricărei persoane aflate în situațiile menționate în ipoteza normei”. În continuare, face mențiunea că, în jurisprudența sa, Curtea Constituțională a statuat că „încălcarea principiului egalității în drepturi există atunci când se aplică un tratament diferențiat unor cazuri egale, fără a exista o motivare obiectivă și rezonabilă, sau dacă există o disproporție între scopul urmărit prin tratament inegal și mijloacele folosite”, menționând în acest sens Decizia nr. 107 din 13 iunie 2000.

Președinții celor două Camere ale Parlamentului nu au comunicat punctele lor de vedere.

CURTEA,

examinând încheierea de sesizare, punctul de vedere al Guvernului și cel al Avocatului Poporului, raportul întocmit de judecătorul-raportor, concluziile procurorului, dispozițiile legale criticate, raportate la prevederile Constituției, republicată, precum și dispozițiile Legii nr. 47/1992, reține următoarele:

Curtea Constituțională a fost legal sesizată și este competentă, potrivit dispozițiilor art. 146 lit. d) din Constituție, republicată, precum și ale art. 1 alin. (2), ale art. 2, 3, 10 și 29 din Legea nr. 47/1992, republicată, să soluționeze excepția de neconstituționalitate ridicată.

Obiectul excepției de neconstituționalitate îl constituie prevederile art. 22² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 privind organizarea și funcționarea Serviciului de Protecție și Pază, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 402 din 22 octombrie 1998, articol introdus prin Legea nr. 67/2003 privind aprobarea Ordonanței de urgență a Guvernului nr. 103/2002 pentru modificarea și completarea Legii nr. 191/1998 privind organizarea și funcționarea Serviciului de Protecție și Pază. Conținutul prevederilor menționate este următorul:

— Art. 22² alin. (1): „*Personalul Serviciului de Protecție și Pază, titular al unui contract de închiriere a unei locuințe de serviciu, cu o vechime în forțele armate de 10 ani, din care minimum 5 ani în Serviciul de Protecție și Pază, poate cumpăra locuința de serviciu. Sumele încasate din vânzarea locuințelor de serviciu se rețin integral de Serviciul de Protecție și Pază și se utilizează pentru achiziția altor spații locative cu aceeași destinație.*”

În opinia autorului excepției de neconstituționalitate, aceste prevederi de lege sunt contrare art. 4 alin. (2), art. 11, art. 16 alin. (1) și art. 20 din Constituție, potrivit cărora:

— Art. 4 alin. (2): „*România este patria comună și indivizibilă a tuturor cetățenilor săi, fără deosebire de rasă, de naționalitate, de origine etnică, de limbă, de religie, de sex, de opinie, de apartenență politică, de avere sau de origine socială.*”;

— Art. 11: „*(1) Statul român se obligă să îndeplinească întocmai și cu bună-credință obligațiile ce-i revin din tratatele la care este parte.*

(2) Tratatelor ratificate de Parlament, potrivit legii, fac parte din dreptul intern.

(3) În cazul în care un tratat la care România urmează să devină parte cuprinde dispoziții contrare Constituției, ratificarea lui poate avea loc numai după revizuirea Constituției.”;

— Art. 16 alin. (1): „*Cetățenii sunt egali în fața legii și a autorităților publice, fără privilegii și fără discriminări.*”;

— Art. 20: „*(1) Dispozițiile constituționale privind drepturile și libertățile cetățenilor vor fi interpretate și aplicate în concordanță cu Declarația Universală a Drepturilor Omului, cu pactele și cu celelalte tratate la care România este parte.*

(2) Dacă există neconcordanțe între pactele și tratatele privitoare la drepturile fundamentale ale omului, la care România este parte, și legile interne, au prioritate reglementările internaționale, cu excepția cazului în care Constituția sau legile interne conțin dispoziții mai favorabile.”

Autorul excepției invocă, de asemenea, încălcarea art. 7 din Declarația Universală a Drepturilor Omului, art. 26 din Pactul internațional cu privire la drepturile civile și politice, art. 2 alin. 2 din Pactul internațional cu privire la drepturile economice, sociale și culturale, toate referitoare, în esență, la principiul nediscriminării în fața legii, precum și încălcarea art. 12 al părții a II-a din Carta socială europeană revizuită — „*Dreptul la securitate socială*”.

Examinând excepția de neconstituționalitate, Curtea reține că autorul acesteia susține că art. 22² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 încalcă principiul constituțional al egalității în drepturi a cetățenilor, întrucât creează personalului Serviciului de Protecție și Pază o situație dezavantajoasă în raport cu personalul din alte instituții publice din sistemul de apărare, ordine publică și securitate națională, prin suplimentarea condițiilor pe care angajații Serviciului de Protecție și Pază trebuie să le întrunească pentru cumpărarea locuinței de serviciu. Autorul excepției de neconstituționalitate se prevalează și de faptul că, în conformitate cu art. 109 din Legea nr. 80/1995 privind Statutul cadrelor militare, toți ofițerii, maiștrii militari și subofițerii, indiferent de apartenența lor la o anumită instituție care face parte din sistemul de apărare, ordine publică și securitate națională, deci inclusiv angajații Serviciului de Protecție și Pază, se bucură de aceleași drepturi și obligații, prevăzute de regulamentele militare.

În deplin acord cu prevederile internaționale invocate în susținerea criticii de neconstituționalitate, precum și cu jurisprudența Curții Europene a Drepturilor Omului, Curtea Constituțională a statuat că egalitatea în drepturi nu

excluse un tratament juridic diferit în cazul unor situații juridice diferite, când acesta are o justificare obiectivă și rațională.

Critica de neconstituționalitate formulată de autorul excepției nu este întemeiată, întrucât inegalitatea de tratament nu poate fi dedusă prin raportarea situației

personalului Serviciului de Protecție și Pază la cea a unor alte categorii de angajați. Discriminarea intervine atunci când la situații egale soluția legislativă este diferită. Or, în cazul de față nu există diferențieri de tratament juridic între cetățenii aparținând aceleiași clase de angajați, respectiv personalului Serviciului de Protecție și Pază.

Pentru considerentele expuse, în temeiul art. 146 lit. d) și al art. 147 alin. (4) din Constituție, republicată, precum și al art. 1—3, al art. 11 alin. (1) lit. A.d) și al art. 29 din Legea nr. 47/1992, republicată,

CURTEA CONSTITUȚIONALĂ

În numele legii

DECIDE:

Respinge excepția de neconstituționalitate a prevederilor art. 22² alin. (1) din Legea nr. 191/1998 privind organizarea și funcționarea Serviciului de Protecție și Pază, excepție ridicată de Victor Gheorghe Zamfir în Dosarul nr. 634/2004 al Judecătorei Sectorului 5 București.

Definitivă și general obligatorie.

Pronunțată în ședința publică din data de 5 octombrie 2004.

PREȘEDINTELE CURȚII CONSTITUȚIONALE,
prof. univ. dr. **IOAN VIDA**

Magistrat-asistent,
Valentina Bărbățeanu

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN

pentru aprobarea Ghidului privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței

Având în vedere prevederile art. 10 alin. (9) din Ordonanța Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată și modificată prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, și ale Ordonanței de urgență a Guvernului nr. 152/1999 privind produsele medicamentoase de uz uman, aprobată și modificată prin Legea nr. 336/2002, cu modificările și completările ulterioare,

văzând Referatul de aprobare al Direcției generale farmaceutice, inspecția de farmacie și aparatură medicală nr. O.B. 7.899/2004,

în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 743/2003 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. 1. — Se aprobă Ghidul privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței, conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2. — La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă orice dispoziție contrară.

Art. 3. — Agenția Națională a Medicamentului va duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 4. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Ovidiu Brînzan

București, 20 septembrie 2004.
Nr. 1.177.

G H I D
privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței

CAPITOLUL I
Introducere

Art. 1. – Prezentul Ghid privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței transpune Ghidul privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței pentru Produse Medicamentoase Brevetate (Comitee for Proprietary Products = CPMP) nr. 1401/1998 intrat în vigoare în Uniune Europeană în ianuarie 2002.

Art. 2. - (1) Pentru a exercita o acțiune terapeutică optimă, substanța activă trebuie să fie eliberată și să ajungă la locul său de acțiune, în concentrație eficace, pentru perioada de timp dorită.

(2) Pentru a putea anticipa corect un efect terapeutic, trebuie caracterizată foarte bine performanța formei farmaceutice care conține substanța activă.

Art. 3. - (1) Necesitatea testării performanței formelor farmaceutice în eliberarea substanței active în circulația sistemică și prezența acesteia la locul său de acțiune a fost dovedită de o serie de accidente terapeutice legate de diferențele de biodisponibilitate (de exemplu digoxina, fenitoina, primidona).

(2) Biodisponibilitatea unei substanțe active dintr-un medicament trebuie să fie cunoscută și reproductibilă.

(3) Acest lucru este valabil, în special, în cazul în care un produs ce conține o anumită substanță activă va fi utilizat în locul produsului inovator; în acest caz produsul nou trebuie să prezinte același efect terapeutic în situația clinică dată, fapt care este dificil de evaluat prin studii clinice.

Art. 4. -(1) Compararea performanțelor terapeutice a două medicamente care conțin aceeași substanță activă, constituie un mijloc esențial de evaluare a posibilității folosirii alternative între produsul inovator și orice alt produs esențial similar.

(2) Presupunând că la același subiect se vor obține concentrații plasmatiche esențial similare, ce vor realiza la locul de acțiune concentrații comparabile și astfel efecte esențial similare, se pot folosi datele farmacocinetice în locul rezultatelor terapeutice pentru a stabili bioechivalența.

Art. 5. - (1) Obiectivul prezentului Ghid este de a defini, situațiile în care sunt necesare studiile de biodisponibilitate sau bioechivalență pentru produsele cu acțiune sistemică și de a formula cerințele privind modelul de studiu, de conducere și de evaluare a acestora.

(2) Se are de asemenea în vedere și posibilitatea folosirii studiilor *in vitro* în locul studiilor *in vivo* cu criterii farmacocinetice.

Art. 6. - (1) În cazul medicamentelor fără acțiune sistemică, evaluarea biodisponibilității sistemice nu poate fi aplicată; în aceste condiții, poate fi evaluată disponibilitatea locală, când este necesar, prin măsurări cantitative care reflectă prezența substanței active la locul de acțiune, folosind metode special alese, în conformitate cu prevederile art. 90.

(2) În acest caz, precum și în alte cazuri, pot fi necesare metode alternative, cum ar fi studiile care folosesc criterii farmacodinamice; în plus, când sunt necesare cerințe specifice pentru diferite tipuri de produse, acestea se menționează.

Art. 7. - Prezentul Ghid nu se aplică explicit produselor biologice.

*) Anexa este reprodusă în facsimil.

CAPITOLUL II

Definiții

II.1. Echivalența farmaceutică

Art. 8. - (1) Medicamentele sunt echivalente farmaceutic dacă conțin aceeași cantitate din aceeași substanță activă, se prezintă în aceeași formă farmaceutică și satisfac standarde identice sau comparabile.

(2) Echivalența farmaceutică nu implică în mod necesar și bioechivalența, deoarece diferențele între excipienți și/sau procesul de fabricație pot duce la o dizolvare și/sau o absorbție mai lentă sau mai rapidă.

II.2. Produse alternative farmaceutic

Art. 9. - Medicamentele sunt produse alternative farmaceutic dacă conțin aceeași entitate activă, dar care diferă în privința formei chimice (sare, ester, etc.), a formei farmaceutice sau în privința cantității de substanță activă.

II.3. Biodisponibilitatea

Art. 10. - (1) Biodisponibilitatea este definită prin cantitatea de substanță activă sau entitate activă care se absoarbe din forma farmaceutică și devine disponibilă la locul de acțiune și prin viteza cu care se realizează aceasta.

(2) În majoritatea cazurilor, pentru substanțele cu efect terapeutic sistemic, poate fi formulată o definiție mai practică, ținând seama de faptul că substanța din circulația generală se află în permanent schimb cu substanța de la locul de acțiune, și anume: biodisponibilitatea este definită prin cantitatea de substanță activă sau din forma ei activă care este eliberată din forma farmaceutică și care devine disponibilă în circulația generală și prin viteza cu care se realizează acestea.

(3) Este important să se facă diferențierea între „biodisponibilitatea absolută” a unei forme farmaceutice date, când biodisponibilitatea este comparată cu aceea obținută în urma administrării intravenoase, care este în procent de 100% (de exemplu soluție orală *versus* soluție i.v.) și „biodisponibilitatea relativă” care se referă la compararea unei forme farmaceutice cu altă formă farmaceutică administrată pe cale orală sau pe altă cale non-intravenoasă (de exemplu comprimate *versus* soluție orală).

II.4. Bioechivalența

Art. 11. - (1) Două medicamente sunt bioechivalente dacă sunt echivalente farmaceutic sau alternative farmaceutic și dacă biodisponibilitățile lor după administrarea în aceeași doză molară sunt similare, încât efectele lor, cu respectarea eficacității și siguranței, vor fi esențial aceleași.

(2) La studiile clasice de biodisponibilitate care folosesc criteriile farmacocinetice pentru evaluarea bioechivalenței pot fi avute în vedere, în mod alternativ și alte tipuri

de studii, de exemplu studiile la om cu criterii clinice și farmacodinamice, studiile experimentale pe animale sau studiile *in vitro*, atâta timp cât sunt justificate și/sau validate în mod corespunzător.

II.5. Produse esențial similare

Art. 12. - (1)Un medicament este esențial similar cu un medicament original atunci când are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în termenii substanței active, aceeași formă farmaceutică și este bioechivalent, cu excepția cazului în care medicamentul este recunoscut științific că diferă de medicamentul inovator din punct de vedere al siguranței și eficacității.

(2)Prin extrapolare, în general se consideră că în cazul medicamentelor cu eliberare imediată, conceptul de similaritate esențială se aplică și pentru forme orale diferite (comprimate sau capsule) conținând aceeași substanță activă.

Art. 13. - Necesitatea unui studiu comparativ de biodisponibilitate pentru a demonstra bioechivalența este definită în art. 75.

Art. 14. - (1) Preocupările privind diferențele dintre medicamente esențial similare, se referă la utilizarea de excipienți și metode de fabricație diferite, care pot afecta siguranța și eficacitatea.

(2)Studiul de bioechivalență este un mijloc unanim acceptat de a demonstra faptul că aceste diferențe nu au impact asupra performanței formulării în ceea ce privește viteza și mărimea absorbției, în cazul formelor farmaceutice cu eliberare imediată.

Art. 15. - (1)Este de dorit ca excipienții să fie lipsiți de orice efect sau ca siguranța folosirii lor să fie asigurată printr-o avertizare corespunzătoare pe eticheta ambalajului.

(2)De asemenea, excipienții nu trebuie să interfereze cu procesele de eliberare sau de absorbție a substanței active.

Art. 16. - (1)Un medicament esențial similar poate fi utilizat în locul unui medicament inovator.

(2)Un medicament „inovator” este un medicament autorizat și comercializat pe baza unei documentații complete, ce include date chimice, biologice, farmaceutice, farmaco-toxicologice și clinice; un „produs de referință” trebuie să fie un medicament „inovator”, potrivit prevederilor art. 51.

II.6. Echivalența terapeutică

Art. 17. - (1)Un medicament este echivalent terapeutic cu un alt medicament dacă acesta conține aceeași substanță activă sau aceeași entitate activă terapeutic și dacă, din punct de vedere clinic prezintă aceeași eficacitate și siguranță cu cel de-al doilea medicament, a cărui siguranță și eficacitate au fost stabilite anterior.

(2)În practică, demonstrarea bioechivalenței este în general metoda cea mai potrivită pentru evidențierea echivalenței terapeutice a două medicamente, care sunt echivalente farmaceutic sau alternative farmaceutic, dacă ele conțin excipienți

recunoașterea și nu avea influență asupra siguranței și eficacității, în conformitate cu cerințele etichetării referitoare la excipienți, prevăzute în art. 14.

(3) În unele cazuri, când se absoarbe aceeași cantitate de substanță activă dar viteza de absorbție este diferită, produsele pot fi considerate echivalente terapeutic dacă aceste diferențe nu au relevanță terapeutică; va fi necesar un studiu clinic pentru a demonstra că aceste diferențe referitoare la viteza absorbției nu sunt relevante terapeutic.

CAPITOLUL III

Conceperea și realizarea studiilor

Art. 18. - Modelul de studiu trebuie să se bazeze pe cunoașterea corespunzătoare a farmacodinamiei și/sau a farmacocineticii substanței active în cauză.

Art. 19. - Conceperea și realizarea studiilor de biodisponibilitate sau bioechivalență trebuie să fie conformă cu Regulile de bună practică în Studiul Clinic, incluzând legislația națională cu privire la activitatea comisiilor de Etică.

Art. 20. - (1) Un studiu de bioechivalență este de fapt un studiu comparativ de biodisponibilitate conceput pentru a stabili echivalența între produsul testat și produsul de referință; următoarele capitole se aplică în special studiilor de bioechivalență.

(2) Deoarece studiile de biodisponibilitate sunt comparative prin natura lor, conținutul următoarelor capitole se aplică acestor studii cu adaptările necesare în concordanță cu scopul fiecărui studiu specific.

Art. 21. - (1) Metodologia studiilor de bioechivalență poate fi folosită și pentru a evalua diferențele între parametrii farmacocinetici în studiile de farmacocinetică, de tipul interacțiunilor medicament - medicament sau medicament - aliment sau pentru a evalua diferențele între subgrupurile de populație.

(2) În acest caz, trebuie urmate alte Ghiduri relevante, iar selecția subiecților, modelul studiului și analizele statistice trebuie să fie realizate în conformitate cu acestea.

III.1. Modelul de studiu

Art. 22. - (1) Studiul trebuie conceput în așa fel încât efectul datorat formulării farmaceutice să poată fi diferențiat de celelalte efecte.

(2) Dacă sunt comparate două formulări farmaceutice, modelul de studiu ales frecvent este de tip încrucișat cu două perioade și două secvențe.

Art. 23. - În anumite situații, pentru substanțele cu timpul de înjumătățire foarte lung și pentru substanțele cu mare variabilitate individuală, poate fi considerată, ca o alternativă, un model de studiu paralel.

Art. 24. - În general studiile uni-doză sunt suficiente, dar există situații în care sunt necesare studii multi-doză.

Art. 25. - Pot fi cerute studii multi-doză, în cazul:

- a) în care farmacocinetica este dependentă de doză sau timp;
- b) unor produse cu eliberare modificată (în plus față de studiile uni-doză)

Art. 26. - Pot fi luate în considerare studii multi-doză dacă:

- a) problemele legate de sensibilitatea metodei împiedică măsurarea suficient de precisă a concentrațiilor plasmatice după administrarea unei doze unice;
- b) variabilitatea intra-individuală în ceea ce privește concentrația plasmatică împiedică demonstrarea bioechivalenței într-un studiu uni-doză de dimensiuni rezonabile, iar această variabilitate este redusă prin studii multi-doză.

Art. 27. - În studiile multi-doză, schema de administrare trebuie să urmeze recomandările privind dozele uzuale.

Art. 28. - Numărul de subiecți necesari este determinat de:

- a) variabilitatea erorii asociată cu caracteristica primară ce va fi studiată și va fi estimată printr-un experiment pilot, din studiile anterioare sau din date publicate;
- b) nivelul de semnificație dorit;
- c) deviația așteptată față de produsul de referință compatibilă cu bioechivalența (delta);
- d) puterea cerută.

Art. 29. - Standardele clinice și analitice impuse, pot de asemenea influența numărul de subiecți determinat statistic; oricum, numărul minim de subiecți nu trebuie să fie mai mic decât 12.

Art. 30. - (1) Tratamentele secvențiale trebuie separate prin intervale libere.

(2) În studiile multi-doză, intervalul liber de la ultima doză a tratamentului anterior se poate suprapune cu perioada de acumulare a celui de al doilea tratament, cu condiția ca perioada de acumulare să fie suficient de lungă (cel puțin de trei ori mai mare decât timpul de înjumătățire).

Art. 31. - (1) Schema de recoltare trebuie astfel planificată încât să furnizeze o estimare adecvată a C_{max} și să acopere curbele timp-concentrație plasmatică pe o perioadă suficient de lungă încât să asigure o estimare corectă a mărimii absorbției; aceasta se obține atunci când ASC_{0-t} derivată din măsurători este de cel puțin 80% din $ASC_{0-\infty}$.

(2) Dacă este necesară o estimare corectă a timpului de înjumătățire final, acesta trebuie obținut prin colectarea a cel puțin trei-patru probe în timpul fazei terminale exprimată logaritm linear.

Art. 32. - Pentru a studia biodisponibilitatea în condiții multi-doză în cazul în care sunt cunoscute diferențele între dozele de dimineață, seară sau noapte (de exemplu dacă se cunoaște faptul că ritmul circadian influențează biodisponibilitatea), probele trebuie finalizate după un ciclu complet de 24 de ore.

Art. 33. - Pentru medicamentele cu un timp de înjumătățire lung, biodisponibilitatea relativă poate fi estimată adecvat folosind valori ASC parțiale, atâta timp cât perioada de recoltare este justificată; în acest caz, timpul de recoltare al probelor trebuie să fie adecvat pentru a asigura compararea proceselor de absorbție.

III.2. Subiecții

III.2.1. Selectarea subiecților

Art. 34. - Subiecții pentru studiile de bioechivalență sau biodisponibilitate trebuie selectați cu scopul de a minimaliza variabilitatea și de a permite detectarea diferențelor între medicamente, motiv pentru care, studiile trebuie efectuate în mod normal pe voluntari sănătoși; criteriile de includere/excludere trebuie clar specificate în protocol.

Art. 35. - (1) Subiecții pot fi de ambele sexe.

(2) Riscul la femeile în perioadă fertilă trebuie luat în considerare pe baze individuale.

Art. 36. - (1) În general, subiecții trebuie să aibă vârsta cuprinsă între 18-55 de ani și greutatea în limitele normale, conform cu valorile normale acceptate pentru Indicele de Masă Corporală.

(2) Subiecții trebuie supuși unui screening de oportunitate prin teste de laborator, o anamneză amănunțită a antecedentelor medicale și o atentă examinare medicală.

(3) În funcție de clasa terapeutică a medicamentului și de profilul siguranței, pot fi efectuate investigații medicale speciale, înaintea, în timpul și după terminarea studiului.

(4) Subiecții trebuie să fie de preferință nefumători și fără istoric de abuz de alcool sau droguri.

(5) Dacă sunt incluși fumători moderați (mai puțin de 10 țigări pe zi), ei trebuie identificați și trebuie discutate consecințele asupra rezultatelor studiului.

III.2.2. Standardizarea studiului

Art. 37. - (1) Condițiile de testare trebuie standardizate pentru a minimaliza variabilitatea tuturor factorilor implicați, cu excepția acelor dependente de produsele testate; este recomandată standardizarea dietei, consumului de lichide și a efortului.

(2) Subiecții trebuie să mențină un repaus alimentar cel puțin pe parcursul nopții anterioare administrării produselor.

(3) Dacă Rezumatul Caracteristicilor Produsului în cazul medicamentului de referință conține recomandări specifice în privința consumului de alimente determinate de efectele interacțiunilor alimentare, studiul trebuie conceput în mod corespunzător.

(4) Ora ingestiei trebuie specificată, deoarece administrarea lichidelor poate influența profund pasajul gastric al formelor cu administrare orală, iar volumul de lichide trebuie să fie constant (cel puțin 150 ml).

(5) Toate mesele și lichidele consumate după tratament se recomandă a fi standardizate, în ceea ce privește compoziția și ora administrării acestora pe parcursul perioadei de recoltare a probelor.

(6) Subiecții nu trebuie să ia alte medicamente de-a lungul unei perioade specificate înaintea studiului și pe parcursul desfășurării acestuia și trebuie să se abțină de la alimente sau băuturi ce pot interfera funcția circulatorie, gastrointestinală, renală

sau hepatică (de ex. băuturi ce conțin alcool , produși xantinici sau anumite sucuri de fructe).

(7)Deoarece biodisponibilitatea unei entități active dintr-o formă farmaceutică, poate depinde de durata tranzitului gastrointestinal și de fluxul sanguin regional, postura și activitatea fizică pot necesita standardizare.

III.2.3. Includerea pacienților

Art. 38. - Dacă substanța activă investigată este cunoscută a avea efecte adverse și efectele farmacologice sau riscurile sunt considerate inacceptabile pentru sănătatea voluntarilor sănătoși, se pot utiliza pacienți în locul acestora, în condiții de precauție și supraveghere medicală corespunzătoare; în acest caz, solicitantul trebuie să justifice această alternativă.

III.2.4. Fenotipul genetic

Art. 39. - (1)Fenotipul și/sau genotipul subiecților trebuie luat în considerare pentru studiile de biodisponibilitate exploratorie și pentru toate studiile ce folosesc modelul grupurilor paralele; acestea pot fi luate în considerare în studiile încrucișate (de exemplu studii de bioechivalență, proporționalitatea dozelor, interacțiunea alimentelor, etc.) din motive farmacocinetice sau de siguranță.

(2)Dacă un medicament este subiect de polimorfism genetic major, studiile trebuie realizate pe grupuri de subiecți având fenotipul sau genotipul cunoscut pentru polimorfismul respectiv.

III.3. Caracteristicile investigate

Art. 40. - (1)În majoritatea cazurilor evaluarea biodisponibilității și a bioechivalenței se va baza pe concentrațiile măsurate ale compusului de bază.

(2)În unele situații pot fi necesare măsurările unui metabolit activ sau inactiv în locul compusului de bază; aceste situații includ cazurile când utilizarea metabolitului poate fi avantajoasă pentru determinarea mărimii absorbției medicamentului, de exemplu dacă concentrația substanței active este prea mică pentru a fi determinată cu acuratețe în matricea biologică (cum ar fi: dificultăți majore în metoda analitică, produs instabil în matricea biologică sau un timp de înjumătățire prea scurt al compusului de bază), aceasta ducând la creșterea variabilității.

(3)Determinările bioechivalenței bazate pe metaboliți trebuie justificate în fiecare caz, ținând cont că scopul unui studiu de bioechivalență constă în compararea performanțelor *in vivo* al produselor test și de referință.

(4)În particular, dacă metaboliții contribuie semnificativ la activitatea netă a substanței active și sistemul farmacocinetic este non-linear, este necesar să se măsoare ambele concentrații plasmatice ale compusului de bază și ale metabolitului activ și să fie evaluate separat.

Art. 41. - (1)În studiile de biodisponibilitate sunt utilizate forma și aria de sub curba concentrației plasmatice *versus* timp pentru a determina mărimea și viteza absorbției,

(2)Folosirea datelor despre excreția urinară poate fi avantajoasă în determinarea mărimii absorbției medicamentului pentru produsele cu excreție predominant renală, dar trebuie să fie justificată când se folosește pentru estimarea vitezei absorbției.

(3)Trebuie alese perioadele sau intervalele de recoltare, în așa fel încât să definească, în mod adecvat, profilul timp-concentrație, pentru a permite estimarea parametrilor relevanți.

Art. 42. - (1)Din rezultatele primare sunt estimate caracteristicile dorite ale biodisponibilității, și anume: ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$, C_{max} , t_{max} , Ae_t , Ae_{∞} , după caz sau orice alte caracteristici justificate, definite în Anexa 1.

(2)Metoda de estimare a valorilor ASC trebuie să fie specificată; pentru informații suplimentare pot fi estimați $t_{1/2}$ și MRT.

(3)Pentru studiile multi-doză, trebuie calculate ASC_{τ} , C_{max} și C_{min} .

(4)În studiile de bioechivalență ASC_{0-t} reflectă cel mai corect mărimea absorbției.

(5)Nu este recomandată folosirea exclusivă a estimărilor bazate pe compartimente.

Art. 43. - Dacă sunt luate drept caracteristice efectele farmacodinamice, măsurătorile trebuie să furnizeze o urmărire suficient de detaliată a timpului, trebuie comparate valorile inițiale ale fiecărei perioade, iar efectul complet al curbei trebuie să rămână sub răspunsul fiziologic maxim.

Art. 44. - Trebuie luat în considerare caracterul non-linear al relației doză-efect și trebuie făcute corecții în timpul analizării datelor.

III.4. Analizele chimice

Art. 45. - (1)Partea bioanalitică a studiilor de bioechivalență trebuie să fie realizată în acord cu principiile aplicabile ale Regulilor de bună practică de laborator (RBPL).

(2)Metodele bioanalitice folosite pentru determinarea entității active și/sau a produsului/produșilor ei de biotransformare în plasmă, ser, sânge sau urină sau în orice altă matrice potrivită, trebuie bine caracterizate, validate și documentate complet pentru a obține rezultate corecte care pot fi interpretate satisfăcător.

(3)Obiectivul principal al validării metodei este de a demonstra corectitudinea unei metode particulare în determinarea cantitativă a concentrațiilor entităților active în mediul biologic respectiv.

Art. 46. - Caracteristicile unei metode bioanalitice, esențiale pentru a asigura acceptabilitatea performanței și corectitudinea rezultatelor analitice, sunt:

(a)stabilitatea soluțiilor stoc și a substanțelor active în matricea biologică, în condițiile procesării și pe toată perioada de depozitare;

(b)specificitatea;

(c)acuratețea;

(d)precizia;

- (e) limita de cuantificare;
- (f) promptitudinea răspunsului.

Art. 47. - Validarea unei metode bioanalitice trebuie să cuprindă 2 faze distincte:

(a) faza anterioară studiului în care este verificată complianța evaluării celor 6 caracteristici menționate în art. 46;

(b) faza studiului propriu-zis în care metoda bioanalitică validată este aplicată analizelor cunoscute ale probelor din studiul de bioechivalență/biodisponibilitate, pentru a confirma stabilitatea, acuratețea și precizia.

Art. 48. - (1) Trebuie să fie generată o curbă de calibrare pentru fiecare substanță analizată, în fiecare etapă analitică, care trebuie să fie folosită pentru a calcula concentrația substanței în probele necunoscute ale etapei.

(2) Un număr de probe preparate separat pentru controlul calității trebuie analizat cu probe test procesate la intervale bazate pe numărul total de probe; este de asemenea necesară validarea metodei de procesare și de manevrare a probelor biologice.

Art. 49. - (1) Toate procedurile trebuie realizate conform cu Procedurile standard de operare (PSO) pre-stabilite.

(2) Toate procedurile și formulele relevante folosite în validarea metodei bioanalitice trebuie prezentate și discutate.

(3) Orice modificare a metodei bioanalitice înaintea și pe parcursul analizării probelor studiate, poate necesita o revalidare adecvată.

(4) Toate modificările trebuie raportate, iar scopul revalidării trebuie specificat.

Art. 50. - Studiile de bioechivalență care susțin cererea de autorizare pentru medicamentele esențial similare care conțin substanțe active chirale, trebuie să fie bazate pe metode bioanalitice enantioselective cu excepția cazurilor în care:

(a) ambele produse conțin același enantiomer unic stabil;

(b) ambele produse conțin un amestec racemic și ambii enantiomeri prezintă farmacocinetică lineară.

III.5. Produsele test și de referință

Art. 51. - (1) Într-o cerere de autorizare pentru un medicament generic, produsele test sunt comparate în mod normal cu forma farmaceutică corespunzătoare a unui medicament inovator, potrivit prevederilor art. 11 (produs de referință).

(2) Alegerea produsului de referință trebuie să fie justificată de către solicitant.

Art. 52. - (1) Produsele test folosite în studiile de bioechivalență/biodisponibilitate trebuie să fie fabricate în concordanță cu Regulile de bună practică de fabricație (RBPF).

(2) Pentru produsele test folosite în studiile de bioechivalență/biodisponibilitate, trebuie raportate la Agenția Națională a Medicamentului (ANM) rezultatele controlului seriei acestor produse.

Art. 53. - (1) În cazul formelor solide orale cu acțiune sistemică, produsul test folosit în studiile de bioechivalență/biodisponibilitate trebuie să facă parte dintr-o serie de cel puțin 1/10 din seria de producție sau dintr-o serie de 100.000 unități, oricare altă situație trebuie justificată.

(2) Producția seriilor folosite în studiile de bioechivalență/biodisponibilitate trebuie să furnizeze un nivel înalt de asigurare că produsul și procesul vor fi fezabile pe scară industrială; în cazul seriilor de producție mai mici de 100.000 unități, va fi cerută o întreagă serie de producție.

(3) Dacă produsul utilizat în studiu va constitui ulterior subiectul trecerii la scală industrială se va efectua o validare ulterioară.

Art. 54. - Probele de produs din seriile industriale, trebuie comparate cu acelea ale seriei test și trebuie să prezinte profiluri similare de dizolvare *in vitro*, în condiții corespunzătoare de testare a dizolvării, în conformitate cu Anexa 2.

Art. 55. - Sponsorul studiului va trebui să rețină un număr suficient de probe din produsul investigat pentru încă 1 an după expirarea perioadei de valabilitate a produsului sau încă 2 ani de la terminarea studiului sau până este obținută aprobarea pentru a permite retestarea, dacă aceasta este cerută de ANM.

Art. 56. - (1) În conformitate cu anexa 11 a Regulilor de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1508/2003, produsul test și de referință trebuie ambalate individual pentru fiecare subiect inclus în studiul de bioechivalență.

(2) Administrarea produselor test și de referință la subiecți, trebuie urmărită foarte atent, de exemplu prin folosirea de etichete detașabile.

III.6. Analiza datelor

Art. 57. - Preocuparea principală a evaluării bioechivalenței este de a cuantifica diferența de biodisponibilitate între produsul test și de referință și de a demonstra că orice diferență semnificativă clinic este improbabilă.

III.6.1. Analiza statistică

Art. 58. - (1) Metoda statistică de testare a biodisponibilității relative (bioechivalenței), se bazează pe intervalele de încredere 90%, pentru ratele mediilor populaționale (test/referință), ale parametrilor luați în considerare.

(2) Această metodă este echivalentă cu testul t-dublu unilateral, cu ipoteza nulă a bioechivalenței la un nivel de semnificație de 5%.

(3) Analizele statistice (de ex. ANOVA), trebuie să țină cont de sursele de variație ce pot afecta un răspuns variabil.

(4) Un efect secvențial semnificativ statistic trebuie gestionat corespunzător.

Art. 59. - (1) Parametrii farmacocinetici ce derivă din măsurătorile concentrației, cum ar fi ASC, C_{max} , trebuie analizați statistic folosind ANOVA; datele trebuie transformate logaritmice înaintea analizării lor.

(2) Dacă este adecvat, din punct de vedere tehnic, analiza statistică a lui t_{max} se va efectua prin teste non-parametrice și se va aplica datelor netransformate logaritmice.

(3) Pentru toți parametrii farmacocinetici de interes trebuie efectuată o statistică sumară de tipul minimei, maximei, mediei aritmetice, mediei

geometrice, deviației standard și coeficientului de variație; în plus, trebuie calculate intervalele de încredere 90% corespunzătoare pentru compararea celor două forme, precum și a raportului dintre produsul test și de referință (T/R).

III.6.2. Limitele acceptate pentru parametrii farmacocinetici

Art. 60. - Parametrii farmacocinetici testați, procedeul de testare și limitele acceptate, trebuie prezentate la începutul protocolului.

Art. 61. - În studiile de determinare a bioechivalenței medii, intervalele acceptate pentru principalele caracteristici sunt detaliate după cum urmează:

a) Raportul privind ASC

- intervalul de încredere 90% pentru această măsură a biodisponibilității relative, trebuie să se situeze între limitele acceptate de 80 – 125%; în cazuri specifice, pentru medicamente cu un domeniu terapeutic îngust, intervalul de încredere acceptat poate fi mai restrâns.

b) Raportul privind C_{max}

- intervalul de încredere 90% pentru această măsură a biodisponibilității relative trebuie să se situeze între limitele acceptate de 80 – 125%; în cazuri specifice, pentru medicamente cu un domeniu terapeutic îngust, intervalul acceptat poate fi mai restrâns.

- în unele cazuri poate fi acceptat un interval mai larg; intervalul mai larg, trebuie definit prospectiv, cum ar fi 75 – 133% și justificat ținându-se cont de considerente de siguranță și eficacitate pentru pacienții care schimbă formulările farmaceutice.

c) Alți parametri:

- evaluarea statistică a lui t_{max} este necesară doar dacă există un context clinic relevant pentru o eliberare sau acțiune rapidă sau pentru semne legate de efectele adverse; intervalul de încredere 90% non-parametric pentru această măsură a biodisponibilității relative trebuie să fie între limitele determinate clinic.

- pentru alți parametri farmacocinetici incluși pentru compararea biodisponibilității relative, precizați în art. 41 (de exemplu $t_{1/2}$, C_{min} , fluctuația, etc.), se aplică considerații analoge ca pentru ASC, C_{max} sau t_{max} , ținându-se cont de folosirea datelor transformate logaritmice sau netransformate.

III.6.3. Deviații de la planul studiului

Art. 62. - (1) Metoda de analiză trebuie să fie prezentată în protocol.

(2) Protocolul trebuie să specifice metodele de gestionare a retragerilor și de identificare a parametrilor biologici neconcludenți.

(3) Excluderea după efectuarea analizei datelor care nu se încadrează în prevederi nu este acceptată; dacă presupunerile făcute în cadrul protocolului (de exemplu pentru extrapolarea ASC la infinit), se dovedesc invalide, trebuie prezentată și discutată o analiză revizuită în completare la analiza planificată (dacă aceasta este fezabilă).

III.6.4. Bioechivalența individuală și populațională

Art. 63. - Majoritatea studiilor de bioechivalență sunt concepute pentru a evalua bioechivalența medie; experiența din studiile de bioechivalență individuale și populaționale este limitată; de aceea, nu se pot oferi recomandări specifice pe această temă.

III.7. Testul de dizolvare *in vitro* complementar unui studiu de bioechivalență

Art. 64. - (1) Rezultatele testelor de dizolvare *in vitro*, obținute pe serii de produse test și de referință, care au fost utilizate în studiul de bioechivalență, trebuie raportate.

(2) Rezultatele trebuie raportate sub formă de procent de substanță dizolvată din cantitatea de substanță declarată *versus* perioada de timp.

Art. 65. - Specificațiile pentru dizolvarea *in vitro* a produsului trebuie să derive din profilul de dizolvare al seriei de produs test care a fost găsit bioechivalent cu produsul de referință și care se așteaptă a fi similar cu produsul de referință, potrivit Anexei II.

Art. 66. - (1) Pentru produsele cu eliberare imediată, dacă profilul de dizolvare al produsului test nu este similar cu cel al produsului de referință și datele *in vivo* sunt acceptabile, metoda testului de dizolvare trebuie reevaluată și optimizată.

(2) În cazul în care nu poate fi dezvoltată o metodă de testare discriminatorie, care să reflecte bioechivalența *in vivo*, trebuie elaborată o specificație diferită de dizolvare pentru produsul test.

III.8. Raportarea rezultatelor

Art. 67. - (1) Raportul unui studiu de biodisponibilitate sau bioechivalență, trebuie să prezinte documentația completă din protocol, realizarea și evaluarea conform Regulilor de bună practică în studiul clinic (RBPSC) și a Ghidurilor de implementare.

(2) Autenticitatea întregului raport trebuie să fie atestată prin semnătura investigatorului principal; dacă există alți investigatori responsabili, trebuie să semneze pentru capitolele respective din raport.

Art. 68. - (1) Trebuie prezentate numele investigatorilor responsabili și informații privind calificarea și experiența acestora (*curriculum vitae*), locul și perioada de desfășurare a studiului.

(2) Trebuie furnizate numele, seria și data expirării produselor folosite în studiu, ca și compoziția, specificațiile produsului finit și profilurile de dizolvare comparative.

(3) Solicitantul trebuie să prezinte o declarație semnată care să confirme că produsul test utilizat în studiu este același cu cel prezentat pentru obținerea autorizației de punere pe piață.

Art. 69. - (1) Toate rezultatele trebuie prezentate clar și trebuie să conțină date despre subiecții care s-au retras; toate abandonurile și retragerile subiecților trebuie complet documentate și justificate.

(2) Metoda folosită pentru obținerea parametrilor farmacocinetici, din datele primare, trebuie specificată.

(3) Trebuie raportate datele folosite pentru estimarea ASC.

(4) Dacă se folosesc modele farmacocinetice pentru evaluarea parametrilor, trebuie justificate procedeele de calcul și modelele respective.

(5) Ștergerea datelor trebuie de asemenea justificată.

Art. 70. - Trebuie oferite toate datele farmacocinetice individuale ale subiecților și trebuie prezentate curbele individuale concentrație-timp în scala linear-linear și log-linear.

Art. 71. - (1) Trebuie prezentat raportul analitic care să conțină descrierea și caracteristicile metodei utilizate pentru determinarea entității active în plasmă.

(2) Trebuie prezentat raportul de validare al metodei analitice.

(3) Raportul analitic trebuie să includă rezultatele tuturor probelor standard și al probelor de control al calității.

(4) Trebuie incluse un număr reprezentativ de cromatograme sau datele primare ce acoperă întregul interval de concentrații pentru toate probele standard și de control al calității și toate eșantioanele analizate.

Art. 72. - (1) Raportul statistic trebuie să fie suficient de detaliat pentru a permite repetarea analizei statistice, cum ar fi schema de randomizare, datele demografice, valorile parametrilor farmacocinetici pentru fiecare subiect, statisticile descriptive pentru fiecare formulare și perioadă.

(2) Trebuie incluse și o analiză non-parametrică și/sau ANOVA detaliată, estimare punctuală și intervalele de încredere corespunzătoare, inclusiv metoda de estimare a lor.

CAPITOLUL IV

Aplicații pentru produse ce conțin substanțe active noi

IV.1. Biodisponibilitatea

Art. 73. - (1) În cazul unor substanțe active noi (entități chimice noi), prevăzute a avea acțiune sistemică, caracterizarea farmacocinetică va trebui să includă determinarea disponibilității sistemice a substanței din forma farmaceutică preconizată comparativ cu administrarea intravenoasă.

(2) Dacă acesta nu este posibil (fezabil tehnic sau din motive de siguranță), trebuie determinată biodisponibilitatea relativă a unei soluții sau suspensii orale corespunzătoare.

(3) În cazul unui pro-medicament, este preferabil ca soluția de referință intravenoasă să fie constituită din entitatea sa activă.

IV.2. Bioechivalența

Art. 74. - (1) În cursul dezvoltării studiilor de bioechivalență sunt necesare studii de legătură între:

a) formulările folosite în studiul clinic pilot și studiul clinic timpuriu;

b) formulările folosite în studiul clinic pilot, în special acelea folosite în studiile de stabilire a dozei și cele ce vor fi comercializate ca medicamente;

c) alte comparații în funcție de situație.

(2) Aceste studii nu vor fi obligatorii dacă absența diferențelor în performanțele *in vivo* poate fi justificată prin date *in vitro* corespunzătoare, conform prevederilor art. 82 și art. 94.

CAPITOLUL V

Aplicații pentru produse ce conțin substanțe active aprobate

V.1. Studii de bioechivalență

Art. 75. - Studiile de bioechivalență *in vivo* sunt necesare atunci când există un risc ca posibile diferențe ale biodisponibilității să conducă la inechivalența terapeutică.

Art. 76. - Tipurile de studii care trebuie efectuate variază în funcție de tipul de produs.

V.1.1. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată și cu acțiune sistemică

Art. 77. - (1) Prezentă secțiune se referă la forme farmaceutice cum ar fi comprimate, capsule și suspensii orale și ține cont de criteriile derivate din conceptele care stau la baza Sistemului de clasificare biofarmaceutică, cum ar fi solubilitate crescută, permeabilitate crescută pentru substanța activă și rată de dizolvare mare pentru medicament.

(2) Aceste criterii, împreună cu intervalul terapeutic non-critic, trebuie să fie în primul rând luate în considerare pentru a decide asupra obligativității efectuării studiilor de bioechivalență sau posibilității de exceptare de la efectuarea acestora.

V.1.1.1. Caracteristici legate de substanța activă:

a) Risc de eșec terapeutic sau de efecte adverse medicamentoase:

Art. 78. - Acest risc depinde de cerințele unor precauții speciale cu privire la precizia și acuratețea dozării substanței active, cum ar fi nevoia unor concentrații plasmatiche critice.

b) Riscul de bioinechivalență:

Art. 79. - Pentru unele substanțe active există dovezi ale problemelor de biodisponibilitate sau existenței bioinechivalenței.

c) Solubilitatea:

Art. 80. - (1) Când o substanță activă prezintă o solubilitate crescută în apă, produsul poate fi în general exceptat de la efectuarea studiilor de bioechivalență, doar dacă, luând în considerare alte caracteristici, această scutire nu poate atrage după sine un potențial risc.

(2) Dimensiunea particulelor și polimorfismul sunt determinantele majore ale ratei de dizolvare și trebuie acordată o atenție deosebită acestor caracteristici.

(3) O substanță activă este considerată a avea o solubilitate crescută în apă, dacă cantitatea conținută în doza cu cea mai mare concentrație a unui produs cu eliberare

imediată, se dizolvă în câte 250 ml din trei tipuri de soluții tampon, cu pH-ul cuprins între 1 - 8, la 37°C (preferabil la pH de 1,0; 4,6; 6,8);

d) Proprietățile farmacocinetice:

Art. 81. - Absorbția lineară și completă ce indică o permeabilitate crescută, reduce posibilitatea ca o forma farmaceutică cu eliberare imediată să poată influența biodisponibilitatea.

V.1.1.2. Caracteristici legate de medicament:

a) Dizolvarea rapidă:

Art. 82. - (1) În cazul exceptării de la efectuarea studiilor de bioechivalență, datele *in vitro* trebuie să demonstreze similaritatea profilurilor de dizolvare al produselor test și de referință în fiecare din cele trei soluții tampon, cu pH-ul cuprins între 1 - 8, la 37°C (preferabil la pH de 1,0; 4,6; 6,8).

(2) În cazurile în care, mai mult de 85% din substanța activă se dizolvă până la 15 minute, similaritatea profilurilor de dizolvare poate fi acceptată ca fiind demonstrată, potrivit prevederilor din Anexa 2.

b) Excipienții:

Art. 83. - (1) Excipienții incluși în compoziția medicamentului sunt bine stabiliți și nu presupun interacțiuni cu farmacocinetica substanței active.

(2) În cazul unor cantități mari, atipice al excipienților cunoscuți sau când se folosesc excipienți noi, trebuie prezentată o documentație suplimentară.

c) Fabricația:

Art. 84. - Metoda de fabricație a produsului finit legată de proprietățile fizico-chimice critice ale substanței active (cum ar fi dimensiunea particulei, polimorfismul) trebuie prezentată și documentată adecvat în capitolul de dezvoltare farmaceutică al dosarului.

V.1.2. Soluții orale

Art. 85. - (1) Dacă produsul este sub formă de soluție orală apoasă în momentul administrării și conține o substanță activă în aceeași concentrație cu o altă soluție orală, deja aprobată ca medicament, nu este cerut studiu de bioechivalență, dacă se demonstrează că excipienții conținuți în aceasta nu afectează tranzitul gastrointestinal, absorbția sau stabilitatea *in vivo* a substanței active.

(2) În acele cazuri, în care o soluție orală trebuie testată comparativ cu o formulare cu eliberare imediată, este obligatorie efectuarea unui studiu de biodisponibilitate comparată; excepțiile trebuie justificate, în conformitate cu prevederile art. 88.

V.1.3. Forme farmaceutice non-orale cu eliberare imediată și cu acțiune sistemică

Art. 86. - În general sunt cerute studii de bioechivalență.

V.1.4. Formele farmaceutice cu eliberare modificată și transdermice

Art. 87. - Studiile de bioechivalență sunt cerute în concordanță cu Ghidurile specifice.

V.1.5. Combinații fixe

Art. 88. - (1) Combinațiile fixe trebuie evaluate, în general, în ceea ce privește biodisponibilitatea și bioechivalența substanțelor active individuale, fie separat (în cazul unei combinații noi), fie ca și combinație existentă.

(2) Criteriile din capitolul V.1.1. se vor aplica componentelor individuale.

(3) În cazul unei combinații noi, studiul trebuie conceput în așa fel încât să se poată detecta posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase de ordin farmacocinetic.

V.1.6. Soluții parenterale

Art. 89. - (1) Solicitantul nu trebuie să prezinte un studiu de bioechivalență dacă produsul care va fi administrat intravenos ca soluție apoasă, conține aceeași substanța activă în aceeași concentrație ca și produsul deja autorizat.

(2) În cazul altor căi parenterale, cum ar fi intramuscular sau subcutanat, dacă produsul este sub același tip de soluție (apoasă sau uleioasă), și conține aceeași concentrație din aceeași substanța activă și aceiași excipienți sau excipienți comparabili cu aceia din medicamentul deja autorizat, atunci nu este necesară testarea bioechivalenței.

V.1.7. Gaze medicinale

Dacă produsul este un gaz pentru inhalatie, nu este necesar un studiu de bioechivalență.

V.1.8. Produse cu aplicare locală

a) Acțiune locală

Art. 90. - Pentru produsele cu utilizare locală (cu administrare bucofaringiană, nazală, inhalatorie, oftalmică, cutanată, rectală, vaginală), concepute pentru a acționa fără absorbție sistemică, abordarea în determinarea bioechivalenței bazată pe măsurători sistemice, nu este aplicabilă și sunt cerute, în principiu, studii farmacodinamice sau clinice comparative; absența lor trebuie justificată.

Art. 91. - Când există absorbție sistemică în urma aplicării locale, trebuie măsurată absorbția sistemică dacă medicamentele cu acțiune locală generează reacții adverse sistemice.

b) Acțiune sistemică

Art. 92. - Pentru produsele aplicate local cu acțiune sistemică, este întotdeauna necesar un studiu de bioechivalență.

V.2. Dizolvarea *in vitro*

Art. 93. - (1) Studiile de dizolvare *in vitro* sunt întotdeauna necesare și solicitate în mod consecvent.

(2) Testele de dizolvare *in vitro* constituie o parte a evaluării cererii de scutire de la efectuarea studiilor de bioechivalență, bazată pe criteriile descrise în secțiunea V.1. Studiile de dizolvare trebuie să se efectueze în conformitate cu prevederile din Anexa 2.

V.3. Variații

Art. 94. - (1) Dacă un produs a fost reformulat față de formularea inițială aprobată sau metoda de fabricație a fost modificată de către producător în așa fel încât se poate considera că modifică biodisponibilitatea, este necesar un studiu de bioechivalență; lipsa lui trebuie justificată.

(2) Orice justificare prezentată trebuie să se bazeze pe considerații generale, cum sunt cele prevăzute în capitolul V.1.1. sau pe faptul că a fost stabilită o corelație acceptabilă *in vivo/in vitro*.

Art. 95. - În cazurile în care a fost investigată biodisponibilitatea produsului supus modificării și a fost stabilită o corelație acceptabilă între performanța *in vivo* și dizolvarea *in vitro*, se poate renunța la cerințele pentru demonstrarea bioechivalenței *in vivo* dacă rata de dizolvare *in vitro* a noului produs este similară, cu cea a medicamentului deja autorizat, în aceleași condiții de testare, în conformitate cu prevederile din Anexa 2.

Art. 96. - În toate celelalte cazuri trebuie realizate studii de bioechivalență.

Art. 97. - (1) Pentru variații ale produsului inovator, produsul de referință folosit în studiile de bioechivalență și de dizolvare, este de obicei cel autorizat în formula inițială (metodă de fabricație, ambalare, etc.), iar produsul fabricat în conformitate cu modificările propuse, va fi testat comparativ cu acesta.

(2) Când sunt făcute variații la produsul esențial similar, produsul de referință pentru studiul de bioechivalență trebuie să fie produsul inovator.

V.4. Proportionalitatea dozelor în formele cu eliberare orală imediată

Art. 98. - (1) Dacă o cerere de autorizare de punere pe piață nouă conține mai multe concentrații ale substanței active, este acceptabil un studiu de bioechivalență doar pentru o concentrație.

(2) Alegerea concentrației folosite trebuie justificată prin argumente analitice, farmacocinetice și de siguranță; de asemenea trebuie îndeplinite toate condițiile următoare:

a) medicamentele sunt fabricate de același producător utilizând același proces de fabricație;

b) absorbția medicamentului s-a dovedit lineară în intervalul dozelor terapeutice (dar nu trebuie folosite concentrațiile unde sensibilitatea este prea mică pentru a identifica diferențele între cele două produse);

c)compoziția calitativă a diferitelor concentrații este aceeași;

d)proporția dintre cantitățile de substanță activă și excipienți este aceeași, sau în cazul preparatelor ce conțin o concentrație scăzută de substanță activă (mai puțin de 5%), proporția dintre cantitățile de excipienți este similară;

e)profilul de dizolvare trebuie să fie similar în aceleași condiții pentru concentrații suplimentare și pentru concentrația seriei folosite în studiul de bioechivalență.

(3)Dacă este solicitată autorizarea unei noi concentrații (din cadrul intervalului de doze aprobat) pentru un medicament deja autorizat, și sunt îndeplinite toate condițiile de mai sus, nu mai este necesar un studiu de bioechivalență.

V.5. Suprabiodisponibilitatea

Art. 99. - (1)Dacă din studiul de bioechivalență rezultă o disponibilitate superioară, de exemplu dacă noul produs prezintă o mărime a absorbției apreciabil mai mare decât produsul autorizat, se sugerează o reformulare la o doză cu o concentrație mai mică.

(2)În acest caz trebuie prezentată dezvoltarea biofarmaceutică și trebuie înaintat un studiu final de biodisponibilitate comparată între noul produs reformulat și cel vechi deja autorizat.

(3)Dacă reformularea nu este efectuată, recomandările de dozare pentru suprabiodisponibilitatea produsului vor trebui să fie susținute prin studii clinice; un asemenea medicament nu trebuie acceptat ca un echivalent terapeutic al unui produs de referință existent.

(4)Dacă este obținută autorizația de punere pe piață, noul produs poate fi considerat ca un nou medicament.

Art. 100. - Pentru a evita producerea de confuzii în rândul medicilor și pacienților, se recomandă ca noul produs să aibă alt nume pentru a fi diferențiat de produsul deja autorizat.

Art. 101. - Produsele cu biodisponibilitate superioară nu pot pretinde „similaritate esențială” cu produsul inovator potrivit criteriilor din secțiunea II.5.

Explicația simbolurilor din secțiunile III.1 și III.3

C_{\max} : concentrația plasmatică maximă;

C_{\min} : concentrația plasmatică minimă;

C_m : concentrația plasmatică medie;

t_{\max} : timpul de la administrare și până la obținerea concentrației plasmatice maxime;

ASC_{0-t} : aria de sub curba concentrației plasmatice de la administrare până la ultima concentrație determinată la momentul t;

$ASC_{0-\infty}$: aria de sub curba concentrației plasmatice extrapolată la infinit;

ASC_{τ} : ASC calculată pentru un interval între două dozări în condiții de platou (steady-state);

MRT: timpul mediu de existență a moleculei în organism;

Ae_t : excreția urinară cumulativă de la administrare până în momentul t;

Ae_{∞} : excreția urinară cumulativă extrapolată la infinit;

$t_{1/2}$: timpul de înjumătățire plasmatică;

Fluctuația: $(C_{\max} - C_{\min})/C_m$;

Deviația: $(C_{\max} - C_{\min})/C_{\min}$.

Testul de dizolvare

Un medicament este compus din substanța activă și excipienți; proporția dintre substanța activă și excipienți, tipurile de excipienți și metoda de fabricație a produsului finit sunt alese pe baza conținutului, proprietăților fizico-chimice, structurale și de absorbție ale substanței active. Toate acestea dau fiecărui produs anumite caracteristici de dizolvare.

Pe parcursul dezvoltării unui medicament, testul de dizolvare este folosit ca mijloc de a identifica factorii legați de forma farmaceutică care influențează și pot avea un efect crucial asupra biodisponibilității medicamentului. Imediat ce sunt definite compoziția și procesul de fabricație, testul de dizolvare este folosit în controlul calității seriilor pilot și de producție, pentru a asigura identitatea și uniformitatea seriilor și astfel profilurile de dizolvare să rămână similare cu cele ale seriilor din studiul clinic pivot. În plus, testul de dizolvare poate fi folosit pentru a susține biodisponibilitatea unui nou medicament, bioechivalența sau variațiile unui produs esențial similar.

De aceea, studiile de dizolvare pot servi mai multor scopuri:

- Asigurarea calității

1. Obținerea de informații asupra seriilor test folosite în studiile de bioechivalență/biodisponibilitate, în studiile clinice pivot și pentru a susține specificațiile controlului de calitate.

2. Folosirea ca un mijloc în controlul de calitate pentru a demonstra consecvența în fabricație.

3. Obținerea de informații asupra produsului de referință folosit în studiile de bioechivalență/biodisponibilitate și în studiile clinice pivot.

- Deducția de bioechivalență

1. Demonstrarea similarității între produsele de referință din diferite țări.

2. Demonstrarea similarității între diferite formulări ale unei substanțe active (inclusiv variații și produse esențial similare noi) și medicamentul de referință.

3. Colectarea informațiilor asupra identității și uniformității seriilor produselor (test și de referință) pentru a fi folosite ca bază la selectarea seriilor corespunzătoare pentru studiile *in vivo*.

Metodologia testului trebuie să fie conformă cu cerințele Farmacopeei. Metodele alternative pot fi luate în considerare când se justifică faptul că acestea sunt discriminatorii și capabile de a diferenția performanța acceptabilă și non-acceptabilă între seriile de produs *in vivo*.

Dacă o substanță activă este considerată a avea o solubilitate crescută, este de așteptat să nu ridice probleme de biodisponibilitate, mai ales dacă, forma farmaceutică permite rapid dizolvarea substanței active în intervalul de pH fiziologic preconizat după administrarea produsului. Se poate renunța în aceste condiții la un studiu de bioechivalență, pe baza unui precedent și a similarității profilurilor de dizolvare, ce se bazează pe teste discriminatorii, dovedind că sunt întrunite celelalte criterii de

excludere de la secțiunea V.1.1. Similaritatea trebuie justificată prin profiluri de dizolvare care să acopere cel puțin trei timpi de prelevare, obținute cu trei tipuri de soluții tampon diferite (intervalul normal de pH 1- 6,8; când este necesar pH 1- 8).

În cazul în care substanța activă sau excipienții au solubilitate independentă de pH, sunt cerute profiluri doar de la două sisteme tampon.

Dacă o substanță activă este considerată a avea o solubilitate scăzută și o permeabilitate crescută, viteza de absorbție poate fi limitată de dizolvarea formei farmaceutice. Acesta este și cazul când unul sau mai mulți excipienți determină eliberarea și etapa următoare de dizolvare a substanței active. În aceste cazuri, se recomandă diferite condiții de testare și trebuie făcută o recoltare adecvată a probelor până când 90% din substanța activă este dizolvată sau se obține o asimptotă. Este importantă cunoașterea proprietăților de dizolvare în diferite condiții, cum ar fi pH, agitare, concentrație ionică, adaosuri tensioactive, vâscozitate, presiune osmotică, deoarece comportamentul substanței solide *in vivo*, poate fi critic pentru dizolvarea medicamentului, independent de proprietățile fizico-chimice ale substanței active. Poate fi folosit un concept statistic experimental corespunzător pentru a investiga parametrii critici și pentru optimizarea acestor condiții.

Sunt acceptate orice metode de demonstrare a similarității profilurilor de dizolvare, cât timp acestea sunt justificate.

Similaritatea poate fi comparată prin metode model-independente sau model-dependente, cum ar fi regresia lineară a procentului dizolvat la un moment specific, prin compararea statistică a parametrilor funcției Weinbull, sau prin calcularea factorului de similaritate, cum ar fi cel definit mai jos:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

În această ecuație, f_2 este factorul de similaritate, n este numărul timpilor de determinare, $R(t)$ este procentul mediu de substanță activă dizolvată din produsul de referință și $T(t)$ este procentul mediu de substanță activă dizolvată din produsul test.

Evaluarea similarității se bazează pe următoarele condiții:

- Minim trei timpi de determinare (fără momentului zero);
- 12 valori individuale pentru fiecare timp de determinare și pentru fiecare produs;
- Nu mai mult de o valoare medie >85% dizolvată din fiecare produs;
- Deviația standard relativă a mediei fiecărui produs trebuie să fie mai mică de 10% de la al doilea până la ultimul timp de determinare.

O valoare f_2 cuprinsă între 50 și 100 sugerează că cele două profiluri de dizolvare sunt similare. În cazul în care mai mult de 85% din medicament este dizolvat în 15 minute, profilurile de dizolvare pot fi acceptate ca fiind similare, fără o evaluare matematică ulterioară.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN**pentru aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România**

Având în vedere prevederile art. 10 alin. (9) din Ordonanța Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, și ale Ordonanței de urgență a Guvernului nr. 152/1999 privind produsele medicamentoase de uz uman, aprobată cu modificări prin Legea nr. 336/2002, cu modificările și completările ulterioare, văzând Referatul de aprobare al Direcției generale farmaceutice, inspecția de farmacie și aparatură medicală nr. O.B. 10.653/2004,

în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 743/2003 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. 1. — Se aprobă Reglementările privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România, conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2. — La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă orice dispoziție contrară.

Art. 3. — Agenția Națională a Medicamentului va duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 4. — Prezentul ordin va fi publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Ovidiu Brînzan

București, 20 septembrie 2004.
Nr. 1.179.

ANEXĂ

REGLEMENTĂRI**privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România****CAPITOLUL I
Principii generale**

Art. 1. — (1) Studiile clinice care se efectuează pe teritoriul României sunt autorizate de Agenția Națională a Medicamentului (ANM) în conformitate cu Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 152/1999 privind produsele medicamentoase de uz uman, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 336/2002, cu modificările și completările ulterioare.

(2) Fac excepție de la prevederile alin. (1) studiile nonintervenționale, așa cum sunt definite în Reglementările privind implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 615/2004, care se notifică la ANM.

Art. 2. — Studiile clinice trebuie efectuate cu respectarea prevederilor reglementărilor menționate la art. 1.

CAPITOLUL II**Procedura de autorizare a studiilor clinice**

Art. 3. — (1) În vederea începerii procedurii de autorizare a unui studiu clinic, solicitantul depune la ANM — Compartimentul primire documente-probe din Departamentul evaluare-autorizare o cerere în formatul prezentat în Ghidul 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.

(2) La cerere se anexează documentele prevăzute în anexa nr. 1 care face parte integrantă din prezentele reglementări.

(3) Documentația trebuie să fie prezentată în limba engleză sau română.

(4) Eticheta medicației de studiu (medicament investigat, produs de referință, placebo) trebuie să fie prezentată în limba română și în limba engleză (numai pentru uzul ANM, pentru a putea fi verificată traducerea); în studiile clinice se va utiliza numai eticheta în limba română, iar în cazul în care sponsorul/investigatorul este român, eticheta trebuie prezentată doar în limba română.

(5) Informațiile pentru subiect și formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză trebuie să fie prezentate în limba română (și în limba minorităților naționale, dacă este cazul) și în limba engleză, pentru a putea fi verificată traducerea de către ANM; în cazul în care sponsorul/investigatorul este român, informațiile pentru subiect și formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză trebuie să fie prezentate doar în limba română.

(6) Documentele prevăzute la art. 4 alin. (2) trebuie să fie întocmite în conformitate cu Ghidul 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.

Art. 4. — (1) Compartimentul primire documente-probe din Departamentul evaluare-autorizare verifică existența tuturor documentelor solicitate conform anexei nr. 1.

(2) Dacă documentația prezentată de solicitant nu este completă, cererea de autorizare este respinsă și se notează în registrul de primiri motivul respingerii.

(3) Dacă documentația este completă, cererea este acceptată și primește număr de înregistrare la ANM.

Art. 5. — Tariful de autorizare a studiilor clinice, stabilit prin hotărârea Consiliului de administrație al ANM, se plătește după acceptarea cererii de autorizare.

Art. 6. — După intrarea banilor în contul ANM, începe procedura de evaluare a documentației în vederea autorizării studiului clinic.

Art. 7. — (1) În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că sunt necesare informații suplimentare, ANM va informa în scris solicitantul.

(2) Autorizarea/respingerea autorizării studiului clinic se va prelungi față de termenul prevăzut în Reglementările privind implementarea Regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman cu intervalul de timp scurs de la primirea adresei cu solicitări de către solicitant și până la primirea de către ANM a informațiilor solicitate.

Art. 8. — În cazul în care documentația este întocmită în conformitate cu Ghidul 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, ANM transmite autorizația pentru efectuarea studiului clinic în formatul prevăzut în anexa nr. 2 care face parte integrantă din prezentele reglementări, în termenul prevăzut în reglementările prevăzute la art. 7.

Art. 9. — În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că aceasta nu este întocmită conform reglementărilor în vigoare și nu este suficient de fundamentată, în termenul prevăzut în Reglementările privind implementarea Regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, solicitantul va fi informat de către ANM în legătură cu respingerea autorizării, care va fi însoțită de un raport justificativ.

Art. 10. — (1) Solicitantul poate să ceară revizuirea deciziei de respingere în maximum 30 de zile de la emiterea deciziei de către ANM; solicitarea de revizuire trebuie însoțită de documentație de susținere.

(2) ANM va analiza solicitarea și își va formula punctul de vedere asupra acesteia în maximum 30 de zile de la primirea la ANM.

Art. 11. — Autorizația este valabilă pentru perioada de desfășurare a studiului, aprobată de ANM; studiul va începe într-un interval de cel mult 6 luni de la data aprobării.

Art. 12. — Un studiu clinic poate începe numai după emiterea autorizației pentru efectuarea studiului clinic de către ANM și după obținerea opiniei favorabile a Comisiei Naționale de Etică, în cazul studiilor multicentrice, sau a Comisiei Instituționale de Etică, în cazul studiilor unicentrice.

CAPITOLUL III

Importul produselor destinate studiului clinic

Art. 13. — Avizarea importului produselor destinate studiului clinic se face de către Ministerul Sănătății în conformitate cu legislația în vigoare, pe baza autorizării emise de ANM pentru efectuarea studiului clinic și a opiniei comisiei de etică.

CAPITOLUL IV

Analiza probelor biologice

Art. 14. — Analiza probelor biologice recoltate în cursul studiilor clinice poate fi efectuată atât în laboratoare abilitate din România, cât și din alte țări.

Art. 15. — În cazul în care analizarea probelor biologice nu se efectuează în România, trimiterea acestora în alte țări (exportul) se face în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

CAPITOLUL V

Inspekția pentru buna practică în studiul clinic

Art. 16. — Inspekția pentru buna practică în studiul clinic se desfășoară conform prevederilor legale.

CAPITOLUL VI

Cerințe referitoare la modalitățile de recrutare a subiecților

Art. 17. — Recrutarea subiecților pentru studiile clinice care se efectuează în România se poate face numai prin anunțuri/fluturași care pot fi distribuite numai prin spitale/cabinetele medicilor; voluntarii sănătoși pot fi recrutați și prin alte mijloace, dar nu prin mass-media.

CAPITOLUL VII

Raportarea reacțiilor adverse semnalate în cadrul studiilor clinice

Art. 18. — Sponsorul are obligația de a raporta la ANM numai reacții adverse grave neașteptate suspectate, semnalate în cadrul studiilor clinice care se desfășoară în centrele din România.

Art. 19. — Reacțiile adverse grave neașteptate suspectate, soldate cu deces sau amenințătoare pentru viață, vor fi raportate la ANM numai de către sponsor, conform Reglementărilor privind implementarea Regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman.

Art. 20. — Raportarea reacțiilor adverse pentru studiile clinice care se desfășoară în România se face pe formularul prezentat în anexa nr. 3 care face parte integrantă din prezentele reglementări, iar a celor semnalate în centre din alte țări implicate în studiul clinic se face, de preferință, pe formularul Consiliului Organizațiilor Internaționale pentru Științe Medicale (Council for International Organizations of Medical Sciences = CIOMS).

Art. 21. — În cazul studiilor necomerciale, așa cum sunt ele definite în Reglementările privind implementarea Regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, reacțiile adverse grave neașteptate suspectate se raportează la ANM de către investigator în intervalele de timp prevăzute în aceleași reglementări.

CAPITOLUL VIII

Cerințe referitoare la calificarea investigatorului

Art. 22. — Investigatorul principal trebuie să fie un medic farmacolog sau medic primar în specialitatea în care se desfășoară studiul clinic; pentru studiile de fază I investigatorul principal trebuie să fie un medic farmacolog.

Art. 23. — Cererea de autorizare a unui studiu clinic va fi însoțită de formularul privind calificarea fiecărui investigator principal din locurile de studiu respective și angajamentul acestuia de a participa la studiul clinic conform anexei nr. 4 care face parte integrantă din prezentele reglementări.

Art. 24. — În cazul studiilor necomerciale, investigatorul care inițiază studiul va prelua obligațiile sponsorului.

CAPITOLUL IX

Autorizarea instituțiilor în care se pot desfășura studiile clinice

Art. 25. — Studiile clinice se pot desfășura numai în instituțiile autorizate de Ministerul Sănătății în acest scop.

Art. 26. — Autorizația este emisă de Ministerul Sănătății la solicitarea instituției interesate, în conformitate cu reglementările în vigoare.

CAPITOLUL X

Procedura de notificare a studiilor nonintervenționale

Art. 27. — Notificarea studiilor nonintervenționale constă în depunerea de către propunător la ANM a unei adrese de notificare, întocmită conform prevederilor anexei nr. 5 care

face parte integrantă din prezentele reglementări, însoțită de următoarele documente:

- copia proiectului studiului;
- lista centrelor în care se va desfășura studiul;
- informații privind durata studiului și numărul de pacienți care vor fi înrolați.

Art. 28. — În cazul studiilor nonintervenționale, ANM nu percepe nici un tarif pentru activitatea prestată.

Art. 29. — ANM va menține o bază de date separată referitoare la studiile nonintervenționale.

*ANEXA Nr. 1
la reglementări*

DOCUMENTELE

care însoțesc cererea de autorizare a unui studiu clinic de către ANM

1. Confirmarea de primire a numărului de intrare în baza de date europeană pentru studii clinice EudraCT, dacă este cazul

2. Scrisoare de însoțire

3. Formularul de cerere

4. Discul cu fișierul XML pentru EudraCT, dacă este cazul

5. Protocolul cu toate amendamentele curente

6. Broșura investigatorului

7. Dosarul medicamentului investigat (DMI)

8. DMI simplificat pentru produsele cunoscute

9. Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) (pentru medicamentele care au autorizație de punere pe piață în România)

10. Lista cu autoritățile competente la care a fost depusă solicitarea și detaliile deciziei, când sunt disponibile

11. Copie de pe opinia comisiei de etică, dacă este disponibilă

12. Dacă solicitantul nu este sponsorul, scrisoare legală de împuternicire de la sponsor

13. Copie de pe autorizația pentru conținutul sau eliberarea în mediu a organismelor modificate genetic (când este cazul și când este disponibilă)

14. Formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză (în limbile română și engleză)

15. Documentul cu informațiile pentru subiect (în limbile română și engleză)

16. Modalități pentru recrutarea subiecților

17. Rezumatul protocolului în limba română

18. Certificatul de analiză al produsului testat, dacă impuritățile nu sunt justificate prin specificație sau în cazul în

care sunt detectate impurități neașteptate, neacoperite prin specificație

19. Studii de siguranță virală, dacă este cazul

20. Exemple de etichete în limba română și în limba engleză

21. Autorizații aplicabile pentru studii sau produse având caracteristici speciale (dacă sunt disponibile), de exemplu organisme modificate genetic, produse radiofarmaceutice

22. Certificatul EST, dacă este cazul

23. Declaraarea statutului BPF pentru substanțele active biologice

24. Licența de producție, când este cazul

25. Declarația din partea persoanei calificate că locul de producție funcționează conform cu GMP, dacă este cazul

26. CV-ul investigatorului coordonator (pentru studiile multicentrice)

27. CV-ul fiecărui investigator principal

28. Autorizațiile MS pentru unitățile care desfășoară studii clinice

29. Prevederile referitoare la compensația în cazul evenimentelor finalizate cu invalidități sau deces atribuibile studiului clinic

30. Asigurările sau despăgubirile ce acoperă răspunderea investigatorului și sponsorului

31. Metode de recompensă pentru subiecți

32. Acordul directorului unității privind desfășurarea studiului clinic

33. Formularul privind calificarea fiecărui investigator principal și a investigatorului coordonator, când este cazul.

*ANEXA Nr. 2
la reglementări*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI

71324 București, str. Aviator Sănătescu nr. 48, sectorul 1

Telefon: 224.11.02; 224.17.10 Fax: 230.50.83

Data..... Nr.

AUTORIZAȚIA pentru desfășurarea studiului clinic

Analizând cererea depusă de dumneavoastră privind autorizarea desfășurării în România a unui studiu clinic, înregistrată cu nr., și documentele anexate, vă comunicăm următoarele:

Agenția Națională a Medicamentului autorizează desfășurarea studiului clinic conform Protocolului nr.:

Titlul:

Sponsor:

Investigatori:

Instituția (locul de desfășurare a studiului):

Observații:

Președinte,

.....

FORMULAR
de raportare a reacției adverse grave neașteptate suspectate

Reacția adversă suspectată

Protocol nr.

Nr.Înștiințare

Produs investigat

Pacient nr.

I. Informații privind reacția adversă

1. Inițialele pacientului	1.Țara	2.Data nașterii			2.a.Vârsta	3.Sex	4-6 Manifestarea R.A.			
		Ziua	Luna	Anul			Ziua	Luna	Anul	8-13 Marcați corespunzător <input type="checkbox"/> Deces <input type="checkbox"/> Periculos pentru viață <input type="checkbox"/> Prolungirea spitalizării <input type="checkbox"/> Invalidant <input type="checkbox"/> Anomalii congenitale/ cancer <input type="checkbox"/> Alte condiții importante
7.Descrierea reacției (inclusiv teste/rezultate relevante de laborator)										

II. Informații privind produsul investigat suspectat

14.Numele produsului		20. R.A. s-a remis după întreruperea administrării <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu	
15.Doza zilnică	16.Calea de administrare	21. A reapărut R.A. după readministrarea produsului <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu	
17. Indicația(iile) de administrare			
18. Perioada de administrare (de la/ până la)	19.Durata administrării		

III. Medicație concomitentă și istoric

22.Medicație concomitentă și datele când s-a administrat(excluzându-se cea folosită pentru tratamentul reacției)
23. Alte date anamnestice relevante (exemplu diagnostice,reații alergice,sarcină etc.)

IV Informații despre sponsor și investigator

24.a. Numele și adresa sponsorului		24.b.Numele investigatorului	
24.c.Data primirii de către sponsor	25.a. Tip de informare <input type="checkbox"/> Inițial <input type="checkbox"/> Secvențial	25.b.Modul de informare a sponsorului	
Data informării	Data primirii	<input type="checkbox"/> Se anexează informații suplimentare	

Semnătura sponsorului

*) Anexa nr. 3 este reprodusă în facsimil.

FORMULAR

privind calificarea investigatorului principal/coordonator și angajamentul acestuia de a participa la studiul clinic

Produsul investigat..... Protocol nr.....

Numele investigatorului principal/coordonator.....

Adresa investigatorului

.....

Curriculum vitae/sumar: Atașat DA []

Calificare (profesie)

Experiență în studiu clinic:

Experiență cu alte medicamente cu relevanță pentru studiul propus

.....

Responsabilități obișnuite:

Implicare în alte studii clinice:

Timpul necesar pentru acest protocol:

Disponibilitate pentru subiecții potriviți studiului clinic:

Declar că accept să particip ca investigator principal/coordonator la studiul clinic menționat:

Consimt să permit controlul tuturor documentelor:

Consimt să permit accesul la documentele de bază:

Consimt să semnez formularul de angajament și să desfășor studiul conform protocolului aprobat, conform

Declarației drepturilor omului de la Helsinki revizuită și Regulile de bună practică în studiul clinic în România.

În cursul studiului vor participa ca subinvestigatori:

Semnătura

Data.....

(zi/lună/an)

Nume
(Monitor)

Titlu

*) Anexa nr. 4 este reprodusă în facsimil.

NOTIFICARE
privind efectuarea unui studiu nonintervențional în România

Către
AGENȚIA NAȚIONALĂ A
MEDICAMENTULUI

SOLICITANT**SPONSOR** **INVESTIGATOR**

Numele Prenumele

Profesia

Instituția

Adresa

Tel./Fax

Prin prezenta vă notificăm efectuarea în România un studiu nonintervențional pentru un produs cu autorizație de punere pe piață în România.

Titlul studiului este :

.....

Informații privind produsul de investigat

- Denumirea comercială/cod

- Substanțe active

- Cod ATC

- Forma farmaceutică

- Doze

- Calea de administrare

- Producătorul

- Țara

Prezenta notificare este însoțită de:

- Copia proiectului studiului
- Lista centrelor în care se va desfășura studiul;
- Informații privind durata studiului și numărul de pacienți care vor fi înrolați.

*) Anexa nr. 5 este reprodusă în facsimil.

P R E Ț U R I L E
publicațiilor legislative pentru anul 2005
— pe suport tradițional —

Nr. crt.	Denumirea publicației	Valoarea abonamentului anual — lei —	Valoarea abonamentului trimestrial — lei —			
			Trim. I	Trim. II	Trim. III	Trim. IV
1.	Monitorul Oficial, Partea I, în limba română	12.340.000	3.085.000	3.085.000	3.085.000	3.085.000
2.	Monitorul Oficial, Partea I, în limba română, numere bis*)	2.135.000	—	—	—	—
3.	Monitorul Oficial, Partea I, în limba maghiară	9.480.000	2.370.000	2.370.000	2.370.000	2.370.000
4.	Monitorul Oficial, Partea a II-a	15.000.000	3.750.000	3.750.000	3.750.000	3.750.000
5.	Monitorul Oficial, Partea a III-a	3.040.000	760.000	760.000	760.000	760.000
6.	Monitorul Oficial, Partea a IV-a	12.820.000	3.205.000	3.205.000	3.205.000	3.205.000
7.	Monitorul Oficial, Partea a VI-a	11.820.000	2.955.000	2.955.000	2.955.000	2.955.000
8.	Colecția Legislația României	3.130.000	782.500	782.500	782.500	782.500
9.	Colecția de hotărâri ale Guvernului și alte acte normative	5.190.000	1.297.500	1.297.500	1.297.500	1.297.500
10.	Repertoriul actelor normative	800.000	—	—	—	—
11.	Decizii ale Curții Constituționale	565.000	—	—	—	—
12.	Ediții trilingve	3.000.000	—	—	—	—

*) Cu excepția numerelor bis în care se publică acte cu un volum extins și care interesează doar un număr restrâns de utilizatori.

Toate publicațiile Regiei Autonome „Monitorul Oficial“ sunt purtătoare de T.V.A. în cotă de 9%, aceasta fiind inclusă în prețul de abonament.

Pentru siguranța clienților, abonamentele la publicațiile Regiei Autonome „Monitorul Oficial“ se pot efectua prin următorii difuzori:

- ◆ COMPANIA NAȚIONALĂ „POȘTA ROMÂNĂ“ — S.A. — prin oficiile sale poștale
- ◆ RODIPET — S.A. — prin toate filialele
- ◆ INTERPRESS SPORT — S.R.L. — București, str. Hristo Botev nr. 6 (telefon/fax: 313.85.07; 313.85.08; 313.85.09)
- ◆ PRESS EXPRES — S.R.L. — Otopeni, str. Flori de Câmp nr. 9 (telefon/fax: 221.05.37; 0745.133.712)
- ◆ M.T. PRESS IMPEX — S.R.L. — București, bd. Basarabia nr. 256 (telefon/fax: 255.48.15; 255.48.16)
- ◆ INFO EUROTRADING — S.A. — București, Splaiul Independenței nr. 202A (telefon/fax: 212.73.54)
- ◆ ACTA LEGIS — S.R.L. — București, str. Banul Udrea nr. 10, (telefon/fax: 411.91.79)
- ◆ CURIER PRESS — S.A. — Brașov, str. Traian Grozăvescu nr. 7 (telefon/fax: 0268/47.05.96)
- ◆ MIMPEX — S.R.L. — Hunedoara, str. Ion Creangă nr. 2, bl. 2, ap. 1 (telefon/fax: 0254/71.92.43)
- ◆ CALLIOPE — S.R.L. — Ploiești, str. Candiano Popescu nr. 36 (telefon/fax: 0244/51.40.52, 0244/51.48.01)
- ◆ ASTOR-MED — S.R.L. — Iași, str. Sucidava nr. 2, bl. U2, sc. C, ap. 2 (telefon/fax: 0232/27.91.76, 0232/25.84.27)
- ◆ ART ADVERTISING — S.R.L. — Râmnicu Vâlcea, str. Regina Maria nr. 7, bl. C1, sc. C, mezanin II (tel. 0250/73.54.75, 0744.50.90.99)
- ◆ ZIRKON MEDIA — S.R.L. — București, str. Călin Ottoi nr. 29 (tel. 250.52.77, 250.22.94, fax 250.56.30)

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR

Regia Autonomă „Monitorul Oficial”, Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București,
 IBAN: RO75RNCB510100000120001 Banca Comercială Română — S.A. — Sucursala „Unirea” București
 și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 Direcția de Trezorerie și Contabilitate Publică a Municipiului București
 (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
 Tel. 224.09.71/150, fax 225.00.43, E-mail: marketing@ramo.ro, Internet: www.monitoruloficial.ro
 Adresa pentru publicitate: Centrul pentru relații cu publicul, București, șos. Panduri nr. 1,
 bloc P33, parter, sectorul 5, tel. 411.58.33 și 410.47.30, tel./fax 410.77.36 și 410.47.23
 Tiparul: Regia Autonomă „Monitorul Oficial”