



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 174 (XVIII) — Nr. 671

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRÂRI ȘI ALTE ACTE

Vineri, 4 august 2006

SUMAR

<u>Nr.</u>		<u>Pagina</u>
	ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE	
903.	— Ordin al ministrului sănătății publice pentru aprobarea Principiilor și ghidurilor detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamente de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente.....	1–5
904.	— Ordin al ministrului sănătății publice pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman.....	5–13
905.	— Ordin al ministrului sănătății publice privind aprobarea Principiilor și liniilor directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică.....	13–16

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE

ORDIN

pentru aprobarea Principiilor și ghidurilor detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamente de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente

Având în vedere prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, titlul XVII „Medicamentul”, și ale Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, văzând Referatul de aprobare al Direcției farmaceutice nr. E.N. 2.400 din 25 iulie 2006, în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 862/2006 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății Publice,

ministrul sănătății publice emite următorul ordin:

Art. 1. — Se aprobă Principiile și ghidurile detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamente de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor

medicamente, potrivit anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2. — Prezentul ordin intră în vigoare la data de 28 iulie 2006, dată la care se abrogă orice dispoziție contrară.

Art. 3. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

★

Prezentul ordin transpune Directiva Comisiei 2005/28/CE din 8 aprilie 2005 privind principiile și ghidurile detaliate

privind buna practică în studiul clinic pentru medicamente de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene nr. L 91 din 9 aprilie 2005.

Ministrul sănătății publice,
Gheorghe Eugen Nicolăescu

București, 25 iulie 2006.
Nr. 903.

ANEXĂ

PRINCIPIILE

și ghidurile detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamente de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1. — Prezentele reglementări transpun Directiva Comisiei 2005/28/CE din 8 aprilie 2005 privind principiile și ghidurile detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamente de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente*).

CAPITOLUL II

Domeniu de aplicare

Art. 2. — Prezentele reglementări stabilesc următoarele prevederi care se aplică medicamentelor de uz uman pentru investigație clinică:

a) principiile de bună practică în studiul clinic și ghiduri detaliate conform acestor principii, astfel cum este prevăzut în art. 19 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea Regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, pentru proiectarea, efectuarea și raportarea studiilor clinice cu subiecți umani implicând asemenea medicamente;

b) cerințele pentru obținerea autorizației de fabricație sau de import pentru asemenea medicamente, astfel cum sunt prevăzute în art. 48 din anexa la ordinul prevăzut la lit. a);

c) ghidurile detaliate, prevăzute în art. 57 din anexa la ordinul prevăzut la lit. a), referitoare la documentația studiilor clinice, arhivare, calificarea inspectorilor și procedurile pentru inspecție.

Art. 3. — În aplicarea principiilor, ghidurilor detaliate și cerințelor la care se referă art. 2, Agenția Națională a Medicamentului ia în considerare modalitățile tehnice de implementare conținute în ghidurile detaliate publicate de Comisia Europeană în „Regulile care guvernează medicamentele în Uniunea Europeană“.

Art. 4. — În aplicarea principiilor, ghidurilor detaliate și cerințelor la care se face referire în art. 2, la studiile clinice necomerciale conduse de cercetători fără participarea industriei farmaceutice, Agenția Națională a Medicamentului poate introduce modalități specifice pentru a ține seama de specificitatea acestor studii, astfel cum este prevăzut și în cap. IV și V ale prezentelor reglementări.

Art. 5. — Agenția Națională a Medicamentului stabilește modalități specifice de abordare a studiilor clinice a căror planificare nu necesită procese speciale de fabricație sau

de ambalare, efectuate cu medicamente care au autorizație de punere pe piață în România, în înțelesul dat de prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, titlul XVII „Medicamentul“, fabricate sau importate în acord cu prevederile aceleiași legi și efectuate la pacienți cu aceleași caracteristici ca cele acoperite de indicațiile terapeutice prevăzute în autorizația de punere pe piață pentru respectivul medicament.

Art. 6. — În România, etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică în cadrul studiilor de acest tip este subiectul unor prevederi simplificate prevăzute în ghidurile de bună practică de fabricație pentru medicamentele pentru investigație clinică.

Art. 7. — Agenția Națională a Medicamentului informează Comisia Europeană și statele membre asupra modalităților specifice implementate în acord cu prevederile art. 5 și 6.

CAPITOLUL III

Reguli de bună practică în studiul clinic pentru proiectarea, efectuarea, înregistrarea și raportarea studiilor clinice

III.1. Reguli de bună practică în studiul clinic

Art. 8. — Drepturile, siguranța și starea de bine a subiecților unui studiu clinic sunt puse înaintea oricărui interes științific sau al societății.

Art. 9. — Fiecare persoană care este implicată în efectuarea unui studiu clinic trebuie să fie calificată în ceea ce privește studiile, instruirea și experiența necesare pentru a-și îndeplini sarcinile.

Art. 10. — Studiile clinice trebuie să fie corecte din punct de vedere științific și să se bazeze pe principiile etice în toate aspectele lor.

Art. 11. — Trebuie să fie respectate procedurile necesare pentru a asigura calitatea fiecărui aspect al studiului clinic.

Art. 12. — Toate informațiile nonclinice și clinice disponibile despre un medicament pentru investigație clinică trebuie să fie adecvate pentru a susține studiul clinic propus.

Art. 13. — Studiile clinice trebuie să fie efectuate în concordanță cu Declarația de la Helsinki asupra principiilor etice ale cercetării care implică subiecți umani, adoptată de Adunarea Generală a Asociației Medicale Mondiale (1996).

Art. 14. — Protocolul la care se referă art. 21 lit. h) din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 trebuie să conțină definirea criteriilor de includere și de

*) JO nr. L 91 din 9 aprilie 2005, p. 13.

excludere a subiecților care participă la un studiu clinic, monitorizarea și politica de publicare.

Art. 15. — Investigatorul și sponsorul trebuie să aibă în vedere toate ghidurile relevante, privitoare la începerea și la efectuarea unui studiu clinic.

Art. 16. — Toate informațiile despre studiile clinice trebuie să fie înregistrate, gestionate și depozitate în așa fel încât să poată fi raportate, interpretate și verificate cu acuratețe, cu respectarea în același timp a confidențialității înregistrărilor subiecților participanți la studiul clinic.

III.2. Comisiile de etică

Art. 17. — Fiecare comisie de etică stabilită în baza prevederilor art. 28 alin. 1 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 trebuie să adopte reguli de procedură relevante, necesare pentru implementarea cerințelor stabilite în respectivul ordin, mai precis în cap. VIII și IX.

Art. 18. — (1) Comisiile de etică trebuie să păstreze, în toate cazurile, documentele esențiale referitoare la un studiu clinic, astfel cum este prevăzut în art. 57 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, o perioadă de cel puțin 3 ani după terminarea acelu studiu.

(2) Comunicarea informațiilor între comisiile de etică, Agenția Națională a Medicamentului și autoritățile competente ale statelor membre trebuie să fie asigurată prin sisteme adecvate și eficiente.

III.3. Sponsorii

Art. 19. — (1) Un sponsor își poate delega unele sau chiar toate funcțiile legate de un studiu clinic unei persoane, unei companii, unei instituții sau unei organizații.

(2) Totuși, și în asemenea cazuri sponsorul rămâne responsabil pentru a asigura că efectuarea studiului clinic și rezultatele generate de acesta sunt conforme cu prevederile Ordinului ministrului sănătății publice nr. 904/2006, precum și cu cele ale prezentelor reglementări.

Art. 20. — Investigatorul și sponsorul pot fi aceeași persoană.

III.4. Broșura investigatorului

Art. 21. — Informațiile din broșura investigatorului, la care se face referire în art. 21 lit. g) din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, trebuie să fie prezentate într-o manieră concisă, simplă, obiectivă, echilibrată și nepromoțională, care să îi permită unui clinician sau unui potențial investigator să le înțeleagă și să facă o evaluare obiectivă a raportului beneficiu-risc și a corectitudinii studiului clinic propus; aceste prevederi se aplică la orice actualizare a broșurii investigatorului.

Art. 22. — Dacă medicamentul pentru investigație clinică are autorizație de punere pe piață în România, în locul broșurii investigatorului poate fi folosit Rezumatul caracteristicilor produsului.

Art. 23. — Broșura investigatorului trebuie să fie validată și actualizată de sponsor cel puțin o dată pe an.

CAPITOLUL IV

Autorizația de fabricație sau de import

Art. 24. — (1) Potrivit prevederilor art. 48 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, autorizația este necesară atât pentru fabricația totală sau parțială a medicamentelor pentru investigație clinică, cât și pentru variatele procese de divizare, ambalare sau prezentare.

(2) O asemenea autorizație este necesară chiar dacă medicamentele respective sunt destinate exportului.

(3) Autorizația este necesară, de asemenea, în cazul importurilor în România din țări terțe.

(4) Autorizația, astfel cum este descrisă la art. 48 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, nu este necesară pentru reconstituirea înaintea utilizării sau ambalării, în cazurile în care aceste procese se desfășoară în spitale, centre de sănătate sau clinici și sunt efectuate de farmaciști ori de alte persoane autorizate legal în România să efectueze aceste procese, cu condiția ca medicamentele pentru investigație clinică să fie destinate exclusiv folosirii în acele instituții.

Art. 25. — (1) Pentru a obține autorizația, solicitantul trebuie să îndeplinească cel puțin următoarele condiții:

a) să specifice în cerere tipurile de medicamente și formele farmaceutice pe care urmează să le producă sau să le importe;

b) să specifice în cerere operațiile relevante de fabricație sau de import;

c) să specifice în cerere procesul de fabricație, în cazurile în care este relevant în inactivarea virusurilor sau a agenților neconvenționali;

d) să specifice în cerere locația pe care o are la dispoziție pentru fabricarea sau importul medicamentelor respective, care trebuie să fie adecvată și suficientă pentru aceste activități, echipamentele tehnice și de control care trebuie să corespundă cerințelor Ordinului ministrului sănătății publice nr. 905/2006 pentru aprobarea Principiilor și liniilor directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică, cu privire la fabricarea, controlul și depozitarea medicamentelor;

e) să aibă la dispoziția sa în mod permanent și continuu serviciile a cel puțin unei persoane calificate, astfel cum este prevăzut în art. 49 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006.

(2) În înțelesul alin. (1) lit. a), prin *tipuri de medicamente* se înțelege medicamentele derivate din sânge uman sau din plasmă umană, medicamentele imunologice, medicamentele pentru terapie celulară, pentru terapie genică, cele obținute prin biotehnologie, medicamentele de extracție de origine umană sau animală, medicamentele din plante medicinale cu utilizare tradițională, homeopate, radiofarmaceutice și medicamentele conținând ingrediente activi chimici.

Art. 26. — Solicitantul autorizației trebuie să furnizeze, împreună cu cererea, o documentație prin care să facă dovada respectării cerințelor art. 25.

Art. 27. — Agenția Națională a Medicamentului eliberează autorizația numai după ce s-a asigurat de acuratețea informațiilor pe care solicitantul acesteia le-a furnizat în conformitate cu art. 25, printr-o inspecție efectuată de inspectorii săi.

Art. 28. — Agenția Națională a Medicamentului ia toate măsurile adecvate pentru a se asigura că timpul necesar pentru procedura de eliberare a autorizației nu depășește 90 de zile de la data înregistrării unei cereri valide.

Art. 29. — Agenția Națională a Medicamentului poate cere de la solicitant informații suplimentare, referitoare la datele furnizate conform prevederilor art. 38, incluzând în mod deosebit informații referitoare la persoana calificată aflată la dispoziția solicitantului, în conformitate cu art. 25 alin.(1) lit. e).

Art. 30. — Dacă Agenția Națională a Medicamentului exercită acest drept, aplicarea termenului limită prevăzut la art. 28 se suspendă până când datele suplimentare solicitate sunt permise.

Art. 31. — Pentru a se asigura respectarea cerințelor prevăzute la art. 25, acordarea autorizației poate fi condiționată de îndeplinirea unor obligații impuse fie la momentul eliberării autorizației, fie la o dată ulterioară.

Art. 32. — Autorizația se eliberează numai pentru locațiile, medicamentele și formele farmaceutice specificate în cerere, conform art. 25 alin. (1) lit. a).

Art. 33. — Deținătorul autorizației trebuie să îndeplinească cel puțin următoarele condiții:

a) să aibă la dispoziție personal care să corespundă cerințelor legale existente în România atât în ceea ce privește fabricația, cât și controlul;

b) să dispună de medicamentele pentru investigație clinică, autorizate numai în concordanță cu legislația din România;

c) să anunțe în prealabil Agenția Națională a Medicamentului despre orice schimbare pe care dorește să o facă la oricare dintre datele furnizate în conformitate cu art. 25 și, în particular, să informeze Agenția Națională a Medicamentului imediat, dacă persoana calificată menționată la art. 49 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 este înlocuită în mod neașteptat;

d) să permită inspectorilor Agenției Naționale a Medicamentului accesul în locația sa în orice moment;

e) să sprijine persoana calificată la care se face referire în art. 49 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 să își exercite îndatoririle, de exemplu, prin punerea la dispoziția sa a tuturor facilităților necesare;

f) să respecte principiile și ghidurile de bună practică de fabricație pentru medicamente, astfel cum au fost reglementate de legislația națională în vigoare.

Art. 34. — (1) Agenția Națională a Medicamentului aplică prevederile ghidurilor detaliate în concordanță cu principiile la care se face referire în art. 33 lit. f) și care trebuie să fie revizuite atunci când este necesar, pentru a ține cont de progresul științific și tehnic.

(2) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (1).

Art. 35. — Dacă deținătorul autorizației solicită o schimbare a oricărei informații la care se face referire la art. 25 alin. (1) lit. a) și e), perioada necesară pentru finalizarea procedurii nu trebuie să depășească 30 de zile; în cazuri excepționale, această perioadă poate fi extinsă la 90 de zile.

Art. 36. — Agenția Națională a Medicamentului suspendă sau revocă autorizația, total ori parțial, dacă deținătorul încalcă, în orice moment, cerințele relevante.

CAPITOLUL V

Dosarul de bază al studiului clinic și arhivarea

Art. 37. — Documentația denumită *dosarul de bază al studiului clinic*, la care se face referire în art. 57 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 este formată din documentele esențiale care permit efectuarea unui studiu clinic și asigură calitatea informațiilor obținute, care trebuie evaluate; aceste documente arată dacă investigatorul și sponsorul au respectat principiile și ghidurile de bună practică în studiul clinic, precum și cerințele aplicabile și, în special, cerințele din normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice.

Art. 38. — Dosarul de bază al studiului clinic constituie baza pentru auditul realizat de auditorul independent al sponsorului și pentru inspecțiile efectuate de Agenția Națională a Medicamentului.

Art. 39. — Conținutul documentelor esențiale trebuie să fie în acord cu caracteristicile fiecărei faze a studiului clinic.

Art. 40. — (1) Agenția Națională a Medicamentului aplică ghidurile cu informații suplimentare, pentru a preciza conținutul acestor documente, pe măsură ce aceste ghiduri sunt elaborate și publicate de Comisia Europeană.

(2) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (1).

Art. 41. — (1) Sponsorul și investigatorul trebuie să păstreze documentele esențiale referitoare la un studiu clinic cel puțin 5 ani de la finalizarea lui.

(2) Sponsorul și investigatorul păstrează documentele o perioadă mai mare, în cazul în care există o înțelegere în acest sens între aceștia.

(3) Documentele esențiale trebuie să fie arhivate în așa fel încât să fie ușor accesibile, la cererea Agenției Naționale a Medicamentului.

(4) Dosarele medicale ale subiecților studiului clinic trebuie să fie păstrate în concordanță cu legislația națională și în conformitate cu perioada maximă permisă de spital, de instituția medicală sau de practica privată.

Art. 42. — Orice transfer de proprietate asupra informațiilor sau documentelor este înregistrat; noul proprietar trebuie să își asume întreaga responsabilitate în păstrarea și arhivarea datelor, în concordanță cu prevederile art. 41.

Art. 43. — (1) Sponsorul nominalizează persoane din cadrul organizației, responsabile pentru arhive.

(2) Accesul la arhive trebuie să fie restrâns la persoanele nominalizate în acest sens.

Art. 44. — Mijloacele utilizate pentru a păstra documentele esențiale trebuie să fie de așa natură încât aceste documente să rămână complete și lizibile pe întreaga perioadă reglementată legal și să fie accesibile Agenției Naționale a Medicamentului de fiecare dată când sunt solicitate.

Art. 45. — Orice modificare a înregistrărilor trebuie să poată fi urmărită.

CAPITOLUL VI

Inspectorii

Art. 46. — Inspectorii numiți de Agenția Națională a Medicamentului, conform art. 55 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, trebuie să păstreze confidențialitatea de fiecare dată când au acces la informații confidențiale în cadrul inspecțiilor de bună practică în studiul clinic, în concordanță cu cerințele comunitare aplicabile, cu legislația națională sau cu acordurile internaționale.

Art. 47. — Agenția Națională a Medicamentului trebuie să se asigure că inspectorii au studii la nivel universitar sau au experiență echivalentă în medicină, farmacie, farmacologie, toxicologie sau în alte domenii relevante.

Art. 48. — Agenția Națională a Medicamentului trebuie să se asigure că inspectorii beneficiază de programe de instruire adecvate, că necesitățile lor de instruire sunt evaluate cu regularitate și că se iau toate măsurile necesare pentru menținerea și îmbunătățirea abilităților acestora.

Art. 49. — Agenția Națională a Medicamentului trebuie să se asigure, de asemenea, că inspectorii sunt familiarizați cu principiile și cu procesele care se aplică în dezvoltarea medicamentului și în cercetarea clinică.

Art. 50. — Inspectorii trebuie, de asemenea, să cunoască legislația națională și a Comunității Europene și ghidurile aplicabile în cazul efectuării studiilor clinice și al eliberării autorizațiilor de punere pe piață.

Art. 51. — Inspectorii trebuie să fie familiarizați cu diferitele proceduri și sisteme de înregistrare a informațiilor clinice, cu organizarea și cu reglementările sistemului medical în România, în statele membre și, când este cazul, în țări terțe.

Art. 52. — Agenția Națională a Medicamentului menține evidența actualizată a calificărilor, instruirilor și experienței fiecărui inspector.

Art. 53. — Fiecare inspector trebuie să aibă la dispoziție un document care să conțină procedurile standard, detaliile referitoare la sarcinile și responsabilitățile pe care le are și la cerințele pentru instruire continuă; procedurile standard de operare trebuie să fie actualizate periodic.

Art. 54. — Inspectorii trebuie să aibă la îndemână mijloace adecvate de identificare.

Art. 55. — Fiecare inspector semnează o declarație în care specifică relațiile financiare sau de altă natură pe care le are cu părțile pe care urmează să le inspecteze; aceste declarații sunt luate în considerare atunci când inspectorii sunt desemnați pentru o anumită inspecție.

Art. 56. — Pentru asigurarea calităților necesare pentru efectuarea unor inspecții specifice, Agenția Națională a Medicamentului poate desemna echipe de inspectorii și experți cu calificări adecvate și experiență.

CAPITOLUL VII Proceduri de inspecție

Art. 57. — Inspecțiile de bună practică în studiul clinic se pot face în oricare dintre următoarele ocazii:

- a) înainte, în timpul și după efectuarea studiilor clinice;
- b) ca parte a verificării cererilor de autorizare de punere pe piață;
- c) ulterior acordării autorizației.

Art. 58. — În concordanță cu art. 55 și 56 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, inspecțiile pot fi cerute și coordonate de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), conform Regulamentului nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, în special în cazul studiilor clinice legate de cererile de autorizare prin procedura stabilită de acest regulament.

Art. 59. — Inspecțiile trebuie să fie efectuate în concordanță cu ghidurile referitoare la inspecție, elaborate special pentru a sprijini recunoașterea mutuală a rezultatelor inspecțiilor în cadrul Comunității Europene.

Art. 60. — Agenția Națională a Medicamentului contribuie la îmbunătățirea și armonizarea ghidurilor pentru inspecție prin inspecții comune, proceduri și procese convenite împreună cu organismele europene și cu autoritățile omoloage prin împărtășirea experienței și prin instruire.

Art. 61. — (1) Agenția Națională a Medicamentului face publice în România documentele privind adoptarea regulilor de bună practică în studiul clinic.

(2) Aceste documente stabilesc cadrul legal și administrativ în care operează inspecțiile privind regulile de bună practică în studiul clinic, cu definirea exactă a prerogativelor inspectorilor de a avea acces la locația și la informațiile studiului clinic; în acest fel, Agenția Națională a Medicamentului se asigură că, la cerere și atunci când este oportun, inspectorii proprii, precum și inspectorii celorlalte autorități competente din statele membre au acces la locația și la informațiile stocate ale studiului clinic.

Art. 62. — Agenția Națională a Medicamentului trebuie să asigure suficiente resurse și să aloce un număr adecvat de inspectorii pentru a asigura verificarea respectării regulilor de bună practică în studiul clinic.

Art. 63. — (1) Agenția Națională a Medicamentului stabilește procedurile relevante pentru verificarea respectării regulilor de bună practică în studiul clinic.

(2) Procedurile trebuie să includă modalități pentru examinarea atât a procedurilor de conducere a studiului, cât și a condițiilor în care studiile clinice sunt planificate, efectuate, monitorizate și înregistrate, precum și măsurile de urmărire a acestora.

Art. 64. — Agenția Națională a Medicamentului trebuie să stabilească proceduri relevante pentru:

a) numirea experților care însoțesc inspectorii în caz de nevoie;

b) solicitarea de inspecții/asistență de la alte state membre, în concordanță cu art. 15 alin. (1) din Directiva 2001/20/CE, și pentru cooperarea în inspecții în alt stat membru al Uniunii Europene;

c) organizarea inspecțiilor în țări terțe.

Art. 65. — Agenția Națională a Medicamentului păstrează înregistrări ale inspecțiilor naționale și, dacă este cazul, internaționale, precizând nivelul de respectare a regulilor de bună practică în studiul clinic și a măsurilor de urmărire.

Art. 66. — (1) În vederea armonizării inspecțiilor efectuate de către inspectorii Agenției Naționale a Medicamentului cu cele efectuate de inspectorii autorităților competente ale diferitelor state membre ale Uniunii Europene, Agenția Națională a Medicamentului participă la consultări organizate de Comisia Europeană; Agenția Națională a Medicamentului aplică ghidurile publicate de Comisia Europeană, care conțin prevederi comune referitoare la efectuarea acestor inspecții.

(2) Agenția Națională a Medicamentului se asigură că procedurile naționale de inspecție sunt conforme cu ghidurile la care se face referire în alin. (1).

(3) Ghidurile la care se face referire în alin. (1) pot fi actualizate periodic, în concordanță cu dezvoltarea științifică și tehnologică.

(4) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (1).

Art. 67. — Agenția Națională a Medicamentului elaborează toate reglementările necesare pentru a se asigura că inspectorii și experții respectă confidențialitatea.

Art. 68. — Referitor la datele personale, trebuie să fie respectate prevederile Legii nr. 677/2001 pentru protecția persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date, cu modificările ulterioare.

Art. 69. — Agenția Națională a Medicamentului asigură accesul la rapoartele de inspecție numai persoanelor la care se face referire în art. 56 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, în concordanță cu reglementările naționale, care fac obiectul oricăror acorduri dintre Comunitatea Europeană și țările terțe.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE

O R D I N

pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman

Având în vedere prevederile titlului XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății și ale Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, văzând Referatul de aprobare al Direcției farmaceutice nr. E.N. 2.399 din 25 iulie 2006,

în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 862/2006 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății Publice,

ministrul sănătății publice emite următorul ordin:

Art. 1. — Se aprobă Normele referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman,

potrivit anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2. — Prezentul ordin intră în vigoare la data de 28 iulie 2006, dată la care se abrogă orice dispoziție contrară.

Art. 3. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

★

Normele prevăzute la art. 1 transpun Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din

4 aprilie 2001 privind armonizarea legislației, reglementărilor și măsurilor administrative ale statelor membre, referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate pe medicamente de uz uman, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene nr. L 121 din 1 mai 2001.

Ministrul sănătății publice,
Gheorghe Eugen Nicolăescu

București, 25 iulie 2006.
Nr. 904.

ANEXĂ

N O R M E

referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1. — Prezentele norme transpun Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 privind armonizarea legislației, reglementărilor și măsurilor administrative ale statelor membre, referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate pe medicamente de uz uman¹⁾.

CAPITOLUL II

Principii generale

Art. 2. — Art. 702 alin. (4) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății prevede ca cererea de autorizare de punere pe piață a unui medicament să fie însoțită de o documentație care să conțină informațiile și documentele referitoare la rezultatele studiilor clinice efectuate cu acest medicament, care trebuie să fie transmise în conformitate cu Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006.

Art. 3. — (1) Principiile de bază recunoscute pentru desfășurarea studiilor clinice la om se bazează pe protecția drepturilor omului și a demnității umane, vizând aplicarea în domeniul medicinei și biologiei, așa cum este specificat, de exemplu, în versiunea din 1996 a Declarației de la Helsinki.

(2) Protecția participanților la un studiu clinic este asigurată printr-o evaluare a riscurilor bazată pe rezultatele testelor toxicologice prealabile oricărui studiu clinic, prin controlul exercitat de comisiile de etică și de Agenția Națională a Medicamentului, precum și prin regulile de protecție a datelor personale.

Art. 4. — (1) Trebuie protejate în special persoanele care nu sunt capabile să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză pentru participarea la studiile clinice.

(2) Agenția Națională a Medicamentului stabilește reglementări în acest sens.

(3) Asemenea persoane nu pot fi incluse în studii clinice, dacă aceleași rezultate se pot obține folosindu-se persoane capabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză.

(4) În mod normal, aceste persoane nu trebuie să fie incluse în studii clinice decât dacă există speranța că administrarea medicamentului i-ar aduce pacientului un beneficiu direct mai mare decât riscurile la care este expus prin experiment.

(5) În același timp este indispensabilă realizarea de studii clinice în care sunt implicați copii, pentru a se îmbunătăți tratamentele existente pentru aceștia.

(6) Copiii constituie o populație vulnerabilă care prezintă diferențe de dezvoltare psihologică și fiziologică față de adulți, de aceea este foarte importantă și în beneficiul lor cercetarea legată de vârstă și de dezvoltare.

(7) Medicamentele destinate copiilor, inclusiv vaccinurile, trebuie să fie testate în mod științific înainte de a fi utilizate în terapeutică; acest lucru nu se poate realiza decât prin asigurarea că medicamentele care ar putea avea o valoare clinică importantă la copii sunt studiate integral.

(8) Studiile clinice cerute în acest scop trebuie să fie efectuate protejându-se subiecții în mod optim; este deci necesar să se impună criteriile de protecție a copiilor în timpul studiilor clinice.

Art. 5. — (1) În cazul celorlalte persoane incapabile să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză, cum ar fi persoanele care suferă de demență, pacienții supuși unui tratament psihiatric etc., includerea lor în studii clinice trebuie să pornească de la o bază chiar și mai restrictivă.

(2) Medicamentele testate nu pot fi administrate acestor persoane decât dacă există motive să se creadă că rezultatul va fi un beneficiu direct pentru pacient mai mare decât riscurile posibile.

(3) Pe de altă parte, în asemenea cazuri, consimțământul scris al reprezentantului legal al pacientului, dat împreună cu medicul pacientului, este indispensabil înainte de participarea la oricare studiu clinic.

Art. 6. — Noțiunea de reprezentant legal poate include persoane fizice sau juridice, o autoritate și/sau un organism prevăzute de legislația națională în vigoare (Codul familiei, modificat prin Legea nr. 59/1993, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 177 din 26 iulie 1993, Legea sănătății mintale și a protecției persoanelor cu tulburări psihice nr. 487/2002, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 589 din 8 august 2002, cu modificările ulterioare).

Art. 7. — (1) Pentru a asigura o protecție optimă a sănătății, nu vor fi efectuate în România teste (analize) depășite sau repetitive.

(2) Armonizarea cerințelor tehnice aplicabile în dezvoltarea medicamentelor trebuie să se desfășoare, în consecință, într-un cadru potrivit, în special cel oferit de Conferința Internațională pentru Armonizare.

Art. 8. — În cazul desfășurării unui studiu clinic în România, Agenția Națională a Medicamentului trebuie să dispună de informații privind conținutul, începutul și terminarea studiului; în cazul unui studiu multicentric, este necesar ca toate autoritățile implicate să aibă acces la aceleași informații, cu respectarea regulilor privind confidențialitatea.

Art. 9. — (1) Studiile clinice reprezintă o activitate complexă, în general cu o durată de unul sau mai mulți

¹⁾ JO nr. L 121 din 1 mai 2001, p. 34.

ani, implicând de obicei numeroși participanți și mai multe locuri de investigație, frecvent răspândite pe teritoriul mai multor țări.

(2) De aceea sunt necesare simplificarea și armonizarea prevederilor administrative referitoare la aceste studii, prin stabilirea unei proceduri clare și transparente și prin crearea condițiilor propice unei coordonări eficiente a acestor studii clinice între autoritățile interesate.

Art. 10. — Este necesar ca Regulile de bună practică de fabricație (BPF) să fie aplicate medicamentelor pentru investigație clinică.

Art. 11. — Trebuie stabilite prevederi speciale pentru etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică.

Art. 12. — (1) Studiile clinice necomerciale realizate de către cercetători fără participarea industriei farmaceutice pot fi folositoare pacienților incluși.

(2) De aceea, prezentele norme trebuie să țină cont de situația specială a studiilor a căror concepție nu implică manevre speciale de fabricație sau ambalare, dacă aceste studii sunt efectuate cu medicamente care au autorizație de punere pe piață și sunt fabricate ori importate în conformitate cu prevederile titlului XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006 și dacă în acestea sunt incluși pacienți prezentând aceleași caracteristici cu cele specificate în autorizația de punere pe piață.

(3) Etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică, destinate acestui tip de studii, trebuie reglementată prin prevederi simplificate, cuprinse în anexa nr. 11 la Regulile de bună practică de fabricație pentru produsele medicamentoase, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1.058/2003, anexă referitoare la fabricația produselor medicamentoase pentru investigație clinică.

Art. 13. — Verificarea respectării Regulilor de bună practică în studiul clinic, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1.236/2004, și controlul datelor, informațiilor și documentelor, în scopul confirmării faptului că au fost corect generate, înregistrate și raportate, sunt indispensabile pentru a se justifica participarea subiecților umani la studiile clinice.

Art. 14. — (1) Este necesar ca participanții la studiu să consimtă ca informațiile personale care îi privesc să fie examinate în cursul inspecțiilor de către Agenția Națională a Medicamentului și de persoanele autorizate în acest scop.

(2) Informațiile personale vor fi tratate ca date strict confidentiale și nu vor fi făcute publice.

Art. 15. — Prezentele norme se aplică fără să contravină prevederilor Legii nr. 677/2001 pentru protecția persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 790 din 12 decembrie 2001, cu modificările ulterioare, și ale Legii drepturilor pacientului nr. 46/2003, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 51 din 29 ianuarie 2003.

Art. 16. — Este, de asemenea, necesar să existe prevederi referitoare la monitorizarea reacțiilor adverse care se produc în cursul studiilor clinice, care trebuie să fie efectuată prin respectarea măsurilor de supraveghere a medicamentelor prevăzute în titlul XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006, în scopul garantării opririi imediate a oricărui studiu clinic care comportă un nivel de risc inacceptabil.

CAPITOLUL III

Domeniu de aplicare

Art. 17. — (1) Prezentele norme stabilesc prevederi specifice referitoare la desfășurarea studiilor clinice, inclusiv a studiilor multicentrice, efectuate pe ființe umane folosindu-se medicamente, așa cum sunt definite la art. 695 din Legea nr. 95/2006, în special în ceea ce privește aplicarea Regulilor de bună practică în studiul clinic.

(2) Prezentele norme nu se aplică studiilor nonintervenționale.

Art. 18. — (1) Regulile de bună practică în studiul clinic constituie un ansamblu de cerințe de calitate în domeniile etic și științific, recunoscute pe plan internațional, care trebuie respectate în cursul planificării, execuției, înregistrării și raportării studiilor clinice la om.

(2) Respectarea acestor reguli garantează protejarea drepturilor, siguranței și confortului participanților la studii clinice, precum și credibilitatea rezultatelor studiilor clinice.

Art. 19. — Agenția Națională a Medicamentului trebuie să adopte principiile de bună practică în studiul clinic și ghiduri detaliate referitoare la regulile de bună practică de fabricație în conformitate cu aceste principii și, dacă este cazul, acestea vor fi revizuite pentru a se ține cont de progresele științifice și tehnice.

Art. 20. — Toate studiile clinice, inclusiv studiile de biodisponibilitate și bioechivalență, trebuie să fie concepute, executate și raportate conform Regulilor de bună practică în studiul clinic.

CAPITOLUL IV

Definiții

Art. 21. — În cadrul prezentelor norme se aplică următoarele definiții:

a) *studiu clinic* — orice investigație efectuată asupra subiecților umani pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice și/sau alte efecte farmacodinamice ale unuia ori mai multor medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru a identifica orice reacție adversă la unul ori mai multe medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru a studia absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea unuia ori mai multor medicamente pentru investigație clinică în vederea evaluării siguranței și/sau eficacității lor; sunt incluse studiile clinice realizate într-un centru unic ori în centre multiple, în una sau mai multe țări;

b) *studiu clinic multicentric* — studiul clinic efectuat după un singur protocol, dar în mai mult decât un singur centru și deci de către mai mult decât un singur investigator, centrele în care se efectuează studiul putând să se găsească numai în România sau în mai multe țări;

c) *studiu nonintervențional* — studiul în cadrul căruia medicamentul sau medicamentele sunt prescrise în mod obișnuit în concordanță cu termenii autorizației de punere pe piață; folosirea pentru pacient a unei strategii terapeutice date nu este fixată dinainte printr-un protocol de studiu, ci se supune practicii curente, iar decizia de a prescrie medicamentul este în mod clar separată de aceea de a include pacientul în studiu; nu trebuie aplicată pacienților nicio procedură suplimentară de diagnostic sau de supraveghere, iar pentru analiza datelor culese sunt folosite metode epidemiologice;

d) *medicament pentru investigație clinică* — forma farmaceutică a unei substanțe active sau placebo, care se testează ori se utilizează ca referință într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele având deja autorizație de punere pe piață, dar care sunt utilizate, prezentate sau ambalate diferit în raport cu forma autorizată ori care sunt utilizate pentru o indicație neautorizată sau în vederea obținerii de informații mai ample asupra formei autorizate;

e) *sponsor* — persoană, instituție sau organizație responsabilă de inițierea, managementul și/sau finanțarea unui studiu clinic;

f) *investigator* — un medic sau o persoană care exercită o profesie agreată în România în vederea desfășurării studiilor clinice, pe baza cunoștințelor științifice și a experienței în domeniul îngrijirii pacienților pe care le necesită aceasta; investigatorul este responsabil de desfășurarea studiului clinic într-un centru, iar dacă într-un centru studiul este realizat de o echipă, investigatorul este conducătorul echipei și poate fi numit investigator principal;

g) *broșura investigatorului* — ansamblu de date clinice sau nonclinice privind medicamentul ori medicamentele

pentru investigație clinică și care sunt relevante pentru studiul efectului acestor medicamente la om;

h) *protocol* — document care descrie obiectivul/obiectivele, concepția, metodologia, aspectele statistice și organizarea studiului; termenul protocol acoperă protocolul, versiunile sale succesive și amendamentele la acesta;

i) *subiect* — persoană care participă la un studiu clinic, fie că primește medicamentul pentru investigație clinică, fie că are rol de martor;

j) *consimțământul exprimat în cunoștință de cauză* — decizia, care trebuie să fie scrisă, datată și semnată, de a participa la un studiu clinic, luată de bunăvoie și după ce au fost primite toate informațiile necesare despre natura, semnificația, consecințele și riscurile posibile, precum și documentația necesară de către o persoană capabilă să își dea consimțământul sau, dacă este vorba despre o persoană care nu este în măsură să o facă, de către reprezentantul său legal; dacă persoana implicată nu este capabilă să scrie, ea poate să își dea, în cazuri excepționale prevăzute de legislația națională, consimțământul verbal în prezența a cel puțin unui martor;

k) *comisie de etică* — organ independent, compus din profesioniști din domeniul sănătății și din membri care nu sunt medici, însărcinat cu protejarea drepturilor, siguranței și stării de bine a participanților la un studiu și cu asigurarea publicului cu privire la această protecție, în special prin formularea unei opinii asupra protocolului studiului, aptitudinilor investigatorilor și adecvării facilităților, precum și asupra metodelor și documentelor care ar trebui utilizate pentru informarea participanților la studiu, în vederea obținerii consimțământului lor exprimat în cunoștință de cauză;

l) *inspecție* — activitate desfășurată de Agenția Națională a Medicamentului, care constă în verificarea oficială a documentelor, facilităților, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calității și a oricărui alt element care, în opinia Agenției Naționale a Medicamentului, are legătură cu studiul clinic și care poate să aibă loc în centrul unde se desfășoară studiul, în localurile sponsorului și/sau ale organizației de cercetare prin contract sau în oricare altă locație unde Agenția Națională a Medicamentului consideră necesară o inspecție;

m) *eveniment advers* — orice manifestare nocivă apărută la un pacient sau participant la un studiu clinic, căruia i s-a administrat un medicament și care nu are neapărat legătură causală cu acest tratament;

n) *reacție adversă* — orice răspuns nociv și nedorit la un medicament pentru investigație clinică, oricare ar fi doza administrată;

o) *eveniment advers grav sau reacție adversă gravă* — orice eveniment sau reacție adversă care, oricare ar fi doza, cauzează moartea, pune în pericol viața participantului, necesită o spitalizare sau o prelungire a spitalizării, provoacă o dizabilitate ori o incapacitate, importante sau durabile, ori provoacă o anomalie sau o malformație congenitală;

p) *reacție adversă neașteptată* — o reacție adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informațiile despre medicament, de exemplu broșura investigatorului pentru un medicament pentru investigație clinică neautorizat ori rezumatul caracteristicilor produsului în cazul unui medicament autorizat.

CAPITOLUL V

Protecția subiecților studiului clinic

Art. 22. — Agenția Națională a Medicamentului trebuie să elaboreze reguli detaliate în vederea protejării de abuzuri a persoanelor care sunt incapabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză.

Art. 23. — Un studiu clinic poate fi început numai dacă:

a) riscurile și inconvenientele previzibile au fost apreciate comparativ cu beneficiul anticipat pentru subiectul

studiului și pentru alți pacienți actuali și viitori; un studiu clinic poate să înceapă numai în cazul în care comisia de etică și Agenția Națională a Medicamentului au ajuns la concluzia că beneficiile anticipate pe plan terapeutic și în domeniul sănătății publice justifică riscurile și poate fi continuat numai dacă respectarea acestei exigențe este monitorizată permanent;

b) subiectul studiului sau, atunci când acesta nu este capabil să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantul său legal a avut posibilitatea ca, urmare a unei discuții prealabile cu investigatorul ori cu un membru al echipei de investigare, să înțeleagă obiectivele, riscurile și inconvenientele studiului, precum și condițiile în care acesta va fi efectuat și, de asemenea, a fost informat asupra drepturilor sale de a se retrage din studiu în orice moment;

c) sunt garantate drepturile participantului la integritate fizică și mintală, la intimitate și la protecția datelor care îl vizează, conform prevederilor Legii nr. 677/2001, cu modificările ulterioare, și ale Legii nr. 46/2003;

d) subiectul studiului sau, dacă acesta nu este capabil să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantul său legal și-a dat consimțământul scris după ce a fost informat despre natura, amploarea, consecințele și riscurile studiului clinic; în cazuri excepționale, prevăzute de legislația națională, dacă persoana respectivă nu este capabilă să scrie, își exprimă consimțământul verbal în prezența a cel puțin unui martor;

e) subiectul poate să se retragă din studiul clinic în orice moment, prin revocarea consimțământului scris și fără a avea de suferit vreun prejudiciu ca urmare a acestui fapt;

f) s-au luat măsuri ca asigurarea sau compensarea să acopere răspunderea investigatorului și a sponsorului.

Art. 24. — Îngrijirile medicale acordate subiecților și deciziile medicale luate cu privire la aceștia sunt responsabilitatea unui medic calificat corespunzător.

Art. 25. — Subiectul trebuie pus în legătură cu un punct de contact de unde poate obține informații mai ample.

CAPITOLUL VI

Studii clinice pe minori

Art. 26. — În plus față de oricare altă restricție pertinentă, un studiu clinic pe minori nu poate fi întreprins decât dacă:

a) a fost obținut consimțământul în cunoștință de cauză al părinților sau al reprezentantului legal; acest consimțământ trebuie să exprime voința prezumată a minorului și poate fi retras în orice moment, fără ca acesta să aibă de suferit;

b) minorul a primit informații, în funcție de capacitatea sa de înțelegere, din partea unui personal medico-sanitar cu experiență în lucrul cu minorii, cu privire la studiu, riscuri și beneficii;

c) dorința explicită a unui minor, capabil să își formeze o opinie și să evalueze aceste informații, de a refuza să participe la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment, este luată în considerare de către investigator ori, acolo unde este cazul, de către investigatorul principal;

d) nu se acordă niciun stimulent sau avantaj financiar în afară de compensații;

e) se obțin din studiul clinic anumite beneficii directe pentru grupul de pacienți și numai în cazul în care aceste cercetări sunt esențiale pentru validarea datelor obținute prin studii clinice asupra unor persoane capabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză sau prin alte metode de cercetare; pe lângă aceasta, astfel de cercetări trebuie să fie legate direct de o situație clinică a minorului respectiv ori să fie de așa natură încât să se poată efectua numai pe minori;

f) au fost urmate ghidurile științifice corespunzătoare ale Agenției Naționale a Medicamentului;

g) a fost astfel conceput încât să reducă la minimum durerea, disconfortul, teama și orice alt risc previzibil legat de boală și de nivelul de dezvoltare; atât pragul de risc, cât și nivelul de afectare trebuie să fie definite în mod expres și monitorizate constant;

h) protocolul a fost adoptat de o comisie de etică cu competențe în pediatrie sau după consultarea pe probleme clinice, etice și psihosociale în domeniul pediatriei;

i) interesele pacientului primează întotdeauna asupra celor ale științei și societății.

CAPITOLUL VII

Studii clinice efectuate asupra persoanelor majore cu incapacitate care nu sunt în măsură să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză

Art. 27. — (1) Toate cerințele relevante enumerate pentru persoanele capabile să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză se aplică și persoanelor care nu sunt în măsură să își exprime un astfel de consimțământ, denumite în continuare *persoane majore cu incapacitate*.

(2) În afară de aceste cerințe, participarea la un studiu clinic a persoanelor majore cu incapacitate, care nu și-au exprimat sau au refuzat să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză înainte de instalarea incapacității, nu este posibilă decât dacă:

a) a fost obținut consimțământul în cunoștință de cauză al reprezentantului legal; acest consimțământ trebuie să exprime voința prezumată a pacientului și poate fi anulat în orice moment, fără ca acesta să aibă de suferit;

b) persoana care nu este în măsură să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză a primit informații, în funcție de capacitatea sa de înțelegere, cu privire la studiu, riscuri și beneficii;

c) dorința explicită a unui subiect, capabil să își formeze o opinie și să evalueze aceste informații, de a refuza să participe la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment, este luată în considerare de către investigator ori, acolo unde este cazul, de către investigatorul principal;

d) nu se acordă niciun stimulent sau avantaj financiar în afară de compensații;

e) asemenea cercetări sunt esențiale pentru validarea datelor obținute în studii clinice asupra unor persoane capabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză sau prin alte metode de cercetare și se raportează direct la o condiție clinică ce pune în pericol viața ori determină debilitatea de care suferă persoana majoră cu incapacitate în cauză;

f) studiile clinice au fost astfel concepute încât să reducă la minimum durerea, disconfortul, teama și orice alt risc previzibil legat de boală și de nivelul de dezvoltare; atât pragul de risc, cât și nivelul de afectare trebuie să fie definite în mod expres și monitorizate constant;

g) protocolul a fost adoptat de o comisie de etică cu competențe în ceea ce privește boala și populația în cauză sau după consultarea pe probleme clinice, etice și psihosociale legate de boala și populația în cauză;

h) interesele pacientului primează întotdeauna asupra celor ale științei și societății;

i) există speranța justificată că administrarea medicamentului care trebuie testat oferă un beneficiu mai mare decât riscul pentru pacientul în cauză sau nu prezintă niciun risc.

CAPITOLUL VIII

Comisia de etică

Art. 28. — (1) În vederea punerii în practică a studiilor clinice vor fi înființate și făcute funcționale comisii de etică.

(2) Comisia de etică are obligația de a-și formula opinia înaintea începerii oricărui studiu clinic pentru care a fost solicitată.

(3) Comisia de etică își formulează opinia ținând cont în special de următoarele elemente:

a) relevanța studiului clinic și proiectul acestuia;

b) o evaluare satisfăcătoare atât a beneficiilor anticipate, cât și a riscurilor, așa cum este prevăzut în art. 23 lit. a), precum și justificarea concluziilor;

c) protocolul;

d) calificarea adecvată a investigatorului și a personalului ajutător;

e) broșura investigatorului;

f) calitatea facilităților;

g) caracterul adecvat și complet al informațiilor care trebuie furnizate, precum și procedura de urmat pentru obținerea consimțământului exprimat în cunoștință de cauză; este necesară, de asemenea, justificarea cercetării la persoanele incapabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză conform dispozițiilor cap. IV;

h) prevederea de indemnizații sau compensații cu caracter reparatoriu în caz de prejudicii sau deces, imputabile studiului clinic;

i) orice asigurare sau indemnizație care acoperă responsabilitatea investigatorului și a sponsorului;

j) sumele și, atunci când este cazul, modalitățile de retribuire sau compensare a investigatorilor și subiecților studiului clinic și elementele relevante ale oricărui contract prevăzut între sponsor și locul studiului;

k) modalitățile de recrutare a subiecților.

Art. 29. — Comisia de etică dispune de un termen maxim de 60 de zile de la data primirii cererii în forma corectă și corespunzătoare, pentru a-și comunica opinia motivată solicitantului, precum și Agenției Naționale a Medicamentului.

Art. 30. — (1) În timpul perioadei de examinare a cererii, comisia de etică nu poate formula decât o singură cerere pentru informații suplimentare la informațiile deja furnizate de solicitant.

(2) Termenul prevăzut la art. 29 este suspendat până la primirea informațiilor suplimentare.

Art. 31. — (1) Nu poate fi acordată nicio prelungire a perioadei de 60 de zile la care se face referire la art. 29 decât în cazul unor studii care implică medicamente pentru terapie genică și terapie celulară somatică sau medicamente care conțin organisme modificate genetic. În acest caz poate fi acordată o prelungire de maximum 30 de zile.

(2) Pentru aceste medicamente, perioada de 90 de zile poate fi prelungită cu 90 de zile suplimentare în cazul în care se consultă un grup sau un comitet de experți.

(3) Nu există limitare a termenului de autorizare pentru terapia celulară xenogenică.

CAPITOLUL IX

Opinia unică

Art. 32. — Pentru studiile clinice multicentrice limitate la teritoriul României, Agenția Națională a Medicamentului trebuie să stabilească o procedură care prevede, indiferent de numărul comisiilor de etică, formularea unei opinii unice pentru România.

Art. 33. — În cazul unor studii clinice multicentrice efectuate simultan în mai multe țări, se formulează câte o singură opinie pentru fiecare țară implicată în studiul clinic respectiv.

CAPITOLUL X

Ghiduri detaliate

Art. 34. — (1) Agenția Națională a Medicamentului participă la consultările organizate de Comisia Europeană pentru elaborarea unor ghiduri detaliate cu privire la formularul de cerere și documentația care trebuie prezentată în vederea solicitării opiniei comisiei de etică, în special în ceea ce privește informațiile oferite subiecților,

precum și măsurile adecvate pentru asigurarea protecției datelor personale.

(2) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (1).

CAPITOLUL XI

Începerea unui studiu clinic

Art. 35. — Agenția Națională a Medicamentului trebuie să ia măsurile necesare pentru ca începerea unui studiu clinic să se facă urmându-se procedura prevăzută de prezentul capitol.

Art. 36. — (1) Sponsorul nu poate începe un studiu clinic decât după emiterea unei opinii favorabile de către comisia de etică și dacă Agenția Națională a Medicamentului nu a transmis sponsorului obiecții motivate.

(2) Procedurile care vizează luarea acestor decizii pot să se deruleze în paralel, conform opțiunii sponsorului.

Art. 37. — Înainte de începerea oricărui studiu clinic, sponsorul este obligat să prezinte Agenției Naționale a Medicamentului o cerere de autorizare într-o formă corectă și corespunzătoare, prin care să își exprime intenția de a desfășura studiul clinic.

Art. 38. — (1) Dacă Agenția Națională a Medicamentului semnalează sponsorului că are obiecții motivate, sponsorul poate, o singură dată, să modifice conținutul cererii menționate la art. 37 pentru a putea lua în considerare obiecțiile care i-au fost semnalate.

(2) Dacă sponsorul nu reușește să modifice corespunzător cererea, aceasta va fi considerată respinsă și studiul clinic nu poate începe.

Art. 39. — (1) Examinarea unei cereri de autorizare în formă corectă și corespunzătoare de către Agenția Națională a Medicamentului, așa cum se prevede la art. 37, trebuie să fie terminată cât mai repede posibil, fără a depăși 60 de zile.

(2) Agenția Națională a Medicamentului poate totuși să informeze sponsorul înainte de sfârșitul acestei perioade că nu are motive să nu accepte studiul.

Art. 40. — (1) Nu poate fi acordată nicio altă prelungire a intervalului, cu excepția studiilor clinice care implică medicamentele enumerate la art. 42, pentru care poate fi acordată o prelungire de maximum 30 de zile.

(2) Pentru aceste medicamente, perioada de 90 de zile poate fi prelungită cu 90 de zile suplimentare în cazul în care se consultă un grup sau un comitet de experți.

(3) Nu există limitare a termenului de autorizare pentru terapia celulară xenogenică.

Art. 41. — Fără să se contravină celor cuprinse în art. 42, poate fi cerută o autorizație scrisă înaintea începerii studiilor clinice pentru medicamente care nu au autorizație de punere pe piață conform titlului XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006 și care sunt obținute prin tehnologia ADN recombinat, expresia controlată a genelor care codifică proteine biologice active în celulele procariote și eucariote, inclusiv în celule transformate de mamifere, metode cu anticorpi monoclonali, precum și pentru alte medicamente cu caracteristici speciale, ca de exemplu medicamente ale căror substanțe active sunt produse biologice de origine umană sau animală ori care conțin componente biologice de origine umană sau animală ori a căror fabricație necesită asemenea componente.

Art. 42. — (1) Autorizația scrisă este necesară înaintea începerii studiilor clinice care implică medicamente pentru terapie genică, terapie celulară somatică, inclusiv pentru terapie celulară xenogenică, precum și pentru toate medicamentele care conțin organisme modificate genetic.

(2) Nu poate fi realizat niciun studiu pentru terapie genetică care are ca rezultat modificarea identității genetice a subiectului studiului.

Art. 43. — Această autorizație trebuie emisă fără să contravină prevederilor legislației naționale cu privire la utilizarea restrânsă a microorganismelor modificate genetic

și la diseminarea voluntară de organisme modificate genetic în mediul înconjurător.

Art. 44. — (1) Agenția Națională a Medicamentului participă la consultările organizate de Comisia Europeană pentru publicarea unor ghiduri detaliate cu privire la:

a) formularul și conținutul cererii la care se face referire la art. 37, precum și documentația care trebuie prezentată în sprijinul acestei cereri, care trebuie să justifice calitatea și fabricația medicamentului pentru investigație clinică, testele toxicologice și farmacologice, protocolul și informațiile clinice referitoare la medicamentul pentru investigație clinică, în special broșura investigatorului;

b) prezentarea și conținutul propunerii de amendament la care se face referire la art. 45 lit. a), referitoare la amendamentele substanțiale aduse protocolului;

c) declarația privind închiderea studiului clinic.

(2) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (1).

CAPITOLUL XII

Desfășurarea unui studiu clinic

Art. 45. — Desfășurarea unui studiu clinic poate fi modificată respectându-se următoarele proceduri:

a) după începerea studiului clinic, sponsorul poate să facă amendamente la protocol; atunci când aceste amendamente sunt importante și de natură să aibă impact asupra siguranței participanților sau să schimbe interpretarea documentelor științifice care vin în sprijinul desfășurării studiului ori dacă sunt semnificative din oricare alt punct de vedere, sponsorul trebuie să transmită motivele și conținutul acestor amendamente la Agenția Națională a Medicamentului și să informeze comisia sau comisiile de etică interesate, conform cap. VII și X;

— pe baza elementelor vizate la art. 28 alin. (3) și în conformitate cu cap. IX, comisia de etică emite o opinie într-un interval maxim de 35 de zile de la data primirii amendamentului propus în formă corectă și corespunzătoare; dacă această opinie nu este favorabilă, sponsorul nu poate implementa amendamentul la protocol;

— dacă opinia comisiei de etică este favorabilă și dacă Agenția Națională a Medicamentului nu a emis obiecții motivate față de aceste amendamente importante, sponsorul poate să continue desfășurarea studiului clinic după protocolul amendat; în caz contrar, fie sponsorul ține cont de aceste obiecții și adaptează în consecință amendamentul la protocolul respectiv, fie își retrage propunerea de amendament;

b) fără să se contravină prevederilor lit. a) și în funcție de circumstanțe, în special în cazul apariției oricărui eveniment nou legat de desfășurarea studiului sau de dezvoltarea medicamentului pentru investigație clinică atunci când este posibil ca acesta să pună în pericol siguranța subiecților, sponsorul și investigatorul sunt obligați să ia măsurile urgente adecvate, de siguranță, pentru a proteja subiecții de orice risc imediat; sponsorul trebuie să informeze fără întârziere Agenția Națională a Medicamentului despre aceste evenimente noi și despre măsurile luate și să se asigure și de informarea simultană a comisiei de etică;

c) în decurs de 90 de zile de la închiderea unui studiu clinic, sponsorul trebuie să anunțe Agenția Națională a Medicamentului, precum și comisia de etică despre faptul că studiul a fost închis; dacă studiul trebuie închis mai devreme, acest interval este redus la 15 zile și motivele trebuie clar explicate.

CAPITOLUL XIII

Suspendarea studiului sau încălcări ale prevederilor

Art. 46. — (1) Dacă Agenția Națională a Medicamentului are motive obiective să considere că nu mai sunt întrunite condițiile cererii de autorizare vizate la art. 37 sau dacă deține informații care pun la îndoială siguranța ori

corectitudinea științifică a studiului clinic, aceasta poate să procedeze la suspendarea sau interzicerea studiului în cauză, informând sponsorul despre decizia sa.

(2) Înainte de a lua o astfel de decizie, cu excepția cazurilor de risc iminent, Agenția Națională a Medicamentului cere opinia sponsorului și/sau a investigatorului; această opinie trebuie să îi fie transmisă în termen de o săptămână; în acest caz, Agenția Națională a Medicamentului procedează la informarea imediată a celorlalte autorități competente; în cazul unui studiu multicentric care se desfășoară în mai multe țări, Agenția Națională a Medicamentului va anunța și comisia de etică despre decizia sa de suspendare sau interzicere a studiului, precum și despre motivele deciziei respective.

Art. 47. — (1) Dacă Agenția Națională a Medicamentului are motive obiective să considere că sponsorul ori investigatorul sau oricare altă persoană implicată în studiu nu își mai îndeplinește obligațiile în conformitate cu prevederile legale, trebuie să informeze imediat persoana și să indice măsurile pentru a remedia această situație.

(2) Agenția Națională a Medicamentului trebuie să informeze imediat comisia de etică și celelalte autorități competente, dacă studiul este multicentric și se desfășoară în mai multe țări, despre încălcarea prevederilor legale constatate și măsurile de remediere care trebuie luate.

CAPITOLUL XIV

Fabricarea și importul medicamentelor pentru investigație clinică

Art. 48. — (1) Agenția Națională a Medicamentului trebuie să ia toate măsurile necesare pentru ca fabricarea și importul medicamentelor pentru investigație clinică să fie posibile numai pe baza deținerii unei autorizații.

(2) În vederea obținerii acestei autorizații, solicitantul și ulterior deținătorul autorizației vor trebui să satisfacă prevederile titlului XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006.

Art. 49. — Agenția Națională a Medicamentului ia toate măsurile adecvate pentru ca deținătorul autorizației la care se face referire în art. 48 să dispună permanent și continuu de cel puțin o persoană calificată, responsabilă mai ales de executarea obligațiilor specificate la art. 50, răspunzând condițiilor prevăzute în Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase, aprobate prin hotărârea a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului.

Art. 50. — (1) Agenția Națională a Medicamentului va lua toate măsurile adecvate pentru ca persoana calificată la care se face referire în Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase, fără a se prejudicia relațiile sale cu fabricantul sau cu importatorul, să aibă responsabilitatea de a asigura:

a) în cazul medicamentelor pentru investigație clinică fabricate în România, că fiecare serie de medicament a fost fabricată și controlată conform prevederilor Regulilor de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase, cu specificațiile medicamentului și cu informațiile notificate în conformitate cu art. 37;

b) în cazul medicamentelor pentru investigație clinică fabricate într-o țară terță, că fiecare serie de fabricație a fost fabricată și controlată după reguli de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele prevăzute în Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase, conform specificațiilor medicamentului, și că fiecare serie de fabricație a fost controlată conform informațiilor notificate în conformitate cu art. 37;

c) în cazul unui medicament pentru investigație clinică și care este un medicament comparator provenind dintr-o țară terță și care are o autorizație de punere pe piață, atunci când nu poate fi obținută o documentație care să ateste că fiecare serie de fabricație a fost fabricată în condiții cel puțin echivalente cu cele prevăzute de Regulile de bună practică de fabricație pentru produse

medicamentoase la care s-a făcut referire anterior, că fiecare serie de fabricație a făcut obiectul tuturor analizelor, testelor sau verificărilor relevante și necesare pentru a se confirma calitatea acestora în concordanță cu informațiile notificate în conformitate cu art. 37.

(2) În măsura în care prevederile alin. (1) lit. a), b) și c) sunt îndeplinite, medicamentele pentru investigație clinică nu necesită alte verificări dacă sunt importate în România împreună cu certificatul de eliberare a seriei de către persoana calificată.

Art. 51. — Ghidurile detaliate cu privire la elementele care urmează a fi luate în considerare în timpul evaluării medicamentelor în vederea eliberării seriilor în România trebuie să fie elaborate în conformitate cu Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase și în special cu anexa nr. 1 la acestea.

Art. 52. — (1) În toate cazurile, persoana calificată trebuie să ateste într-un registru sau document echivalent că fiecare serie de fabricație corespunde prevederilor prezentului capitol.

(2) Registrul menționat sau documentul echivalent trebuie ținut la zi cu operațiile desfășurate și pus la dispoziție Agenției Naționale a Medicamentului pentru o perioadă de cel puțin 5 ani.

(3) Prevederile art. 759 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 se aplică persoanei calificate și în ceea ce privește medicamentele pentru investigație clinică.

CAPITOLUL XV

Etichetarea

Art. 53. — Informațiile care trebuie să figureze în limba română pe ambalajul exterior al medicamentelor pentru investigație clinică sau, atunci când nu există ambalaj exterior, pe ambalajul primar se regăsesc în anexa nr. 11 la Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1.058/2003, anexă referitoare la fabricația produselor medicamentoase pentru investigație clinică.

Art. 54. — Pe lângă aceasta, Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase vor stabili prevederi adecvate în legătură cu etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică destinate studiilor clinice având caracteristicile următoare:

a) concepția studiului nu cere procese speciale de fabricație sau ambalare;

b) studiul este realizat cu medicamente care, în țările implicate în acest studiu, au autorizație de punere pe piață în sensul titlului XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006 și sunt fabricate sau importate conform prevederilor din legea menționată mai sus;

c) pacienții care participă la studiu prezintă caracteristicile care corespund indicațiilor terapeutice precizate în autorizația de punere pe piață a medicamentului.

CAPITOLUL XVI

Verificarea conformității medicamentelor pentru investigație clinică cu Regulile de bună practică în studiul clinic și cu Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase

Art. 55. — (1) Pentru a verifica respectarea prevederilor referitoare la Regulile de bună practică în studiul clinic și la Regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase, Agenția Națională a Medicamentului desemnează în acest scop inspecții însărcinați cu inspectarea locurilor implicate în desfășurarea unui studiu clinic și mai ales locul sau locurile unde se desfășoară studiul clinic, locul de fabricație a medicamentului pentru investigație clinică, orice laborator de analiză folosit pentru studiul clinic și/sau localurile sponsorului.

(2) Agenția Națională a Medicamentului informează Agenția Europeană a Medicamentului cu privire la aceste inspecții; inspecțiile sunt efectuate în interesul Comunității Europene.

(3) Agenția Națională a Medicamentului recunoaște rezultatele inspecțiilor efectuate de autoritățile competente ale statelor membre ale Uniunii Europene.

(4) Inspecțiile sunt coordonate de Agenția Europeană a Medicamentului.

Art. 56. — (1) După inspecție trebuie pregătit un raport de inspecție.

(2) Acest raport trebuie pus la dispoziție sponsorului, asigurându-se protecție elementelor confidențiale; raportul poate fi pus la dispoziție celorlalte țări implicate, dacă studiul este multicentric și se desfășoară în mai multe țări, statelor membre ale Uniunii Europene, Agenției Europene a Medicamentului și comisiei de etică, la cererea motivată a acestora.

Art. 57. — Agenția Națională a Medicamentului trebuie să publice ghiduri detaliate privind documentația referitoare la studiul clinic, care constituie dosarul de bază al studiului, metodele de arhivare, calificarea inspectorilor și procedurile de inspecție destinate verificării conformității studiului clinic în cauză cu prezentele norme.

CAPITOLUL XVII

Notificarea evenimentelor adverse

Art. 58. — (1) Investigatorul trebuie să anunțe imediat sponsorului toate evenimentele adverse grave, cu excepția celor care sunt clasificate în protocol sau în broșura investigatorului în grupul celor care nu necesită o raportare imediată.

(2) Raportarea imediată trebuie să fie urmată de rapoarte scrise detaliate.

(3) În acest raport imediat, precum și în rapoartele ulterioare subiecții trebuie să fie identificați prin codul numeric unic al studiului.

Art. 59. — Evenimentele adverse și/sau rezultatele analizelor anormale, definite în protocol ca fiind determinate pentru evaluarea siguranței, trebuie să fie aduse la cunoștință sponsorului conform cerințelor de raportare și în funcție de termenele specificate de protocol.

Art. 60. — În cazul raportării decesului unui subiect, investigatorul trebuie să comunice sponsorului și comisiei de etică toate informațiile suplimentare cerute.

Art. 61. — Sponsorul trebuie să păstreze înregistrări detaliate ale tuturor evenimentelor adverse care îi sunt aduse la cunoștință de investigator sau investigatori; aceste înregistrări trebuie să fie transmise țărilor pe teritoriul cărora se desfășoară studiul clinic, dacă acestea le cer.

CAPITOLUL XVIII

Notificarea reacțiilor adverse grave

Art. 62. — (1) Sponsorul trebuie să se asigure că toate informațiile importante cu privire la reacțiile adverse grave neașteptate suspectate, care produc moartea sau amenință viața, sunt înregistrate și notificate cât mai repede posibil autorităților competente din toate țările interesate, precum și comisiei de etică, în maximum 7 zile din momentul în care sponsorul a luat cunoștință de acest caz, și că informațiile relevante ulterioare sunt apoi comunicate într-un nou interval de 8 zile.

(2) Toate celelalte reacții adverse grave neașteptate suspectate trebuie să fie aduse la cunoștință autorităților competente interesate, precum și comisiei de etică, cât mai repede posibil, dar nu mai târziu de 15 zile de la data la care sponsorul a aflat întâia oară despre eveniment.

(3) Agenția Națională a Medicamentului trebuie să se asigure că toate reacțiile adverse grave neașteptate suspectate ale unui medicament pentru investigație clinică, care i-au fost aduse la cunoștință, sunt înregistrate.

(4) Sponsorul trebuie să îi informeze, de asemenea, pe toți investigatorii.

Art. 63. — O dată pe an pe timpul întregii durate a studiului clinic, sponsorul trebuie să furnizeze Agenției Naționale a Medicamentului și comisiei de etică o listă cu toate reacțiile adverse grave suspectate, survenite în această perioadă, precum și un raport cu privire la siguranța participanților.

Art. 64. — Agenția Națională a Medicamentului ia măsuri ca toate reacțiile adverse grave neașteptate suspectate la un medicament pentru investigație clinică, aduse în atenția sa, să fie introduse imediat într-o bază de date europeană la care au acces numai autoritățile competente ale statelor membre ale Uniunii Europene, Agenția Europeană a Medicamentului și Comisia Europeană.

CAPITOLUL XIX

Ghiduri cu privire la modul de raportare a reacțiilor adverse

Art. 65. — (1) La solicitarea Comisiei Europene, Agenția Națională a Medicamentului participă la elaborarea ghidurilor privitoare la colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor asupra evenimentelor/reacțiilor adverse, precum și a procedurilor de decodificare pentru reacțiile adverse grave neașteptate.

(2) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (1).

CAPITOLUL XX

Schimbul de informații cu Comunitatea Europeană

Art. 66. — (1) Agenția Națională a Medicamentului introduce într-o bază de date europeană, accesibilă numai autorităților competente ale statelor membre ale Uniunii Europene, Agenției Europene a Medicamentului și Comisiei Europene, următoarele informații:

a) extrase din cererea de autorizare prevăzută la art. 37;

b) orice modificări ale cererii, conform art. 38;

c) orice modificări ale protocolului, conform art. 45 lit. a);

d) opinia favorabilă a comisiei de etică;

e) declarația privind închiderea studiului clinic;

f) o referire la inspecțiile efectuate cu privire la conformitatea cu buna practică clinică.

(2) La solicitarea oricărui stat membru al Uniunii Europene, a Agenției Europene a Medicamentului sau a Comisiei Europene, Agenția Națională a Medicamentului va transmite orice alte informații suplimentare referitoare la studiul clinic în cauză, pe lângă cele deja introduse în baza de date europeană.

(3) Agenția Națională a Medicamentului participă la consultările organizate de Comisia Europeană pentru elaborarea și publicarea unor ghiduri detaliate referitoare la datele relevante care să fie introduse în baza de date europeană, care funcționează cu sprijinul Agenției Europene a Medicamentului, precum și la metodele de comunicare electronică a datelor. Ghidurile astfel elaborate vor asigura respectarea strictă a confidențialității datelor.

(4) Agenția Națională a Medicamentului publică ghidurile prevăzute la alin. (3).

CAPITOLUL XXI

Dispoziții generale

Art. 67. — (1) Prezentele norme nu prejudiciază responsabilitatea civilă și penală a sponsorului sau a investigatorului.

(2) În vederea acestui fapt, sponsorul sau un reprezentant legal al sponsorului trebuie să fie stabilit în România ori în Comunitatea Europeană.

Art. 68. — Medicamentele pentru investigație clinică și, atunci când este cazul, dispozitivele utilizate pentru a le administra sau cele necesare conform protocolului studiului clinic sunt întotdeauna furnizate gratuit de către sponsor.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE

O R D I N

privind aprobarea Principiilor și liniilor directe de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică

Având în vedere prevederile titlului XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății și ale Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, văzând Referatul de aprobare al Direcției farmaceutice nr. E.N. 2.398 din 25 iulie 2006, în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 862/2006 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății Publice,

ministrul sănătății publice emite următorul ordin:

Art. 1. — Se aprobă Principiile și liniile directe de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică, potrivit anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2. — Prezentul ordin intră în vigoare la data de 28 iulie 2006, dată la care se abrogă orice dispoziție contrară.

Art. 3. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății publice,
Gheorghe Eugen Nicolăescu

București, 25 iulie 2006.
Nr. 905.

★

Prezentul ordin transpune Directiva Comisiei Europene 2003/94/CE privind Principiile și liniile directe de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene nr. L 262 din 14 octombrie 2003.

ANEXĂ

P R I N C I P I I L E Ș I L I N I I L E D I R E C T O A R E de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1. — Prezentul document transpune Directiva Comisiei Europene 2003/94/CE privind Principiile și liniile directe de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică¹⁾.

CAPITOLUL II

Domeniu de aplicare

Art. 2. — Prezentul document stabilește principiile și liniile directe de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, a căror fabricație necesită autorizația la care se face referire în art. 748 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății și de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman pentru investigație clinică, a căror fabricație necesită autorizația la care se face referire în art. 48 alin. (1) din

anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman.

CAPITOLUL III

Definiții

Art. 3. — În înțelesul prezentului document, termenii și noțiunile folosite au următoarele semnificații:

1. *medicament* — orice produs definit în art. 695 pct. 1 din Legea nr. 95/2006;

2. *medicament pentru investigație clinică* — orice produs definit în art. 21 lit. d) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006;

3. *fabricant* — orice persoană angajată în activități pentru care este necesară autorizația de fabricație la care se face referire în art. 748 alin. (1) și (3) din Legea nr. 95/2006 sau pentru care este necesară autorizația de

¹⁾ JO L 262, 14.10.2003, p. 22

fabricație la care face referire art. 48 alin. (1) din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006;

4. *persoană calificată* — persoana la care se face referire în art. 757 din Legea nr. 95/2006 sau în art. 49 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006;

5. *asigurarea calității farmaceutice* — suma totală a acțiunilor realizate în scopul asigurării faptului că medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică, au calitatea impusă de scopul utilizării lor;

6. *buna practică de fabricație* — acea parte din asigurarea calității care garantează că produsele sunt, în mod consecvent, realizate și controlate în acord cu standardele de calitate corespunzătoare pentru scopul utilizării lor;

7. *procedeul orb* — ascunderea, în mod deliberat, a identității unui medicament pentru investigație clinică, în acord cu instrucțiunile sponsorului;

8. *decodificarea* — dezvăluirea identității ascunse a unui produs.

CAPITOLUL IV Inspecții

Art. 4. — Prin inspecțiile repetate la care se face referire în art. 823 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 și prin intermediul inspecțiilor la care se face referire în art. 55 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, Agenția Națională a Medicamentului se asigură că fabricanții respectă principiile și liniile directe de bună practică de fabricație stabilite în prezentul document. Agenția Națională a Medicamentului trebuie, de asemenea, să țină seama de procedurile privind inspecțiile și schimbul de informații, publicate de Comisia Europeană și transpuse în România prin hotărâri ale Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului.

Art. 5. — Pentru interpretarea acestor principii și linii directe de bună practică de fabricație, fabricanții și Agenția Națională a Medicamentului aplică prevederile ghidurilor detaliate la care se face referire în art. 756 din Legea nr. 95/2006, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice, precum și prevederile Ghidului de bună practică de fabricație pentru medicamente și medicamentele pentru investigație clinică, aprobat prin hotărâre a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului.

CAPITOLUL V

Respectarea bunei practici de fabricație

Art. 6. — Fabricantul trebuie să se asigure că operațiile de fabricație sunt realizate în acord cu buna practică de fabricație și cu autorizația de fabricație. Această prevedere se aplică și medicamentelor destinate exclusiv exportului.

Art. 7. — (1) Pentru medicamentele importate din țări terțe, inclusiv cele pentru investigație clinică, importatorul trebuie să se asigure că au fost fabricate în acord cu standarde care sunt cel puțin echivalente cu standardele de bună practică de fabricație stabilite în România și în Comunitatea Europeană.

(2) Suplimentar, un importator de medicamente trebuie să se asigure că aceste produse au fost realizate de fabricanți autorizați pentru această activitate; un importator de medicamente pentru investigație clinică trebuie să se asigure că aceste produse au fost realizate de un fabricant declarat la Agenția Națională a Medicamentului și acceptat de aceasta pentru scopul menționat.

CAPITOLUL VI

Respectarea autorizației de punere pe piață

Art. 8. — (1) Fabricantul trebuie să se asigure că toate operațiile de fabricație efectuate pentru un medicament

autorizat de punere pe piață sunt realizate în acord cu informațiile furnizate în dosarul de autorizare de punere pe piață care a fost acceptat de Agenția Națională a Medicamentului.

(2) În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, fabricantul trebuie să se asigure că toate operațiile de fabricație sunt realizate în acord cu informațiile furnizate de sponsor conform art. 37 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, care au fost acceptate de Agenția Națională a Medicamentului.

Art. 9. — (1) Fabricantul trebuie să-și revizuiască în mod regulat procesele de fabricație, din perspectiva progreselor științifice și tehnice și a dezvoltării medicamentului pentru investigație clinică.

(2) Atunci când apare o variație la dosarul pentru autorizarea de punere pe piață sau un amendament la cererea la care se face referire în art. 37 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, cererea de modificare va fi înaintată Agenției Naționale a Medicamentului.

CAPITOLUL VII

Sistemul de asigurare a calității

Art. 10. — Fabricantul trebuie să stabilească și să implementeze un sistem eficient de asigurare a calității în domeniul farmaceutic, care să implice participarea activă a conducerii și a personalului din diferitele departamente.

CAPITOLUL VIII

Personal

Art. 11. — La fiecare loc de fabricație, fabricantul trebuie să aibă la dispoziția sa personal competent și calificat corespunzător, în număr suficient pentru a îndeplini obiectivul de asigurare a calității în domeniul farmaceutic.

Art. 12. — (1) Sarcinile personalului de conducere și de supraveghere, inclusiv ale persoanei/persoanelor calificate, responsabili pentru implementarea și aplicarea bunei practici de fabricație, trebuie să fie definite în fișele postului.

(2) Relațiile ierarhice ale acestor persoane trebuie să fie definite într-o organigramă.

(3) Organigramele și fișele postului trebuie să fie aprobate în acord cu procedurile interne ale fabricantului.

Art. 13. — Personalului menționat în art. 12 alin. (1) trebuie să i se acorde autoritate suficientă pentru a-și îndeplini sarcinile în mod corect.

Art. 14. — Personalul trebuie să beneficieze de instruire inițială și continuă, a cărei eficiență trebuie să fie verificată și care să includă teoria și aplicațiile conceptului de asigurare a calității și de bună practică de fabricație și, când este cazul, cerințe speciale pentru fabricația medicamentelor pentru investigație clinică.

Art. 15. — Trebuie stabilite și respectate programe de igienă adaptate activităților ce urmează să se desfășoare; aceste programe trebuie să includă, în special, proceduri referitoare la sănătatea, practicile de igienă și echiparea personalului.

CAPITOLUL IX

Localuri și echipamente

Art. 16. — Localurile și echipamentele de fabricație trebuie să fie poziționate, proiectate, construite, adaptate și întreținute într-un mod adecvat operațiilor cărora le sunt destinate.

Art. 17. — Poziționarea, proiectarea și funcționarea localurilor și echipamentelor de fabricație trebuie să se facă astfel încât să reducă la minimum riscul erorilor și să permită curățarea și întreținerea eficientă în scopul evitării contaminării, contaminării încrucișate și, în general, a oricărui efect advers asupra calității medicamentului.

Art. 18. — Localurile și echipamentele destinate operațiilor de fabricație care sunt inadecvate pentru calitatea produselor trebuie să facă obiectul unor calificări și validări corespunzătoare.

CAPITOLUL X Documentație

Art. 19. — (1) Fabricantul trebuie să stabilească și să mențină un sistem de documentație bazat pe specificații, formule de fabricație și instrucțiuni de procesare și ambalare, proceduri și înregistrări care să acopere diversele operații de fabricație care sunt realizate; documentele trebuie să fie clare, lipsite de erori și păstrate la zi.

(2) Procedurile prestabilite pentru operațiile și condițiile de fabricație generale trebuie să fie disponibile, împreună cu documentele specifice de fabricație ale fiecărei serii; acest set de documente trebuie să facă posibilă urmărirea istoricului fabricației fiecărei serii și a modificărilor introduse în timpul dezvoltării unui medicament pentru investigație clinică.

Art. 20. — Documentația seriei unui medicament trebuie să fie păstrată cel puțin un an după data de expirare a seriei respective sau cel puțin 5 ani de la certificarea la care se face referire în art. 760 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, alegându-se cea mai lungă perioadă.

Art. 21. — Documentația seriei unui medicament pentru investigație clinică trebuie să fie păstrată cel puțin 5 ani după încheierea sau oprirea oficială a ultimului studiu clinic în care a fost utilizată seria respectivă; sponsorul sau deținătorul autorizației de punere pe piață, dacă este diferit, este responsabil de asigurarea faptului că înregistrările sunt păstrate conform cerințelor pentru autorizarea de punere pe piață, în acord cu Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006 pentru aprobarea Normelor și protocoalelor analitice, farmaco-toxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, dacă este necesar pentru o autorizație de punere pe piață ulterioară.

Art. 22. — (1) În cazul în care în locul documentelor scrise se utilizează sisteme electronice, fotografice sau alte sisteme de procesare a datelor, fabricantul trebuie mai întâi să valideze aceste sisteme, demonstrând că datele vor fi păstrate în mod corespunzător pe tot parcursul perioadei de păstrare anticipate; datele păstrate de aceste sisteme trebuie puse cu ușurință la dispoziția Agenției Naționale a Medicamentului, în formă lizibilă, și furnizate acesteia la cerere.

(2) Datele păstrate pe suport electronic trebuie să fie protejate împotriva pierderii sau distrugerii, prin metode precum duplicarea sau „back-up” și transfer în alt sistem de arhivare; trebuie să existe înregistrări ale tuturor intrărilor și modificărilor operate în sistemul computerizat („audit trails”).

CAPITOLUL XI Fabricația

Art. 23. — (1) Diversele operații de fabricație trebuie realizate în acord cu instrucțiunile și procedurile prestabilite și cu buna practică de fabricație.

(2) Pentru controalele în proces trebuie să fie disponibile resurse adecvate și suficiente.

(3) Toate deviațiile de proces și neconformitățile produsului trebuie să fie documentate și investigate minuțios.

Art. 24. — (1) Trebuie luate măsuri tehnice sau organizatorice adecvate pentru a se evita contaminarea încrucișată și amestecările.

(2) În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, o atenție deosebită trebuie să se acorde manipulării produselor în timpul și după orice operațiune de codificare.

Art. 25. — (1) Pentru medicamente, orice fabricație nouă sau modificare importantă a procesului de fabricație trebuie să fie validată.

(2) Etapele critice ale procesului de fabricație trebuie să fie revalidate în mod regulat.

Art. 26. — (1) În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, procesul de fabricație trebuie să fie validat în întregime, în măsura în care este necesar, avându-se în vedere etapa din dezvoltarea produsului.

(2) Trebuie validate cel puțin etapele critice ale procesului de fabricație, cum este sterilizarea.

(3) Toate etapele proiectării și dezvoltării procesului de fabricație trebuie să fie documentate complet.

CAPITOLUL XII Controlul calității

Art. 27. — (1) Fabricantul trebuie să stabilească și să mențină un sistem de control al calității, condus de o persoană care are calificările necesare și care este independentă față de producție.

(2) Această persoană trebuie să aibă la dispoziție ori să aibă acces la unul sau mai multe laboratoare de control cu personal suficient și dotate corespunzător, pentru a efectua examinările și testările necesare pentru materii prime, materiale de ambalare și testările necesare pentru produse intermediare și finite.

Art. 28. — (1) În cazul medicamentelor, inclusiv al celor importate din țări terțe, se pot folosi laboratoare pe bază de contract, dacă acestea sunt autorizate/recunoscute în acord cu prevederile prezentului document și cu cele ale art. 725 lit. b) din Legea nr. 95/2006.

(2) În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, sponsorul trebuie să se asigure că laboratorul contractat respectă conținutul cererii la care se face referire în art. 37 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, care a fost acceptată de Agenția Națională a Medicamentului; când produsele sunt importate din țări terțe, controlul analitic nu este obligatoriu.

Art. 29. — În timpul controlului final al produsului finit, înainte de eliberarea lui pentru distribuție, sistemul de control al calității trebuie să ia în considerare, în plus față de rezultatele analitice, informații esențiale, cum ar fi: condițiile de producție, rezultatele controalelor interfațate, examinarea documentelor de fabricație și conformitatea produsului cu specificațiile sale, inclusiv cu ale ambalajului final.

Art. 30. — Trebuie păstrate probe din fiecare serie de produs finit timp de cel puțin un an după data de expirare.

Art. 31. — În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, trebuie păstrate probe suficiente din fiecare serie de produs vrac și din materialele de ambalare cheie utilizate pentru fiecare serie de produs finit, timp de cel puțin 2 ani de la încheierea sau oprirea oficială a ultimului studiu clinic în care a fost utilizată seria, alegându-se perioada cea mai lungă.

Art. 32. — (1) Probe din materiile prime utilizate (altele decât solvenții, gazele și apa) trebuie păstrate timp de cel puțin 2 ani după eliberarea produsului.

(2) Această perioadă poate fi redusă dacă, așa cum se menționează în specificațiile relevante, stabilitatea materialului este mai redusă.

(3) Toate aceste probe trebuie să fie menținute la dispoziția Agenției Naționale a Medicamentului.

Art. 33. — În acord cu Agenția Națională a Medicamentului, pot fi definite alte condiții de prelevare și păstrare a materiilor prime și anumitor produse fabricate individual sau în cantități mici ori în cazul în care stocarea lor poate ridica probleme speciale.

CAPITOLUL XIII

Activități contractate în exterior

Art. 34. — Orice operație de fabricație sau legată de fabricație, care se desfășoară sub contract, trebuie să facă obiectul unui contract scris între furnizorul și beneficiarul de contract.

Art. 35. — Contractul trebuie să definească clar responsabilitățile fiecărei părți și în special respectarea bunei practici de fabricație de către beneficiarul de contract, precum și modalitatea în care persoana calificată responsabilă pentru eliberarea fiecărei serii își asumă întreaga responsabilitate.

Art. 36. — Beneficiarul de contract nu subcontractează nicio activitate încredințată lui de către furnizorul de contract fără autorizația scrisă a acestuia.

Art. 37. — Beneficiarul de contract trebuie să respecte principiile și liniile directoare de bună practică de fabricație și trebuie să se supună inspecțiilor efectuate de Agenția Națională a Medicamentului, așa cum este prevăzut în art. 823 din Legea nr. 95/2006 și în art. 55, 56 și 57 din anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006.

CAPITOLUL XIV

Reclamații, retragerea produsului și decodificarea de urgență

Art. 38. — (1) În cazul medicamentelor, fabricantul trebuie să implementeze un sistem pentru înregistrarea și examinarea reclamațiilor și un sistem eficient pentru retragerea promptă și în orice moment a medicamentelor din rețeaua de distribuție.

(2) Orice reclamație referitoare la o neconformitate trebuie înregistrată și investigată de către fabricant.

(3) Agenția Națională a Medicamentului trebuie să fie informată de către fabricant despre orice neconformitate care ar putea conduce la o retragere totală sau limitată a stocului indicând, pe cât posibil, țările de destinație.

(4) Orice retragere trebuie făcută în acord cu cerințele art. 840 din Legea nr. 95/2006.

Art. 39. — (1) În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, fabricantul trebuie, în colaborare cu sponsorul, să implementeze un sistem pentru înregistrarea și examinarea reclamațiilor și un sistem eficient pentru retragerea promptă și în orice moment a medicamentelor pentru investigație clinică, care au intrat deja într-un program de studiu.

(2) Fabricantul trebuie să înregistreze și să investigheze orice reclamație referitoare la o neconformitate și trebuie să

informeze Agenția Națională a Medicamentului despre orice neconformitate care ar putea conduce la o retragere totală sau limitată a stocului.

(3) În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, toate unitățile implicate în efectuarea studiilor clinice trebuie să fie identificate indicându-se, pe cât posibil, țările de destinație.

(4) În cazul unui medicament pentru investigație clinică pentru care s-a emis o autorizație de punere pe piață, fabricantul acestuia trebuie, în colaborare cu sponsorul, să informeze deținătorul autorizației de punere pe piață despre orice neconformitate care ar putea avea legătură cu medicamentul autorizat.

Art. 40. — (1) Sponsorul trebuie să implementeze o procedură pentru decodificarea de urgență a produselor oarbe (codificate), care este necesară pentru retragerea promptă menționată în art. 39 alin. (1).

(2) Sponsorul trebuie să se asigure că procedura dezvăluie identitatea produsului orb (codificat) numai când este necesar.

CAPITOLUL XV

Autoinspecție

Art. 41. — Fabricantul trebuie să efectueze autoinspecții repetate, ca parte a sistemului de asigurare a calității, pentru a monitoriza implementarea și respectarea bunei practici de fabricație și pentru a propune măsurile corective necesare; trebuie păstrate înregistrări ale acestor autoinspecții și ale oricăror acțiuni corective ulterioare.

CAPITOLUL XVI

Etichetare

Art. 42. — În cazul unui medicament pentru investigație clinică, etichetarea trebuie să se facă astfel încât să asigure protecția subiectului și trasabilitatea, să permită identificarea produsului și a studiului și să faciliteze utilizarea adecvată a medicamentului pentru investigație clinică.

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR

„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; C.U.I. 427282; Atribut fiscal R,
IBAN: RO55RNCB0082006711100001 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. 318.51.29/150, fax 318.51.15, 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, fax 410.77.36 și 410.47.23

Tiparul: „Monitorul Oficial” R.A.



5 948368 118478