

HOTĂRÂREA

Nr. 2/24.10.2017

referitoare la adoptarea Ghidului privind buna practică în studiul clinic

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se adoptă Ghidul privind buna practică în studiul clinic, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea nr. 39/27.10.2006 referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică în studiul clinic.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

**Ghidul
privind buna practică în studiul clinic**

Cuprins

CAPITOLUL I Introducere.....	4
CAPITOLUL II.....	5
Glosar.....	5
CAPITOLUL III.....	9
Principiile privind buna practică în studiul clinic.....	9
CAPITOLUL IV.....	10
Comisia Națională de Bioetică a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (CNBMDM)	
IV. 1. Responsabilități.....	10
IV.2. Structură, funcții și mod de lucru.....	11
IV.3. Proceduri.....	12
IV. 4. Înregistrări.....	12
CAPITOLUL V.....	13
Investigatorul.....	13
V.1. Calificările investigatorului și acordurile încheiate de acesta.....	13
V.2. Resursele adecvate.....	13
V.3. Îngrijirile medicale pentru subiecții studiului.....	14
V.4. Comunicarea cu CNBMDM.....	14
V.5. Respectarea protocolului.....	14
V.6. Medicamentul/Medicamentele pentru investigație clinică.....	15
V.7. Proceduri de randomizare și de dezvăluire a codului.....	15
V.8. Consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiecților studiului.....	15
V.9. Înregistrarea și raportarea.....	18
V.10. Rapoartele de desfășurare a studiului.....	19
V.11. Raportarea privind siguranța.....	19
V.12. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia.....	20
V.13. Raportul final al investigatorului.....	20
CAPITOLUL VI.....	20
Sponsorul.....	20
VI.1. Asigurarea calității și controlul calității.....	21
VI.2. Organizația de cercetare prin contract (OCC).....	22
VI.3. Expertiza medicală.....	22
VI.4. Proiectarea studiului.....	22

VI.5. Organizarea studiului, manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor	22
VI. 6. Selecția investigatorului	24
VI.7. Repartizarea responsabilităților	24
VI.8. Compensarea subiecților și a investigatorilor.....	24
VI.9. Aspectele financiare	24
VI.10. Înștiințarea/Solicitarea adresată autorității competente	24
VI.11. Confirmarea verificării de către CNBMDM	25
VI.12. Informații privind medicamentul pentru investigație clinică.....	25
VI.13. Fabricarea, ambalarea, etichetarea și codificarea medicamentului pentru investigație clinică.....	25
VI.14. Aprovizionarea cu medicamentul pentru investigație clinică și manevrarea acestuia	26
VI.15. Accesul la înregistrări	26
VI.16. Informații privind siguranța administrării medicamentului pentru investigație clinică.....	27
VI.17. Raportarea reacțiilor adverse.....	27
VI.18. Monitorizarea	27
VI.18.1. Scopul.....	27
VI.18.2. Selecția și calificarea monitorilor	27
VI.18.3. Amploarea monitorizării și tipul de monitorizare	27
VI.18.4. Responsabilitățile monitorului	28
VI.18.5. Proceduri de monitorizare	30
VI.18.6. Raportul de monitorizare.....	30
VI.19. Auditul	30
VI.19.1. Scopul.....	30
VI.19.2. Selecția și calificarea persoanelor care efectuează auditul	31
VI.19.3. Proceduri de audit	31
VI.20. Abaterea de la complianță	31
VI.21. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia.....	31
VI.22. Rapoartele studiului clinic.....	32
VI.23. Studii multicentrice	32
CAPITOLUL VII.....	32
Protocolul studiului clinic și amendamentele la protocol.....	32
VII.1. Informații generale.....	32
VII.2. Informații de fond	33
VII.3. Obiectivele și scopul studiului	33
VII.4. Proiectul studiului	33
VII.5. Selecția și retragerea subiecților	33
VII.6. Tratatamentul care se administrează subiecților	34
VII.7. Evaluarea eficacității.....	34
VII.8. Evaluarea siguranței.....	34
VII.9. Informații statistice	34
VII.10. Accesul direct la documentele sursă	35

VII.11. Asigurarea calității și controlul calității	35
VII.12. Aspecte de etică	35
VII.13. Manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor	35
VII.14. Finanțarea și asigurarea.....	35
VII.15. Politica privind publicarea	35
VII.16. Date suplimentare	35
CAPITOLUL VIII.....	35
Broșura investigatorului.....	35
VIII.1. Introducere.....	35
VIII.2. Considerații generale	36
VIII.2.1. Pagina de gardă.....	36
VIII.2.2. Declarația de confidențialitate	36
VIII.3. Conținutul broșurii investigatorului.....	36
VIII.3.1. Cuprins	36
VIII.3.2. Rezumat.....	37
VIII.3.3. Introducere.....	37
VIII.3.4. Proprietăți fizice, chimice și farmaceutice și formulare	37
VIII.3.5. Studii non-clinice.....	37
VIII.3.5.1. Introducere.....	37
VIII.3.5.2. Farmacologia non-clinică	38
VIII.3.5.3. Farmacocinetica și metabolizarea medicamentului la animale	38
VIII.3.5.4. Toxicologia.....	38
VIII.3.6. Efecte la om.....	38
VIII.3.6.1. Introducere.....	38
VIII.3.6.2. Farmacocinetica și metabolizarea medicamentului la om:	39
VIII.3.6.3. Siguranța și eficacitatea:	39
VIII.3.7. Rezumatul datelor și îndrumări pentru investigator.....	39
CAPITOLUL IX.....	40
Documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic	40
IX.1. Introducere	

Art. 1.- **Prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic constituie o traducere în limba română a Ghidului pentru buna practică în studiul clinic al Comitetului pentru Medicamente Brevetate (Committee for Proprietary Medicinal Products = CPMP) / Conferința Internațională pentru Armonizare (International Conference on Harmonization = ICH) 135/95 E6 (R2), modificat în 2016.**

Art. 2.- (1) **Ghidul privind bună practică în studiul clinic reprezintă un standard internațional pentru etica și calitatea științifică în domeniul proiectării, efectuării, înregistrării și raportării studiilor clinice la om, care facilitează acceptarea reciprocă a datelor de către autoritățile competente în domeniul medicamentului.**

(2) Respectarea acestui standard garantează publicului faptul că drepturile, siguranța și confortul subiecților studiului sunt protejate conform principiilor care au la bază “Declarația pentru drepturile omului” de la Helsinki cu modificările ulterioare și că datele studiului clinic sunt credibile.

Art. 3. - **Prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic trebuie respectat atunci când sunt pregătite datele referitoare la studii clinice care urmează să fie transmise la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și în desfășurarea studiilor clinice.**

Art. 4. – (1) Principiile stabilite în prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic pot fi aplicate și în alte investigații clinice cu posibil impact asupra sănătății și stării de bine a subiecților umani.

(2) De la elaborarea ghidului ICH privind buna practică în studiul clinic, amploarea, complexitatea și costul studiilor clinice au crescut. Evoluțiile tehnologice și procesele de management al riscului oferă noi oportunități de creștere a eficienței și de concentrare pe activitățile relevante. La data elaborării textului ghidului ICH E6(R1) privind buna practică în studiul clinic, studiile clinice se efectuau într-un sistem bazat în mare parte pe utilizarea hârtiei. Progresele în utilizarea înregistrării și raportării electronice a datelor facilitează implementarea altor abordări. De exemplu, în prezent, monitorizarea centralizată poate oferi un beneficiu superior, în cazul unei game mai largi de studii clinice decât se sugera în textul inițial. Astfel se explică modificarea acestui ghid, în scopul încurajării implementării unei abordări superioare și mai eficiente în ceea ce privește proiectarea, efectuarea, supravegherea, documentarea și raportarea studiilor clinice, continuând în același timp să asigure protecția subiecților umani și veridicitatea rezultatelor studiului. Totodată, s-au actualizat și standardele privind înregistrările electronice și documentele esențiale în vederea creșterii calității și eficienței studiilor clinice.

(3) Acest ghid trebuie interpretat în coroborare cu alte ghiduri ICH relevante pentru efectuarea studiilor clinice (E2A managementul datelor clinice de siguranță, E3 raportarea studiului clinic, E7 grupul de populație vârstnică, E8 considerații generale despre studii clinice implementat prin Hotărârea Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr.40/2006, E9 principiile statistice, E11 grupul de populație pediatrică implementat prin Hotărârea Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr.41/2006).

(4) Modificările și completările integrate în Ghidul ICH privind bună practică în studiul clinic reprezintă un standard unificat aplicabil în UE, Japonia, SUA, Canada și Elveția, pentru facilitarea acceptării reciproce a datelor din studiile clinice de către autoritățile competente în domeniul medicamentului din aceste teritorii. In caz de conflict între textul

CAPITOLUL II

Glosar

Art. 5. - În cadrul **prezentului ghid privind** buna practică în studiul clinic se utilizează următoarele definiții:

1. **Acces direct** - dreptul de a examina, analiza, verifica și reproduce orice înregistrare și raport important pentru evaluarea studiului clinic; fiecare parte interesată care beneficiază de acces direct (de ex. autorități competente din țară sau străinătate, monitorii sponsorului sau persoanele care efectuează auditul) trebuie să ia toate măsurile judicioase de precauție pentru a respecta reglementările referitoare la păstrarea confidențialității privind identitatea subiecților și informațiile considerate proprietate a sponsorului.

2. **Amendament la protocol** - prezentare în scris a modificării/modificărilor protocolului sau explicarea/clarificarea oficială a acestuia.

3. **Aprobare (cu referire la Comisia de etică)** - decizie pozitivă a Comisiei de etică prin care confirmă că au fost analizate documentele necesare și că studiul clinic poate fi desfășurat în instituția propusă deoarece există condiții corespunzătoare, se respectă regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în vigoare.

4. **Asigurarea calității** - toate acțiunile planificate și sistematice, stabilite în vederea asigurării efectuării studiului și producerii de date, al susținerii acestora cu documente (înregistrării acestora) și raportării în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în vigoare în domeniu.

5. **Audit** - control independent și sistematic al activităților întreprinse pentru studiul clinic și al documentelor acestuia, efectuat în vederea confirmării desfășurării activităților evaluate asociate cu un studiu clinic, a înregistrării și analizării datelor, precum și a raportării corecte a acestora, în conformitate cu protocolul, procedurile standard de operare (PSO) ale sponsorului, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în vigoare.

6. **Audit trail** - documentația care permite reconstituirea evoluției evenimentelor

7. **Autoritate competentă** - organismul împuternicit să elaboreze reglementări (Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale), care analizează datele clinice prezentate și efectuează inspecții.

8. **Broșura investigatorului** – ansamblu de date clinice sau non-clinice privind **medicamentul/medicamentele pentru investigație clinică** și care sunt relevante pentru studiul acestuia/acestora la om (a se vedea Capitolul VIII „Broșura investigatorului”)

9. **Certificat de audit** - declarația prin care persoana care efectuează auditul confirmă efectuarea acestei activități.

10. **Cod de identificare a subiectului** – indicativ din cadrul sistemului unic de identificare alocat de către investigator fiecărui subiect al studiului pentru a proteja identitatea acestuia și destinat folosirii în locul numelui subiectului la raportarea de către investigator a evenimentelor adverse și/sau a altor date ale studiului.

11. **Comisie de coordonare** - comisie pe care o poate organiza un sponsor în vederea coordonării unui studiu multicentric.

12. **Comisie independentă pentru monitorizarea datelor (CIMD)** - comisie independentă, care poate fi stabilită de sponsor, pentru evaluarea periodică a desfășurării studiului, a datelor de siguranță și a obiectivelor și a criteriilor finale de eficacitate și în vederea recomandării de continuare, modificare sau oprire a studiului.

13. **Comisia Națională de Bioetică a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (CNBMDM)** – organism independent, constituit din profesioniști din domeniul sănătății și din

membri de alte profesii, însărcinat cu protejarea drepturilor, siguranței și stării de bine a participanților la un studiu și cu asigurarea publicului cu privire la realizarea acestei protecții, printre altele, prin analiza și formularea unei opinii asupra protocolului studiului, asupra caracterului corespunzător al investigatorilor și unității de desfășurare, precum și asupra metodelor și documentelor care urmează a fi utilizate pentru informarea participanților la studiu, în vederea obținerii consimțământului acestora exprimat în cunoștință de cauză.

14. *Compliance (privind studiul clinic)* - respectarea tuturor reglementărilor referitoare la studiul clinic, a regulilor de bună practică în studiul clinic și a altor reglementări legale în vigoare.

15. *Confidențialitate* - prevenirea dezvăluirii către persoane neautorizate a informațiilor aflate în proprietatea sponsorului sau a celor referitoare la identitatea subiectului.

16. *Comisie instituțională de etică (CIE)* – organism independent, constituit din membri din domeniul medical, științific și nemedical, a cărui responsabilitate este să asigure protecția drepturilor, a siguranței și stării de bine a subiecților implicați în studiu; acesta acționează printre altele prin evaluarea, formularea unei opinii privitoare la protocolul studiului clinic și verificarea continuă a acestuia precum și a amendamentelor acestuia precum și a metodelor și materialelor care urmează a fi utilizate în vederea obținerii și înregistrării consimțământului exprimat în cunoștință de cauză.

17. *Stare de bine (a subiecților studiului)* - integritatea fizică și mintală a subiecților participanți la studiul clinic.

18. *Consimțământ exprimat în cunoștință de cauză* – proces prin care subiectul unui studiu își confirmă în mod voluntar decizia de participare la un anumit studiu, după primirea de informații privitoare la toate aspectele studiului clinic respectiv, de relevanță pentru decizia de participare a subiectului în cauză. Exprimarea consimțământului în cunoștință de cauză este documentată într-un formular de consimțământ informat scris, semnat și datat.

19. *Contract* - acord scris, datat și semnat între două sau mai multe părți implicate, în care se precizează modalitățile de delegare și distribuire a sarcinilor și obligațiilor precum și cele de abordare a aspectelor financiare, dacă este cazul; protocolul poate fi folosit ca bază a unui contract.

20. *Controlul calității* — tehnici de lucru aplicate și activități întreprinse în cadrul sistemului de asigurare a calității, destinate verificării îndeplinirii cerințelor privind calitatea în ceea ce privește activitățile desfășurate în studiu.

21. *Date sursă* - toate informațiile sub formă de înregistrări originale și copii autentificate ale înregistrărilor originale privind constatări clinice, observații sau alte activități desfășurate în cadrul studiului clinic, necesare pentru reconstituirea și evaluarea studiului; datele sursă constituie conținutul documentelor sursă, înregistrărilor originale sau al copiilor autentificate.

22. *Documente sursă* - documentele, datele și înregistrările originale (de ex. registre de spital, grafice clinice și de evoluție, buletine de laborator, însemnări, foi de observație a subiecților sau liste de control pentru evaluarea acestora, chestionare pentru subiecți, documente privind eliberarea de medicamente din farmacie, date înregistrate de instrumente automate, copii sau transcrieri a căror corectitudine este confirmată prin verificare, microfișe, negative de fotografii, microfilme sau înregistrări pe suporturi magnetice, radiografii, dosare ale subiecților și înregistrări din farmacie, laboratoare și departamentele tehnico-medicale implicate în studiul clinic).

23. *Documentație* - toate înregistrările, indiferent de formă (inclusiv dar fără a se limita la înregistrări scrise, pe suport electronic, magnetic sau optic, scanări, radiografii și electrocardiograme) care descriu sau înregistrează metodele, modul de efectuare și/sau rezultatele studiului, factorii care influențează studiul și acțiunile întreprinse.

24. *Documente esențiale* - documente care permit, atât în mod individual cât și în ansamblu, evaluarea modului de desfășurare a studiului și calității datelor obținute (a se vedea Capitolul IX „Documente esențiale pentru efectuarea studiului clinic”).

25. *Eveniment advers grav sau reacție adversă gravă* - orice eveniment sau reacție adversă care, indiferent de doză, cauzează moartea, pune în pericol viața participantului, necesită

spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă dizabilitate ori incapacitate semnificative sau de durată ori determină apariția unei anomalii sau o malformații congenitale.

26. *Eveniment advers* - orice manifestare nocivă apărută la un participant la un studiu clinic căruia i s-a administrat un medicament și care nu are neapărat legătură cauzală cu acest tratament.

27. *Formular de raportare a cazului* - document pe suport hârtie, optic sau electronic, destinat înregistrării tuturor informațiilor impuse prin protocol despre fiecare subiect, document care trebuie trimis sponsorului.

28. *Inspecție* - activitate desfășurată de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și care constă din verificarea oficială a documentelor, unităților, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calității și al oricărui alt element considerate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a fi în legătură cu studiul clinic, aflate la locul de desfășurare a studiului, în localurile sponsorului și/sau ale organizației de cercetare prin contract sau în oricare altă unitate în care Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale consideră necesară o inspecție.

29. *Instituție (medicală)* - oricare unitate, agenție, institut sau unitate, publice ori private, care desfășoară activitate medicală sau stomatologică și în care se desfășoară studii clinice.

30. *Investigator* - medic sau o persoană care exercită o profesiune agreată în România în vederea desfășurării de studii clinice conform legislației în vigoare, 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; în cazul studiilor efectuate de către o echipă într-un centru, investigatorul este conducătorul echipei și poate fi numit investigator principal.

31. *Investigator/Instituție* - expresie care se referă la „investigator și instituție” conform prevederilor din reglementările în vigoare.

32. *Investigator coordonator* - investigator investit cu responsabilitatea coordonării investigatorilor care participă la un studiu multicentric.

33. *Înregistrare medicală originală* - a se vedea *Documentele sursă*.

34. *Locul de desfășurare a studiului* - unitatea/unitățile unde se desfășoară efectiv activitățile legate de studiul clinic.

35. *Martor imparțial* - persoană neimplicată în studiu, care nu poate fi influențată de persoanele implicate în studiu, care asistă procesul de obținere a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză în cazul în care subiectul sau reprezentantul legal al acestuia nu poate să citească și care citește atât formularul de obținere a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză cât și fiecare dintre informațiile scrise prezentate subiectului.

36. *Medicament de referință* - medicament folosit într-o investigație ca medicament comparator sau medicament deja autorizat pentru punere pe piață (de ex. martor activ) sau placebo, folosit ca referință în studiul clinic

37. *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 deja autorizate pentru 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 sau indicației autorizate.

38. *Monitorizare* - activitatea de supraveghere a evoluției studiului clinic și de asigurare a desfășurării, înregistrării și raportării în concordanță cu protocolul, procedurile standard de operare, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în domeniu.

39. *Opinie (cu referire la Comisia de etică)* - evaluare și/sau recomandare făcută de Comisia de etică.

40. *Organizație de cercetare prin contract (OCC)* - persoană sau o organizație (comercială, academică sau de alt tip) angajată prin contract de către sponsor în vederea efectuării în locul sponsorului a uneia sau mai multora dintre îndatoririle sau funcțiile acestuia.

41. *Procedeu „orb”* - procedeul prin care una sau mai multe părți implicate în studiul clinic nu este/sunt informată/informate cu privire la repartizarea tratamentului; procedeul „simplu orb” constă, în general, în lipsa de informare a subiecților studiului, iar procedeul „dublu orb” se referă la neinformarea subiecților studiului, investigatorilor, monitorilor și, în unele cazuri, a analiștilor despre produsul/produsele care se administrează.

42. *Procedură standard de operare (PSO)* - instrucțiuni scrise, detaliate, elaborate în vederea asigurării uniformității execuției pentru fiecare operațiune din cadrul studiului clinic.

43. *Protocol* - document care descrie obiectivul/obiectivele, concepția, metodologia, aspectele statistice și organizarea unui studiu; termenul „protocol” se referă la protocolul ca atare, precum și la versiunile sale succesive și amendamentele acestuia.

44. *Randomizare* - procesul de repartizare a subiecților studiului în grupuri pentru tratament sau pentru control, prin folosirea unui element de hazard prin intermediul căruia să se reducă posibilitatea de influențare a rezultatelor studiilor prin eroare sistematică.

45. *Raport privind auditul* - raport scris elaborat de auditorul sponsorului și care conține rezultatele auditului.

46. *Raport al studiului clinic* - prezentare în scris a studiului clinic, efectuat asupra subiecților umani, prin administrarea unui produs în scop terapeutic, profilactic sau de diagnostic, în care descrierea, prezentarea și analiza clinică și statistică sunt integrate într-un singur document (a se vedea Ghidul privind structura și conținutul raportului studiului clinic).

47. *Raport al studiului într-o fază intermediară* - raport al rezultatelor intermediare și evaluarea acestora pe baza analizelor făcute în cursul studiului.

48. *Raport de monitorizare* - raport redactat de către monitor și adresat sponsorului după fiecare vizită la locul de desfășurare a studiului și/sau alte comunicări legate de studiu în conformitate cu PSO ale sponsorului.

49. *Reacție adversă* - orice răspuns nociv și nedorit la un **medicament pentru investigație clinică**, oricare ar fi doza administrată.

50. *Reacție adversă neașteptată* - reacție adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informațiile despre medicament, cum ar fi, de exemplu, broșura investigatorului pentru un medicament pentru investigație clinică neautorizat ori Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) în cazul unui medicament autorizat.

51. *Reglementări legale în vigoare* - orice lege și reglementare care se referă la desfășurarea de studii clinice pentru investigarea unui medicament.

52. *Reguli de bună practică în studiul clinic* - standard în funcție de care se realizează proiectarea, organizarea, desfășurarea, monitorizarea, auditul, înregistrarea, analiza și raportarea studiului clinic, și care constituie garanția atât a credibilității și corectitudinii datelor și rezultatelor raportate, cât și protecției efective a drepturilor și integrității subiecților precum și a confidențialității acestora.

53. *Reprezentant legal acceptat* - persoană fizică sau juridică sau alt organism autorizat legal în vederea exprimării consimțământului în numele unui posibil subiect, în cazul participării acestuia la un studiu clinic.

54. *Sponsor* - persoană, companie, instituție sau organizație responsabilă de inițierea, gestionarea și/sau finanțarea unui studiu clinic.

55. *Sponsor - Investigator* - persoană care inițiază și organizează, singură sau în colaborare, un studiu clinic și sub a cărei îndrumare se administrează medicamentul pentru investigație clinică la subiectului studiului; obligațiile sponsorului-investigator includ atât pe cele ale sponsorului și cât și pe cele ale investigatorului.

56. *Studiu clinic* - orice investigație efectuată asupra subiecților umani, pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice și/sau alte efecte farmacodinamice ale unui sau mai multor medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru a identifica orice reacție adversă la unul sau mai multe medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru a studia absorbția,

distribuția, metabolizarea și eliminarea unuia sau mai multor medicamente pentru investigație clinică, în vederea evaluării siguranței și/sau eficacității acestora; noțiunea se referă și la studiile clinice efectuate într-un centru unic sau în centre multiple, într-una sau mai multe țări.

57. *Studiu clinic multicentric* - studiul clinic efectuat după un singur protocol, dar în mai multe centre și deci de mai mulți investigatori, centrele în care se efectuează studiul putând să se găsească numai în România sau în mai multe țări.

58. *Studiu non-clinic* - studii biomedicale care nu sunt efectuate pe subiecți umani.

59. *Subiect al studiului* – persoană care participă la un studiu clinic, în calitate fie de primitor al medicamentului pentru investigație clinică, fie de martor.

60. *Subiecți vulnerabili* - persoane a căror intenție de a participa ca voluntari în studiu clinic poate fi influențată în mod incorect, justificat sau nu, de speranța obținerii unor beneficii prin participare sau, în caz de refuz, de teama unor represalii din partea unor superiori ierarhici din structura din care fac parte; printre exemplele de subiecți vulnerabili se pot enumera studenții la medicină, farmacie, stomatologie sau cursanți ai studiilor medii medicale, personal subordonat spitalului și laboratorului, angajați în industria farmaceutică, membri ai forțelor armate și persoane aflate în detenție; alți subiecți vulnerabili pot fi pacienții cu boli incurabile, persoane internate în unități ajutoare, șomeri sau persoane foarte sărace, grupuri etnice minoritare, persoane fără locuință, nomazi, refugiați, minori și persoanele incapabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză.

61. *Subinvestigator* - orice persoană, membră a echipei studiului clinic, desemnată și controlată de investigator în vederea îndeplinirii unor proceduri critice legate de studiu și/sau luării de decizii importante în privința studiului clinic, la locul de desfășurare a acestuia (de ex. asociați, rezidenți, cercetători) (a se vedea, de asemenea, *Investigatorul*).

62. Copie autentificată - copie (indiferent de tipul de suport utilizat) a documentului original, care a fost verificată (conform unei semnături și date sau prin generarea printr-un proces validat), din punct de vedere al concordanței informației cu originalul, inclusiv în ceea ce privește datele care prezintă contextul, conținutul și structura.

63. Plan de monitorizare – document care descrie strategia, metodele, responsabilitățile și cerințele pentru monitorizarea studiului.

64. Validarea sistemelor computerizate – procesul de stabilire și susținere cu documente a posibilității de respectare consecventă a cerințelor specifice ale unui sistem computerizat, începând cu proiectarea și terminând cu scoaterea din funcțiune a sistemului sau cu tranziția la un nou sistem. Abordarea demersului de validare trebuie să se bazeze pe o evaluare a riscului care să ia în considerare utilizarea sistemului avută în vedere precum și potențialul acestuia de a afecta protecția subiecților umani și veridicitatea rezultatelor studiului.

CAPITOLUL III

Principiile privind buna practică în studiul clinic

Art. 6. - Studiile clinice trebuie efectuate în conformitate cu principiile etice care își au originea în „Declarația pentru drepturile omului” de la Helsinki cu completările și modificările ulterioare, aflate în concordanță cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu reglementările legale în vigoare.

Art. 7. - Înainte de a iniția un studiu clinic, trebuie evaluate riscurile și inconvenientele previzibile comparativ cu beneficiul anticipat pentru subiectul studiului și societate; un studiu trebuie inițiat și continuat numai dacă beneficiul anticipat justifică riscul.

Art. 8. - Drepturile, siguranța și starea de bine a subiecților sunt cei mai importanți factori care trebuie luați în considerare și trebuie să prevaleze față de interesele științifice și ale societății.

Art. 9. - Pentru a putea constitui suportul studiului clinic propus, informațiile non-clinice și clinice avute la dispoziție despre medicamentul pentru investigație clinică trebuie să fie adecvate.

Art. 10. - Studiul clinic trebuie să fie corect din punct de vedere științific și să fie descris într-un protocol clar și detaliat.

Art. 11. - Un studiu clinic trebuie efectuat în conformitate cu protocolul care a fost autorizat de către autoritatea competentă și a obținut opinia favorabilă a Comisiei naționale de etică.

Art. 12. - Îngrijirile și deciziile medicale luate în numele subiecților trebuie să constituie întotdeauna responsabilitatea unui medic calificat.

Art. 13. - Fiecare persoană implicată în desfășurarea unui studiu clinic trebuie să fie calificată prin studii, instruire și experiență în vederea îndeplinirii sarcinilor respective.

Art. 14. - Consimțământul exprimat în cunoștință de cauză trebuie obținut în mod liber de la fiecare subiect înainte de participarea acestuia la studiul clinic.

Art. 15. - Toate informațiile privind studiul clinic trebuie înregistrate, manevrate și păstrate în așa fel încât să se asigure exactitatea raportării, interpretării și verificării acestora.

Acest principiu se aplică tuturor înregistrărilor la care se face referire în cuprinsul acestui ghid, indiferent de tipul de suport utilizat (hârtie, electronic, optic).

Art. 16. - Trebuie protejată confidențialitatea înregistrărilor care pot duce la identificarea subiecților, cu respectarea reglementărilor legale în vigoare referitoare la confidențialitate și păstrarea secretului.

Art. 17. - Medicamentele pentru investigație clinică trebuie fabricate, manevrate și păstrate conform regulilor de bună practică de fabricație; acestea trebuie folosite numai în conformitate cu protocolul pentru care s-a formulat o opinie pozitivă a Comisiei de etică și autorizat de către autoritatea competentă.

Art. 18. - (1) Trebuie folosite sisteme de lucru cu proceduri prin care să se asigure calitatea fiecărui aspect al studiului clinic.

(2) Aceste sisteme trebuie să se concentreze asupra acelor aspecte ale studiului care sunt esențiale pentru a asigura protecția subiecților umani și veridicitatea rezultatelor studiului.

CAPITOLUL IV

Comisia Națională de Bioetică a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (CNBMDM)

IV. 1. Responsabilități

Art. 19. - ***Comisia Națională de Bioetică a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (CNBMDM)*** trebuie să garanteze drepturile, siguranța și starea de bine a tuturor subiecților studiului; trebuie acordată o atenție specială studiilor care pot include subiecți vulnerabili.

Art. 20. - (1) CNBMDM trebuie să i se transmită următoarele documente:

- a) protocolul clinic/amendamentele;
- b) formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și formularul actualizat în cazul în care investigatorul îl propune pentru utilizare în cadrul studiului;
- c) procedeele de recrutare a subiecților (de ex. anunțuri);
- d) informațiile scrise care vor fi date subiecților;
- e) broșura investigatorului;
- f) informațiile disponibile privind siguranța medicamentului în administrare;

g) informații despre plățile și compensațiile de care pot beneficia subiecții;
h) curriculum vitae actualizat al investigatorului și/sau alte documente care dovedesc calificarea acestuia;

i) orice alte documente necesare pentru îndeplinirea responsabilităților CE.

(2) CNBMDM trebuie să evalueze studiul clinic propus în termen rezonabil și să-și exprime în scris punctul de vedere, cu identificarea clară a studiului, a documentelor verificate și a datelor pentru următoarele:

- a) formularea unei opinii favorabile;
- b) modificările necesare în vederea obținerii unei opinii favorabile;
- c) formularea unei opinii negative;
- d) închiderea studiului/suspendarea oricărei opinii favorabile formulate.

Art. 21. - CNBMDM trebuie să evalueze calificarea investigatorului pentru studiul propus, conform informațiilor din curriculum vitae actualizat și/sau din orice document relevant solicitat de CNBMDM.

Art. 22. - CNBMDM trebuie să efectueze evaluarea permanentă a fiecărui studiu aflat în desfășurare la intervale potrivite în funcție de gradul de risc existent pentru subiecți, dar cel puțin o dată pe an.

Art. 23. - În cazul în care consideră că mai buna protecție a drepturilor, un grad superior de siguranță și/sau starea de bine a subiecților impune oferirea de informații suplimentare către subiecți, CNBMDM poate solicita mai multe informații decât se prevede în principiile generale cuprinse în art. 73.

Art. 24. - În cazul organizării unui studiu fără beneficiu terapeutic, care se desfășoară pe baza consimțământului unui reprezentant legal acceptat al subiectului (a se vedea art. 75 și art. 77), CNBMDM trebuie să impună ca protocolul propus și/sau alte documente să abordeze adecvat problemele de etică relevante și să îndeplinească cerințele legale pentru astfel de studii.

Art. 25. - În cazul în care din protocol reiese imposibilitatea obținerii consimțământului prealabil al subiectului sau al reprezentantului său legal acceptat, exprimat în cunoștință de cauză (a se vedea art. 78), CNBMDM trebuie să se asigure că protocolul propus și/sau alte documente abordează în mod adecvat problemele de etică relevante și îndeplinesc cerințele legale pentru astfel de studii (de ex. situații de urgență).

Art. 26. - CNBMDM trebuie să verifice atât valoarea cât și metoda de plată a subiecților pentru a se asigura de lipsa oricăror procedee coercitive și a altor modalități de influențare a subiecților; plata subiecților trebuie să se facă eșalonat și nu în întregime la terminarea studiului de către subiect.

Art. 27. - CNBMDM trebuie să se asigure că informațiile privind plata subiecților referitor la metodele, sumele și eșalonarea plăților subiecților studiului, sunt prezentate în formularele de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză sau în alte informații scrise prezentate subiectului; trebuie precizat modul în care se vor face plățile eșalonate către subiect.

IV.2. Structură, funcții și mod de lucru

Art. 28. - (1) CNBMDM trebuie să fie alcătuită dintr-un număr adecvat de membri care, în ansamblu, să aibă calificarea și experiența necesare pentru a verifica și evalua aspectele științifice, medicale și etice ale studiului propus.

(2) Se recomandă următoarea componență a CNBMDM:

- a) cel puțin cinci membri;
- b) cel puțin un membru cu activitate din afara domeniului științific;
- c) cel puțin un membru independent de instituția sau locul în care se desfășoară studiul.

(3) Pot vota/să-și exprime opinia privind studiul respectiv numai acei membri ai CNBMDM care nu depind în niciun fel de investigatorul și de sponsorul studiului.

(4) Trebuie păstrată o listă cu membrii CE și calificarea acestora.

Art. 29. - CNBMDM trebuie să își desfășoare activitatea în conformitate cu niște proceduri operaționale scrise, trebuie să păstreze înregistrări scrise privind propria activitate și procese verbale ale întâlnirilor și trebuie să acționeze în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu reglementările legale în vigoare.

Art. 30. - CNBMDM trebuie să ia decizii în cadrul unor ședințe anunțate la care participă cel puțin numărul de membri care pot constitui cvorum, în conformitate cu condițiile stipulate în PSO scrise.

Art. 31. - Pot vota/să-și exprime opinia privind studiul respectiv numai acei membri ai CNBMDM care participă la evaluări și discuții.

Art. 32. - Investigatorul poate prezenta informații despre oricare dintre aspectele studiului dar nu poate participa la dezbaterile CNBMDM sau la votul/formularea opiniei CNBMDM.

Art. 33. - CE poate invita pentru consultări experți din diverse domenii privind subiectul discutat.

IV.3. Proceduri

Art. 34. - CNBMDM trebuie să stabilească, să documenteze în scris și să-și respecte procedurile de lucru, care trebuie să se refere la următoarele aspecte:

a) stabilirea componenței comisiei (numele și calificarea membrilor) și autoritatea sub care este instituită comisia;

b) programarea ședințelor, înștiințarea membrilor și desfășurarea ședințelor;

c) verificarea inițială și verificările de supraveghere a desfășurării studiului;

d) stabilirea frecvenței vizitelor de supraveghere în cursul studiului în funcție de problematica acestuia;

e) emiterea, în conformitate cu reglementările în vigoare, a raportului de evaluare rapidă și formularea opiniei favorabile privitoare la modificări minore la studii care au deja avizul CNBMDM și se află în desfășurare;

f) precizarea privitoare la interzicerea includerii în studiu a niciunui subiect înainte de formularea în scris de către CNBMDM a opiniei favorabile pentru studiul respectiv;

g) precizarea privitoare la interzicerea inițierii de abateri de la protocol sau modificări ale acestuia înainte de obținerea în scris a opiniei favorabile pentru un amendament adecvat, cu excepția situațiilor în care trebuie eliminat riscul imediat pentru subiecți sau când modificările se referă numai la aspecte logistice sau administrative ale studiului (de ex. schimbarea monitorului, a numărului/numerelor de telefon);

h) precizarea obligației investigatorului de a raporta prompt următoarele către CNBMDM:

- abaterile de la protocol sau modificările acestuia în vederea eliminării riscului imediat pentru subiecții studiului (a se vedea art. 34, lit. g), art. 54 și 56);

- modificările care măresc riscul pentru subiecți și/sau afectează semnificativ desfășurarea studiului (a se vedea art. 87);

- toate reacțiile adverse grave și neașteptate;

- informațiile noi care pot exercita o influență nefavorabilă asupra siguranței subiecților sau desfășurării studiului.

i) asigurarea informării scrise prompte a investigatorului/instituției de către CNBMDM cu privire la:

- decizia/opinia acesteia cu privire la studiu;

- justificarea deciziei;

- procedurile de contestare a deciziei/opinii.

IV. 4. Înregistrări

Art. 35. - CNBMDM trebuie să păstreze toate înregistrările relevante (de ex. proceduri scrise, listele membrilor, listele privind ocupația/apartenența membrilor, documentele depuse,

procesele verbale ale ședințelor și corespondența) timp de cel puțin trei ani după terminarea studiului și să le prezinte la cererea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Art. 36. - Investigatorul, sponsorul sau Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pot solicita CNBMDM să prezinte procedurile scrise și lista membrilor săi.

CAPITOLUL V

Investigatorul

V.1. Calificările investigatorului și acordurile încheiate de acesta

Art. 37. - Pentru a-și asuma responsabilitatea efectuării studiului, investigatorul/investigatorii trebuie să dețină calificările necesare obținute prin studii, instruirii și experiență, trebuie să întrunească toate calificările precizate prin reglementările în domeniu; deținerea calificărilor respective trebuie dovedită prin curriculum vitae actualizat și/sau documentația relevantă cerută de sponsor, CNBMDM și/sau Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Art. 38. - Investigatorul trebuie să fie pe deplin familiarizat cu modul de folosire a medicamentului pentru investigație clinică, conform celor prezentate în protocol, în broșura investigatorului, în informațiile privind medicamentul și în alte surse de informații furnizate de sponsor.

Art. 39. - Investigatorul trebuie să cunoască și să respecte regulile de bună practică în studiul clinic precum și reglementările legale în domeniu.

Art. 40. - Investigatorul/Instituția trebuie să permită monitorizarea și auditarea de către sponsor și inspecția efectuată de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Art. 41. - Investigatorul trebuie să păstreze o listă cu persoanele calificate cărora le-a delegat atribuții importante privind studiul.

V.2. Resursele adecvate

Art. 42. - Investigatorul trebuie să poată demonstra (de ex. prin date retrospective) fezabilitatea recrutării numărului necesar de subiecți corespunzători pentru participare la studiu în perioada de recrutare stabilită.

Art. 43. - Investigatorul trebuie să dispună de suficient timp pentru desfășurarea și finalizarea corespunzătoare a studiului în perioada stabilită pentru efectuarea acestuia.

Art. 44. - Investigatorul trebuie să dispună de o echipă alcătuită dintr-un număr adecvat de persoane calificate precum și de spațiul, echipamentele și aparatura necesare pentru întreaga durată prevăzută de desfășurare a studiului în condiții corespunzătoare și de siguranță.

Art. 45. - Investigatorul trebuie să se asigure de informarea adecvată a tuturor persoanelor care participă la studiu cu privire la protocol, medicamentul pentru investigație clinică, precum și la sarcinile și funcțiile acestora în cadrul studiului.

Art.46. – Investigatorul este responsabil de supravegherea oricărei persoane sau entități căreia îi delegă executarea unor sarcini legate de studiu și funcții îndeplinite la locul studiului.

Art.47. – În cazul angajării de către investigator/instituție a serviciilor oricărei persoane sau entități pentru îndeplinirea unor îndatoriri și funcții legate de studiu, investigatorul/instituția trebuie să se asigure că persoana/entitatea respectivă este calificată pentru realizarea acestor îndatoriri și funcții și trebuie să aplice proceduri prin care să asigure

realizarea completă și în condiții corespunzătoare a acestor îndatoriri și funcții în cadrul studiului precum și integritatea datelor generate.

V.3. Îngrijirile medicale pentru subiecții studiului

Art. 48. - Responsabilitatea pentru toate deciziile de natură medicală privind studiul revine unui medic calificat, care este investigator sau subinvestigator în cadrul studiului.

Art. 49. - (1) În cursul participării subiectului la studiu și în perioada care urmează, investigatorul/instituția trebuie să asigure subiectului îngrijirile medicale adecvate în caz de orice evenimente adverse, inclusiv valori modificate semnificativ ale analizelor de laborator, asociate cu studiul.

(2) Investigatorul/Instituția trebuie să informeze subiectul despre îngrijirile medicale necesare determinate de afecțiuni intercurrente constatate de investigator.

Art. 50. – Se recomandă ca investigatorul să informeze medicul în grija căruia se află în mod curent subiectul, dacă există, despre includerea acestuia în studiu, cu condiția acceptului subiectului pentru această informare.

Art. 51. - Cu toate că subiectul nu este obligat să comunice motivul deciziei de a se retrage prematur din studiu, investigatorul trebuie să facă efortul corespunzător pentru a afla motivul/motivele respectând în același timp întru totul drepturile subiectului.

V.4. Comunicarea cu CNBMDM

Art. 52. - Înainte de începerea studiului, investigatorul/instituția trebuie să obțină în scris opinia favorabilă și cu precizarea datei de emitere pentru protocolul studiului, formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză, formularul actualizat de consimțământ, procedurile de recrutare a subiecților (de ex. prin anunțuri) și orice informație scrisă care urmează a fi oferită subiecților.

Art. 53. – În cadrul solicitării scrise făcute de investigator/instituție către CE, investigatorul/instituția trebuie să prezinte CNBMDM copia actualizată a broșurii investigatorului; dacă broșura investigatorului este actualizată în cursul studiului, investigatorul/instituția trebuie să prezinte CNBMDM o copie a versiunii actualizate a broșurii investigatorului.

Art. 54. - În cursul studiului, investigatorul/instituția trebuie să prezinte CNBMDM toate documentele care sunt supuse evaluării.

V.5. Respectarea protocolului

Art. 55. - (1) Investigatorul/Instituția trebuie să desfășoare studiul cu respectarea protocolului aprobat de sponsor și autorizat de autoritățile competente și pentru care s-a obținut opinia favorabilă a CNBMDM.

(2) Investigatorul/Instituția și sponsorul trebuie să semneze protocolul sau un contract alternativ pentru a confirma acordul părților.

Art. 56. - Investigatorul nu trebuie să se abată de la protocol sau să modifice protocolul fără acordul sponsorului și înainte de a obține opinia favorabilă a CNBMDM cu privire la amendament, cu excepția situațiilor în care este necesară eliminarea riscurilor imediate pentru subiecți sau când modificările implică numai aspecte de logistică sau administrative ale studiului (de ex. schimbarea monitorului sau a numărului/numerelor de telefon).

Art. 57. - Investigatorul sau persoana desemnată de investigator trebuie să documenteze și să explice orice abatere de la protocolul aprobat.

Art. 58. - Investigatorul poate să se abată de la protocol sau să modifice protocolul în scopul eliminării unui risc imediat pentru subiecți, fără obținerea în prealabil a opiniei favorabile a CNBMDM; cât de curând după punerea în aplicare a acestei abateri sau modificări, trebuie ca justificarea acesteia și, dacă este cazul, amendamentul propus pentru protocol, să fie depuse la :

- a) CNBMDM, pentru evaluare și obținerea opiniei favorabile;

- b) la sponsor, pentru acord;
- c) la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

V.6. Medicamentul/Medicamentele pentru investigație clinică

Art. 59. - Responsabilitatea pentru ținerea evidenței medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică, la locul/locurile de desfășurare a studiului aparține investigatorului/instituției.

Art. 60. - În cazul în care este menționat în prevederi, investigatorul/instituția trebuie să desemneze un farmacist sau o altă persoană potrivită pentru această sarcină, care să fie sub supravegherea investigatorului/instituției în vederea realizării parțiale sau în totalitate a tuturor obligațiilor sale privind medicamentul/medicamentele pentru investigație clinică, la locul/locurile de desfășurare a studiului.

Art. 61. - (1) Investigatorul/instituția și/sau un farmacist sau altă persoană potrivită, desemnată de investigator/instituție, trebuie să păstreze înregistrările referitoare la livrarea medicamentului la locul studiului, inventarul la locul respectiv, utilizarea medicamentului de către fiecare subiect și returnarea către sponsor sau altă destinație a medicamentului nefolosit dacă se prevede astfel. Aceste înregistrări trebuie să cuprindă datele, cantitățile, numerele de serie, data expirării (dacă este cazul) și numerele de cod unic alocate medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică și subiecților studiului.

(2) Investigatorii trebuie să păstreze înregistrări care să dovedească în mod adecvat că dozele precizate în protocol au fost administrate subiecților și că datele justifică întreaga cantitate de medicament pentru investigație clinică primită de la sponsor.

Art. 62. - Medicamentul pentru investigație clinică trebuie păstrat în conformitate cu precizările sponsorului (a se vedea art. 134 și art. 140) și în conformitate cu reglementările legale în vigoare.

Art. 63. - Investigatorul trebuie să garanteze că medicamentul pentru investigație clinică este folosit numai în conformitate cu protocolul aprobat.

Art. 64. - Investigatorul sau persoana desemnată de investigator/instituție trebuie să explice fiecărui subiect modul corect de utilizare a medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică și trebuie să controleze la intervale adecvate, în funcție de studiu, dacă fiecare subiect respectă exact instrucțiunile.

V.7. Proceduri de randomizare și de dezvăluire a codului

Art. 65. - Investigatorul trebuie să urmărească procedurile de randomizare aplicate în studiu, dacă există, și să garanteze că dezvăluirea codului se face numai în conformitate cu protocolul; dacă studiul este „orb”, investigatorul trebuie să argumenteze cu documente și să explice sponsorului prompt orice dezvăluire prematură a codului medicamentului pentru investigație clinică (de ex. accidentală sau în cursul unui eveniment advers grav).

V.8. Consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiecților studiului

Art. 66. - (1) Pentru obținerea și înregistrarea consimțământului exprimat în cunoștință de cauză, investigatorul trebuie să respecte reglementările legale în vigoare, regulile de bună practică în studiul clinic și principiile etice care își au originea în „Declarația pentru drepturile omului”, de la Helsinki.

(2) Înainte de începerea studiului, investigatorul trebuie să obțină opinia favorabilă a CNBMDM exprimată în scris privind formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză și oricare alte informații scrise transmise subiecților.

Art. 67. - (1) Formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și alte informații scrise destinate subiecților trebuie reactualizate la apariția oricăror informații noi de posibilă relevanță pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiectului.

(2) Înainte de a fi folosită, orice versiune revizuită a formularului de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și a informațiilor scrise trebuie să obțină opinia favorabilă scrisă a CNBMDM.

(3) Subiectul sau reprezentantul său legal acceptat trebuie înștiințat la timp dacă apare vreo informație care ar putea să influențeze intenția subiectului de a participa în continuare la studiu; comunicarea acestei informații trebuie consemnată într-un document.

Art. 68. - Nici investigatorul, nici echipa studiului nu trebuie să constrângă sau să influențeze un subiect să participe sau să-și continue participarea la studiu.

Art. 69. - Informațiile scrise sau verbale privind studiul, inclusiv formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, nu trebuie formulat într-un limbaj care să determine subiectul sau reprezentantul său legal acceptat să renunțe sau să pară că renunță la vreun drept legal sau din care să rezulte că instituția, sponsorul sau agenții acestora sunt scutiți sau par a fi scutiți de răspundere în caz de neglijență.

Art. 70. - Investigatorul sau persoana desemnată de investigator trebuie să informeze pe deplin subiectul sau, dacă acesta nu este capabil să-și dea consimțământul exprimat în cunoștință de cauză, reprezentantul legal acceptat al subiectului, privind toate aspectele importante ale studiului, inclusiv informarea scrisă și opinia favorabilă a CNBMDM.

Art. 71. - Limbajul folosit în informațiile scrise sau verbale despre studiu, inclusiv formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză, trebuie să evite utilizarea unor termeni tehnici în măsura în care este practic și trebuie să fie inteligibil pentru subiect sau pentru reprezentantul legal acceptat al acestuia și pentru martorul imparțial, atunci când este cazul.

Art. 72. - (1) Înainte de obținerea consimțământului exprimat în cunoștință de cauză, investigatorul sau persoana desemnată de acesta trebuie să acorde subiectului sau reprezentantului său legal acceptat timp și oportunități suficiente spre a se informa cu privire la detalii privind studiul și a decide participarea sau neparticiparea sa la studiu.

(2) Toate întrebările despre studiu trebuie să primească răspunsuri astfel încât subiectul sau reprezentantul sau legal să se declare mulțumiți.

Art. 73. - Înainte de participarea subiectului la studiu, formularul scris de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză trebuie semnat și datat personal de subiect sau reprezentantul legal acceptat al acestuia și de persoana care a efectuat informarea în cursul discuției cu subiectul/reprezentantul legal al acestuia.

Art. 74. - (1) Dacă un subiect/reprezentantul legal acceptat al acestuia nu este capabil să citească, la discuția de informare trebuie să fie prezent un martor imparțial.

(2) După citirea și explicarea pentru subiect sau reprezentantul său legal acceptat a formularului de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și a tuturor celorlalte informații scrise destinate subiectului și după ce subiectul sau reprezentantul său legal acceptat își exprimă verbal consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiectului la studiu, dacă este capabil, acesta sau reprezentatul său legal acceptat semnează și înscrie personal data pe formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză; de asemenea, în caz că a participat la discuția de informare, martorul trebuie să semneze și să scrie personal data pe formularul respectiv.

(3) Prin semnarea formularului de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, martorul atestă că informația din formularul de consimțământ și toate celelalte informații au fost corect explicate subiectului/reprezentantului său legal acceptat și înțelese și că subiectul/reprezentantul său legal acceptat și-a exprimat liber consimțământul de participare la studiu.

Art. 75. - Atât în discuția pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză cât și formularul scris de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză precum și în toate celelalte informații scrise prezentate subiectului trebuie să se explice următoarele:

- a) faptul că studiul constituie o cercetare;
- b) scopul în care se efectuează studiul;

c) tratamentul/tratamentele pe care îl/le presupune studiul și probabilitatea de randomizare a fiecărui tratament;

d) procedurile de studiu care trebuie respectate, inclusiv toate procedurile invazive;

e) responsabilitățile subiectului;

f) acele aspecte ale studiului care au caracter experimental;

g) riscurile sau inconvenientele previzibile pentru subiecți și, când este cazul, pentru embrion, făt, nou-născut, sugar;

h) beneficiile rezonabile prevăzute; când nu se intenționează obținerea de beneficii pentru subiect, acesta trebuie atenționat asupra acestui aspect;

i) procedurile sau căile de tratament alternative aflate la dispoziția subiectului și riscurile și beneficiile potențiale ale acestora;

j) compensația și/sau tratamentul disponibil subiectului în eventualitatea unei afectări apărute în legătură cu studiul;

k) eșalonarea prevăzută a recompensei, dacă există, pentru subiectul care participă la studiu;

l) cheltuielile prevăzute, dacă există, pentru participarea subiectului la studiu;

m) faptul că participarea subiectului la studiu este voluntară și că subiectul poate refuza să participe la studiu sau poate să se retragă în orice moment, fără a suferi repercusiuni sau a pierde beneficiile la care este îndreptățit;

n) faptul că monitorului/monitorilor, auditorului/auditorilor, CNBMDM și Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale i se garantează accesul direct la originalele înregistrărilor medicale ale subiectului pentru verificarea procedurilor din studiul clinic și/sau a datelor, fără a viola confidențialitatea subiectului, cu respectarea legislației în vigoare și a reglementărilor și că, prin semnarea formularului scris de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, subiectul sau reprezentantul său legal acceptat autorizează acest acces;

o) respectarea confidențialității în cazul înregistrărilor din care reiese identitatea subiectului precum și faptul că, în conformitate cu legislația/reglementările în vigoare, acestea nu sunt făcute publice; în situația publicării rezultatelor studiului, identitatea subiectului va rămâne confidențială;

p) faptul că subiectul sau reprezentantul său legal acceptat va fi informat la timp de apariția vreunei informații de importanță pentru decizia acestuia de a participa în continuare la studiu;

q) persoana/persoanele cu care trebuie luată legătura pentru alte informații privind studiul și drepturile subiectului studiului precum și persoana/persoanele care trebuie anunțat(e) în caz de evenimente de afectare a subiectului, asociate cu studiul;

r) situațiile și/sau motivele previzibile pentru care se poate înceta participarea subiectului la studiu;

s) estimarea duratei participării subiectului la studiu;

t) numărul aproximativ de subiecți incluși în studiu.

Art. 76. - (1) Înainte de a participa la studiu, subiectul sau reprezentantul legal acceptat al acestuia trebuie să i se înmâneze o copie a formularului de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, semnat și datat precum și oricare altă informație prezentată subiecților.

(2) În cursul participării subiectului la studiu, subiectul sau reprezentantul său legal acceptat trebuie să primească o copie semnată și datată a formularului de consimțământ actualizat și o copie a fiecărui amendament adus la informațiile scrise furnizate subiecților.

Art. 77. – În situația în care studiul clinic (cu sau fără beneficiu terapeutic) include subiecți care pot fi înrolați în studiu numai pe baza consimțământului reprezentantului legal acceptat (de ex., minori sau bolnavi cu forme grave de demență), subiectul trebuie informat despre studiu în funcție de capacitatea acestuia de înțelegere și, dacă este capabil acesta trebuie să semneze și să scrie personal data pe formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză.

Art. 78. – Cu excepția celor prevăzute la art. 77, un studiu fără beneficiu terapeutic (studiu în care nu se anticipează un beneficiu pentru subiect), trebuie desfășurat pe subiecți care-și exprimă personal consimțământul și care semnează și înscriu personal data pe formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză.

Art. 79. - (1) Studiile fără beneficiu terapeutic se pot desfășura cu includerea de subiecți pentru care consimțământul a fost obținut de la reprezentanții legal acceptați ai acestora în următoarele condiții:

- a) obiectivele studiului nu pot fi realizate prin metode de cercetare aplicate la subiecți care-și pot exprima personal consimțământul;
- b) riscul previzibil pentru subiecți este redus;
- c) impactul negativ asupra stării de bine a subiectului este redus la minimum posibil;
- d) studiul nu contravine legislației în vigoare;
- e) CNBMDMi s-a solicitat opinia în mod expres pentru includerea unor astfel de subiecți iar opinia pozitivă a CNBMDMabordează acest aspect.

(2) În afara unor excepții justificate, astfel de studii trebuie desfășurate cu pacienți care suferă de afecțiuni sau se găsesc în situații pentru care este prevăzut medicamentul.

(3) Subiecții acestor studii în special trebuie monitorizați cu atenție și trebuie retrași din studiu dacă par să fie disproporționat de afectați.

Art. 80. - (1) În situații de urgență, când nu poate fi obținut consimțământul prealabil al subiectului exprimat în cunoștință de cauză, trebuie cerut consimțământul reprezentantului său legal acceptat, dacă este prezent.

(2) În situații în care consimțământul prealabil al subiectului nu poate fi obținut iar reprezentantul legal acceptat al acestuia nu este prezent, includerea subiectului în studiu necesită respectarea măsurilor descrise în protocol și/sau în alte documente pentru care s-a obținut opinia favorabilă a CNBMDM, în vederea protejării drepturilor, siguranței și stării de bine a subiectului și pentru a asigura respectarea reglementărilor legale în vigoare.

(3) Subiectul sau reprezentantul legal acceptat al acestuia trebuie informați despre studiu cât mai curând posibil și trebuie obținut consimțământul pentru continuarea studiului sau alt consimțământ, dacă este cazul (a se vedea art. 75).

V.9. Înregistrarea și raportarea

Art. 81. – (1) Investigatorul/Instituția trebuie să păstreze documente sursă adecvate și exacte, precum și înregistrări asociate cu studiul, care să includă toate observațiile pertinente privind fiecare dintre subiecții studiului.

(2) Datele sursă trebuie să se poată atribui unei persoane, să fie lizibile, înregistrate în momentul efectuării acțiunii, originale, exacte și complete. Modificările datelor sursă trebuie să fie trasabile, nu trebuie să acopere înregistrarea originală și trebuie explicate, dacă este necesar (de exemplu, prin audit trail).

Art. 82. - Investigatorul trebuie să se asigure că datele pe care le trimite sponsorului în formularul de raportare a cazului precum și în toate rapoartele necesare sunt corecte, complete, inteligibile și transmise la timp.

Art. 83. - Datele raportate prin formularul de raportare a cazului și care rezultă din documentele sursă trebuie să fie în conformitate cu documentele sursă, iar diferențele, dacă există, trebuie explicate.

Art. 84. - (1) Orice modificare sau corectură operată în formularul de raportare a cazului trebuie datată, semnată și explicată (dacă este necesar) și nu trebuie să acopere înregistrarea originală (de ex., trebuie păstrat un audit trail); aceasta procedură se aplică în cazul modificărilor sau corecturilor operate în documente atât în format pe hârtie cât și electronic (a se vedea art. 164, lit. n).

(2) Sponsorul trebuie să asigure îndrumarea investigatorilor și/sau reprezentanților desemnați ai acestora privitor la efectuarea acestor corecturi.

(3) Sponsorii trebuie să dispună de proceduri scrise prin care să se asigure că modificările sau corecturile operate în formularul de raportare a cazului de către reprezentantul desemnat al sponsorului se bazează pe documente, sunt necesare și beneficiază de susținerea investigatorului.

(4) Investigatorul trebuie să păstreze înregistrările modificărilor și corecturilor operate.

Art. 85. - (1) Investigatorul/Instituția trebuie să mențină documentele studiului conform celor precizate în documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic (a se vedea Capitolul IX „Documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic”) și în reglementările legale în vigoare.

(2) Investigatorul/Instituția trebuie să ia măsuri pentru a preveni distrugerea accidentală sau prematură a acestor documente.

Art. 86. - (1) Documentele esențiale trebuie păstrate cel puțin șapte ani după obținerea primei autorizații de punere pe piață a medicamentului, dar nu mai mult de 15 ani de la închiderea oficială a studiului pentru medicamentul pentru investigație clinică.

(2) Aceste documente trebuie menținute timp mai îndelungat dacă se impune printr-un acord cu sponsorul.

(3) Anunțarea investigatorului/instituției cu privire la momentul în care păstrarea acestor documente nu mai este necesară constituie responsabilitatea sponsorului (a se vedea art. 118).

Art. 87. - Aspectele financiare ale studiului trebuie documentate conform acordului dintre sponsor și investigator/instituție.

Art. 88. - La solicitarea monitorului, auditorului, CNBMDMsau Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, investigatorul/instituția trebuie să asigure accesul direct al acestora la toate înregistrările cerute cu privire la studiu.

V.10. Rapoartele de desfășurare a studiului

Art. 89. - Anual sau mai frecvent dacă CNBMDMsolicită acest lucru, investigatorul trebuie să prezinte CNBMDMun raport scris privind situația studiului.

Art. 90. - Investigatorul trebuie să prezinte prompt sponsorului, CNBMDM(a se vedea art. 34, lit. h) și, când se prevede astfel, și instituției, un rezumat scris al etapei de desfășurare a studiului și informări privind orice modificare care afectează în mod semnificativ desfășurarea studiului și/sau mărește riscul pentru subiecți.

V.11. Raportarea privind siguranța

Art. 91. - (1) Toate evenimentele adverse grave trebuie raportate imediat sponsorului, cu excepția acelor evenimente adverse grave pentru care protocolul sau alt document (de ex., broșura investigatorului) precizează că raportarea imediată nu este necesară; raportarea imediată trebuie urmată prompt de un raport scris detaliat; în raportarea imediată precum și în cele care le urmează, subiectul trebuie identificat de preferință prin numărul unic de cod alocat subiectului în studiu și mai puțin prin numele acestuia, prin codul numeric personal și/sau adresă.

(2) Totodată, investigatorul trebuie să respecte reglementările în vigoare privind raportarea reacțiilor adverse grave și neașteptate către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale șiCNBMDM.

Art. 92. - Evenimentele adverse și/sau rezultatele anormale de laborator pe care protocolul le menționează ca fiind de importanță esențială pentru evaluarea siguranței trebuie raportate sponsorului în concordanță cu cerințele de raportare și la termenele specificate de sponsor în protocol.

Art. 93. - În cazul raportărilor de deces, investigatorul trebuie să transmită sponsorului și CE orice informații suplimentare solicitate de aceștia (de ex. raportul de autopsie).

V.12. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia

Art. 94. - Dacă studiul este închis prematur sau suspendat, indiferent de motiv, investigatorul/instituția trebuie să informeze cu promptitudine subiecții studiului, să asigure terapia potrivită și modalitățile adecvate de urmărire a acestora și să informeze autoritățile competente dacă reglementările în vigoare prevăd acest lucru.

Art. 95. – În cazul închiderii sau suspendării studiului de către investigator, fără acordul prealabil al sponsorului, investigatorul trebuie să informeze instituția, dacă este cazul, iar investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt sponsorul și CNBMDM și trebuie să transmită sponsorului și CNBMDM o explicație scrisă detaliată privind închiderea sau suspendarea respectivă.

Art. 96. - În cazul închiderii sau suspendării studiului de către sponsor (a se vedea art. 100, alin. (1)), investigatorul trebuie să informeze prompt instituția, când este cazul, iar investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt CNBMDM și să prezinte acesteia o explicație scrisă detaliată privind închiderea sau suspendarea respectivă.

Art. 97. - În cazul anulării sau suspendării de către CNBMDM a opiniei favorabile privitoare la studiu (a se vedea art. 20 și art. 34, lit. i), investigatorul trebuie să informeze instituția, când este cazul iar investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt sponsorul și să-i prezinte acestuia în scris explicații detaliate privind anularea sau suspendarea respectivă.

V.13. Raportul final al investigatorului

Art. 98. – La finalizarea studiului, investigatorul, dacă este cazul, trebuie să informeze instituția; investigatorul/instituția trebuie să transmită CNBMDM un rezumat al rezultatelor studiului iar Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale rapoartele solicitate de aceasta.

CAPITOLUL VI Sponsorul

Art. 99 - Managementul calității

Sponsorul trebuie să pună în aplicare un sistem de management al calității în toate etapele proceselor studiului.

Sponsorii trebuie să se concentreze asupra acelor activități ale studiului de importanță esențială pentru asigurarea protecției subiecților umani și veridicitatea rezultatelor studiului. Managementul calității se referă la proiectarea de protocoale eficiente de studii clinice și de instrumente și proceduri eficiente de colectare și prelucrare a datelor, precum și colectarea de informații esențiale pentru luarea deciziilor.

Metodele utilizate pentru asigurarea și controlul calității studiului trebuie să fie proporționale cu riscurile inerente studiului precum și cu importanța informațiilor colectate. Sponsorul trebuie să asigure fezabilitatea operațională a tuturor aspectelor studiului și să evite complicațiile și procedurile inutile precum și colectarea de date necesare. Protocoalele, formularele de raportare a cazului și alte documente de lucru trebuie să fie clare, concise și consecvente.

Sistemul de management al calității trebuie să utilizeze o abordare bazată pe risc, conform celor descrise în cele ce urmează.

Art. 100 - Procese critice și identificarea datelor

In cadrul procesului de elaborare a protocolului, sponsorul trebuie să identifice procesele și datele care sunt critice pentru asigurarea protecției subiecților umani și a veridicitatea rezultatelor studiului.

Art. 101 - Identificarea riscului

Sponsorul trebuie să identifice riscurile pentru procesele și datele critice ale studiului. Riscurile trebuie identificate atât la nivel de sistem (de exemplu, proceduri standard de operare, sisteme computerizate, personal), cât și la nivelul studiului clinic (de exemplu, proiectarea studiului, colectarea de date, procesul de obținere a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză).

Art. 102 - Evaluarea riscului

Sponsorul trebuie să evalueze riscurile identificate prin comparație cu mijloacele de control al riscului existente, având în vedere următoarele:

- probabilitatea de apariție a erorilor;
- măsura în care sunt detectabile asemenea erori;
- impactul unor asemenea erori asupra protecției subiecților umani și veridicității rezultatelor studiului clinic.

Art. 103.- Controlul riscului

Sponsorul trebuie să decidă ce riscuri să reducă și/sau ce riscuri să accepte. Abordarea utilizată pentru reducerea la nivel acceptabil a riscului trebuie să fie proporțională cu importanța acestuia. Activitățile de reducere a riscului pot fi incluse în proiectarea și implementarea protocolului, în planurile de monitorizare, în contractele dintre părți în care definesc rolurile și responsabilitățile, în măsurile sistematice de protecție prin care să se asigure respectarea procedurilor standard de operare, și în activitățile de instruire cu privire la procese și proceduri.

Pentru identificarea problemelor sistematice cu posibil impact asupra siguranței subiectului sau a fiabilității rezultatelor studiului, trebuie stabilite limite predefinite de toleranță privitoare la calitate, pe baza caracteristicilor medicale și statistice ale variabilelor precum și a proiectului statistic al studiului. Identificarea de abateri de la limitele predefinite de toleranță privitoare la calitate trebuie să declanșeze o acțiune de evaluare prin care să se stabilească necesitatea întreprinderii unor acțiuni.

Art. 104 - Comunicarea riscului

Sponsorul trebuie să documenteze activitățile de management al calității. Pentru facilitarea analizei riscului și îmbunătățirea continuă în timpul desfășurării studiului clinic, sponsorul trebuie să comunice activitățile de management al calității celor implicați în asemenea activități sau sunt afectați de acestea .

Art. 105 - Analiza riscului

Pentru a se asigura de păstrarea eficacității și relevanței activităților de management al calității întreprinse, sponsorul trebuie să analizeze periodic măsurile de control al riscului pe baza cunoștințelor și experienței recent apărute.

Art. 106 - Raportarea riscului

În raportul studiului clinic, sponsorul trebuie să descrie metoda de management al calității aplicată în studiu și să facă rezumatul devierilor importante de la limitele predefinite de toleranță privitoare la calitate și a măsurilor de remediere luate.

VI.1. Asigurarea calității și controlul calității

Art. 107. - Sponsorul este responsabil de implementarea și menținerea sistemului de asigurare și control al calității, pe bază de PSO scrise, care să garanteze că desfășurarea studiilor, obținerea datelor, înregistrarea și raportarea acestora se face în deplină concordanță cu protocolul, regulile pentru buna practică în studiul clinic și cu reglementările legale în vigoare.

Art. 108. - Sponsorul este responsabil pentru garantarea aprobării de către toate părțile interesate a accesului direct la toate locurile de desfășurare a studiului, date/documente sursă și rapoarte, în scop de monitorizare și auditare de către sponsor și de inspecție de către autoritățile competente locale sau străine.

Art. 109. - Controlul calității trebuie aplicat în fiecare etapă de manipulare a datelor pentru asigurarea exactității și prelucrării corecte a tuturor datelor.

Art. 110. - Acordurile sponsorului cu investigatorul și cu alte părți implicate în studiul clinic trebuie să fie făcute în scris, în cadrul protocolului sau ca înțelegere separată.

VI.2. Organizația de cercetare prin contract (OCC)

Art. 111. - (1) Sponsorul își poate transfera către o OCC oricare dintre îndatoriri și funcții sau totalitatea acestora, însă responsabilitatea finală pentru calitatea și integritatea datelor studiului revine întotdeauna sponsorului.

(2) OCC trebuie să implementeze sistemul de asigurare și control al calității.

Art. 112. - (1) Orice îndatorire legată de studiu și orice funcție transferată OCC și asumată de aceasta trebuie precizată în scris.

(2) Sponsorul trebuie să asigure supravegherea îndatoririlor legate de studiu și a oricăror funcții efectuate în numele său, inclusiv a îndatoririlor legate de studiu și a funcțiilor subcontractate unei alte entități de către OCC contractată/contractate de către sponsor.

Art. 113. - Orice îndatorire legată de studiu și funcție transferată nespecific și neasumată de OCC rămâne ca fiind responsabilitatea sponsorului.

Art. 114. - Toate referirile la sponsor cuprinse în acest document sunt aplicabile și OCC, în cazul în care OCC și-a asumat îndatoriri și funcții în cadrul studiului care ar fi aparținut sponsorului.

VI.3. Expertiza medicală

Art. 115. - Sponsorul trebuie să desemneze personal medical calificat corespunzător, care să fie disponibil să ofere consiliere legate de problemele și întrebările de natură medicală privind studiul; dacă este necesar, în acest scop pot fi desemnați consultanți externi.

VI.4. Proiectarea studiului

Art. 116. - Sponsorul trebuie să folosească persoane calificate (de ex. biostatisticieni, specialiști în farmacologie clinică și alți medici), după caz, pe întreaga durată a tuturor etapelor studiului, de la proiectarea protocolului, a fișelor de raportare a cazului și planificarea analizelor, până la analizarea și elaborarea rapoartelor intermediare și finale.

Art. 117. - Pentru mai multe informații: a se vedea Capitolul VII „Protocolul studiului clinic și amendamentele la protocol” și Ghidul ICH privind structura și conținutul rapoartelor de studiu clinic.

VI.5. Organizarea studiului, manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor

Art. 118. - Sponsorul trebuie să folosească persoane calificate corespunzător pentru a supraveghea desfășurarea de ansamblu a studiului, manevrarea datelor, verificarea acestora, efectuarea analizelor statistice și elaborarea rapoartelor studiului.

Art. 119. - Sponsorul poate stabili o „Comisie independentă pentru monitorizarea datelor”, care să evalueze evoluția studiului, inclusiv a datelor privind siguranța și a criteriilor finale de eficacitate la diferite intervale și să recomande sponsorului continuarea, modificarea sau închiderea studiului; comisia independentă pentru monitorizarea datelor trebuie să dispună de PSO și să mențină înregistrări scrise ale tuturor ședințelor.

Art. 120. - În cazul folosirii de sisteme electronice de manevrare a datelor studiului și/sau sisteme electronice externe de date, sponsorul trebuie să îndeplinească următoarele cerințe:

a) să se asigure și să dovedească prin documente că sistemele electronice de prelucrare a datelor corespund condițiilor stabilite de sponsor privind caracterul complet, exactitatea, veridicitatea și funcționarea consecventă conform celor prevăzute (de ex. validarea);

Abordarea sponsorului privind validarea unor asemenea sisteme trebuie să se bazeze pe o evaluare a riscului, care să aibă în vedere utilizarea prevăzută a sistemului și potențialul sistemului de a afecta protecția subiecților umani și veridicitatea rezultatelor studiului.

b) să aplice PSO pentru utilizarea acestor sisteme;

PSO respective trebuie să acopere crearea, instalarea și utilizarea sistemului. PSO trebuie să descrie validarea sistemului și testarea funcționalității, colectarea și gestionarea datelor, întreținerea sistemului, măsurile de siguranță a sistemului, controlul schimbării, salvarea datelor, recuperarea acestora, planificarea pentru situații de urgență și scoaterea din funcțiune. Responsabilitățile sponsorului, investigatorului și a altor părți în ceea ce privește utilizarea acestor sisteme computerizate trebuie să fie clare iar utilizatorilor trebuie să li se asigure instruire pentru utilizarea acestora.

c) să se asigure că sistemele sunt proiectate astfel încât să permită documentarea modificărilor de date și să elimine posibilitatea ștergerii datelor deja introduse (de ex. menținerea unui audit trail, precum și unei trasabilități a datelor studiului și editărilor acestuia);

d) să întrețină un sistem de securitate care să prevină accesul neautorizat la date;

e) să dispună de și să întrețină o listă de persoane autorizate să opereze modificări de date (art. 53-56 și art. 81);

f) să păstreze o copie (înregistrată) adecvată a datelor;

g) să protejeze caracterul „orb”, dacă există (de ex. menținerea caracterului „orb” în timpul introducerii datelor și prelucrării acestora).

h) să asigure integritatea datelor, inclusiv a datelor care descriu contextul, conținutul și structura. Această condiție prezintă importanță mai ales în cazul operării de schimbări la sistemele computerizate, cum ar fi actualizări ale software sau migrarea datelor.

Art. 121. – În cazul transformării datelor în cursul prelucrării, invariabil trebuie permisă compararea datelor și observațiilor originale cu datele prelucrate.

Art. 122. - Sponsorul trebuie să folosească un cod lipsit de ambiguități de identificare a subiectului, care să permită identificarea tuturor datelor raportate pentru fiecare subiect.

Art. 123. - Sponsorul sau alți proprietari ai datelor trebuie să păstreze toate documentele esențiale despre studiu care aparțin sponsorului (a se vedea Capitolul IX „Documentele esențiale în desfășurarea studiului clinic”).

Art. 124. - Sponsorul trebuie să păstreze toate documentele esențiale specifice pentru sponsor în conformitate cu reglementările legale în vigoare din țara/țările în care este autorizat medicamentul și/sau în țara în care sponsorul intenționează să-l propună pentru autorizare.

Art. 125. - Dacă sponsorul întrerupe desfășurarea studiului clinic pentru un medicament pentru investigație clinică (de ex. pentru una sau toate indicațiile, căile de administrare sau formele dozate), sponsorul trebuie să păstreze toate documentele esențiale specifice sponsorului timp de cel puțin doi ani de la întreruperea oficială sau în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

Art. 126. - Dacă sponsorul întrerupe desfășurarea studiului pentru un medicament pentru investigație clinică, acesta trebuie să înștiințeze toți investigatorii/instituțiile care participă la studiu și toate autoritățile competente.

Art. 127. - Orice transfer al proprietății datelor trebuie raportat autorităților corespunzătoare, așa cum impun reglementările legale în domeniu.

Art. 128. - Documentele esențiale specifice sponsorului trebuie păstrate cel puțin 15 ani de la închiderea oficială a studiului cu medicamentul pentru investigație clinică respectiv.

Art. 129. - Sponsorul trebuie să informeze în scris investigatorul /instituția despre modul de păstrare a înregistrărilor și să înștiințeze în scris investigatorul/instituția când nu mai este necesară păstrarea înregistrărilor privind studiul respectiv.

VI. 6. Selecția investigatorului

Art. 130. - (1) Sponsorul este responsabil pentru selectarea investigatorului/instituției.

(2) Fiecare investigator trebuie să fie calificat prin instruire și experiență și trebuie să dispună de resurse adecvate (a se vedea art. 37 – 45) pentru a desfășura studiul pentru care este selectat ca investigator.

(3) Dacă se organizează o Comisie de coordonare și/sau se selectează un investigator coordonator care să lucreze pentru studii multicentrice, organizarea acestora și/sau selecția respectivă constituie responsabilitatea sponsorului.

Art. 131. - Înaintea încheierii unui acord cu un investigator/instituție pentru desfășurarea unui studiu clinic, sponsorul trebuie să furnizeze investigatorului/instituției protocolul și versiunea actualizată a broșurii investigatorului și trebuie să acorde investigatorului/instituției suficient timp pentru evaluarea protocolului și a informațiilor furnizate.

Art. 132. - (1) Sponsorul trebuie să obțină acceptul investigatorului/instituției referitor la:

a) desfășurarea studiului în concordanță cu regulile de bună practică în studiul clinic, cu reglementările legale în domeniu (a se vedea art. 39) și cu protocolul sponsorului pentru care s-a primit opinia favorabilă a CNBMDM(a se vedea art. 53);

b) respectarea procedurilor de înregistrare/raportare a datelor;

c) permiterea monitorizării, auditului și inspecției (a se vedea art. 40);

d) păstrarea datelor esențiale referitoare la studiu până când sponsorul informează investigatorul/instituția că nu mai este necesară păstrarea acestor documente (a se vedea art. 82 și art. 118).

(2) Sponsorul și investigatorul/instituția trebuie să semneze protocolul sau un document alternativ care să confirme acest accept.

VI.7. Repartizarea responsabilităților

Art. 133. - Înainte de începerea studiului, sponsorul trebuie să definească, să stabilească și să repartizeze toate sarcinile și funcțiile în cadrul studiului.

VI.8. Compensarea subiecților și a investigatorilor

Art. 134. - Dacă reglementările în vigoare prevăd acest lucru, sponsorul trebuie să încheie o asigurare sau să garanteze despăgubirea (legală și financiară) pentru investigator/instituție față de revendicările apărute din studiu, cu excepția celor cauzate de greșeli în activitate și/sau neglijență.

Art. 135. – Politicile aplicate de sponsor și procedurile folosite trebuie să abordeze problematica asociată cu costul tratamentului subiecților studiului în cazul unor afecțiuni legate de studiu, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

Art. 136. – În situația în care subiecții studiului beneficiază de compensații, metoda și modul de compensare trebuie să fie în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

VI.9. Aspectele financiare

Art. 137. - Aspectele financiare ale studiului trebuie prevăzute într-un acord între sponsor și investigator/instituție.

VI.10. Înștiințarea/Solicitarea adresată autorității competente

Art. 138. - (1) Înainte de inițierea studiului clinic, sponsorul (sau sponsorul împreună cu investigatorul, dacă reglementările în vigoare prevăd astfel) trebuie să trimită autorității competente cererea adecvată pentru evaluare, acceptare și/sau permisiune (conform prevederilor legislației în domeniu) de începere a studiului.

(2) Orice înștiințare/solicitare trebuie datată și trebuie să conțină suficiente date pentru identificarea protocolului.

VI.11. Confirmarea verificării de către CNBMDM

Art. 139. - Sponsorul trebuie să obțină următoarele de la investigator/instituție :

a) numele și adresa CNBMDMcu care lucrează investigatorul/instituția;
b) o declarație obținută de la CNBMDMdin care să rezulte că investigatorul/instituția este organizat și funcționează în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic, cu legislația și reglementările în domeniu;

c) opinia favorabilă formulată de CNBMDMși, dacă este cerută de sponsor, o copie după protocol, formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză și oricare alte informații scrise care trebuie furnizate subiectului, procedurile pentru recrutarea subiecților și documente privind plata și compensația oferită subiecților și oricare document care poate fi cerut deCNBMDM.

Art. 140. - În cazul în care CNBMDMcondiționează formularea ueni opinii favorabile cu privire la modificarea oricărui aspect al studiului, cum ar fi modificarea protocolului, formularului pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză și oricare altă informație scrisă pentru a fi prezentată subiecților și/sau alte proceduri, sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție o copie a modificărilor făcute și data emiterii opiniei favorabile emise deCNBMDM.

Art. 141. - Sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție documentația și datele oricăror reevaluări emise de CNBMDMcu opinie favorabilă și a oricăror retrageri sau suspendări ale opiniei favorabile.

VI.12. Informații privind medicamentul pentru investigație clinică

Art. 1942. - Când se planifică un studiu clinic, sponsorul trebuie să se asigure că există suficiente date privind siguranța și eficacitatea medicamentului, rezultate din studii non-clinice și/sau studii clinice care să susțină expunerea subiecților umani prin calea de administrare, dozele și durata prevăzute pentru populația cuprinsă în studiu.

Art. 143. - Sponsorul trebuie să reactualizeze broșura investigatorului dacă apar informații noi semnificative (a se vedea Capitolul VIII “Broșura investigatorului”).

VI.13. Fabricarea, ambalarea, etichetarea și codificarea medicamentului pentru investigație clinică

Art. 144. - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că medicamentul pentru investigație clinică (inclusiv medicamentul de referință - martor - activ și placebo dacă este cazul) este caracterizat ca fiind potrivit pentru stadiul de dezvoltare a medicamentului, este fabricat în concordanță cu regulile de bună practică de fabricație și este codificat și etichetat astfel încât să protejeze caracterul „orb”, dacă este cazul.

(2) Eticheta trebuie să conțină informații în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

Art. 145. - (1) Referitor la medicamentul pentru investigație clinică, sponsorul trebuie să stabilească temperaturi acceptabile de păstrare, condițiile de păstrare (de ex. protejat de lumină), perioada de păstrare, lichidele pentru reconstituire și procedurile pentru reconstituirea medicamentului și dispozitivele pentru perfuzarea medicamentului, dacă există.

(2) Sponsorul trebuie să informeze toate părțile implicate (de ex. monitori, investigatori, farmaciști, responsabili pentru păstrare) cu privire la aceste aspecte.

Art. 146. - Medicamentul pentru investigație clinică trebuie ambalat astfel încât să se prevină contaminarea sau deteriorarea inacceptabilă a acestuia în cursul transportului sau a păstrării.

Art. 147. - În studiile de tip „orb”, sistemul de codificare pentru medicamentul pentru investigație clinică trebuie să includă procedeul care să permită identificarea medicamentului în cazul unei urgențe medicale, dar să nu permită violarea nedetectabilă a caracterului „orb”.

Art. 148. – În caz de modificări semnificative în cursul desfășurării studiului clinic a formulării medicamentului pentru investigație clinică sau a medicamentului de referință, înainte de utilizarea în studiu a noii formulări trebuie să se dispună de rezultatele oricăror studii suplimentare privind formularea modificată a medicamentului (de ex. în ceea ce privește stabilitatea, viteza de dizolvare, biodisponibilitatea), necesare pentru evaluarea posibilității ca schimbările respective să modifice semnificativ profilul farmacocinetic al medicamentului.

VI.14. Aprovizionarea cu medicamentul pentru investigație clinică și manevrarea acestuia

Art. 149. - Sponsorul este responsabil de aprovizionarea investigatorului/instituției cu medicamentul pentru investigație clinică.

Art. 150. - Sponsorul nu trebuie să aprovizioneze un investigator/instituție cu medicamentul pentru investigație clinică înainte ca acesta să obțină toată documentația necesară (de ex. avizul favorabil al CNBMDM și autorizarea din partea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale).

Art. 151. - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că procedurile scrise includ instrucțiuni pe care investigatorul/instituția trebuie să le respecte la manevrarea și păstrarea medicamentului pentru investigație clinică în cadrul studiului precum și documentația aferentă.

(2) Procedurile trebuie să se refere la efectuarea adecvată și în condiții de siguranță a recepției, manevrării, păstrării, distribuirii, retragerii de la subiecți a medicamentului pentru investigație clinică nefolosit și returnării acestuia la sponsor (sau să cuprindă alte dispoziții cu autorizarea sponsorului și cu condiția respectării reglementărilor legale în domeniu).

Art. 152. - Sponsorul are următoarele obligații:

a) să asigure distribuirea la timp către investigator a medicamentului pentru investigație clinică;

b) să păstreze înregistrările privind documentele de transport, recepție, distribuție, returnare și distrugere a medicamentului pentru investigație clinică (Capitolul IX „Documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic”);

c) să întrețină un sistem de retragere a medicamentelor pentru investigație clinică și să documenteze această retragere (de ex. pentru retragerea medicamentelor cu deficiențe, returnarea după terminarea studiului, returnarea medicamentelor expirate);

d) să întrețină un sistem de gestionare a medicamentelor pentru investigație clinică nefolosite și de documentare a modului de gestionare.

Art. 153. - (1) Sponsorul trebuie:

a) să se asigure că medicamentul pentru investigație clinică este stabil pe întreaga perioadă de valabilitate;

b) să păstreze cantități suficiente din medicamentul pentru investigație clinică folosit în studiu pentru a se putea reconfirma specificațiile acestuia în caz de necesitate și să păstreze înregistrările analizelor și caracteristicilor seriilor respective de mostre.

(2) Pentru prelungirea termenului de valabilitate, trebuie păstrate mostre chiar dacă analizele datelor studiului sunt complete sau conform reglementărilor legale în vigoare, care se referă la prelungirea perioadei de păstrare.

VI.15. Accesul la înregistrări

Art. 154. - Sponsorul trebuie să se asigure că protocolul sau oricare acord scris stipulează că investigatorul/instituția permite accesul direct la datele/documentele sursă pentru monitorizarea studiului, audit, verificarea de către CNBMDM și inspecția Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Art. 155. - Sponsorul trebuie să verifice dacă fiecare subiect a consimțit în scris cu privire la accesul direct la înregistrările medicale originale ale acestuia în vederea monitorizării studiului, a auditului, a verificării de către CNBMDM și inspecția Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

VI.16. Informații privind siguranța administrării medicamentului pentru investigație clinică

Art. 156. - Sponsorul este responsabil de evaluarea continuă a siguranței medicamentului pentru investigație clinică.

Art. 157. - Sponsorul trebuie să înștiințeze prompt investigatorul/instituția și autoritățile legale interesate în ceea ce privește constatările care pot afecta negativ siguranța subiecților, pot influența desfășurarea studiului sau pot modifica opinia favorabilă a CNBMDM privind continuarea studiului.

VI.17. Raportarea reacțiilor adverse

Art. 158. - Sponsorul trebuie să urgenteze raportarea către investigator/ instituție, CNBMDM și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a tuturor reacțiilor adverse grave și neașteptate la medicamentul pentru investigație clinică.

Art. 159. – Raportările de urgență trebuie să respecte reglementările legale în domeniu. și prevederile Ghidului ICH privitor la gestionarea datelor de siguranță clinică: Definiții și standarde de raportare de urgență.

Art. 160. - Sponsorul trebuie să supună atenției Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale toate actualizările privind siguranța și rapoartele periodice.

VI.18. Monitorizarea

VI.18.1. Scop

Art. 161. - Scopul monitorizării studiului este să verifice următoarele:

- a) protejarea drepturilor și stării de bine a subiecților ;
- b) exactitatea, caracterul complet al datelor de studiu raportate precum și posibilitatea de confirmare a acestora prin documentele sursă;
- c) desfășurarea studiului în conformitate cu protocolul/amendamentele aprobate în vigoare, cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu reglementările legale în domeniu.

VI.18.2. Selecția și calificarea monitorilor

Art. 162. - Selecția și calificarea monitorilor se referă la următoarele aspecte:

- a) monitorii trebuie numiți de sponsor;
- b) monitorii trebuie instruiți corespunzător și trebuie să posede cunoștințele științifice și/sau clinice necesare monitorizării adecvate a studiului; calificarea monitorului trebuie certificată prin documente;
- c) monitorii trebuie să fie familiarizați cu medicamentul pentru investigație clinică și să cunoască protocolul, formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și oricare altă informație scrisă furnizată subiecților, PSO ale sponsorului, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în domeniu.

VI.18.3. Amploarea monitorizării și tipul de monitorizare

Art. 163. - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că studiul este monitorizat adecvat.

(2) Sponsorul trebuie să decidă amploarea corespunzătoare și tipul potrivit de monitorizare pentru studiu.

(3) Decizia referitoare la amploarea și tipul de monitorizare trebuie să se bazeze pe considerații precum obiectivele, scopul, proiectul de organizare, complexitatea, caracterul „orb”, dimensiunile și criteriile finale ale studiului.

(4) În general, este necesară monitorizarea la locul de desfășurare a studiului, înainte, în cursul și după desfășurarea studiului; cu toate acestea, în situații excepționale, sponsorul poate să decidă că desfășurarea adecvată a studiului în concordanță cu regulile de bună practică în studiul

clinic poate fi asigurată prin monitorizare centralizată asociată cu proceduri precum cursuri și ședințe pentru investigatori și elaborarea de ghiduri cuprinzătoare.

(5) O metodă acceptabilă de selecție a datelor supuse verificării poate fi eșantionarea controlată statistic.

(6) Sponsorul trebuie să elaboreze o abordare sistematică, prioritizată, bazată pe risc, de monitorizare a studiilor clinice. Flexibilitatea în ceea ce privește amplitudinea și natura monitorizării descrise în această secțiune permite abordări variate prin care se măresc eficacitatea și eficiența monitorizării. Sponsorul poate să opteze pentru monitorizare la locul de desfășurare a studiului, o combinație între monitorizarea la locul de desfășurare și monitorizarea centralizată sau, când este justificat, pentru monitorizarea centralizată. Alegerea strategiei de monitorizare de către sponsor trebuie susținută cu documente (de exemplu, în planul de monitorizare).

(7) Monitorizarea la locul de desfășurare a studiului clinic se realizează în centrele/unitățile în care se efectuează acesta. Monitorizarea centralizată este evaluarea de la distanță a datelor în curs de acumulare, efectuată în timp util și susținută de persoane calificate și instruite adecvat (de exemplu: manageri de date, biostatisticieni).

(8) Procesele de monitorizare centralizată oferă capacități suplimentare de monitorizare care pot completa și reduce amplitudinea și/sau frecvența acțiunilor de monitorizare la locul de desfășurare a studiului și ajută la distingerea între datele veridice și cele potențial neveridice.

(9) Analiza, care poate include analize statistice ale datelor în curs de acumulare asigurate prin monitorizarea centralizată poate fi folosită la:

- **identificarea datelor lipsă, a datelor inconsecvente, a datelor aberante, a absenței neașteptate de variabilitate și a abaterilor de la protocol;**
- **examinarea unor tendințe ale datelor precum intervalul, consecvența și variabilitatea datelor în cadrul unui singur loc de desfășurare a studiului și între acestea;**
- **evaluarea în vederea identificării erorilor sistematice sau semnificative de colectare și raportare a datelor în cadrul unui singur loc de desfășurare a studiului și între acestea, sau eventuale probleme de manipulare a datelor sau de integritate a acestora;**
- **analizarea caracteristicilor locului de desfășurare a studiului și a indicatorilor de performanță;**
- **selecția locurilor de desfășurare a studiului și/sau a proceselor de monitorizare țintită la locul de desfășurare a studiului.**

VI.18.4. Responsabilitățile monitorului

Art. 164. - În concordanță cu cerințele sponsorului, monitorul trebuie să se asigure de desfășurarea și documentarea corespunzătoare a studiului prin efectuarea următoarelor activități la locul de desfășurare a acestuia, în caz de necesitate și relevanță atât pentru studiu cât și pentru unitatea în care se desfășoară:

- a) intervenție în rolul de canal principal de comunicare între sponsor și investigator;
- b) verificarea caracterului adecvat al calificării a investigatorului precum și al resurselor puse la dispoziția acestuia (a se vedea Capitolul V „Investigatorul”, V.1, V.2, V.4), menținerea caracterului corespunzător al acestora pe toată perioada studiului, caracterul corespunzător al dotărilor unităților de desfășurare a studiului, inclusiv al laboratoarelor, echipamentelor și echipei de lucru pentru desfășurarea corectă și în condiții de siguranță a studiului și menținerea acestui caracter pe întreaga perioadă a studiului;
- c) verificarea următoarelor aspecte referitoare la medicamentul pentru investigație clinică:
 - acceptabilitatea condițiilor și a termenelor de păstrare și disponibilitatea unor stocuri suficiente;

- furnizarea medicamentului pentru investigație clinică numai către subiecții selectați în acest scop și numai în dozele prevăzute în protocol;
 - furnizarea instrucțiunilor necesare către subiecți astfel încât utilizarea, manevrarea, păstrarea și returnarea medicamentului pentru investigație clinică să se facă în mod corect;
 - controlul și documentarea corespunzătoare a recepției, utilizării și returnării medicamentului pentru investigație clinică la locul de desfășurare a studiului;
 - conformitatea cu reglementările legale în domeniu și cu exigențele sponsorului a modului de eliminare la locul de desfășurare a studiului a medicamentului pentru investigație clinică rămas nefolosit;
- d) verificarea respectării de către investigator a protocolului aprobat și a tuturor amendamentelor aprobate existente;
- e) verificarea obținerii în scris a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză de la fiecare subiect înainte de participarea acestuia la studiu;
- f) asigurarea primirii de către investigator a versiunii actualizate a broșurii investigatorului, a tuturor documentelor și a tuturor celor necesare desfășurării adecvate a studiului și în concordanță cu reglementările legale în domeniu;
- g) asigurarea informării adecvate cu privire la studiu atât a investigatorului cât și a echipei acestuia implicate în studiu;
- h) verificarea executării de către investigator și echipa acestuia implicată în studiu a funcțiilor de studiu specificate, în concordanță cu protocolul și acordurile scrise între sponsor și investigator/instituție precum și a lipsei oricărei delegări a funcțiilor respective către persoane neautorizate;
- i) verificarea includerii în studiu de către investigator exclusiv a subiecților care au corespuns cerințelor de selecție;
- j) raportarea ratei de recrutare a subiecților;
- k) verificarea caracterului exact, complet și actualizat al documentelor sursă sau al altor înregistrări din studiu precum întreținerea acestora;
- l) verificarea transmiterii de către investigator a tuturor rapoartelor, înștiințărilor, cererilor și solicitărilor necesare, a caracterului exact și complet al acestor documente, întocmirea acestora la timp, precum și lizibilitatea, datarea și capacitatea acestora de a identifica studiul;
- m) controlul prin comparație între consemnările din fișa de raportare a cazului, documentele sursă și alte înregistrări privind studiul clinic a exactității și caracterului complet ale documentelor respective; monitorul trebuie să verifice în mod deosebit următoarele:
- raportarea corectă în fișa de raportare a cazului a datelor cerute de protocol și concordanța acestora cu documentele sursă;
 - documentarea adecvată a oricărei modificări a dozei și/sau a terapiei pentru fiecare subiect al studiului;
 - raportarea în fișa de raportare a cazului conform protocolului a evenimentelor adverse apărute în cursul tratamentului, a medicației concomitente și îmbolnăvirilor intercurrente;
 - raportarea în fișa de raportare a cazului a vizitelor, analizelor și examinărilor neefectuate de subiecți;
 - raportarea și explicarea în fișa de raportare a cazului a tuturor retragerilor sau eliminărilor de subiecți înrolați în studiu.
- n) informarea investigatorului cu privire la o eventuală eroare, omisiune sau neclaritate apărută în fișa de raportare a cazului; monitorul trebuie să se asigure că toate corecturile, adăugirile sau ștersăturile necesare efectuate sunt datate și însoțite de explicații (dacă este necesar) și avizate cu inițiala investigatorului sau a unui membru al echipei investigatorului,

autorizat de acesta în scopul operării de modificări în fișa de raportare a cazului; autorizarea respectivă trebuie dovedită cu documente.

o) verificarea raportării adecvate a tuturor evenimentelor adverse la termenele impuse de regulile de bună practică în studiul clinic, protocol, CNBMDM, sponsor și reglementările legale în domeniu;

p) verificarea menținerii de către investigator a documentelor esențiale (a se vedea Capitolul IX „Documentele esențiale pentru desfășurarea studiului clinic”);

q) comunicarea către investigator a abaterilor de la protocol, de la PSO, de la regulile de bună practică în studiul clinic și de la reglementările legale în domeniu și întreprinderea de acțiuni adecvate destinate prevenirii repetării abaterilor constatate.

VI.18.5. Proceduri de monitorizare

Art. 165. - Monitorul trebuie să respecte PSO scrise, stabilite de sponsor precum și celelalte proceduri specificate de sponsor pentru monitorizarea unui anumit studiu.

VI.18.6. Raportul de monitorizare

Art. 166. - Monitorul trebuie să prezinte sponsorului un raport scris după fiecare vizită la locul de desfășurare a studiului sau după fiecare comunicare referitoare la studiu.

Art. 167. - Rapoartele trebuie să includă data, locul, numele monitorului și numele investigatorului sau al altei persoane de contact.

Art. 168. - Rapoartele trebuie să includă un rezumat al celor verificate de monitor și declarația acestuia privind constatările/faptele semnificative, abaterile și deficiențele, concluziile și măsurile luate/care se impun și/sau măsurile recomandate pentru asigurarea respectării tuturor cerințelor pentru studiu.

Art. 169. - Verificarea și urmărirea de către sponsor a raportului de monitorizare trebuie consemnată în documente de către reprezentantul desemnat al sponsorului.

Art. 170 - Rapoartele de monitorizare la locul de desfășurare a studiului și/sau de monitorizare centralizată trebuie puse în timp util la dispoziția sponsorului (disponibilitatea se referă inclusiv la nivelul adecvat de management și personalul responsabil pentru studiu și supravegherea unității de desfășurare a studiului), pentru analiză și urmărire. Rezultatele activităților de monitorizare trebuie documentate în detaliu, pentru a permite verificarea conformității cu planul de monitorizare. Activitățile de monitorizare centralizată trebuie raportate în mod regulat și pot fi independente de vizitele la locul de desfășurare a studiului.

VI.18.7. Planul de monitorizare

Art. 171 - Sponsorul trebuie să elaboreze un plan de monitorizare adaptat la riscurile pentru protecția specifică a subiecților umani și integritatea datelor studiului. Planul trebuie să prezinte strategia de monitorizare, responsabilitățile de monitorizare ale tuturor părților implicate, diferitele metode de monitorizare care trebuie utilizate și argumentele pentru utilizarea acestora. Planul trebuie să scoată în evidență și monitorizarea datelor și proceselor critice. Trebuie acordată atenție deosebită acelor aspecte care nu reprezintă practica clinică de rutină și care necesită instruire suplimentară. Planul de monitorizare trebuie să facă trimitere la politicile și procedurile aplicabile.

VI.19. Auditul

VI.19.1. Scop

Art. 172. - Scopul auditului efectuat de către sponsor, independent și separat de activitatea de monitorizare de rutină sau de atribuțiile de control al calității, trebuie să fie evaluarea

desfășurării studiului și a respectării protocolului, a PSO, a regulilor de bună practică în studiul clinic și a reglementărilor legale în domeniu.

VI.19.2. Selecția și calificarea persoanelor care efectuează auditul

Art. 173. - Sponsorul trebuie să desemneze pentru executarea auditului persoane independente de studiu/sistem.

Art. 174. - Sponsorul trebuie să se asigure că persoana care efectuează auditul este calificată prin cursuri și instruire pentru desfășurarea corespunzătoare de audituri; calificarea persoanei care efectuează un audit trebuie dovedită cu documente.

VI.19.3. Proceduri de audit

Art. 175. - Sponsorul trebuie să se asigure că auditul studiului /sistemului se desfășoară în concordanță cu procedurile scrise ale sponsorului, în ceea ce privește obiectul auditului, modalitatea de audit, frecvența auditurilor, forma și conținutul raportului de audit.

Art. 176. - Planul de audit al sponsorului și procedurile de audit al unui studiu clinic trebuie să țină cont de importanța studiului din punctul de vedere al celor care urmează a fi transmise către autoritățile competente, de numărul de subiecți incluși în studiu, de tipul și complexitatea studiului, gradul de risc pentru subiecții studiului și de alte probleme constatate.

Art. 177. - Observațiile și constatările auditorului trebuie susținute cu documente.

Art. 178. - Pentru păstrarea independenței și valorii atribuției de audit, în general, autoritățile competente nu trebuie de obicei să solicite rapoartele de audit; autoritățile competente pot solicita accesul la un raport de audit în situațiile în care se evidențiază un caz grav de nerespectare a regulilor de bună practică în studiul clinic sau în cadrul procedurilor legale.

Art. 179. – În situațiile în care reglementările legale în domeniu prevăd acest lucru, sponsorul trebuie să prezinte un certificat de audit.

VI.20. Abaterea de la complianță

Art. 180. – (1) Nerespectarea de către investigator/instituție/membri ai personalului sponsorului a protocolului, a PSO, a regulilor de bună practică în studiul clinic și/sau a reglementărilor legale în domeniu, trebuie să determine prompt sponsorul să ia măsuri pentru a asigura complianța.

(2) În cazul identificării unei abateri de la complianță care afectează/poate afecta semnificativ protecția subiecților umani sau veridicitatea rezultatelor studiului, sponsorul trebuie să efectueze o analiză a cauzelor fundamentale și să aplice acțiuni corective și preventive adecvate.

Art. 181. - Dacă prin monitorizare și/sau auditare se identifică abateri grave și/sau persistente din partea investigatorului/instituției, sponsorul trebuie să oprească participarea instituției/investigatorului la studiu; dacă participarea unui investigator/instituție la un studiu este întreruptă din cauza abaterilor, sponsorul trebuie să informeze prompt autoritățile competente.

VI.21. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia

Art. 182. - (1) Dacă studiul este închis prematur sau este suspendat, sponsorul trebuie să informeze prompt investigatorul/instituția și autoritățile competente despre închiderea prematură sau suspendarea studiului și motivele închiderii sau suspendării.

(2) CNBMDM trebuie de asemenea informată prompt despre motivele închiderii premature sau suspendării studiului, de către sponsor sau de către investigator/instituție, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

VI.22. Rapoartele studiului clinic

Art. 183. - (1) Indiferent dacă studiul este finalizat sau închis prematur, sponsorul trebuie să se asigure de elaborarea și prezentarea rapoartelor clinice către autoritățile competente, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

(2) Totodată, sponsorul trebuie să se asigure că rapoartele studiului clinic cuprinse în cererile de autorizare pentru punere pe piață a medicamentelor respectă prevederile legale în vigoare.

VI.23. Studii multicentrice

Art. 184. – În cazul studiilor multicentrice, sponsorul trebuie să se asigure că:

a) toți investigatorii desfășoară studiul cu respectarea strictă a protocolului acceptat de sponsor și de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și că s-a obținut opinia favorabilă a CNBMDM;

b) formularul de raportare a cazului este astfel conceput încât să cuprindă datele prevăzute în toate locurile de desfășurare a studiului multicentric; investigatorilor care culeg date suplimentare trebuie să li se furnizeze formulare suplimentare de raportare a cazului, concepute astfel încât să cuprindă datele suplimentare;

c) responsabilitățile investigatorului coordonator și ale altor investigatori participanți sunt consemnate în documente înainte de începerea studiului;

d) tuturor investigatorilor li s-au asigurat instrucțiuni scrise privind respectarea protocolului și a unui ansamblu uniform de standarde pentru evaluarea constatărilor clinice și de laborator și pentru completarea formularului de raportare a cazului;

e) comunicarea între investigatori este asigurată.

CAPITOLUL VII

Protocolul studiului clinic și amendamentele la protocol

Art. 185. - În general, protocolul unui studiu clinic trebuie să conțină o serie de aspecte. Pe lângă acestea, pe pagini separate ale protocolului sau în cadrul unui acord separat, se pot prezenta unele informații specifice unității, unele dintre informațiile enumerate mai jos putând fi incluse în alte documente de referință ale protocolului, precum broșura investigatorului.

VII.1. Informații generale

Art. 186. - Informațiile generale pe care trebuie să le conțină un protocol sunt:

a) titlul protocolului, numărul de identificare al protocolului și data; toate amendamentele trebuie și acestea să poarte un număr și o dată;

b) numele și adresa sponsorului și monitorului (dacă este altcineva decât sponsorul);

c) numele și titlul persoanei/persoanelor autorizate de sponsor în vederea semnării protocolului și amendamentului/amendamentelor la acesta;

d) numele, titlul, adresa și numărul/numerele de telefon al/ale expertului medical pentru studiu din partea sponsorului;

e) numele și titlul investigatorului/investigatorilor responsabil/responsabili pentru desfășurarea studiului și adresa și numărul de telefon de la locul/locurile de desfășurare a studiului;

f) numele, titlul, adresa și numărul/numerele de telefon al/ale medicului calificat, responsabil (dacă este altă persoană decât investigatorul) de deciziile medicale la toate locurile de desfășurare a studiului;

g) numele și adresa/adresele laboratorului/laboratoarelor clinic/clinice și/sau a altor departamente medicale și/sau tehnice și/sau instituții implicate în studiu.

VII.2. Informații de fond

Art. 187. - Informațiile de fond pe care trebuie să le conțină protocolul sunt:

- a) numele și descrierea medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică;
- b) un rezumat al constatărilor din studiile non-clinice cu posibilă semnificație clinică și din studiile clinice relevante pentru studiul clinic în cauză;
- c) scurtă prezentare a posibilelor riscuri și beneficii pentru subiecți, dacă există;
- d) descrierea și justificarea căii de administrare, a dozelor, a modului de administrare și a perioadei/perioadelor de tratament;
- e) o declarație conform căreia studiul se va desfășura în conformitate cu protocolul, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în domeniu;
- f) prezentarea grupului de populație care urmează a fi studiată;
- g) bibliografie și trimiteri la datele relevante pentru studiu și care constituie contextul de desfășurare a studiului.

VII.3. Obiectivele și scopul studiului

Art. 188. - Protocolul trebuie să conțină o descriere detaliată a obiectivelor și scopului studiului.

VII.4. Proiectul studiului

Art. 189. - (1) Integritatea științifică a studiului și credibilitatea datelor din studiu depind în mod substanțial de proiectul studiului.

(2) Descrierea proiectului studiului trebuie să includă:

- a) enunțarea obiectivelor primare și secundare, dacă există, care trebuie măsurate în cursul studiului;
- b) descrierea tipului/proiectului studiului care trebuie desfășurat (de ex. dublu orb, controlat cu placebo, cu proiect paralel) și o schemă a proiectului, procedurilor și etapelor;
- c) descrierea măsurilor luate pentru reducerea/evitarea erorilor, inclusiv:
 - randomizarea;
 - caracterul „orb”.
- d) descrierea tratamentului/tratamentelor aplicate în cursul studiului, a dozelor și modului de administrare a medicamentelor pentru investigație clinică; descrierea formei dozate, ambalarea și etichetarea medicamentului pentru investigație clinică;
- e) estimarea duratei de participare a subiectului la studiul clinic și o descriere a succesiunii și duratei tuturor etapelor studiului, inclusiv a celor de urmărire, dacă există;
- f) o descriere a „regulilor de încheiere a participării” sau „criteriilor de suspendare” pentru subiect, referitor la părți ale studiului și pentru studiu în întregime;
- g) proceduri de gestionare a medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică, inclusiv placebo sau de referință, dacă există;
- h) menținerea codurilor de randomizare a tratamentului din studiu și a procedurilor de dezvăluire a codurilor;
- i) identificarea informațiilor care trebuie înregistrate direct în formularul de raportare a cazului (de ex. absența înregistrării scrise sau electronice a datelor) și care trebuie considerate date sursă.

VII.5. Selecția și retragerea subiecților

Art. 190. - Selecția și retragerea subiecților studiului se face ținând cont de următoarele:

- a) criterii de includere a subiecților;
- b) criterii de excludere a subiecților;
- c) criterii de retragere a subiecților (de ex. încetarea tratamentului cu medicamentul pentru investigație clinică/tratamentului studiat) și precizarea procedurilor referitoare la:

- momentul și modalitatea de retragerea a subiecților din studiul/tratamentul cu medicamentul pentru investigație clinică;
- tipul și momentul colectării datelor care trebuie obținute pentru subiecții retrași;
- posibilitatea de înlocuire a subiecților și modalitatea de realizare a acesteia;
- urmărirea ulterioară a subiecților retrași din tratamentul cu medicamentul pentru investigație clinică/tratamentul studiat.

VII.6. Tratamentul care se administrează subiecților

Art. 191. - Informațiile referitoare la tratamentul care se administrează subiecților constau din:

- a) numele tuturor medicamentelor, dozele, schema de administrare a dozelor, calea/modul de administrare și perioada de tratament, inclusiv perioada de urmărire ulterioară tratamentului, pentru fiecare tratament cu medicamentul pentru investigație clinică/grup de tratament al studiului/braț de tratament;
- b) medicația/tratamentul permis (inclusiv medicația în de salvare) și nepermis înainte și/sau în cursul studiului;
- c) proceduri de monitorizare a respectării de către subiect a cerințelor studiului.

VII.7. Evaluarea eficacității

Art. 192. - Evaluarea eficacității se bazează pe:

- a) specificarea parametrilor de eficacitate;
- b) metodele și momentul evaluării, înregistrării și analizării parametrilor de eficacitate.

VII.8. Evaluarea siguranței

Art. 193. - Evaluarea siguranței se bazează pe:

- a) specificarea parametrilor de siguranță;
- b) metodele și momentul evaluării, înregistrării și analizării parametrilor de siguranță;
- c) procedurile pentru obținerea rapoartelor și pentru înregistrarea și raportarea evenimentelor adverse și a bolilor intercurrente;
- d) tipul și durata urmăririi subiectului după evenimentele adverse.

VII.9. Informații statistice

Art. 194. - Informațiile statistice necesare sunt:

- a) descrierea metodelor statistice care urmează a fi folosite, inclusiv momentul pentru realizarea fiecărei analize interimare;
- b) numărul subiecților prevăzuți spre includere; în studiile multicentrice trebuie precizat numărul prevăzut de subiecți spre includere în fiecare loc de desfășurare a studiului;
- c) justificarea mărimii eșantionului, inclusiv considerații (sau calcule) privind puterea statistică a studiului și justificarea clinică;
- d) nivelul de semnificație care urmează a fi folosit;
- e) criteriile pentru închiderea studiului;
- f) procedura de gestionare a datelor omise, nefolosite sau falsificate;
- g) proceduri de raportare a fiecărei abateri de la planul statistic original (abaterile de la planul statistic original trebuie descrise și justificate în protocol și/sau în raportul final, dacă este cazul);
- h) selecția subiecților care urmează a fi incluși în analize (de ex. toți subiecții randomizați, toți subiecții care primesc anumite doze, toți subiecții eligibili, subiecții evaluabili).

VII.10. Accesul direct la documentele sursă

Art. 195. - Sponsorul trebuie să se asigure că protocolul sau alte acorduri scrise precizează că investigatorul/instituția va permite accesul direct la datele/documentele sursă în scop de monitorizare, audit, verificare de către CNBMDMși inspecția Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, asigurând accesul direct la datele/documentele sursă.

VII.11. Asigurarea calității și controlul calității

Art. 196. - Protocolul trebuie să cuprindă prevederi referitoare la asigurarea calității și la controlul calității.

VII.12. Aspecte de etică

Art. 197. - În protocol trebuie prezentate considerațiile etice referitoare la studiu.

VII.13. Manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor

Art. 198. - În protocol trebuie să existe prevederi referitoare la manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor.

VII.14. Finanțarea și asigurarea

Art. 199. - În protocol trebuie descrise finanțarea și asigurarea, dacă nu sunt prevăzute într-un acord separat.

VII.15. Politica privind publicarea

Art. 200. - În protocol trebuie descrisă politica referitoare la publicare, dacă nu a fost prevăzută într-un acord separat.

VII.16. Date suplimentare

Art. 201. - În protocol se pot prezenta date suplimentare, dacă este cazul.

CAPITOLUL VIII

Broșura investigatorului

VIII.1. Introducere

Art. 202. - (1) Broșura investigatorului este o compilație de date clinice și non-clinice despre medicamentul pentru investigație clinică și care prezintă relevanță pentru studierea medicamentului pe subiecți umani.

(2) Scopul acestui document este să ofere investigatorului și altor persoane implicate în studiu informații care să favorizeze înțelegerea de către aceștia a motivelor pentru respectarea multor aspecte cheie ale protocolului, precum dozele, intervalul/frecvența dozelor, modul de administrare și procedurile de monitorizare a siguranței.

(3) Broșura investigatorului sprijină totodată și înțelegerea unor aspecte mai profunde care susțin managementul clinic al subiecților studiului în cursul desfășurării acestuia; informațiile trebuie prezentate într-o formă concisă, simplă, obiectivă, echilibrată și nepromoțională care să permită clinicianului sau potențialului investigator să le înțeleagă și să-și facă propria evaluare obiectivă a raportului risc-beneficiu specific studiului propus; din acest motiv la elaborarea unei broșuri a investigatorului trebuie să participe persoane calificate în medicină, dar conținutul acesteia trebuie aprobat în cadrul disciplinelor care au generat datele prezentate.

Art. 203. - (1) Prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic prezintă informațiile minime care trebuie incluse în broșura investigatorului și oferă sugestii de redactare.

(2) Este de așteptat ca tipul și volumul informațiilor disponibile să varieze în funcție de stadiul de dezvoltare a medicamentului pentru investigație clinică.

(3) În cazul medicamentelor pentru investigație clinică autorizate pentru punere pe piață și a căror farmacologie este binecunoscută de medici, nu este necesară o broșură a investigatorului foarte dezvoltată; în aceste situații, o alternativă potrivită o constituie broșura cu informații de bază despre medicament, prospectul sau eticheta, dacă acestea includ informații actuale, suficiente și detaliate privind toate aspectele medicamentului pentru investigație clinică de posibilă importanță pentru investigator.

(4) În cazul studierii unui medicament autorizat în vederea unei noi utilizări (indicație terapeutică nouă), trebuie elaborată o broșură a investigatorului specifică acestei noi utilizări.

(5) Broșura investigatorului trebuie verificată cel puțin anual și revizuită dacă este necesar în conformitate cu procedurile scrise ale sponsorului.

(6) În funcție de etapa de dezvoltare și apariția de noi informații relevante, poate fi necesară revizuirea mai frecventă însă, în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic, în caz de informații noi și cu relevanță specială, acestea necesită comunicate investigatorilor și eventual CNBMDM și/sau Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale anterior includerii în versiunea revizuită a broșurii investigatorului.

Art. 204. - (1) În general, sponsorul este responsabil pentru furnizarea către investigator a versiunii actualizate a broșurii investigatorului, iar investigatorul are drept sarcină transmiterea versiunii actualizate a broșurii investigatorului către CNBMDM.

(2) În cazul studiilor sponsorizate de investigator, sponsorul investigator trebuie să decidă dacă un producător comercial pune la dispoziție broșura.

(3) Dacă medicamentul pentru investigație clinică este furnizat de un sponsor-investigator, acesta trebuie să ofere personalului studiului informația necesară.

(4) În cazul în care elaborarea unei broșuri a investigatorului nu este practică, în locul acesteia, sponsorul-investigator trebuie să includă în protocolul studiului un capitol amplu cu informații de fond, care să conțină minimum de informații recomandate în acest document.

VIII.2. Considerații generale

Art. 205. - Broșura investigatorului trebuie să cuprindă:

VIII.2.1. Pagina de gardă

Art. 206. - Pagina de gardă trebuie să conțină numele sponsorului, identitatea fiecărui medicament pentru investigație clinică (de ex. numărul studiului, denumirea chimică și generică autorizată și numele comercial când este posibil din punct de vedere legal și agreat de sponsor) și data curentă; de asemenea, se recomandă precizarea numărului ediției și data precum și o referință la numărul și data ediției pe care o înlocuiește.

VIII.2.2. Declarația de confidențialitate

Art. 207. - Sponsorul poate să includă în broșura investigatorului un enunț prin care să solicite în mod expres investigatorului și celor care o primesc să trateze documentul ca pe un document confidențial destinat informării și utilizării numai de către echipa investigatorului și CE.

VIII.3. Conținutul broșurii investigatorului

Art. 208. - Broșura investigatorului trebuie să conțină o serie de capitole, fiecare cu referire la literatură, atunci când este cazul.

VIII.3.1. Cuprins

Art. 209. - Un exemplu de cuprins este prezentat în Anexa 1, care face parte integrantă din prezentul ghid.

VIII.3.2. Rezumat

Art. 210. - Broșura investigatorului trebuie să conțină un rezumat (care să nu depășească de preferință două pagini) care să cuprindă informațiile semnificative referitoare la proprietățile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice, farmacocinetice, metabolice și clinice disponibile și care prezintă relevanță pentru, etapa clinică de dezvoltare a medicamentului pentru investigație clinică.

VIII.3.3. Introducere

Art. 211. - Broșura investigatorului trebuie să conțină o scurtă introducere care trebuie să precizeze următoarele: denumirea chimică (și generică sau comercială, dacă au fost autorizate) a medicamentului pentru investigație clinică, toate substanțele active conținute de acesta, clasa farmacologică și poziția estimată a medicamentului în cadrul clasei respective (de ex. avantajele), motivele cercetării cu acest medicament și indicațiile profilactice, terapeutice și de diagnostic anticipate; la final, introducerea trebuie să ofere abordarea generală în evaluarea medicamentului pentru investigație clinică.

VIII.3.4. Proprietăți fizice, chimice și farmaceutice și formulare

Art. 212. - (1) Trebuie prezentată o descriere a substanței/substanțelor conținute în medicamentul pentru investigație clinică (inclusiv formula chimică și/sau structurală) și un scurt rezumat al principalelor proprietăți fizice, chimice și farmaceutice.

(2) Pentru a permite luarea măsurilor potrivite care se impun în cursul studiului, trebuie folosită o descriere a formulării, inclusiv toți excipienții și justificările relevante din punct de vedere clinic; totodată, trebuie prezentate instrucțiunile pentru păstrarea și manipularea formelor de dozare și trebuie precizate toate asemănările structurale cu alți compuși cunoscuți.

VIII.3.5. Studii non-clinice

VIII.3.5.1. INTRODUCERE

Art. 213. - (1) Trebuie prezentate pe scurt rezultatele tuturor studiilor relevante de farmacologie, toxicologie, farmacocinetică și metabolizare efectuate cu medicamentul pentru investigație clinică.

(2) Acest rezumat trebuie să facă referire la metodologia folosită și la rezultate și să ofere un comentariu asupra constatărilor relevante pentru investigarea terapeutică și pentru posibilele efecte nefavorabile sau neintenționate la om.

Art. 214. - (1) Informațiile oferite trebuie să includă următoarele, după caz, dacă se cunosc/sunt disponibile:

- a) specii testate;
- b) numărul și sexul animalelor în fiecare grup;
- c) doză pe unitate [ex. miligram/kilogram (mg/kg)];
- d) intervalul dintre doze;
- e) calea de administrare;
- f) durata administrării medicamentului;
- g) informații privind distribuția sistemică;
- h) durata de supraveghere după tratament;
- i) rezultate, inclusiv următoarele aspecte:
 - natura și frecvența efectelor toxice sau farmacologice;
 - severitatea sau intensitatea efectelor toxice sau farmacologice;
 - intervalul până la debutului efectelor;
 - reversibilitatea efectelor;
 - durata efectelor;

- răspunsul la doză.

(2) Când este posibil, trebuie folosite tabele/liste pentru a spori claritatea prezentării.

(3) În capitolele care urmează, trebuie discutate cele mai importante constatări din studiile efectuate, inclusiv raportul doză - răspuns relativ la efectele observate, importanța acestora la om și oricare aspect care urmează a fi studiat la om.

(4) Dacă este cazul, trebuie comparate dozele constatate active dar netoxice la aceleași specii de animale (de ex., trebuie discutat indicele terapeutic).

(5) Trebuie să se facă referiri la relevanța acestei informații pentru doza propusă la om.

(6) Dacă este posibil, comparațiile trebuie făcute de preferință în termeni de concentrații în sânge/țesuturi decât exprimate în mg/kg.

VIII.3.5.2.FARMACOLOGIE NON-CLINICĂ

Art. 215. - Dacă este cazul, poate fi inclus un rezumat al aspectelor farmacologice ale medicamentului pentru investigație clinică și, dacă este relevant, specificați metaboliții semnificativi ai acestuia studiați la animale; un astfel de rezumat trebuie să încorporeze studii care evidențiază activitatea terapeutică potențială (de ex. modele de eficacitate, fixarea de receptori și specificitatea) precum și studii de evaluare a siguranței (de ex., studii speciale care să evalueze alte acțiuni farmacologice decât efectul terapeutic/efectele terapeutice avut(e) inițial în vedere).

VIII.3.5.3. FARMACOCINETICA ȘI METABOLIZAREA MEDICAMENTULUI LA ANIMALE

Art. 216. - Trebuie prezentat un rezumat privind farmacocinetica medicamentului pentru investigație clinică, biotransformarea și distribuția acestuia constatate la toate speciile studiate; discuțiile și constatările trebuie să se refere la absorbția și biodisponibilitatea locală și sistemică a medicamentului pentru investigație clinică și a metaboliților acestuia și la relația acestora cu constatările farmacologice și toxicologice la speciile animale.

VIII.3.5.4.TOXICOLOGIA

Art. 217. - Trebuie să existe un rezumat al efectelor toxicologice rezultate din studiile relevante desfășurate pe anumite specii, urmărind următoarele obiective, dacă este cazul:

- doza unică;
- doza repetată;
- carcinogenitate;
- studii speciale (de ex. acțiune iritantă și acțiune sensibilizantă);
- toxicitate asupra reproducerii;
- genotoxicitate (mutagenitate).

VIII.3.6. Efecte la om

VIII.3.6.1. INTRODUCERE

Art. 218. - (1) Trebuie prezentat un comentariu cuprinzător privind efectele cunoscute ale administrării medicamentului pentru investigație clinică la om, inclusiv informații privind farmacocinetica, metabolismul, farmacodinamia, răspunsul la doză, siguranța, eficacitatea și alte activități farmacologice.

(2) Unde este posibil, trebuie inclus un rezumat al fiecărui studiu clinic finalizat.

(3) Totodată, trebuie prezentate informații referitoare la rezultatele privind oricare altă utilizare a medicamentului pentru investigație clinică în plus față de cea din studiile clinice, de exemplu experiența după punerea acestuia pe piață.

VIII.3.6.2. FARMACOCINETICA ȘI METABOLIZAREA MEDICAMENTULUI LA OM:

Art. 219. - Trebuie prezentată o informație sumară a farmacocineticii medicamentului pentru investigație clinică, inclusiv următoarele, dacă sunt disponibile:

- a) farmacocinetica (inclusiv metabolizarea și absorbția, fixarea de proteine plasmatice, distribuția și eliminarea);
- b) biodisponibilitatea medicamentului pentru investigație clinică (absolută, unde este posibilă și/sau relativă) folosind forme farmaceutice de referință;
- c) subgrupe de populație (de ex. de sex, de vârstă și cu funcții afectate ale diferitelor organe);
- d) interacțiuni (de ex. interacțiuni cu alte medicamente și efectul alimentelor);
- e) alte date privind farmacocinetica (de ex., rezultate obținute din studii populaționale realizate în cadrul unor studii clinice).

VIII.3.6.3. SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA:

Art. 220. - (1) Trebuie prezentat un rezumat al informațiilor despre medicamentul pentru investigație clinică (inclusiv metabolizării, când este cazul), siguranța în administrare, farmacodinamia, eficacitatea și relația doză-răspuns, dacă a fost obținută în studiile precedente pe om (voluntari sănătoși și/sau bolnavi).

(2) Importanța acestor informații trebuie comentată; în cazul finalizării unei serii de studii clinice, prezentarea unui rezumat al siguranței și eficacității obținute în cadrul unei multitudini de studii pe subgrupe de populație poate asigura o prezentare mai clară a datelor.

(3) Sunt utile tabelele care concentrează reacțiile adverse constatate în toate studiile clinice (inclusiv pe cele privind toate indicațiile studiate).

(4) Trebuie discutate diferențele dintre modelele/incidența reacțiilor adverse în relație cu indicațiile sau subgrupele de populație.

(5) Broșura investigatorului trebuie să prezinte riscul posibil și reacțiile adverse care pot fi anticipate pe baza experienței anterioare cu medicamentul în curs de investigare și a medicamentelor înrudite. Trebuie de asemenea furnizată o descriere a precauțiilor sau a monitorizării speciale necesare în cadrul folosirii medicamentului pentru investigație clinică.

VIII.3.6.4. Experiența după punerea pe piață

Art. 221. - (1) Broșura investigatorului trebuie să precizeze țările în care a fost comercializat sau autorizat medicamentul pentru investigație clinică.

(2) Trebuie prezentată oricare informație semnificativă care provine din folosirea medicamentului pe piața farmaceutică (de ex. formulări, dozaj, cale de administrare și reacții adverse ale medicamentului).

(3) Broșura investigatorului trebuie totodată să precizeze țările în care medicamentul pentru investigație clinică nu a primit autorizarea, a fost retras de pe piață sau i s-a retras autorizația.

VIII.3.7. Rezumatul datelor și îndrumări pentru investigator

Art. 222. - (1) Prezentul capitol trebuie să cuprindă comentarii generale referitoare la datele non-clinice și clinice și, ori de câte ori este posibil, trebuie să concentreze pe informațiile din diferite surse referitoare la variate aspecte privind medicamentul pentru investigație clinică; în acest fel, investigatorului i se pot prezenta interpretările cele mai bogate în semnificații ale datelor disponibile și cu precizarea implicațiilor acestor informații pentru studiile clinice viitoare.

(2) Când este cazul, trebuie comentate rapoartele publicate privind medicamentele înrudite; aceasta poate sprijini investigatorul să anticipeze reacțiile adverse sau alte probleme în studiul clinic.

Art. 223. - (1) Scopul principal al prezentului capitol este să-i faciliteze investigatorului înțelegerea clară a riscurilor posibile, a reacțiilor adverse, a testelor specifice, a observațiilor și precauțiilor care pot fi necesare pentru desfășurarea unui studiu clinic.

(2) Această conștientizare trebuie să se bazeze pe informațiile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice și clinice disponibile cu referire la medicamentul pentru investigație clinică.

(3) Investigatorul clinic trebuie totodată îndrumat cu privire la recunoașterea și tratamentul posibilelor supradoze și reacțiilor adverse, pe baza experienței acumulate în administrarea la om și pe farmacologia medicamentului pentru investigație clinică.

CAPITOLUL IX

Documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic

IX.1. Introducere

Art. 224. - (1) Documentele esențiale sunt acelea care, fiecare în parte și în ansamblu, permit evaluarea desfășurării studiului și calitatea datelor obținute.

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

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

(4) Completarea în timp util a documentelor esențiale la unitatea investigatorului/ instituției și la cea a sponsorului poate contribui la succesul studiului efectuat de către investigator, sponsor și monitor.

(5) De obicei, aceste documente sunt verificate de către auditorul independent al sponsorului și de inspecția Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în cadrul procesului de validare a desfășurării studiului și integrității datelor colectate.

(6) Listele cu un minimum de documente esențiale care sunt necesare sunt prezentate în Anexa 2, care face parte integrantă din prezentul ghid.

(7) Diferitele documente sunt grupate în trei categorii, în funcție de etapa studiului clinic în care au fost generate:

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

Art. 225. – Este necesară prezentarea scopului fiecărui document, cu specificarea oportunității includerii acesteia fie în dosarul investigatorului/instituției, fie al sponsorului, fie în amândouă; se acceptă combinarea unora dintre documente, cu condiția ca elementele individuale să poată fi identificate ușor.

Art. 226. – La începerea studiului trebuie instituit Dosarul standard al studiului, atât la biroul investigatorului/instituției cât și la cel al sponsorului.

Art. 227. - Închiderea finală a studiului se poate realiza numai după verificarea de către monitor atât a dosarului investigatorului/instituției cât și a dosarului sponsorului și confirmarea includerii în dosarul potrivit a tuturor documentelor necesare .

Art. 228. - Oricare dintre documentele descrise în prezentul ghid poate fi subiect de audit și trebuie prezentat persoanei care efectuează auditul din partea sponsorului precum și de inspecție din partea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Art. 229. - Sponsorul și investigatorul/instituția trebuie să mențină înregistrări privind locația documentelor esențiale, inclusiv a documentelor sursă. Sistemul de depozitare utilizat în timpul studiului și de arhivare (indiferent de tipul de suport utilizat) trebuie să asigure identificarea documentului, istoricul versiunilor, modalități de căutare și recuperare.

Art. 230. - Documentele esențiale ale studiului trebuie suplimentate sau reduse, după necesitate (înaintea inițierii studiului), în funcție de importanța și relevanța documentelor specifice pentru studiu.

Art. 231. - Sponsorul trebuie să asigure controlul investigatorului asupra datelor din formularul de raportare transmis sponsorului și accesul permanent la acestea. Aceste date nu trebuie să fie sub controlul exclusiv al sponsorului.

Art. 232. - În cazul utilizării unei copii în locul unui document original (de exemplu: al documentelor sursă, formularului de raportare a cazului), această copie trebuie să îndeplinească cerințele specifice copiilor certificate.

Art. 233. - Investigatorul/Instituția trebuie să dețină control asupra tuturor documentelor esențiale și înregistrărilor generate de către investigator/instituție anterior, în timpul și după finalizarea studiului.

....

Cuprinsul broșurii investigatorului (exemplu)

- **Angajamentul** de confidențialitate (opțional)
- Pagina cu semnături (opțional)

1. Cuprins

2. Rezumat

3. Introducere

4. Proprietăți fizice, chimice, farmaceutice și formulare

5. Studii non-clinice

5.1. Introducere

5.2. Farmacologie non-clinică

5.3. Farmacocinetica și metabolizarea **medicamentului** la animale

5.4. Toxicologia

6. Efecte la om

6.1. Introducere

6.2. Farmacocinetica și metabolizarea **medicamentului**

6.3. Siguranța și eficacitatea

6.4. Experiența după punerea pe piață a **medicamentului**

7. Rezumatul datelor și ghidul pentru investigator

N.B. Referiri la : 1. publicații

2. rapoarte

Aceste referiri trebuie să se găsească la sfârșitul fiecărui capitol.
Anexe (dacă există).

Lista minimă a documentelor esențiale necesare pentru desfășurarea unui studiu clinic

a) Înainte de începerea fazei clinice a studiului

În perioada de elaborare a planului studiului trebuie întocmite și introduse în dosare următoarele documente:

	Titlul documentului	Scop	Dosarul	
			Investigatorului/ Instituției	Sponsorului
1	Broșura investigatorului	Pentru demonstrarea cu documente a transmiterii către investigator a informațiilor curente relevante cu caracter științific cu privire la medicamentul pentru investigație clinică	X	X
2	Protocolul semnat și amendamentele, dacă există, și formularul de raportare a cazului	Pentru demonstrarea cu documente a acordului între investigatori și sponsor privind protocolul/amendamentele și formularul de raportare a cazului	X	X
3	Informații furnizate subiectului studiului clinic - Formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză (inclusiv toate traducerile necesare) - Oricare informație scrisă - Anunțurile, modalitățile de anunț al subiecților despre inițierea studiului în vederea recrutării subiecților (dacă sunt utilizate)	Pentru demonstrarea cu documente a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză	X	X
		Pentru dovedirea primirii în scris de către subiecți a informațiilor potrivite (din punct de vedere al conținutului, limbajului și formulării) ca bază pentru capacitatea acestora de a-și exprima consimțământul în deplină cunoștință de cauză	X	X
		Pentru dovedirea caracterului corespunzător și necoercitiv al măsurilor de recrutare	X	
4	Aspectele financiare ale studiului	Pentru demonstrarea cu documente a acordului între investigator/instituție și sponsor privind aspectele financiare ale studiului	X	X
5	Documentul de asigurare (când este cerut)	Pentru dovedirea disponibilității unei compensări a subiecților în cazul producerii de prejudicii asociate cu studiul	X	X
6	Contractul semnat între părțile implicate, de ex.: - investigator/instituție și sponsor	Pentru dovedirea încheierii de acorduri între părțile implicate	X X	X X (când este

	- investigator/instituție și OCC - sponsor și OCC - investigator/instituție și autorități (când este cerut)			cerut) X X
7	Opinia pozitivă datată a CNBMDM privind următoarele: - protocolul și amendamentele - formularul de raportare a cazului (dacă este necesar) - formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză - oricare informație scrisă care urmează a fi prezentată subiectului - anunțuri sau alte modalități de recrutare a subiecților (dacă există) - compensarea subiecților (dacă există) - oricare document care a primit opinie favorabilă.	Pentru dovedirea evaluării studiului de către CNBMDM pentru obținerea unei opinii pozitive Pentru identificarea numărului de versiune a documentului/documentelor și data acestuia/acestora	X	X
8	Structura Comisiei instituționale de etică (CIE)	Pentru dovedirea constituirii <i>Comisiei instituționale de etică (CIE)</i> în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic	X	X (când este cerut)
9	Aprobarea protocolului/Confirmarea primirii acestuia emisă de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (unde este cazul)	Pentru dovedirea aprobării prealabile din partea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pentru începerea studiului clinic, în conformitate cu reglementările legale în domeniu	X (unde se cere)	X (unde se cere)
10	Curriculum vitae și/sau alte documente relevante care să evidențieze calificarea investigatorului și a subinvestigatorului	Pentru susținerea cu documente a calificărilor persoanelor selectate și eligibilității pentru desfășurarea studiului și/sau asigurarea supravegherii medicale a subiecților	X	X
11	Valorile normale/limitele acestora pentru procedurile/testele medicale/ de laborator/tehnice incluse în protocol	Pentru specificare pe bază de documente a valorilor normale și/sau limitelor acestora pentru testele folosite	X	X
12	Testele medicale/de laborator/ proceduri tehnice	Pentru demonstrarea cu documente a competenței laboratorului în ceea ce privește efectuarea testelor și susținerea fiabilității	X (când se cere)	X

	- certificarea acestora sau - acreditarea sau - controlul de calitate efectuat și/sau evaluarea externă a calității sau - alte validări (când sunt cerute).	rezultatelor		
13	Mostre de etichete ale ambalajelor medicamentului pentru investigație clinică	Pentru demonstrarea cu documente a respectării legislației în vigoare privind etichetarea și a caracterului corespunzător al instrucțiunilor care urmează a fi transmise subiecților		X
14	Instrucțiuni de manevrare a medicamentului pentru investigație clinică și materialelor privind studiul (dacă nu sunt incluse în protocol sau în broșura investigatorului)	Pentru susținerea cu documente a instrucțiunilor necesare pentru asigurarea păstrării, ambalării, livrării și dispunerii medicamentului pentru investigație clinică și a materialelor necesare desfășurării studiului	X	X
15	Înregistrările transportului medicamentului pentru investigație clinică și al materialelor necesare	Pentru dovedirea cu documente a datelor de transport, numărului de serie și a modalității de transport al medicamentului pentru investigație clinică și materialelor pentru studiu. Permite urmărirea seriei medicamentului, verificarea condițiilor de transport și activitățile de gestiune	X	X
16	Certificatul de analiză a medicamentului pentru investigație clinică transportat	Pentru susținerea cu documente a identității, purității și concentrației medicamentului pentru investigație destinat folosirii în studiu		X
17	Procedurile de decodificare în cazul studiilor de tip „orb”	Pentru specificarea pe bază de documente a modalității de identificare în caz de urgență a unui medicament codificat, fără dezvăluirea codurilor pentru ceilalți pacienți rămași în studiu	X	X (a treia parte dacă este cazul)
18	Lista de bază pentru randomizare	Pentru documentarea metodei de randomizare a grupului de populație supus studiului		X (a treia parte, dacă este cazul)
19	Raportul de monitorizare anterior începerii studiului	Pentru dovedirea cu documente a caracterului corespunzător al unității respective în vederea efectuării studiului în cauză (poate fi combinat cu pct. 20)		X
20	Raportul de monitorizare a începerii studiului	Pentru documentarea efectuării analizei procedurilor studiului împreună cu investigatorul și echipa acestuia pentru studiu (poate fi combinat cu pct. 19)	X	X

b) În cursul desfășurării studiului clinic

În plus față de documentele menționate la litera a), în cursul studiului trebuie adăugate în dosare și următoarele documente, ca dovadă a introducerii în documentație a tuturor informațiilor noi și relevante, pe măsura apariției acestora.

1	Versiunile actualizate ale Broșurii investigatorului	Pentru dovedirea primirii de către investigator a informațiilor relevante, pe măsura apariției acestora	X	X
2	Orice revizuire a: - protocolului/amendamentelor și formularului de raportare a cazului - formularului pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză - oricărei informații scrise transmise subiectului - anunțurilor în vederea recrutării subiecților (dacă s-au folosit).	Pentru confirmarea cu documente a revizuirilor documentelor respective asociate cu studiul și puse în practică în cadrul desfășurării acestuia	X	X
3	Documentele datate care conțin opinia pozitivă a CNBMDM privind următoarele: - amendamente la protocol - revizuirea - consimțământului exprimat în cunoștință de cauză - oricărei informații scrise care urmează a fi transmisă subiectului - anunțurilor pentru recrutarea subiecților (dacă au fost folosite) - oricărui alt document pentru care există opinie favorabilă - evaluarea continuă a studiului (când este cerută)	Pentru demonstrarea cu documente a efectuării unei evaluări de către CNBMDM a amendamentelor și/sau revizuirilor și a formulării unei opinii favorabile în raport cu acestea. Pentru identificarea numărului de versiune și a datei documentului	X	X
4	Aprobările/Înștiințările emise de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale necesare pentru: - amendamente la protocol și alte documente	Pentru demonstrarea cu documente a respectării cerințelor de reglementare ale Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale	X (când sunt necesare)	X
5	Curriculum vitae pentru noii investigatori și/sau subinvestigatori	(a se vedea lit. a), pct. 10)	X	X

6	Actualizarea valorilor normale/ limitelor pentru testele medicale/de laborator/procedurile tehnice incluse în protocol	Pentru susținerea cu documente a valorilor normale și intervalelor de variație revizuite în cursul studiului (a se vedea lit. a), pct. 11)	X	X
7	Teste medicale/de laborator/proceduri tehnice actualizate - certificarea sau - acreditarea sau - efectuarea controlului de calitate și/sau evaluarea externă a calității sau alte validări (când sunt cerute)	Pentru dovedirea cu documente a menținerii caracterului corespunzător al testelor pe toată durata studiului	X (unde este necesar)	X
8	Documente privind transportul medicamentului pentru investigație clinică și al materialelor pentru studiul clinic	(a se vedea lit. a), pct. 15)	X	X
9	Certificatul de analiză pentru seriile noi de medicament pentru investigație clinică	(a se vedea lit. a), pct. 16.)		X
10	Raportul de vizită de monitorizare	Pentru demonstrarea cu documente a efectuării vizitei monitorului la locul de desfășurare a studiului și a constatărilor făcute		X
11	Alte comunicări relevante pe lângă vizitele la locul de desfășurare a studiului - adrese - procese verbale - consemnări ale convorbirilor telefonice	Pentru dovedirea cu documente a oricărui acord sau discuții relevante privind administrarea studiului, nerespectarea protocolului, desfășurarea studiului, raportarea evenimentelor adverse	X	X
12	Formularele semnate de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză	Pentru demonstrarea cu documente a obținerii consimțământului exprimat în cunoștință de cauză înainte de începerea studiului, în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu protocolul precum și a datei, anterioare participării efective a fiecărui subiect la studiu. Pentru confirmarea cu documente a acceptului de acces direct (a se vedea lit. a), pct. 3)	X	
13	Documentele sursă	Pentru dovedirea cu documente a existența subiectului și susținerea integrității datelor colectate în cursul studiului. Pentru includerea documentelor originale privind studiul, tratamentul medical și istoricul fiecărui subiect	X	

14	Formularul de raportare a cazului completat, semnat și datat	Pentru demonstrarea cu documente a confirmării observațiilor înregistrate de către investigator sau persoana autorizată din echipa acestuia	X (copia)	X (originalul)
15	Consemnarea corecturilor operate în formularul de raportare a cazului	Pentru demonstrarea cu documente a tuturor modificărilor/completărilor/corecturilor operate în formularul de raportare a cazului după înregistrarea datelor inițiale	X (copie)	X (original)
16	Înștiințarea sponsorului de către investigator privind evenimentele adverse grave și rapoartele referitoare la acestea	Înștiințarea sponsorului de către investigator privind evenimentele adverse grave și rapoartele respective conform secțiunea V.11. „Raportarea privind siguranța”.	X	X
17	Raportarea privind reacțiile adverse grave și neașteptate și alte informații referitoare la siguranță transmise de sponsor și/sau investigator către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și CNBMDM, atunci când este cazul	Înștiințarea de către sponsor a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și CNBMDM privind reacțiile adverse grave și neașteptate, în conformitate cu secțiunea VI.17 și a altor informații referitoare la siguranță, conform art. 157.	X (unde este necesar)	X
18	Transmiterea de către sponsor către investigatori a informațiilor referitoare la siguranță	Înștiințarea investigatorilor de către sponsor cu privire la informații de siguranță, în conformitate cu art. 157.	X	X
19	Rapoartele intermediare sau anuale către CNBMDM și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale	Prezentarea de rapoarte intermediare sau anuale către CNBMDM, în concordanță cu secțiunea V.10. și către autorități conform art. 160.	X	X (când sunt cerute)
20	Tabelul subiecților pentru selecție	Pentru demonstrarea cu documente a identificării subiecților intrați în selecția în vederea studiului	X	X (când este cerută)
21	Lista codurilor de identificare a subiecților	Pentru demonstrarea cu documente a respectării de către investigator/instituție a confidențialității listei cu numerele repartizate și numele corespunzătoare ale tuturor subiecților incluși în studiu, la înrolarea în studiu. Permite investigatorului/instituției să stabilească identitatea oricărui subiect	X	
22	Tabelul/Registrul subiecților incluși	Pentru demonstrarea cu documente a cronologiei înrolării subiecților, după numărul de studiu acordat fiecăruia	X	
23	Gestionarea medicamentului pentru investigație clinică la locul de desfășurare a studiului	Pentru demonstrarea cu documente a utilizării medicamentului pentru investigație clinică conform protocolului	X	X

24	Documentul cu specimene de semnături	Pentru demonstrarea cu documente a semnăturilor și inițialelor tuturor persoanelor autorizate să introducă informații și/sau să opereze corecturi în formularul de raportare a cazului	X	X
25	Înregistrarea probelor de lichide din organism/țesut păstrate (dacă există)	Pentru demonstrarea cu documente a modului de identificare a probelor și a locului de păstrare a acestora, în caz de necesitate a repetării analizelor	X	X

c) După închiderea studiului clinic

După închiderea studiului, toate documentele cuprinse la literele a) și b) trebuie îndosariate împreună cu următoarele:

1	Gestionarea medicamentului pentru investigație clinică la locul de desfășurare a studiului	Pentru demonstrarea cu documente a folosirii medicamentului pentru investigație clinică în concordanță cu protocolul. Pentru demonstrarea cu documente a datelor contabile finale privitoare la gestionarea medicamentului pentru investigație clinică primit la locul de desfășurare a studiului, repartizat subiecților, returnat de către subiecți și returnat sponsorului	X	X
2	Documentația privind distrugerea medicamentului pentru investigație clinică	Pentru demonstrarea cu documente a distrugerii medicamentelor pentru investigație clinică rămase (dacă s-a nefolosite, efectuate de către sponsor sau la locul de desfășurare a studiului	X (dacă s-a făcut la locul studiului)	X
3	Lista completă a codurilor de identificare a subiecților	Permite identificarea tuturor subiecților incluși în studiu în caz de necesitate a unor acțiuni de urmărire. Lista trebuie păstrată în condiții de confidențialitate pe toată perioada convenită.	X	
4	Certificatul de audit (dacă este disponibil)	Pentru demonstrarea cu documente a efectuării auditului		X
5	Raportul de monitorizare a închiderii studiului	Pentru demonstrarea cu documente a realizării tuturor activităților necesare pentru închiderea studiului și a includerii în dosarele potrivite a copiilor după documentele esențiale		X
6	Documentația privind repartizarea tratamentului și documentația pentru decodificare	Returnată către sponsor pentru justificarea oricărei eventuale decodificări		X
7	Raportul final al investigatorului către CNBMDM, dacă este cazul, și către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale	Pentru demonstrarea cu documente a închiderii studiului	X	
8	Raportul studiului clinic	Pentru demonstrarea cu documente a rezultatelor și interpretării studiului	X (dacă este cazul)	X