



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău

„12 „ 08 _____ 2016

nr. 648 _____

***Cu privire la reglementarea autorizării
desfășurării studiilor clinice
în Republica Moldova***

În conformitate cu Legea cu privire la medicamente nr. 1409-XIII din 17 decembrie 1997, cu modificările și completările ulterioare, Legea ocrotirii sănătății nr. 411-XIII din 28 martie 1995, cu modificările și completările ulterioare, Hotărârea de Guvern nr. 5 din 18 ianuarie 2016 cu privire la Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic, în scopul respectării calității și eticii studiilor clinice, precum și în temeiul prevederilor pct. 9 al Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, structurii și efectivului-limită ale aparatului central al acestuia, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 397 din 31 mai 2011,

ORDON:

1. A aproba Regulamentul privind autorizarea și desfășurarea studiilor clinice cu medicamente de uz uman (anexa nr.1).
2. A aproba Ghidul privind buna practica în studiul clinic (anexa nr. 2).
3. În Republica Moldova studiile clinice se aprobă prin ordinul Ministerul Sănătății în baza avizelor pozitive al Comitetului Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic și Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.
4. Se abrogă Ordinul Ministerului Sănătății din Republica Moldova nr. 10 din 14.01.2002 ”Cu privire la desfășurarea studiului clinic al medicamentelor în Republica Moldova” și Ordinul Ministerului Sănătății Nr. 22 din 12.01.2006 cu privire la modificarea Ordinului MS RM nr. 10 din 14.01.2002 ”Cu privire la desfășurarea studiului clinic al medicamentelor în Republica Moldova”.
5. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale de comun cu Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic, în termen de 3 luni, vor elabora și înainta spre aprobare Ministerului Sănătății, Ghidul pentru autorizarea unui studiu clinic cu medicament de uz uman, notificarea amendamentelor substanțiale și declarația privind încheierea studiului și Ghidul detaliat privind

colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor evenimentelor/reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman.

6. Prezentul ordin intră în vigoare din momentul publicării în Monitorul Oficial al Republicii Moldova.

7. Controlul asupra executării prezentului ordin se atribuie dnei Liliana IAȘAN, viceministru.

Ministru



Ruxanda GLAVAN

REGULAMENT **privind studiile clinice cu medicamente de uz uman**

CAPITOLUL I

Principii generale

1. Studiile clinice care se efectuează pe teritoriul Republicii Moldova se aprobă prin ordinul Ministerului Sănătății după obținerea avizului pozitiv al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) și al Comitetului Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic (CNEESC) în conformitate cu Legea nr. 1409-XIII din 17.12.1997 cu privire la medicamente, capitolul III art.art. 11, 12, 13.

2. Fac excepție de la prevederile pct. 1 studiile observaționale, așa cum sunt definite la pct. 5, care se notifică la AMDM și la CNEESC.

3. Studiile clinice trebuie efectuate cu respectarea tuturor reglementărilor naționale și internaționale în vigoare referitoare la studiile clinice.

4. Un studiu clinic poate fi efectuat numai dacă:

1) drepturile, siguranța, demnitatea și bunăstarea subiecților sunt protejate și au prioritate față de toate celelalte interese, și

2) este conceput să genereze date fiabile și solide.

5. În prezentul Regulament sunt utilizate următoarele definiții:

Amendament substantial - înseamnă orice modificare referitoare la orice aspect al studiului clinic care se efectuează după notificarea autorității competente și care este susceptibilă de a avea un impact substanțial asupra siguranței sau drepturilor subiecților sau asupra fiabilității și robusteții datelor generate în cadrul studiului clinic.

Autoritățile regulatorii - organe care au puterea de a emite reglementări, care verifică datele clinice prezentate și cele care efectuează inspecții.

Avizul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale - act eliberat de Agenție în urma procesului de expertizare a documentelor recepționate de la sponsor, reprezentantul sponsorului (organizația de cercetare prin contract) sau de la investigator care aprobă, prin mențiunea „pozitiv” efectuarea studiului clinic în instituțiile medicale.

Avizul Comitetului Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic - act eliberat de Comitet în urma procesului de expertizare a documentelor recepționate de la sponsor, reprezentantul sponsorului (organizația de cercetare prin contract) sau de la investigator care aprobă, prin mențiunea „pozitiv” efectuarea studiului clinic în instituțiile medicale sau interzice, prin mențiunea „negativ” efectuarea studiului solicitat.

Broșura investigatorului - sumarul rezultatelor studiilor clinice și preclinice privind produsul investigat, care sînt relevante pentru studiu în ceea ce privește acțiunea produsului investigat asupra subiecților umani.

Buna practică de producție (GMP) - înseamnă practica de fabricație aplicată medicamentelor pentru investigație clinică care asigură calitatea unor astfel de

medicamente în scopul protecției siguranței subiecților și fiabilității și robusteții datelor clinice generate în cadrul studiului clinic.

Certificare a seriei - certificarea seriei (certificat de analiză, certificat de calitate) MIC – document eliberat de producător ce însoțește fiecare serie a produsului medicamentos pentru a confirma calitatea lui (conform specificațiilor).

Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic (CNEESC) - organism independent, în care Ministerul Sănătății are calitatea de fondator, compus din profesioniști în domeniul sănătății și din membri care nu sunt medici, care are sarcina de a proteja drepturile, siguranța și confortul subiecților la un studiu clinic și de a asigura publicul în această privință, în special prin formularea unor recomandări asupra protocolului de studiu, a aptitudinii investigatorilor și a calității adecvate a instalațiilor, precum și asupra metodelor și documentelor care trebuie utilizate pentru a informa subiecții studiului în scopul obținerii consimțământului lor în deplină cunoștință de cauză.

Consimțământ informat - act prin care subiectul studiului clinic își confirmă dorința de a participa la studiul clinic după ce a fost informat despre toate aspectele studiului. Consimțământul informat este documentat prin semnarea și datarea formularului de consimțământ informat.

Consimțământ în cunoștință de cauză - înseamnă exprimarea în mod liber și voluntar de către un subiect a voinței sale de a participa într-un anumit studiu clinic, după ce a fost informat cu privire la toate aspectele legate de studiul clinic care sunt relevante pentru decizia subiectului privind participarea sau, în cazul minorilor și al subiecților aflați în incapacitate, o autorizație sau acord din partea reprezentantului lor desemnat legal privind participarea la studiul clinic.

Deficiență stabilită în cadrul inspecției - incapacitatea de a satisface cerințele prevăzute de regulile GCP și/sau legislația în vigoare, înregistrată în timpul inspecției și susținută de dovezi obiective.

Eveniment advers - orice manifestare nocivă survenită la un pacient sau subiect la un studiu clinic, tratat cu un produs medicamentos și care nu este neapărat legată de acel tratament.

Eveniment advers grav sau reacție adversă gravă - situație sau o reacție adversă care, indiferent de doză, conduce la deces, pune în pericol viața subiectului, necesită o spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap, o incapacitate importantă sau de durată ori generează o anomalie sau malformație congenitală.

Inspectori pentru buna practică în studiul clinic - persoane oficiale din cadrul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, calificate pentru supravegherea Regulilor pentru buna practică în studiul clinic și care au sarcina de a inspecta, conform programului stabilit, locul de desfășurare a studiului clinic.

Instituție medicală - orice entitate publică, agenție sau unitate dotată pentru activitatea medicală, stomatologică/dentală, în care se desfășoară studiile clinice.

Investigator - medic sau cercetător în domeniul medicinei, având studii medicale ori experiență în domeniul îngrijirii pacienților necesară efectuării unui studiu clinic și responsabilă pentru desfășurarea acestuia în cadrul instituției medicale. Dacă studiul este

desfășurat de un grup de persoane, investigator este liderul responsabil de desfășurarea studiului și poate fi numit investigator principal.

Investigator principal - înseamnă un investigator care este conducătorul responsabil al unei echipe de investigatori care desfășoară un studiu clinic într-un loc de desfășurare a studiului clinic.

Inspecție - înseamnă activitatea întreprinsă de o autoritate competentă care constă în examinarea oficială a documentelor, locurilor de desfășurare, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calității și a oricărui alt element care, în conformitate cu avizul autorității competente, au legătură cu studiul clinic și care se pot afla la locul de desfășurare a studiului clinic, în localurile sponsorului și/sau ale organismului de cercetare subcontractant sau în orice altă instituție pe care autoritatea competentă consideră că este necesar să o inspecteze.

Începutul unui studiu clinic - înseamnă primul act de recrutare a unui potențial subiect pentru un studiu clinic specific, dacă nu este definit altfel în protocol. (Data primului act de recrutare a unui potențial subiect este data la care a fost efectuat primul act al strategiei de recrutare descrise în protocol, de exemplu data unui contact cu un potențial subiect.)

Închiderea unui studiu clinic - înseamnă ultima vizită a ultimului subiect, sau un alt moment ulterior, astfel cum este definit în protocol.

Încetarea anticipată a unui studiu clinic - înseamnă terminarea prematură a unui studiu clinic din orice motiv înainte de îndeplinirea condițiilor specificate în protocol.

Înteruperea temporară a unui studiu clinic - înseamnă o întrerupere, neprevăzută în protocol, a desfășurării unui studiu clinic de către sponsor, acesta având intenția de a relua studiul clinic.

Locul studiului - locul în care se desfășoară activitățile legate de studiul clinic.

Medicament auxiliar - înseamnă un medicament utilizat pentru necesitățile unui studiu clinic, astfel cum se descrie în protocol, dar nu ca medicament pentru investigație clinică. (Cum ar fi medicamentele folosite pentru tratamentele de fond, substanțele utilizate în teste de provocare, medicația de urgență, sau medicamentele utilizate pentru estimarea criteriilor finale de evaluare dintr-un studiu clinic. Medicamentele auxiliare nu ar trebui să includă medicațiile concomitente, adică medicamentele care nu au legătură cu studiul clinic și care nu sunt relevante pentru proiectul studiului clinic.)

Medicament auxiliar autorizat - înseamnă un medicament autorizat în conformitate cu legislația națională sau legislația țărilor membre ICH (statele-membre UE, SUA, Japonia, Elveția, Canada), indiferent de modificările aduse etichetării medicamentului, utilizat ca medicament auxiliar.

Medicament pentru investigație clinică autorizat - înseamnă un medicament autorizat în conformitate cu legislația națională sau legislația țărilor membre ICH (statele-membre UE, SUA, Japonia, Elveția, Canada), indiferent de modificările aduse etichetării medicamentului, utilizat ca medicament pentru investigație clinică.

Medicament pentru investigație clinică pentru terapie avansată - „Medicament pentru investigație clinică pentru terapie avansată” înseamnă oricare dintre următoarele medicamente de uz uman:

1) Medicament pentru terapie genică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

a) conține o substanță activă care include sau se compune dintr-un acid nucleic recombinant utilizat la sau administrat omului, cu scopul de a ajusta, repara, înlocui, adăuga sau șterge o secvență genetică;

b) efectul său terapeutic, profilactic sau de diagnostic este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant pe care o conține sau cu produsul expresiei genetice a acestei secvențe. Medicamentele pentru terapie genică nu include vaccinurile împotriva bolilor infecțioase;

2) Medicament pentru terapie celulară somatică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

a) conține sau se compune din celule sau țesuturi care au fost supuse unei manipulări substanțiale astfel încât caracteristicile biologice, funcțiile fiziologice sau proprietățile structurale relevante pentru utilizarea clinică specifică au fost modificate sau din celule sau țesuturi care nu sunt destinate utilizării pentru aceeași(aceleași) funcție(funcții) esențială(esențiale) la primitor și la donator;

b) este prezentat ca având proprietăți sau este utilizat la sau administrat la om pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticarea unei boli prin acțiunea farmacologică, imunologică sau metabolică a celulelor și țesuturilor sale.

Minor - persoană care nu a împlinit vârsta de 18 ani și respectiv nu are competență legală pentru a-și da consimțământul în cunoștință de cauză.

Organizația de cercetare prin contract - persoana sau organizația (comercială, academică ori alta) care este contractată de către sponsor pentru îndeplinirea în numele sponsorului a unei sau mai multor funcții sau obligații legate de studiu. Responsabilitatea finală pentru calitate și integritatea datelor din studiu îi revine sponsorului. Organizația de cercetare prin contract are obligația să implementeze controlul calității și să asigure calitatea.

Persoană calificată responsabilă pentru calitate - o persoană fizică desemnată de producătorul MIC, care este responsabilă pentru a se asigura că fiecare serie de produs medicamentos este fabricat în conformitate cu principiile de bază ale bunelor practici de fabricație, este controlată în conformitate cu specificațiile medicamentului și care dă permisiunea de realizare sau întrebuințare în studii clinice a fiecărei serii de medicament.

Practică clinică uzuală - înseamnă regimul de tratament utilizat de regulă pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticul unei boli sau a unei afecțiuni.

Producție - înseamnă fabricația totală sau parțială, precum diferitele procese de dozare, ambalare și etichetare (inclusiv procedeul orb).

Produs de referință - produs în curs de investigare ori deja utilizat cu scop terapeutic (de exemplu, control activ) sau placebo cu care se face comparație, folosit ca referință în studiul clinic.

Produs de investigat (medicament pentru investigație clinică (MIC)) - forma farmaceutică a ingredientului activ sau placebo care urmează să fie testată sau utilizată ca referință în studiu clinic, inclusiv un produs cu autorizație de punere pe piață când este

utilizat sau asamblat în altă formă decât cea aprobată sau când este utilizat pentru alte indicații terapeutice neaprobată, sau e utilizat cu scop de a afla noi informații pentru o nouă indicație aprobată.

Protocolul studiului clinic - documentul care descrie obiectivele, proiectul de desfășurare, metodologia, considerațiile statistice și organizarea studiului.

Raport privind studiul clinic - înseamnă un raport privind studiul clinic prezentat într-un format ușor accesibil care însoțește o cerere pentru autorizația de introducere pe piață.

Reacție adversă - orice reacție nocivă și nedorită față de un produs medicamentos experimental, indiferent de doza administrate.

Reacție adversă gravă neașteptată - înseamnă o reacție adversă gravă a cărei natură, severitate sau rezultat nu corespunde informațiilor de referință privind siguranța.

Reacție adversă neașteptată - reacție adversă a cărei natură sau gravitate nu corespunde cu informațiile privind produsul (de exemplu, broșura investigatorului unui produs experimental neautorizat sau, în cazul unui produs autorizat, nota care însoțește rezumatul privind caracteristicile produsului).

Reguli pentru buna practică în studiul clinic (ICH GCP) - standardul internațional de calitate etică și științifică în funcție de care se efectuează proiectarea, conducerea, desfășurarea, monitorizarea, auditul (controlul), înregistrarea, analiza și raportarea studiului clinic care implică participarea subiecților umani. Respectarea acestor standarde constituie garanția faptului că sînt protejate drepturile, siguranța și integritatea subiecților umani, în conformitate cu principiile ce își au originea în Declarația de la Helsinki, precum și asigurarea credibilității datelor generate în urma studiilor clinice. În Republica Moldova Reguli pentru buna practică în studiul clinic (ICH-GCP) sînt aprobate de către Ministerul Sănătății.

Reprezentant desemnat legal - înseamnă o persoană fizică sau juridică, o autoritate sau un organism care, în conformitate cu legislația statului Republica Moldova, este abilitat să-și dea consimțământul în cunoștință de cauză în numele unui subiect aflat în incapacitate sau pentru un minor.

Sponsor - persoana, compania, instituția sau organizația, care își asumă responsabilitatea pentru inițierea managementului și/sau finanțarea studiului clinic. În sensul prevederilor prezentului Regulament, sponsorul în mod exclusiv poate fi solicitant al efectuării unui studiu clinic.

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

Studiu clinic - orice investigație asupra ființei umane efectuată cu scopul de a determina sau confirma efectele clinice, farmacologice și celelalte efecte farmacodinamice ale unuia sau a mai multor produse medicamentoase experimentale, de a pune în evidență orice efect nedorit al unuia sau mai multor produse medicamentoase experimentale și/sau de a studia absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea unuia sau a mai multor produse medicamentoase experimentale, pentru a avea confirmarea eficacității și/sau a caracterului lor inofensiv.

Studiu clinic multicentric - studiu clinic efectuat conform unui singur protocol, în mai multe centre, de către mai mulți investigatori și centrele în care se efectuează studiul pot fi localizate în Republica Moldova, precum și în alte țări.

Studiu observational - studiu în cadrul căruia produsul sau produsele medicamentoase este/sînt prescrise în modul obișnuit în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de comercializare. Încadrarea pacientului într-o anumită strategie terapeutică nu este stabilită anterior printr-un protocol de studiu, ci decurge din practicile curente, iar decizia de prescriere a produselor medicamentoase este clar disociată de cea de includere a pacientului în studiu. Pacienților nu trebuie să li se aplice nici o procedură suplimentară de diagnosticare sau de supraveghere, iar pentru examinarea informațiilor culese sînt utilizate metode epidemiologice.

Subiectul studiului clinic - persoana care participă la studiul clinic, ca primitor al produsului de investigat sau al celui de referință.

Subiect aflat în incapacitate - înseamnă un subiect care, din alte motive decât vârsta de competență legală pentru a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, este incapabil să-și dea consimțământul în cunoștință de cauză în conformitate cu legislația națională.

Substanță neautorizată - substanță medicamentoasă ori medicament care nu a fost supus expertizei, omologării și înregistrării din cauza că nu a fost prezentat pentru acest scop.

Suspendarea unui studiu clinic - înseamnă întreruperea desfășurării studiului clinic de către autoritatea de reglementare (AMDM).

CAPITOLUL II

Protecția subiecților și consimțământul în cunoștință de cauză

6. Protecția subiecților studiului clinic, cît și a persoanelor minore și a persoanelor majore aflate în incapacitate de a-și da consimțământul legal în deplină cunoștință de cauză va avea loc în conformitate cu prevederile Hotărîrii de Guvern nr. 5 din 18 ianuarie 2016 cu privire la Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic;

7. Suplimentar la condițiile prevăzute în pct.6, un studiu clinic asupra femeilor gravide sau asupra femeilor care alăptează poate fi desfășurat numai în cazul în care, se vor îndeplini următoarele condiții:

1) studiul clinic are potențialul de a produce un beneficiu direct pentru femeile gravide sau pentru femeile care alăptează în cauză, sau pentru embrioni, feteși sau copii, care depășesc riscurile și inconvenientele implicate;

2) dacă nu aduce niciun beneficiu direct pentru femeile gravide sau pentru femeile care alăptează în cauză, sau pentru embrioni, feteși sau copii, studiul clinic poate fi efectuat numai în cazul în care:

a) nu poate fi realizat un studiu clinic cu o eficacitate comparabilă cu participarea femeilor care nu sunt gravide și nu alăptează;

b) studiul clinic contribuie la obținerea unor rezultate care pot fi de folos femeilor gravide sau femeilor care alăptează, sau altor femei în legătură cu reproducerea sau cu alți embrioni, fetuși sau copii; și

c) studiul clinic prezintă riscuri minime și cauzează inconveniente minime pentru femeile gravide sau care alăptează în cauză ori pentru embrioni, fetuși sau copii;

3) în cazul în care la cercetări participă femei care alăptează, acestea se realizează cu o atenție deosebită pentru a evita efectele negative asupra sănătății copilului;

4) nu sunt acordate stimulente sau avantaje financiare subiectului în afara compensațiilor pentru cheltuielile și pierderile de venituri direct legate de participarea la studiul clinic.

8. Suplimentar la condițiile prevăzute în pct.6, un studiu clinic în situații de urgență poate fi desfășurat numai în cazul în care, se vor îndeplini următoarele condiții:

1) În situații de urgență consimțământul în cunoștință de cauză de a participa la un studiu clinic poate fi obținut, iar informațiile cu privire la studiul clinic pot fi oferite după luarea deciziei de a include subiectul în studiul clinic, cu condiția ca această decizie să fie luată în cursul primei intervenții asupra unui subiect, în conformitate cu protocolul studiului clinic respectiv, și dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

a) din cauza caracterului urgent al situației, determinat de o afecțiune medicală subită care pune în pericol viața sau de o altă afecțiune subită gravă, subiectul nu-și poate da consimțământul prealabil în cunoștință de cauză și nu poate primi informații prelabile cu privire la studiul clinic;

b) există motive științifice pentru a se aștepta ca participarea subiectului în studiul clinic să poată produce un beneficiu direct, relevant din punct de vedere clinic, pentru subiect, conducând la o îmbunătățire măsurabilă legată de starea sa de sănătate care reduce suferința și/sau la îmbunătățirea stării de sănătate a subiectului ori la diagnosticarea condiției sale;

c) este imposibil, în cadrul ferestrei terapeutice respective, să se ofere toate informațiile anterioare și să se obțină în avans consimțământul în cunoștință de cauză de la un reprezentant desemnat legal;

d) investigatorul certifică faptul că nu are cunoștință de obiecții exprimate în trecut de către subiect cu privire la participarea la studiul clinic;

e) studiul clinic se referă direct la o afecțiune medicală a subiectului care împiedică, în cadrul ferestrei terapeutice respective, obținerea consimțământului prealabil în cunoștință de cauză al subiectului sau al reprezentantului său desemnat legal și furnizarea de informații prelabile și este de așa natură încât poate fi efectuat exclusiv în situații de urgență;

f) studiul clinic prezintă riscuri minime pentru subiect și cauzează subiectului inconveniente minime în comparație cu tratamentul standard al afecțiunii acestuia.

2) În urma unei intervenții în temeiul alineatului 1, se solicită consimțământul în cunoștință de cauză, în conformitate cu pct. 6, pentru a continua participarea subiectului la studiul clinic, și se furnizează informațiile privind studiul clinic, în conformitate cu următoarele cerințe:

a) referitor la subiecții aflați în incapacitate și la minori, consimțământul în cunoștință de cauză este solicitat reprezentantului desemnat legal al acestora fără întârzieri nejustificate, iar informațiile menționate la pct.6 se furnizează subiectului și reprezentantului său desemnat legal cât mai curând;

b) referitor la alți subiecți, consimțământul în cunoștință de cauză se obține de către investigator fără întârzieri nejustificate de la subiect sau reprezentantul său desemnat legal, oricare survine mai curând, iar informațiile menționate la pct.6 sunt furnizate cât mai repede subiectului sau reprezentantului său desemnat legal, oricare survine mai curând. În sensul literei (b), în cazul în care consimțământul în cunoștință de cauză a fost obținut de la reprezentantul desemnat legal, consimțământul în cunoștință de cauză pentru a continua participarea la studiul clinic trebuie să fie obținut de la subiect de îndată ce acesta este în măsură să și-l dea.

3) În cazul în care subiectul sau, după caz, reprezentantul său desemnat legal nu își dă consimțământul, acesta este informat că are dreptul de a se opune utilizării datelor generate în cadrul studiului clinic.

CAPITOLUL III

Procedura de autorizare a studiilor clinice

9. În vederea începerii procedurii de autorizare a unui studiu clinic, solicitantul depune la AMDM scrisoare de intenție în format liber și formular pentru plată conform anexei 14, în baza cărora AMDM timp de 5 zile lucrătoare emite bonul de plată, conform tipului de studiu și tarifelor aprobate prin HG nr. 348 din 26.05.2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de către AMDM.

10. Cererea pentru autorizarea unui studiu clinic cu un medicament de uz uman (în 2 exemplare, conform anexei 2) și Dosarul de studiu clinic (conform pct. 36 din prezentul regulament și Ghidului pentru autorizarea unui studiu clinic cu medicament de uz uman, notificarea amendamentelor substanțiale și declarația privind încheierea studiului) pot fi depuse timp de 60 zile din ziua emiterii bonului de plată de către AMDM.

11. Dosarul de studiu clinic va conține documentele esențiale prevăzute în anexa 1 care face parte integrantă din prezentul regulament. AMDM verifică existența tuturor documentelor solicitate conform anexei 1 și completează *check-list*-ul din Cererea pentru autorizarea unui studiu clinic cu un medicament de uz uman în 2 exemplare:

1) Dacă documentația prezentată de solicitant este completă, cererea este considerată validă;

2) Dacă documentația prezentată de solicitant conține documentele esențiale ale studiului, dar sunt necesare completări ale acestor documente, prin intermediul formularului de *check-list* se solicită completarea documentației timp de 30 zile, iar perioada de evaluare se întrerupe până la data depunerii completărilor solicitate;

3) Dacă documentația nu conține documentele esențiale ale studiului, cererea de autorizare este respinsă. Banii achitați în baza bonului AMDM nu sunt returnați, dar pot fi folosiți de către solicitant pentru achitarea altui studiu până la data de 31 octombrie al anului în care a fost emis bonul.

12. Pentru autorizarea studiului AMDM dispune, de regulă, de un termen de 30 zile lucrătoare de la data intrării banilor pe conturile AMDM.
13. AMDM organizează activitatea de expertiză a dosarelor studiilor clinice la medicamente și a documentației aferente cu raportarea rezultatelor și luarea deciziilor în cadrul ședințelor Comisiei Medicamentului.
14. AMDM se asigură că persoanele care validează cererea și expertizează dosarul de studiu clinic nu fac obiectul unor conflicte de interese, sunt independente de sponsor, de locul de desfășurare a studiului clinic, de investigatorii implicați și de persoanele care finanțează studiul clinic, și sunt libere de orice altă influență nejustificată. Totodată, AMDM se asigură că evaluarea este efectuată în comun de un număr rezonabil de persoane care, în mod colectiv, dispun de calificarea și experiența necesare.
15. Cererea de autorizare validată și documentația studiului clinic sunt repartizate grupului de experți ai AMDM pentru expertiza specializată.
16. Grupul de experți în termen de până la 20 zile lucrătoare verifică dacă documentația depusă este conformă cu prevederile prezentului Regulament și alte acte normative în vigoare și evaluează dacă toate materialele și informațiile întrunesc condițiile pentru eliberarea Avizului pentru autorizarea desfășurării studiului clinic.
17. Procesul de evaluare a documentației prezentate pentru autorizare se finalizează cu emiterea raportului final, acesta este prezentat în ședințele Comisiei Medicamentului în cadrul cărora se decide asupra autorizării studiului clinic.
18. În baza deciziei pozitive a Comisiei Medicamentului este eliberat un Aviz pentru autorizarea studiului clinic respectiv.
19. În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că sunt necesare informații suplimentare sau clarificări de fond la documentația studiului, AMDM informează în scris solicitantul în termen de 5 zile lucrătoare.
20. Intervalul de timp prevăzut pentru autorizare se suspendă până la îndeplinirea solicitărilor. Acest interval de timp nu va depăși 30 zile.
21. În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că aceasta nu este întocmită conform reglementărilor în vigoare și nu este suficient de fundamentată, solicitantul este informat de către AMDM în legătură cu respingerea autorizării, care este însoțită de un raport justificativ. Taxa achitată pentru aprobarea studiului clinic nu se restituie.
22. Solicitantul poate să ceară revizuirea deciziei de respingere în maximum 30 de zile de la emiterea deciziei de către AMDM; solicitarea de revizuire trebuie însoțită de documentație de susținere.
23. În baza avizului AMDM de autorizare a studiului clinic, precum și în baza avizului favorabil al CNEESC în termen de 10 zile lucrătoare AMDM elaborează proiectul de ordin privind aprobarea studiului clinic, care urmează a fi aprobat de Ministerul Sănătății în termen de 5 zile lucrătoare.
24. Un studiu clinic poate începe numai dacă AMDM a autorizat desfășurarea studiului clinic, CNEESC a formulat o opinie favorabilă și Ministerul Sănătății a emis un ordin de aprobare a studiului clinic.

25. Ordinul de aprobare a studiului clinic este valabil pentru perioada de desfășurare a studiului. Studiul începe într-un interval de cel mult 1 an de la data aprobării, în caz contrar ordinul își pierde valabilitatea și cererea trebuie redepusă.

CAPITOLUL IV

Procedura de notificare și autorizare a amendamentelor

26. După începerea studiului clinic, sponsorul poate să facă amendamente la documentația studiului clinic.

27. Pentru notificarea amendamentelor se completează și se depune la AMDM un Formular pentru notificarea unui amendament al unui studiu clinic cu un medicament de uz uman (conform anexei 3) și dosarul cu documentația amendamentului (conform pct.37 din prezentul Regulament și Ghidului pentru autorizarea unui studiu clinic cu medicament de uz uman, notificarea amendamentelor substanțiale și declarația privind încheierea studiului).

28. În cazul amendamentului substanțial, solicitantul depune la AMDM scrisoare de intenție în format liber și formular pentru plată conform anexei 14, în baza cărora AMDM timp de 5 zile lucrătoare emite bonul de plată conform tarifelor aprobate prin HG nr. 348 din 26 mai 2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de către AMDM.

29. Evaluărilor efectuate în temeiul prezentului capitol se aplică pct.pct.14-15.

30. În cazul în care, după evaluarea documentației, sunt necesare informații suplimentare sau clarificări de fond la documentația depusă pentru amendamentul substanțial AMDM informează în scris solicitantul în termen de 5 zile lucrătoare.

31. Intervalul de timp prevăzut pentru autorizarea amendamentului substanțial se suspendă până la îndeplinirea solicitărilor de informații suplimentare sau clarificări de fond la documentația depusă.

32. În cazul în care, după evaluarea finală a documentației, se constată că aceasta nu este întocmită conform reglementărilor în vigoare și este insuficient fundamentată, amendamentul propus este respins.

33. Solicitantul poate să ceară revizuirea deciziei de respingere în maximum 30 de zile de la emiterea deciziei de către AMDM. Solicitarea de revizuire este însoțită de o documentație de susținere.

34. AMDM analizează solicitarea și își formulează punctul de vedere asupra acesteia în maximum 30 de zile.

35. Un amendament substanțial poate fi implementat numai dacă AMDM a autorizat amendamentul.

CAPITOLUL V

Dosarul de cerere

36. Dosarul de cerere pentru autorizarea unui studiu clinic trebuie să conțină toate documentele și informațiile necesare cerute pentru validare și evaluare menționate în capitolul III și care se referă la:

- 1) desfășurarea studiului clinic, inclusiv contextul științific și măsurile luate;

2) sponsor, investigatori, subiecți potențiali, subiecți și locurile de desfășurare a studiului clinic;

3) medicamentele pentru investigație clinică și, după caz, medicamentele auxiliare, în special proprietățile, etichetarea, fabricația și controlul acestora;

4) măsurile de protecție a subiecților;

5) justificarea motivului pentru care studiul clinic este un studiu clinic cu nivel redus de intervenție, în cazul în care acest lucru este solicitat de sponsor.

Lista de documente esențiale și informații solicitate este prevăzută în anexa 1.

37. Dosarul de cerere pentru autorizarea unei modificări substanțiale trebuie să conțină toate documentele și informațiile solicitate, necesare pentru validarea și evaluarea menționate în capitolul IV:

1) o trimitere la studiul clinic sau studiile clinice care sunt modificate substanțial, utilizând codul protocolului sponsorului și numărul UE al studiului clinic;

2) o descriere clară a modificării substanțiale, în special a naturii și motivelor modificării substanțiale;

3) o prezentare a datelor și informațiilor suplimentare în sprijinul modificării substanțiale, după caz;

4) o descriere clară a consecințelor modificării substanțiale în ceea ce privește drepturile și siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic.

38. Informațiile non-clinice transmise într-un dosar de cerere trebuie să se bazeze pe date obținute din studii care sunt în conformitate cu principiile bunei practici de laborator, aplicabile în momentul desfășurării acestor studii.

39. Dacă în dosarul de cerere se face trimitere la date generate de un studiu clinic realizat pe teritoriul R. Moldova, studiul clinic respectiv trebuie să fi fost efectuat în conformitate cu prezentul regulament sau, în cazul în care studiul clinic a fost efectuat înainte de data intrării în vigoare a regulamentului prezent să corespundă cerințelor bunelor practici în studii clinice, de laborator și de fabricare (ICH GCP, GLP, GMP).

40. Dacă studiul clinic menționat la pct. 39 a fost efectuat în afara R. Moldova, acesta trebuie să fi fost realizat în conformitate cu principii echivalente celor din prezentul regulament în ceea ce privește drepturile și siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic.

41. Datele transmise într-un dosar de cerere care nu sunt în conformitate cu pct. 38-40, nu sunt luate în considerare la evaluarea unei cereri de autorizare a unui studiu clinic sau a unei modificări substanțiale.

42. Limba dosarului de cerere, sau a părților din acesta, va fi româna și/sau engleza. Limba engleză este acceptabilă pentru documentația care nu este destinată subiecților.

CAPITOLUL VI

Începutul, închiderea, întreruperea temporară și încetarea anticipată a unui studiu clinic

43. La începutul studiului clinic în R. Moldova solicitantul depune la AMDM în termen maxim de 15 zile prin notificare declarația de deschidere a studiului clinic în formatul din anexa 11.
44. La închiderea studiului clinic multicentric internațional în R. Moldova solicitantul în termen maxim de 15 zile depune declarația de închidere a studiului prin scrisoare de notificare în formatul din anexa 11 și informează AMDM despre numărul de subiecți înrolați în R. Moldova.
45. În studiile unicentrice naționale și multicentrice internaționale/naționale, declarația despre finalizarea globală a studiului, se depune la AMDM în termen maxim de 15 zile în formatul din anexa 7.
46. Indiferent de rezultatul unui studiu clinic, în termen de un an de la închiderea globală a studiului clinic, sponsorul transmite un rezumat al rezultatelor studiului clinic la care are acces doar AMDM. Conținutul rezumatului respectiv este indicat în anexa 12. Acesta este însoțit de un rezumat scris de asemenea manieră încât să poată fi ușor de înțeles de nespecialiști. Conținutul rezumatului respectiv este indicat în anexa 13 și va fi plasat pe site-ul AMDM.
47. Dacă, din motive științifice prezentate detaliat în protocol, nu este posibilă transmiterea unui rezumat al rezultatelor în termen de un an, rezumatul rezultatelor trebuie transmis de îndată ce acesta este disponibil. În acest caz, protocolul trebuie să precizeze când vor fi transmise rezultatele, împreună cu o justificare.
48. Sponsorul notifică o întrerupere temporară a unui studiu clinic din motive care nu afectează raportul beneficiu-risc. Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la întreruperea temporară a studiului clinic și include motivele pentru care a fost luată această măsură (anexa 3).
49. În cazul în care un studiu clinic întrerupt temporar, astfel cum se menționează la pct.48, este reînceput, sponsorul transmite o notificare în termen de 15 zile de la reînceperea studiului clinic întrerupt temporar.
50. În cazul în care un studiu clinic întrerupt temporar nu este reluat în termen de doi ani, data la care expiră această perioadă sau data deciziei sponsorului de a nu relua studiul clinic, oricare survine prima, se consideră ca fiind data închiderii studiului clinic.
51. În caz de încetare anticipată a studiului clinic, data încetării anticipate se consideră ca fiind data închiderii studiului clinic. În cazul încetării anticipate a studiului clinic din motive care nu afectează raportul beneficiu-risc, sponsorul transmite o notificare indicând motivele pentru care a fost luată această măsură și, după caz, măsurile care urmează să fie luate în privința subiecților (anexa 7).
52. Dacă protocolul studiului clinic prevede o dată de analizare intermediară a datelor înainte de închiderea studiului clinic, iar rezultatele respective ale studiului clinic sunt disponibile, se transmite un rezumat al rezultatelor respective în termen de un an de la data de analizare intermediară a datelor.

53. În sensul prezentului regulament, întreruperea temporară sau încetarea anticipată a unui studiu clinic din motive de modificare a raportului beneficiu-risc este notificată AMDM. Notificarea se face fără întârziere, dar nu mai târziu de 15 zile de la data întreruperii temporare sau încetării anticipate. Aceasta include motivele pentru care a fost luată această măsură și indică măsurile ulterioare (întrerupere temporară - anexa 3, încetare anticipate – anexa 7).

54. Reînceperea studiului clinic după o întrerupere temporară menționată la pct.53 este considerată ca fiind o modificare substanțială care intră sub incidența procedurii de autorizare prevăzute la capitolul IV.

CAPITOLUL VII

Desfășurarea unui studiu clinic, supravegherea de către sponsor, formarea și experiența echipei de studiu, medicamente auxiliare

55. Sponsorul unui studiu clinic și investigatorul se asigură că studiul clinic se desfășoară în conformitate cu protocolul și cu principiile bunei practici în studiul clinic. Fără a aduce atingere altor dispoziții ale dreptului R. Moldova sau orientărilor AMDM, sponsorul și investigatorul, la redactarea protocolului și la aplicarea prezentului regulament și a protocolului, țin, de asemenea, seama în mod corespunzător de standardele de calitate și de orientările ICH privind buna practică în studiul clinic.

56. Pentru a verifica faptul că drepturile, siguranța și bunăstarea subiecților sunt protejate, că datele raportate sunt fiabile și robuste și că studiul clinic se desfășoară în conformitate cu cerințele prezentului regulament, sponsorul supraveghează în mod corespunzător desfășurarea studiului clinic. Amploarea și natura monitorizării se determină de către sponsor pe baza unei evaluări care ia în considerare toate caracteristicile studiului clinic, inclusiv următoarele caracteristici:

- 1) dacă studiul clinic este un studiu clinic cu nivel redus de intervenție;
- 2) obiectivul și metodologia studiului clinic; și
- 3) gradul de deviere a intervenției de la practica clinică uzuală.

57. Caracterul adecvat al persoanelor fizice implicate în desfășurarea studiului clinic va fi asigurat prin respectarea următoarelor cerințe referitor la:

- 1) Calificarea investigatorilor:
 - a) Investigatorul trebuie să fie un medic cu cunoștințe științifice și experiență necesară în domeniul asistenței medicale;
 - b) Investigatorul trebuie să fie calificat prin educație, instruire și experiență în tratarea pacienților de profilul corespunzător domeniului studiului clinic;
 - c) Investigatorul trebuie să fie antrenat în domeniul GCP și a actelor de reglementare cu privire la desfășurarea studiilor clinice în R. Moldova;
 - d) Investigatorul trebuie să activeze în unitatea medicală, care este planificată pentru desfășurarea studiului clinic;
 - e) Investigatorul care va fi implicat în studiile clinice de fază I și bioechivalență, în plus la abilitățile de bază, trebuie să aibă experiență în efectuarea studiilor clinice confirmată prin informațiile furnizate în Curriculum Vitae;

f) Pentru a îndeplini totalmente prevederile referitoare la calificarea și instruirea investigatorului vor fi strict respectate regulile de bună practică în studiul clinic (GCP) și reglementările legale în domeniu.

2) Celelalte persoane fizice implicate în desfășurarea unui studiu clinic trebuie să dispună de calificările corespunzătoare pentru a-și îndeplini sarcinile, obținute prin educație, formare și experiență.

58. Locurile în care urmează să se desfășoare studiile clinice trebuie să fie adecvate pentru desfășurarea de studii clinice în conformitate cu cerințele prezentului regulament.

59. Trasabilitatea, depozitarea, returnarea și distrugerea medicamentelor pentru investigație clinică:

1) Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să poată fi urmărite. Ele sunt depozitate, returnate și/sau distruse în mod adecvat și proporțional pentru a asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic, în special luând în considerare dacă medicamentul pentru investigație clinică este un medicament pentru investigație clinică autorizat și dacă studiul clinic este un studiu clinic cu nivel redus de intervenție. Primul alineat se aplică, de asemenea, medicamentelor auxiliare neautorizate.

2) Informațiile relevante privind trasabilitatea, depozitarea, returnarea și distrugerea medicamentelor menționate la alineatul 1 sunt cuprinse în dosarul de cerere.

60. Raportarea încălcărilor grave:

1) Sponsorul notifică la AMDM o încălcare gravă a prezentului regulament sau a versiunii protocolului aplicabil în momentul încălcării fără întârziere, dar nu mai târziu de 7 zile de la luarea la cunoștință a încălcării.

2) În sensul prezentului articol, o „încălcare gravă” înseamnă o încălcare care ar putea afecta în mod semnificativ siguranța și drepturile unui subiect sau fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic.

61. Alte obligații de raportare relevante pentru siguranța subiecților:

1) Sponsorul notifică la AMDM orice evenimente neprevăzute care afectează raportul beneficiu-risc al studiului clinic, dar care nu sunt reacții adverse grave neașteptate suspectate. Notificarea se face fără întârziere, dar nu mai târziu de 15 zile de la data la care sponsorul a aflat de evenimentul respectiv;

2) Sponsorul depune la AMDM toate rapoartele de inspecție ale autorităților altor țări decât R. Moldova referitoare la studiul clinic. Rapoartele vor fi depuse în limba română sau engleză.

62. Măsuri urgente privind siguranța:

1) Dacă este probabil ca un eveniment neașteptat să afecteze în mod semnificativ raportul beneficiu-risc, sponsorul și investigatorul iau măsuri urgente adecvate privind siguranța pentru a proteja subiecții;

2) Sponsorul notifică la AMDM evenimentul survenit și măsurile luate;

3) Notificarea se face fără întârziere, dar nu mai târziu de 7 zile de la data luării măsurilor.

63. Broșura investigatorului:

1) Sponsorul pune la dispoziția investigatorului o broșură a investigatorului;

2) Broșura investigatorului este actualizată atunci când informații noi și relevante privind siguranța devin disponibile și este revizuită de sponsor cel puțin o dată pe an.

64. Înregistrarea, prelucrarea, manipularea și stocarea informațiilor:

1) Toate informațiile referitoare la studiul clinic se înregistrează, se prelucrează, se manipulează și se stochează de către sponsor sau de către investigator, după caz, astfel încât acestea să poată fi raportate, interpretate și verificate cu precizie, protejând în același timp confidențialitatea înregistrărilor și a datelor cu caracter personal ale subiecților în conformitate cu dreptul aplicabil privind protecția datelor cu caracter personal;

2) Trebuie puse în aplicare măsuri tehnice și organizatorice adecvate pentru protecția informațiilor și a datelor cu caracter personal prelucrate împotriva accesului, dezvăluirii, diseminării, modificării neautorizate și ilegale sau a distrugerii sau pierderii accidentale, în special dacă prelucrarea implică transmiterea printr-o rețea.

65. Sponsorul și investigatorul păstrează un dosar standard al studiului clinic care trebuie să conțină în permanență documentele esențiale legate de respectivul studiu clinic care să permită verificarea desfășurării studiului clinic și a calității datelor generate ținând seama de toate caracteristicile studiului clinic, inclusiv, în special, dacă studiul clinic este un studiu clinic cu nivel redus de intervenție. Dosarul standard al studiului clinic trebuie să fie ușor disponibil și, la cerere, direct accesibil AMDM.

Dosarul standard al studiului clinic păstrat de investigator și cel păstrat de sponsor pot avea un conținut diferit în cazul în care acest lucru este justificat de natura diferită a responsabilităților investigatorului și ale sponsorului.

66. Sponsorul și investigatorul arhivează conținutul dosarului standard al studiului clinic timp de cel puțin 25 de ani după închiderea studiului clinic.

1) Conținutul dosarului standard al studiului clinic se arhivează într-un mod care să asigure că acesta este ușor disponibil și accesibil, la cerere, autorităților competente.

2) Orice transfer de proprietate al conținutului dosarului standard al studiului clinic trebuie să fie documentat. Noul proprietar își asumă responsabilitățile prevăzute în prezentul articol.

3) Sponsorul desemnează persoane fizice din organizația sa responsabile pentru arhive. Accesul la arhive este limitat la persoanele fizice respective.

4) Tipurile de suport utilizate pentru arhivarea conținutului dosarului standard al studiului clinic sunt de așa natură încât conținutul să rămână complet și lizibil pe toată perioada menționată la primul paragraf.

5) Orice modificare a conținutului dosarului standard al studiului clinic trebuie să poată fi urmărită.

67. Medicamente auxiliare:

1) Numai medicamentele auxiliare autorizate pot fi utilizate într-un studiu clinic.

2) Alineatul 1 nu se aplică în cazul în care în R. Moldova și țările membre ICH nu sunt disponibile medicamente auxiliare autorizate sau în cazul în care nu este de așteptat, în mod rezonabil, ca sponsorul să utilizeze un medicament auxiliar autorizat. O justificare în acest sens este inclusă în protocol.

CAPITOLUL VIII

Fabricarea și importul medicamentelor pentru investigație clinică și a medicamentelor auxiliare

68. Fabricarea și importul de medicamente pentru investigație clinică în R. Moldova se efectuează numai pe baza deținerii unei autorizații. În vederea obținerii autorizației menționate, solicitantul trebuie să îndeplinească cerințele expuse:

1) dispune, pentru fabricare sau pentru import, de localuri, echipamente tehnice și instrumente de control adecvate și suficiente în conformitate cu cerințele stabilite în Ghidul privind buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman aprobat prin Ordinul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale al Republicii Moldova nr.24 din 04.04.2013;

2) are în permanență și în mod continuu la dispoziția sa serviciile cel puțin unei persoane calificate care îndeplinește condițiile privind calificările prevăzute în Ghidul privind buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman aprobat prin Ordinul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale al Republicii Moldova nr.24 din 04 aprilie 2013 (denumită în continuare „persoană calificată”).

69. Solicitantul precizează, în cererea de autorizare, tipurile și formele farmaceutice ale medicamentului pentru investigație clinică fabricat sau importat, operațiunile de fabricație sau de import, procesul de fabricație, după caz, locul în care medicamentele pentru investigație clinică urmează să fie fabricate sau locul unde urmează să fie importate și informații detaliate referitoare la persoana calificată.

70. Punctul 68 nu se aplică niciunui din următoarele procese:

1) reetichetare sau reambalare, dacă aceste procese sunt efectuate în spitale, centre medicale sau clinici, de către farmaciști sau alte persoane autorizate legal în R. Moldova să efectueze astfel de procese, și dacă medicamentele pentru investigație clinică sunt destinate a fi utilizate exclusiv în spitale, centre medicale sau clinici care participă la același studiu clinic în R. Moldova;

2) prepararea produselor radiofarmaceutice utilizate ca medicamente pentru investigație clinică în scop diagnostic, dacă acest proces este efectuat în spitale, centre medicale sau clinici, de către farmaciști sau alte persoane autorizate legal în R. Moldova să efectueze un astfel de proces, și dacă medicamentele pentru investigație clinică sunt destinate a fi utilizate exclusiv în spitale, centre medicale sau clinici care participă la același studiu clinic în R. Moldova;

3) prepararea medicamentelor în farmacie după o prescripție medicală pentru un anumit pacient („formulă magistrală”) sau în conformitate cu prescripțiile unei farmacopei fiind destinat furnizării directe către pacienți deserviți de farmacia respectivă („formulă oficială”) și care sunt destinate utilizării în investigație clinică, dacă acest proces este efectuat în spitale, centre medicale sau clinici autorizate legal în R. Moldova în cauză să efectueze un astfel de proces și dacă medicamentele pentru investigație clinică sunt destinate a fi utilizate exclusiv în spitale, centre medicale sau clinici care participă la același studiu clinic în R. Moldova;

4) procesele prevăzute la alineatele 1-3 vor fi supuse unor cerințe adecvate și proporționale care să asigure siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic. Totodată procesele menționate vor fi supuse unor inspecții periodice.

71. Persoana calificată se asigură că fiecare lot de medicamente pentru investigație clinică fabricate sau importate în R. Moldova este în conformitate cu cerințele stabilite la pct. 72 și certifică faptul că aceste cerințe sunt îndeplinite. Certificarea menționată este pusă la dispoziție de către sponsor la cererea autorității de reglementare.

72. Medicamentele pentru investigație clinică sunt fabricate prin aplicarea unei practici de fabricație care să asigure calitatea unor astfel de medicamente în scopul protecției siguranței subiecților și fiabilității și robusteții datelor clinice generate în cadrul studiului clinic (denumită în continuare „bună practică de fabricație”). Principiile și orientările de bună practică de fabricație și modalitățile detaliate de inspecție în vederea asigurării calității medicamentelor pentru investigație clinică, ținând cont de siguranța subiecților și de fiabilitatea și robustețea datelor sunt precizate în Ghidul privind buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman aprobat prin Ordinul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale al Republicii Moldova nr.24 din 04.04.2013. Aceste prevederi nu se aplică proceselor menționate la pct.79.

73. Medicamentele pentru investigație clinică importate în R. Moldova sunt fabricate prin aplicarea unor standarde de calitate cel puțin echivalente celor prevăzute în temeiul pct.72.

74. Conformitatea cu cerințele de la pct.pct.72-73 va fi asigurată prin intermediul inspecțiilor.

75. Pct.pct. 68-74 se aplică medicamentelor pentru investigație clinică autorizate numai cu privire la modificările acestor medicamente care nu fac obiectul unei autorizații de introducere pe piață.

76. Dacă medicamentul auxiliar nu este autorizat, sau dacă un medicament auxiliar autorizat este modificat și o astfel de modificare nu este cuprinsă într-o autorizație de introducere pe piață, medicamentul este fabricat în conformitate cu buna practică de fabricație menționată la pct.72 sau cel puțin cu un standard echivalent pentru a garanta un nivel adecvat de calitate.

77. Avizarea importului produselor medicamentoase și dispozitivelor destinate studiului clinic se efectuează în conformitate cu Regulamentul cu privire la modul de autorizare a importului-exportului de medicamente, alte produse farmaceutice și parafarmaceutice (anexa 1 la ordinul AMDM nr. 1 din 16.01.2006) și alte prevederi legale în vigoare.

CAPITOLUL IX

Etichetarea

78. Următoarele informații sunt înscrise pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct al medicamentelor pentru investigație clinică neautorizate și al medicamentelor auxiliare neautorizate:

- 1) informații pentru identificarea persoanelor de contact sau a persoanelor implicate în studiul clinic;
- 2) informații pentru identificarea studiului clinic;
- 3) informații pentru identificarea medicamentului;
- 4) informații referitoare la utilizarea medicamentului.

79. Informațiile care figurează pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct asigură siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic, ținând seama de proiectul studiului clinic, dacă produsele sunt medicamente auxiliare sau pentru investigație clinică și dacă acestea sunt produse cu caracteristici speciale.

Informațiile care figurează pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct trebuie să fie clar lizibile.

O listă a informațiilor care trebuie să figureze pe ambalajul exterior și ambalajul direct este prevăzută în anexa 9.

80. Medicamentele pentru investigație clinică autorizate și medicamentele auxiliare autorizate sunt etichetate: în conformitate cu pct.pct.78-79 sau în conformitate cu cerințele Ordinului Ministerului Sănătății R. Moldova nr. 739 din 23.07.2012 cu privire la reglementarea autorizării produselor medicamentoase de uz uman și introducerea modificărilor postautorizare, cu modificările și completările ulterioare.

81. În cazul în care circumstanțele specifice, prevăzute în protocol, ale unui studiu clinic impun acest lucru pentru a asigura siguranța subiecților sau fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul unui studiu clinic, pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct al medicamentelor pentru investigație clinică autorizate trebuie să figureze date suplimentare referitoare la identificarea studiului clinic și a persoanei de contact. O listă a informațiilor suplimentare care trebuie să figureze pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct este prevăzută în secțiunea C din anexa 9.

82. Punctele 78-80 nu se aplică în cazul produselor radiofarmaceutice utilizate ca medicamente pentru investigație clinică în scop diagnostic sau ca medicamente auxiliare în scop diagnostic. Produsele menționate trebuie să fie etichetate în mod corespunzător pentru a se asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic.

83. Limba informațiilor de pe etichetă va fi:

- 1) Engleza, Româna sau Rusa în cazul administrării medicamentului doar de personalul medical din echipa de studiu;
- 2) Româna și Rusa în cazul administrării medicamentului de subiecții din studiu;
- 3) Medicamentul poate fi etichetat în mai multe limbi.

CAPITOLUL X

Analiza probelor biologice

84. Analiza probelor biologice recoltate în cursul studiilor clinice poate fi efectuată în laboratoare certificate sau acreditate din R. Moldova sau din alte țări.

85. În cazul în care analiza probelor biologice nu se efectuează în R. Moldova, trimiterea/ exportul acestora în alte țări se face în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

CAPITOLUL XI

Sponsorul și investigatorul

86. Un studiu clinic poate avea unul sau mai mulți sponsori. Sponsorul poate delega, printr-un contract scris, o parte sau totalitatea sarcinilor sale unei persoane fizice, unei societăți, unei instituții sau unei organizații. O astfel de delegare nu aduce atingere responsabilității sponsorului, în special în ceea ce privește siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic. Investigatorul și sponsorul pot fi aceeași persoană.

87. Dacă un studiu clinic are mai mulți sponsori, toți sponsorii au responsabilitățile unui sponsor prevăzute în prezentul regulament, cu excepția cazului în care sponsorii decid altfel într-un contract în scris care stabilește responsabilitățile lor respective. În cazul în care contractul nu prevede sponsorul căruia îi este atribuită o anumită responsabilitate, responsabilitatea respectivă aparține tuturor sponsorilor.

88. Toți sponsorii sunt responsabili în comun cu stabilirea:

1) unui sponsor responsabil pentru conformitatea cu obligațiile unui sponsor cu privire la procedurile de autorizare stabilite în capitolele III și IV;

2) unui sponsor responsabil pentru a fi un punct de contact pentru primirea tuturor întrebărilor adresate de subiecți, investigatori sau autorități de reglementare cu privire la studiul clinic și furnizarea de răspunsuri la acestea.

89. Un investigator principal asigură conformitatea unui studiu clinic dintr-un loc de desfășurare a studiului clinic cu cerințele prezentului regulament. Investigatorul principal distribuie sarcini între membrii echipei de investigatori în așa fel încât să nu compromită siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic în respectivul loc de desfășurare a studiului clinic.

90. Dacă sponsorul studiului clinic nu este stabilit în R. Moldova:

1) sponsorul respectiv se poate asigura că o persoană fizică sau juridică este stabilită în R. Moldova ca reprezentant legal al său. Reprezentantul legal este responsabil să asigure respectarea obligațiilor sponsorului în conformitate cu prezentul regulament și este destinatarul tuturor comunicărilor cu sponsorul prevăzute în prezentul regulament. Orice comunicare către reprezentantul legal este considerată ca fiind o comunicare către sponsor. Sau

2) sponsorul desemnează cel puțin o persoană de contact pe teritoriul R. Moldova pentru respectivul studiu clinic, aceasta fiind destinatarul tuturor comunicărilor cu sponsorul prevăzute în prezentul regulament.

CAPITOLUL XII

Cerințe referitoare la modalitățile de recrutare a subiecților,

reparația prejudiciilor și protecția datelor

91. AMDM se asigură că există sisteme de reparare a prejudiciului suferit de un subiect în urma participării la un studiu clinic desfășurat pe teritoriul R. Moldova, sub forma unei asigurări și care este adecvată în ceea ce privește natura și amploarea riscului.
92. Sponsorul și investigatorul utilizează sistemul menționat la pct.91 în forma adecvată pentru R. Moldova în cazul desfășurării studiului clinic.
93. Recrutarea subiecților pentru studiile clinice care se efectuează în R. Moldova se face prin intermediul profesioniștilor din domeniul sănătății (medici), cu excepția voluntarilor sănătoși care pot fi recrutați și prin alte mijloace.
94. Pentru recrutare nu se folosesc mijloace mass-media.
95. În cadrul recrutării vor fi respectate criteriile și cerințele protocolului de studiu clinic, standardele de calitate și orientările ICH privind buna practică în studiul clinic.
96. În cadrul studiilor clinice costurile pentru medicamentele pentru investigație clinică, medicamentele auxiliare, dispozitivele medicale utilizate pentru administrarea lor și procedurile cerute în mod specific în protocol nu sunt suportate de către subiect.
97. Prelucrarea datelor cu caracter personal efectuată în cadrul studiului se realizează în conformitate cu legislația națională de protecție a datelor și acordurile internaționale.

CAPITOLUL XIII

Raportarea evenimentelor/reacțiilor adverse semnalate în cadrul studiilor clinice

98. Sponsorul are obligația de a raporta la AMDM evenimente/reacții adverse și alte informații de siguranță conform prevederilor Hotărârii de Guvern nr. 5 din 18.01.2016 cu privire la Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic și a Ghidului detaliat privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor evenimentelor/reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice cu medicamente de uz uman, aprobat de Ministerul Sănătății.

CAPITOLUL XIV

Inspecția pentru buna practică în studiul clinic

99. Inspecțiile pentru verificarea conformității cu buna practică în studiul clinic sunt efectuate cu scopul de a verifica protecția drepturilor și confortului subiecților studiului, conformitatea cu GCP și calitatea datelor obținute în studiile clinice.
100. Inspecția pentru buna practică în studiul clinic este realizată de AMDM.
101. În cadrul efectuării inspecției sunt supuse verificării documentele, locurile de desfășurare, înregistrările, sistemele de asigurare a calității și a oricărui alt element care, în conformitate cu avizul autorității competente, au legătură cu studiul clinic și care se pot afla la locul de desfășurare a studiului clinic, în localurile sponsorului și/sau ale organismului de cercetare subcontractant sau în orice altă instituție pe care autoritatea competentă consideră că este necesar să o inspecteze.

102. Punerea la dispoziția persoanelor abilitate de AMDM pentru realizarea inspecției a întregii documentații solicitate de aceștia este obligatorie.

103. Planul de inspecții va fi publicat pe site-ul oficial al AMDM.

104. Inspecția începe nu mai devreme de 14 zile calendaristice de la trimiterea notificării prealabile de către AMDM și coordonării începerii inspecției cu solicitantul studiului clinic sau investigatorul principal, cu excepția cazurilor în care inspecția se face datorită suspectării unor abateri în desfășurarea studiului clinic.

105. Inspecția pentru buna practică în studiul clinic este realizată de specialiștii AMDM care au cunoștințe și experiență în domeniul studiilor clinice și nu sunt implicați în efectuarea studiilor clinice, fiind independenți de sponsori și investigatori.

106. La necesitate la efectuarea inspecției pot fi implicați specialiști externi în funcție de particularitățile protocolului studiului clinic și scopul inspecției.

107. Persoanele care efectuează inspecția păstrează confidențialitatea informațiilor obținute în urma inspecției în conformitate cu legislația în vigoare.

108. La inspectarea locului de desfășurare a studiului clinic este obligatorie prezența investigatorului principal/ investigatorului (sau persoanelor, cărora le-au fost delegate funcțiile de investigator), de asemenea, pot fi prezenți și reprezentanții sponsorului.

109. La realizarea inspecției studiului clinic pot fi constatate deficiențe critice, majore și minore.

110. Deficiențe critice sunt neconformitățile care influențează negativ drepturile, siguranța sau sănătatea subiecților și/ sau influențează calitatea și integritatea datelor studiului clinic. Deficiențele critice se referă la neconcordanțe de date, falsificarea datelor, lipsa documentelor medicale primare și deficiențe majore numeroase. Deficiențele critice servesc drept bază pentru suspendare sau încetare anticipată a studiului clinic. AMDM va informa solicitantul și/sau investigatorul despre decizia argumentată de suspendare sau încetare anticipată a studiului clinic fără întârziere, dar nu mai târziu de 5 zile lucrătoare.

111. Deficiențe majore sunt neconformitățile care pot influența negativ drepturile, siguranța sau sănătatea subiecților și/sau pot compromite calitatea și integritatea datelor studiului clinic. Deficiențele majore se referă la devieri de la protocolul studiului clinic și/sau deficiențe minore numeroase. Deficiențele majore necesită corecție în termenii stabiliți conform rezultatelor inspecției cu informarea în scris a AMDM despre înlăturarea deficiențelor.

112. Deficiențe minore sunt neconformitățile care nu influențează drepturile, siguranța sau sănătatea subiecților și/sau nu compromit calitatea și integritatea datelor studiului clinic. Deficiențele minore necesită să fie corectate și luate în considerare în activitatea ulterioară, cu informarea în scris a AMDM despre înlăturarea lor.

113. În conformitate cu rezultatele inspecției se elaborează un raport de inspecție care specifică deficiențele (dacă este cazul) și stabilește termenii limită pentru corectarea deficiențelor. AMDM transmite solicitantului și/sau investigatorului raportul de inspecție în termen de 30 de zile calendaristice de la finalizarea inspecției studiului clinic.

114. La raportul de inspecție au acces doar AMDM, CNEESC, sponsorul și investigatorul deoarece:

(1) datele din raport sunt cu titlu de confidențialitate și țin de rezultatele finale/intermediare ale unor investigații științifice, a căror divulgare privează autorii investigațiilor de prioritatea de publicare sau influențează negativ exercitarea altor drepturi protejate prin lege;

(2) datele din raport reflectă administrarea și aspectele financiare ale studiului clinic, producerea MIC, fiind reglementate în special de legislația privind secretul comercial, a căror divulgare (transmitere, scurgere) poate atinge interesele sponsorului/sponsorilor.

115. În cazul în care deficiențele identificate nu au fost corectate în termenii stabiliți (cu excepția unor motive întemeiate), AMDM poate înceta anticipat desfășurarea studiului clinic.

116. În cazul constatării unor abateri care potrivit legii pot constitui infracțiuni, persoanele care efectuează inspecția vor sesiza organele de urmărire penală.

CAPITOLUL XV

Cerințe referitoare la unitățile medicale în care se pot desfășura studiile clinice

117. Studiile clinice se pot desfășura numai în unități medicale abilitate de Ministerul Sănătății (anexa 15).

118. Autorizația este emisă de AMDM la solicitarea unității interesate, în conformitate cu actele normative în vigoare.

119. În unitățile în care se vor desfășura studii clinice trebuie să fie angajat personal calificat (medici specialiști calificați în specialitatea în care se intenționează să se efectueze studii clinice, farmacologi clinicieni, personal auxiliar corespunzător).

120. Unitățile în care se vor desfășura studii clinice trebuie să îndeplinească cerințele privind spațiile, utilitățile, dotarea și aparatura, prevăzute de actele normative în vigoare conform Legii nr. 552-XV din 18 octombrie 2001 privind evaluarea și acreditarea în sănătate, Hotărârii Guvernului Republicii Moldova nr. 526 din 29 aprilie 2002 cu privire la Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate.

121. Unitățile în care se vor desfășura studii clinice trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

1) unitatea trebuie să dețină autorizație sanitară de funcționare a unității medicale;

2) să dețină certificat de acreditare a unității medicale;

3) să dispună de acces securizat la datele electronice ale studiului clinic;

4) să prezinte lista persoanelor care pot fi investigatori principali, la care se anexează dovada de confirmare a titlurilor (medic specialist calificat în specialitatea în care se intenționează să se efectueze studii clinice, farmacolog clinician) și curriculum vitae;

5) să prezinte dovada existenței unui serviciu de urgență în cadrul unității sau a unui contract de servicii medicale de urgență încheiat cu unități de profil;

6) să dispună de un laborator bioanalitic propriu ce activează în conformitate cu buna practică de laborator sau să prezinte un contract cu un astfel de laborator (contractul poate fi încheiat între sponsor sau reprezentantul acestuia și laborator);

7) există condiții pentru depozitarea medicamentelor experimentale (în conformitate cu condițiile de depozitare specificate în etichetarea medicamentelor sau în protocolul de studiu clinic) și documentelor care fac parte din studiul clinic;

8) să dispună de condiții adecvate de arhivare a dosarelor de studiu clinic;

9) are posibilitatea de a atrage numărul necesar de subiecți, în conformitate cu protocolul studiului clinic.

CAPITOLUL XVI

Procedura de notificare a studiilor observaționale

122. Notificarea studiilor observaționale constă în depunerea de către solicitant la AMDM a unei notificări conform anexei 8, însoțită de următoarele documente:

- 1) copia proiectului/protocolului studiului;
- 2) lista centrelor în care se va desfășura studiul;
- 3) informații privind durata studiului și numărul de pacienți care vor fi înrolați;
- 4) lista investigatorilor care să cuprindă numele și prenumele investigatorilor și locul de muncă;

5) CV-urile investigatorilor și certificatele de instruire GCP;

6) obiectivele studiului:

a) se precizează clar obiectivele științifice ale studiului și relevanța pentru practica medicală a datelor obținute în urma efectuării studiului.

b) se precizează indicatorii de evaluare a atingerii obiectivelor studiului.

c) Solicitantul studiului are obligația de a transmite către AMDM rezultatele studiului observațional, ca și interpretarea și semnificația statistică a rezultatelor în termen de 1 an de la terminarea studiului.

123. În cazul studiilor observaționale, AMDM nu percepe nici un tarif pentru activitatea prestată.

124. AMDM informează în scris solicitantul despre acceptarea, respingerea sau necesitatea completării documentației în termen maxim de 60 zile calendaristice de la depunerea cererii.

125. Studiul clinic observațional poate începe dacă AMDM a acceptat cererea de notificare a studiului și CNEESC nu a emis obiecții motivate față de acesta.

Anexa 1
la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

DOCUMENTE ESENȚIALE PENTRU AUTORIZAREA UNUI STUDIU CLINIC DE CĂTRE AMDM¹

1	INFORMAȚII GENERALE:		tipărit pe hârtie	format electronic
	1.1	Scrisoare de intenție - în original	+	+
	1.2	Formular de Cerere pentru autorizarea unui studiu clinic cu un medicament de uz uman - în original	+	+
	1.3	Dovada de plată a bonului emis de AMDM	+	
	1.4	Declarația privind veridicitatea informațiilor prezentate în dosar (anexa 16)	+	+
	1.5	Confirmarea de primire a numărului de intrare în baza de date europeană pentru studii clinice EudraCT, dacă este cazul	+	+
	1.6	Lista cu autoritățile competente la care a fost depusă solicitarea însoțită de detaliile deciziei și documentele confirmative, când sunt disponibile	+	+
	1.7	Lista tuturor studiilor active cu același MIC	+	+
	1.8	Dacă solicitantul nu este sponsorul, scrisoare legală de împuternicire de la sponsor – în original sau copie autenticată la notar	+	+
	1.9	Dacă solicitantul este o persoană juridică, scrisoare legală de împuternicire de la persoana juridică pentru persoana fizică care va depune/ridica documentația ce vizează studiul clinic în cadrul AMDM - în original	+	+
2	INFORMAȚII REFERITOARE LA PARTICIPANȚII STUDIULUI:			
	2.1	Formularul Consimțămîntului Informat al Participantului la studiu - în limba vorbită de subiecții studiului (în studii multicentrice internaționale de prezentat și formularul internațional) ²	+	+
	2.2	Formularul de Informare al participantului la studiu - în limba vorbită de subiecții studiului (în studii multicentrice internaționale de prezentat și formularul internațional) ²	+	+
	2.3	Modalitățile de recrutare a pacienților	+	+
	2.4	Polița și certificatul de asigurare privind compensarea participanților în cazul unor afectări datorate studiului	+	+
3	INFORMAȚII REFERITOARE LA PROTOCOL:			
	3.1	Protocolul studiului	+	+
	3.2	Rezumatul protocolului în limba română ²	+	+
	3.3.	Diagrama studiului	+	+
	3.4.	Dacă protocolul de studiu are cod Eudra-CT, se anexează confirmarea de primire a numărului Eudra CT	+	+
	3.5	Formularul de raportare a cazului /CRF/		+
	3.6	Cardul de identificare a subiectului în studiul clinic - în limba vorbită de subiecții studiului (în studii multicentrice internaționale de prezentat și versiunea internațională) ²		+
	3.7	Chestionare, zilnice, scale sau alte documente completate pe parcursul studiului clinic de către subiect în studiul clinic - în limba vorbită de subiecții studiului (în studii multicentrice internaționale de prezentat și versiunea internațională) ²		+
4	INFORMAȚII DESPRE MEDICAMENTUL PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ:			
	4.1	Broșura Investigatorului		+
	4.2	În cazul unui MIC autorizat în R. Moldova sau țările membre ICH se poate utiliza Rezumatul Caracteristicilor Produsului	+	+
	4.3	Dosarul Medicamentului de Investigație Clinică		+
	4.3.1	Lista producătorilor MIC	+	
	4.3.2	Date privind calitatea, procesul de fabricație și controlul asupra oricărui MIC inclusiv și celui de referință și placebo (documentația chimico-farmaceutică a MIC, placebo conform anexei nr. 11 din Ghidul privind buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman aprobat prin Ordinul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale al Republicii Moldova nr.24 din 04.04.2013)		+
	4.3.3	Date farmaco-toxicologice preclinice		+

4.3.4	Date despre studii clinice anterioare și experiența anterioară la om		+
4.4	Certificarea seriei de produs finit de către persoana calificată responsabilă de eliberarea seriei ³	+	+
4.5	Copia certificatului de complianță GMP al producătorului MIC pentru produse medicinale de uz uman destinate investigațiilor clinice / <i>Human Investigational Medicinal Products</i> ⁴	+	+
4.6	Copia autorizației de fabricație al producătorului MIC cu toate anexele, inclusiv cu anexa pentru produse medicinale de uz uman destinate investigațiilor clinice / <i>Human Investigational Medicinal Products</i> ⁴	+	+
4.7	Exemple de etichete - în limba vorbită de subiecții studiului (în studii multicentrice internaționale de prezentat și versiunea internațională) ²	+	+
4.8	Certificat TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy) dacă este cazul		+
4.9	Studiile de siguranță virală (când este cazul)		+
4.10	Copie de pe autorizația pentru conținutul sau eliberarea în mediu a organismelor modificate genetic (OMG) (când este cazul)		+
4.11	Autorizații aplicabile pentru studii sau medicamente având caracteristici speciale (dacă sunt disponibile), de exemplu medicamente radiofarmaceutice		+
5	INFORMAȚII REFERITOARE LA PERSONAL ȘI FACILITĂȚI:		
5.1	CV-ul investigatorului principal în R. Moldova – în original	+	+
5.2	CV-ul fiecărui investigator responsabil de desfășurarea studiului în locurile de investigație din R. Moldova – în original	+	+
5.3	Formularul privind calificarea investigatorului principal și angajamentul acestuia de a participa în studiul clinic – în original	+	+
5.4	Acordul directorului unității medicale privind desfășurarea studiului clinic - în original (anexa 10)	+	+
5.5	Acordul dintre sponsor/CRO și unitatea medicală	+	+
5.6	Certificate instruire GCP ale investigatorilor	+	+
6	DOCUMENTE SUPLIMENTARE		
6.1	Rechizite bancare ale plătitorului cu indicarea unității monetare pentru efectuarea plății	+	+

1. Documentele în dosarul de studiu clinic vor fi sistematizate conform listei din anexa 1, dacă considerați că doriți să anexați alte documente relevante – le includeți conform compartimentului respectiv. Pe CD va fi indicat codul studiului și documentele esențiale ce le conține.

2. Documentele traduse să fie însoțite de certificat de traducere semnat de traducător.

3. Dacă în timpul desfășurării studiului clinic în R. Moldova va fi întrebuițată altă serie MIC decât cea submită în dosarul pentru autorizarea studiului clinic, solicitantul se obligă să prezinte la AMDM în 10 zile calendaristice după finalizarea procedurii de devamare a MIC certificatul seriei MIC utilizat în R. Moldova cu scrisoare de însoțire.

4. Dacă legislația țării unde este localizat site-ul de fabricație al producătorului MIC nu prevede emiterea certificatului de complianță GMP și/sau autorizației de fabricație se va submite o scrisoare de însoțire cu argumente plauzibile de imposibilitate a prezentării certificatului de complianță GMP și/sau autorizației de fabricație cu referiri concrete la actele normative în vigoare din țara unde este localizat site-ul de fabricație al producătorului MIC și

a. un alt document (ex. pentru India - forma 29 Licence to manufacture drugs for purposes of examination, test or analysis) eliberat de autoritatea de reglementare ce confirmă că MIC este fabricat în condiții GMP;

sau dacă punctul a. nu este realizabil se va prezenta:

b. declarația Persoanei Calificate (QP) ce confirmă complianța GMP a fabricației MIC însoțită de documente eliberate de autoritatea de reglementare ce atestă statutul QP.

Adițional la documentele stipulate la pct. 4 lit.lit. a, b solicitantul poate submite și alte documente confirmative dacă consideră oportun (de ex. pentru SUA – copie a paginii de pe website-ul FDA ce atestă înregistrarea producătorului în baza de date FDA).

la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

CERERE PENTRU AUTORIZAREA UNUI STUDIU CLINIC CU UN MEDICAMENT DE UZ UMAN*
--

**Formularul de cerere se va depune pe format hîrtie și electronic.*

Pentru a fi completat de AMDM:

Data primirii cererii:
Numarul de înregistrare a cererii la AMDM:

A. IDENTIFICAREA STUDIULUI

Numarul EudraCT, daca exista: Titlul studiului: Codul, versiunea si data protocolului sponsorului: Versiune finală:
--

B. IDENTIFICAREA SPONSORULUI RESPONSABIL PENTRU CERERE

B.1. Sponsorul
Numele organizatiei: Persoana de contact a sponsorului: Adresa: Telefon: Fax: e-mail:

B.2. Reprezentantul legal al sponsorului în Republica Moldova pentru acest studiu (daca este diferit de sponsor)

Numele organizatiei: Persoana de contact a sponsorului: Adresa: Telefon: e-mail:
--

Statutul sponsorului: comercial ¹ <input type="checkbox"/> -comercial <input type="checkbox"/>
--

¹Sponsorul comercial este persoana sau organizatia care își asuma responsabilitatea pentru un studiu care face parte din programul de dezvoltare pentru autorizarea de punere pe piață a unui medicament, inclusiv studii post-marketing.

C. IDENTIFICAREA SOLICITANTULUI

Sponsor <input type="checkbox"/>	
Reprezentant legal al sponsorului <input type="checkbox"/>	Investigator responsabil pentru cerere <input type="checkbox"/>
Organizatie: Numele persoanei de contact: Adresa: Telefon: e-mail:	Nume: Instituția: Adresa: Telefon: e-mail:

D. INFORMATII REFERITOARE LA MEDICAMENTUL/MEDICAMENTELE INVESTIGAT/ INVESTIGATE FOLOSIT/FOLOSITE ÎN STUDIUL CLINIC: MIC TESTAT SAU DE REFERINȚĂ

În aceasta sectiune se vor preciza informatii despre fiecare "produs vrac" înainte de operatiunile specifice studiului (pregatire pentru studiu „orb”, ambalare specifica studiului si etichetare), atât pentru medicamentul testat, cât si pentru cel utilizat drept referință. Informatiile despre placebo, daca sunt relevante, se vor preciza în sectiunea E. Daca studiul utilizeaza mai multe medicamente investigate (MIC), se vor folosi pagini în plus si se va acorda fiecarui MIC câte un numar de ordine; informatiile trebuie precizate pentru fiecare produs în parte; de asemenea, daca produsul este o combinatie de mai multe substante active, informatiile trebuie precizate pentru fiecare substanta activa în parte.

Se precizeaza care din MIC este descris mai jos, apoi se repeta, daca este necesar, pentru fiecare MIC numerotat, care se va utiliza în studiu (se acorda numere de la 1 la n):

Aceasta se refera la MIC numarul:

MIC testat

MIC de referință

D.1. STATUTUL MEDICAMENTULUI INVESTIGAT CARE VA FI UTILIZAT ÎN STUDIU

Medicamentul care va fi utilizat în studiu are Certificat de Înregistrare (CÎ)	Da	Nu	Daca da, se specifica pentru produsul care va fi utilizat în studiu		
			Denumirea comerciala	Numele detinatorului CÎ	Numarul CÎ, Țara
în Republica Moldova	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
în alte țări	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Utilizarea MIC a mai fost autorizata într-un studiu clinic condus de sponsor în Republica Moldova? Da Nu

Utilizarea MIC a mai fost autorizata într-un studiu clinic condus de sponsor în alte țări?

Da Nu Dacă da – specificați.

MIC a fost desemnat pentru aceasta indicatie ca medicament orfan în Republica Moldova, Uniunea Europeana sau în alte tari? Da Nu

Daca da, se precizeaza tara si, daca este cazul, numarul alocat medicamentului în Registrul medicamentelor orfane:

D.2. DESCRIEREA MEDICAMENTULUI INVESTIGAT

Numele produsului, daca este cazul:

Codul produsului, daca este cazul:

Numele fiecarei substante active (DCI sau DCI propus daca este disponibil, se precizeaza daca DCI-ul este propus sau aprobat):

Alte nume disponibile pentru fiecare substanta activa (CAS, cod/coduri anterioare ale sponsorului, alte nume descriptive etc.), se precizeaza toate daca sunt disponibile:

Cod ATC, daca este înregistrat oficial²:

Codul ATC dat de sponsor pentru indicatia din studiu, daca este cazul si daca este adecvat³:

Concentratia (se precizeaza toate concentratiile care vor fi utilizate):

Forma farmaceutica (se utilizeaza termeni standard conform actelor normative în vigoare):

Calea de administrare (se utilizeaza termeni standard conform actelor normative în vigoare):

²Disponibil în Rezumatul Caracteristicilor Produsului

³Daca sponsorul a dat un cod bazat pe clasificarea ATC, dar nu l-a înregistrat

Tipul de medicament	
Medicamentul contine o singura substanta:	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
Originea substanței/substanțelor:	
origine chimica	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
origine biologica / biotehnologica ⁴	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
Este acesta:	
un medicament pentru terapie celulara somatica ⁴ ?	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
un medicament radiofarmaceutic?	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
un medicament imunologic (ca vaccinuri, alergeni, seruri imune) ⁴ ?	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
un medicament pe baza de plante?	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
un medicament homeopat?	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
alt medicament?	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
Daca da, se precizeaza care:	

⁴Se completeaza, de asemenea, sectiunile D.3 sau D.4

D.3. MEDICAMENTE INVESTIGATE BIOLOGICE/ BIOTEHNOLOGICE/ IMUNOLOGICE

Tipul de medicament			
extractiv	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
recombinant	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
vaccin	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
derivati de plasmă	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
altele	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
Daca este altul, se precizeaza care:			

D.4. MEDICAMENTE INVESTIGATE PENTRU TERAPIE CELULARA SOMATICA (FARA MODIFICARI GENETICE)

Originea celulelor			
autologa	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
allogena	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
xenogena	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
daca da, se precizeaza originea:			

Tipul de celule			
- celule stem	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
- celule differentiate	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
- daca da, se precizeaza tipul (de ex. keratinocite, fibroblasti, condrocite etc)	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
- altele	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
Daca este altul, se precizeaza care:			

E. INFORMATII DESPRE PLACEBO (daca sunt relevante) (se repeta daca este necesar)

Aceasta se refera la placebo nr: (.....)			
Se utilizeaza placebo: da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>			
Pentru care MIC este acest placebo? Se specifica nr MIC din sectiunea D			
Forma farmaceutica:			
Calea de administrare:			
Compozitia, în afara de substanta activă:			
este identica cu MIC testat?	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
este identica cu comparatorul?	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
Daca nu, se precizeaza componentii principali:			

F. LOCUL AUTORIZAT, RESPONSABIL PENTRU FABRICAREA ŞI ELIBERAREA MEDICAMENTULUI INVESTIGAT

Aceasta sectiune se adreseaza medicamentelor investigate finite, adica medicamentelor randomizate, ambalate, etichetate si eliberate pentru studiul clinic. Daca exista mai mult de un loc sau mai mult de un MIC eliberat, se utilizeaza pagini suplimentare pentru a da fiecarui MIC un numar în sectiunea D sau E, pentru placebo. În cazul mai multor locuri, se precizeaza produsul eliberat de catre fiecare loc.

Acest loc este responsabil pentru fabricarea MIC (se precizeaza numarul/numerele MIC din sectiunea D si E pentru placebo):			
- Producator:			
- Adresa site-ului de fabricare:			
- Este producatorul inspectat de catre autoritatile competente?	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
- Daca da, se precizeaza data ultimei inspectii si autoritatea care a efectuat inspectia:			
- Se precizeaza numarul și data eliberării certificatului GMP al producatorului:			
- Se precizeaza numarul de autorizatie al producatorului:			
- Daca nu exista certificat GMP și/sau autorizatie, se precizeaza motivele:			
Acest loc este responsabil pentru eliberarea MIC (se precizeaza numarul/numerele MIC din sectiunea D si E pentru placebo):			
- Producatorul ce eliberează MIC:			
- Adresa site-ului ce eliberează MIC:			
- Este producatorul inspectat de catre autoritatile competente?	da	<input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
- Daca da, se precizeaza data ultimei inspectii si autoritatea care a efectuat inspectia:			

- Se precizeaza numarul, data eliberării certificatului GMP al producatorului:
- Se precizeaza numarul de autorizatie al producatorului:
- Daca nu exista certificat GMP și/sau autorizatie, se precizeaza motivele:

G. INFORMATII GENERALE DESPRE STUDIUL

Conditia patologica sau boala de investigat

Se precizeaza conditia patologica (text liber):

Codul din clasificarea MedDRA (daca este disponibil):

Boala este rara ? da nu

Obiectivul studiului

Obiectiv principal:

Obiective secundare:

Principalele criterii de includere (se enumera cele mai importante)

Principalele criterii de excludere (se enumera cele mai importante)

Principalul/principalele obiectiv/obiective final/finale:

Domeniul de aplicare a studiului – se precizeaza unde este cazul

- Diagnostic
- Profilaxie
- Tratament
- Siguranta
- Eficacitate
- Farmacocinetica
- Farmacodinamie
- Bioechivalenta
- Raspuns la doza
- Farmacoeconomie
- Altele
- Daca este altul, se precizeaza care:

Tipul studiului si faza

- Farmacologie umana (faza I)
 Explorator terapeutic (faza II)
 De confirmare terapeutică (faza III)
 Utilizare terapeutică (faza IV)

- Prima administrare la om
- Studiu de bioechivalenta
- Altele - se precizeaza care:

Proiectul studiului

Randomizat: da nu

Controlat: da nu • Daca da, se precizeaza:

Deschis: da nu

Simplu orb: da nu Dublu orb: da nu

Grup paralel: da nu Încrucisat: da nu

Altul: da nu

Daca da, se precizeaza care:

Se precizeaza comparatorul: (un) alt medicament	da <input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
placebo	da <input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
altul	da <input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
Daca da, se precizeaza care:		
Un singur loc de desfasurare:	da <input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
Locuri de desfasurare multiple:	da <input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
În caz de locuri de desfasurare multiple de indicat care:		

Durata maxima a tratamentului unui subiect conform protocolului:
Doza maxima admisa (se precizeaza daca este zilnica sau totala):

Definirea închiderii studiului si justificarea, în cazul în care nu este ultima vizita a ultimului subiect participant la studiu:
Durata estimata initial a studiului în R. Moldova: luni ani
Durata estimata initial a studiului în toate tarile implicate în studiu: luni ani

H. SUBIECTII STUDIULUI (POPULATIA DE STUDIU)

Vârsta
Sub 18 ani <input type="checkbox"/> Adulti (18-65 ani) <input type="checkbox"/> Vârstnici (peste 65 ani) <input type="checkbox"/>
Daca da, se precizeaza:
<input type="checkbox"/> <i>in utero</i>
<input type="checkbox"/> Nou-nascuti prematuri (sub 37 saptamâni de gestație)
<input type="checkbox"/> Nou-nascuti (0-28 zile)
<input type="checkbox"/> Sugari si copii mici (29 zile-36 luni)
<input type="checkbox"/> Copii (3-11 ani)
<input type="checkbox"/> Adolescenti (12-18 ani)
Sex Feminin <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/>

Subiectii studiului	
Voluntari sanatosi	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
Pacienti	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
Se precizeaza populatiile vulnerabile:	
- minori	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
- femei de vârsta fertila	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
- gravide	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
- femei care alapteaza	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
- situatii de urgenta	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
- subiecti incapabili de a-si exprima personal consimtamântul în cunostinta de cauza	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
- altii:	
- Daca da, se precizeaza care:	
Daca da, se precizeaza de ce:	

Numarul planificat de subiecti:
- În Republica Moldova:
- Pentru studii multinationale în totalitate în studiu:
Planuri de tratament sau îngrijire a subiectului dupa încheierea participarii la studiu (daca sunt diferite de tratamentul normal prevazut pentru respectiva conditie):
Se precizeaza care sunt:

I. LOCURI DE STUDIU CLINIC PROPUSE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Investigatorul/investigatorii principal(i)			
Prenumele	Numele	Calificarea (MD....)	Adresa: Telefon: E-mail:

		și formularul internațional) ²		
	2.2	Formularul de Informare al participantului la studiu - în limba vorbită de subiecții studiului (în studii multicentrice internaționale de prezentat și formularul internațional) ²	+	+
	2.3	Modalitățile de recrutare a pacienților	+	+
	2.4	Polița și certificatul de asigurare privind compensarea participanților în cazul unor afectări datorate studiului	+	+
3	INFORMAȚII REFERITOARE LA PROTOCOL:			
	3.1	Protocolul studiului	+	+
	3.2	Rezumatul protocolului în limba română	+	+
	3.3.	Diagrama studiului	+	+
	3.4.	Dacă protocolul de studiu are cod Eudra-CT, se anexează confirmarea de primire a numărului Eudra CT	+	+
	3.5	Formularul de raportare a cazului /CRF/		+
	3.6	Cardul de identificare a subiectului în studiul clinic - în limba vorbită de subiecții studiului (în studii multicentrice internaționale de prezentat și versiunea internațională)		+
	3.7	Chestionare, zilnice, scale sau alte documente completate pe parcursul studiului clinic de către subiect în studiul clinic - în limba vorbită de subiecții studiului (în studii multicentrice internaționale de prezentat și versiunea internațională)		+
4	INFORMAȚII DESPRE MEDICAMENTUL PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ:			
	4.1	Broșura Investigatorului		+
	4.2	În cazul unui MIC autorizat în R. Moldova sau țările membre ICH se poate utiliza Rezumatul Caracteristicilor Produsului	+	+
	4.3	Dosarul Medicamentului de Investigație Clinică		+
	4.3.1	Lista producătorilor MIC	+	
	4.3.2	Date privind calitatea, procesul de fabricație și controlul asupra oricărui MIC inclusiv și celui de referință și placebo (documentația chimico-farmaceutică a MIC, placebo conform anexei nr. 11 din Ghidul privind buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman aprobat prin Ordinul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale al Republicii Moldova nr.24 din 04.04.2013)		+
	4.3.3	Date farmaco-toxicologice preclinice		+
	4.3.4	Date despre studii clinice anterioare și experiența anterioară la om		+
	4.4	Certificarea seriei de produs finit de către persoana calificată responsabilă de eliberarea seriei	+	+
	4.5	Copia certificatului de complianță GMP al producătorului MIC pentru produse medicinale de uz uman destinate investigațiilor clinice / <i>Human Investigational Medicinal Products</i> /	+	+
	4.6	Copia autorizației de fabricație al producătorului MIC cu toate anexele, inclusiv cu anexa pentru produse medicinale de uz uman destinate investigațiilor clinice / <i>Human Investigational Medicinal Products</i> /	+	+
	4.7	Exemple de etichete - în limba vorbită de subiecții studiului (în studii multicentrice internaționale de prezentat și versiunea internațională)	+	+
	4.8	Certificat TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy) dacă este cazul		+
	4.9	Studiile de siguranță virală (când este cazul)		+
	4.10	Copie de pe autorizația pentru conținutul sau eliberarea în mediu a organismelor modificate genetic (OMG) (când este cazul)		+
	4.11	Autorizații aplicabile pentru studii sau medicamente având caracteristici speciale (dacă sunt disponibile), de exemplu medicamente radiofarmaceutice		+
5	INFORMAȚII REFERITOARE LA PERSONAL ȘI FACILITĂȚI:			
	5.1	CV-ul investigatorului principal în R. Moldova – în original	+	+
	5.2	CV-ul fiecărui investigator responsabil de desfășurarea studiului în locurile de investigație din R. Moldova – în original	+	+
	5.3	Formularul privind calificarea investigatorului principal și angajamentul acestuia de a participa în studiul clinic – în original	+	+
	5.4	Acordul directorului unității medicale privind desfășurarea studiului clinic - în	+	+

		original		
	5.5	Acordul dintre sponsor/CRO și unitatea medicală	+	+
	5.6	Certificate instruire GCP ale investigatorilor	+	+
6	DOCUMENTE SUPLIMENTARE			
	6.1	Rechizite bancare ale plătitorului cu indicarea unității monetare pentru efectuarea plății	+	+

SOLICITANT al cererii catre AMDM (conform sectiunii C):

Data:

Semnatura:

Anexa 3

la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

**FORMULAR PENTRU NOTIFICAREA UNUI AMENDAMENT
AL UNUI STUDIU CLINIC CU UN MEDICAMENT DE UZ UMAN***

* Formularul de cerere se va depune pe format hirtie și electronic.

Pentru a fi completat de AMDM:

Data primirii cererii:
Numărul de înregistrare a cererii la AMDM:

Pentru a fi completat de solicitant:

Numărul și data bonului de plată eliberat de AMDM	
Anexată dovada plății	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>

A. TIPUL DE NOTIFICARE

A.1 Notificare pentru autorizare de către AMDM (amendament substanțial):	<input type="checkbox"/>
A.2 Notificare numai în scop de informare (amendament non-substanțial):	<input type="checkbox"/>

B. IDENTIFICAREA STUDIULUI

(dacă amendamentul se referă la mai multe studii, secțiunea se repetă)

B.1. Amendamentul se referă la mai multe studii ale aceluiași MIC?	da <input type="checkbox"/>	nu <input type="checkbox"/>
B.1.1 Dacă da, repetați această secțiune		

B.2 Numărul EudraCT, dacă este cazul:
B.3 Numele complet al studiului:
B.4 Codul, versiunea și data protocolului sponsorului:

C. IDENTIFICAREA SPONSORULUI RESPONSABIL DE SOLICITARE

C.1 Sponsorul

C.1.1 Organizația
C.1.2 Numele persoanei de contact
C.1.3 Adresa
C.1.4 Telefon
C.1.5 E-mail

C.2 Reprezentantul legal al sponsorului pentru acest studiu (dacă este diferit de sponsor)

C.2.1 Organizația
C.2.2 Numele persoanei de contact
C.2.3 Adresa
C.2.4 Telefon
C.2.5 E-mail

D. IDENTIFICAREA SOLICITANTULUI

D.1 Sponsorul	<input type="checkbox"/>
D.2 Reprezentantul legal al sponsorului	<input type="checkbox"/>
D.3 Persoana sau organizația autorizată de sponsor să trimită cererea	<input type="checkbox"/>
D.4 Pentru D.3 Completați:	
D.4.1 Organizația	
D.4.2 Numele persoanei de contact	
D.4.3 Adresa	
D.4.4 Telefon	
D.4.5 E-mail	

E. IDENTIFICAREA AMENDAMENTULUI

E.1 Numărul de cod dat amendamentului de catre sponsor, versiunea și data amendamentului:

E.2. Tipul amendamentului		
E.2.1 Amendament al informațiilor din formularul de cerere	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.2.2 Amendament la protocol	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.2.3 Amendament al altor documente anexate formularului de cerere	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.2.3.1 <i>Dacă da, se precizează:</i>		
E.2.4 Amendament al altor documente	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.2.4.1 <i>Dacă da, se precizează:</i>		
E.2.5 Acest amendament se referă în principal la măsuri urgente de siguranță deja implementate	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.2.6 Acest amendament notifică o întrerupere temporară a studiului	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.2.7 Acest amendament cere redeschiderea studiului	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>

E.3 Motivele amendamentului substanțial:		
E.3.1 Modificări ale siguranței și confortului subiecților	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.2 Modificări ale interpretării documentelor/valorii științifice a studiului	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.3 Modificări ale calității MIC	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.4 Modificări în desfășurarea sau conducerea studiului	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.5 Schimbarea/adăugarea unui investigator/unor investigatori principali/ coordonatori	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.6 Schimbarea sponsorului/reprezentantului legal în Republica Moldova	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.7 Schimbarea/adăugarea unor locuri de investigație	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.8 Modificarea transferului obligațiilor majore cu privire la studiu	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.8.1 <i>Dacă da, se precizează:</i>		
E.3.9 Altă modificare	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.9.1 <i>Dacă da, se precizează:</i>		
E.3.10 Alt caz	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.3.10.1 <i>Dacă da, se precizează:</i>		

E.4 Informații privind întreruperea temporară a studiului		
E.4.1 Data întreruperii temporare (ZZ/LL/AAAA)		
E.4.2 Recrutarea a fost oprită	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.4.3 Tratatamentul a fost oprit	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.4.4 Numărul de pacienți care primesc încă tratament la momentul suspendării temporare în Republica Moldova ()		
E.4.5 Care este motivul/sunt motivele întreruperii temporare?		
E.4.5.1 Siguranța	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.4.5.2 Lipsa eficacității	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.4.5.3 Altele	da	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
E.4.5.3.1 <i>Dacă da, se precizează:</i>		
E.4.6 Scurtă descriere:		
<ul style="list-style-type: none"> • Justificarea întreruperii temporare a studiului. • Managementul propus pentru pacienții care primesc încă tratament la momentul întreruperii. • Consecințele întreruperii temporare asupra evaluării rezultatelor precum și asupra evaluării generale risc/beneficiu a medicamentului pentru investigație clinică. 		

F. SCHIMBAREA LOCURILOR STUDIULUI/STUDIILOR CLINIC/CLINICE SAU INVESTIGATORILOR

F.1 Tipul de schimbare		
F.1.1 Adăugarea unui nou loc de investigație		
F.1.1.1 Investigator principal		
F.1.1.1.1 Prenume		
F.1.1.1.2 Nume		
F.1.1.1.3 Calificare (MD ...)		
F.1.1.1.4 Adresa profesională		
F.1.2 Eliminarea unui loc de investigație		
F.1.2.1. Investigator principal		
F.1.2.1.1 Prenume		
F.1.2.1.2 Nume		
F.1.2.1.3 Calificare (MD ...)		
F.1.2.1.4 Adresa profesională		

F.1.3 Schimbarea investigatorului coordonator F.1.3.1 Prenume F.1.3.2 Nume F.1.3.3 Calificare (MD ...) F.1.3.4 Adresa profesională F.1.3.5 Indicați numele fostului investigator coordonator
F.1.4 Schimbarea investigatorului principal la un loc de investigație F.1.4.1 Prenume F.1.4.3 Nume F.1.4.4 Calificare (MD ...) F.1.4.5 Adresa profesională F.1.4.6 Indicați numele fostului investigator principal

G. LISTA CU DOCUMENTELE CARE ÎNSOȚESC FORMULARUL DE CERERE

Vor fi depuse numai documentele relevante și/sau, când este cazul, se va face referire clară la documentele deja depuse. Se vor face referiri clare la orice modificare de pe pagini diferite și se vor depune textele anterioare (track-changes) și textele noi. Toate documentele amendamentului vor fi depuse în format electronic cu indicarea pe CD a codului studiului și numărului amendamentului. Scrisoarea de intenție, formularul de cerere și sumarul modificărilor vor fi depuse tipărite pe hârtie și în format electronic.

G.1 Scrisoarea de intenție care stabilește tipul de amendament și motivul/motivete – în original	<input type="checkbox"/>
G.2 Rezumatul amendamentului propus	<input type="checkbox"/>
G.3 Lista documentelor modificate (identitatea, versiunea, data)	<input type="checkbox"/>
G.4 Când este cazul pagini cu textul anterior și textul nou	<input type="checkbox"/>
G.5 Informația care susține amendamentul	<input type="checkbox"/>
G.6 Comentarii asupra aspectelor de noutate ale amendamentului, dacă este cazul:	
G.7 Dovada plății bonului eliberat de AMDM	<input type="checkbox"/>

H. SEMNĂTURA SOLICITANTULUI

H.1 Prin prezenta confirm că / confirm în numele sponsorului că (se șterge ceea ce nu este aplicabil): <ul style="list-style-type: none"> informațiile prezentate în aceasta cerere sunt corecte; studiul se va desfășura conform protocolului, reglementărilor naționale și Regulilor de bună practică în studiul clinic; consider că este justificată autorizarea acestui amendament. 	<input type="checkbox"/>
H.2 SOLICITANT al cererii adresate AMDM (conform secțiunii D):	
H.2.1 Numele tipărit al persoanei de contact:	
H.2.2 Organizația:	
H.2.3 Data:	
H.2.4 Semnătura:	

Anexa 4
la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

_____ Nr _____

Către solicitant

AVIZ
PENTRU DESFĂȘURAREA STUDIULUI CLINIC

Prin prezenta, Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, în baza deciziei Comisiei Medicamentului din cadrul AMDM din -----, autorizează desfășurarea studiului clinic în Republica Moldova, conform protocolului prezentat

Titlu studiu:	
Solicitant	
Sponsor	
Unitate medicală	
Investigator	
Cod studiu	
Tip studiu	
Informații privind produsul	
Produs de investigat:	
Producător:	

Studiul se va desfășura cu respectarea criteriilor și cerințelor protocolului de studiu clinic, actelor normative privind organizarea studiului clinic în Republica Moldova, standardelor de calitate și orientărilor ICH privind buna practică în studiul clinic și calității și eticii studiilor clinice prevăzute în Declarația drepturilor omului de la Helsinki, reactualizată.

Director general,
Președinte al Comisiei Medicamentului

Anexa 5
la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

____ Nr _____

Către solicitant

AVIZ
PENTRU AMENDAMENT LA STUDIU CLINIC

Prin prezenta, Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, în baza deciziei Comisiei Medicamentului din cadrul AMDM din data -----, autorizează Amendamentul la protocolul studiului clinic -----

Titlu studiu:	
Solicitant	
Sponsor	
Unitate medicală	
Cod studiu	
Tip studiu	
Autorizare studiu: Aviz Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nr. -----; Aviz Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic nr. -----; Ordin Ministerul Sănătății -----.	
Identificare amendament:	
Documente anexate:	

Studiul se va desfășura cu respectarea criteriilor și cerințelor protocolului de studiu clinic, actelor normative privind organizarea studiului clinic în Republica Moldova, standardelor de calitate și orientărilor ICH privind buna practică în studiul clinic și calității și eticii studiilor clinice prevăzute în Declarația drepturilor omului de la Helsinki, reactualizată.

Director general,
Președinte al Comisiei Medicamentului

la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

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

Medicamentul pentru investigație clinică Protocol nr.....

Numele investigatorului principal.....

Locul de investigație (denumirea, adresa)

Curriculum vitae atașat DA [] NU []

Calificare (specialitate, categorie)

Experiență în studiu clinic:

Experiență cu alte medicamente cu relevanță pentru studiul propus

Responsabilități obișnuite:

Implicare în alte studii clinice:

Declar că dispun de timp suficient pentru prezentul protocol și subiecții studiului clinic.

Declar că accept să particip ca investigator principal la studiul clinic menționat.

Consimt să asigur accesul pentru controlul tuturor documentelor de studiu conform GCP.

Consimt să semnez formularul de angajament și să desfășor studiul conform criteriilor și cerințelor protocolului, actelor normative privind organizarea studiului clinic în Republica Moldova, respectând standardele de calitate și orientările ICH privind buna practică în studiul clinic și calitatea și etica studiilor clinice prevăzute în Declarația drepturilor omului de la Helsinki, reactualizată.

În cursul studiului vor participa ca subinvestigatori:

Semnătura

Data.....

(zi/lună/an)

Anexa 7

la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

**FORMULAR PENTRU DECLARAREA ÎNCHIDERII GLOBALE A UNUI STUDIU CLINIC CU UN
MEDICAMENT DE UZ UMAN ADRESATĂ AMDM**

Se completează de către AMDM:

Data primirii declarației:	Numărul de înregistrare a studiului la AMDM:
----------------------------	--

Se completează de către solicitant:

A. DATE DE IDENTIFICARE A STUDIULUI

A.1 Numărul EudraCT:
A.2 Codul protocolului dat de sponsor:
A.3 Denumirea completă a studiului:

B. DATE DE IDENTIFICARE A SOLICITANTULUI

B.1 Sponsorul	<input type="checkbox"/>
B.2 Reprezentantul legal al sponsorului	<input type="checkbox"/>
B.3 Persoana sau organizația autorizată de sponsor să trimită cererea	<input type="checkbox"/>
B.4 Pentru B.3 Completați:	
B.4.1 Organizația	
B.4.2 Numele persoanei de contact	
B.4.3 Adresa	
B.4.4 Telefon	
B.4.5 E-mail	

C. ÎNCHIDEREA STUDIULUI

C.1 Data închiderii studiului în toate statele interesate (ZZ/LL/AAAA)
--

C.2 Este o încetare anticipată a studiului?	da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>
C.2.1 Dacă da, se precizează data:	(ZZ/LL/AAAA)
C.2.2 Scurtă descriere într-o anexă (<i>text</i>)	
C.2.2.1 Justificarea încetării anticipate a studiului	
C.2.2.2 Numărul pacienților cărora li se administra încă tratament în momentul încetării anticipate a studiului în R. Moldova și propunerea de abordare medicală a acestora	
C.2.2.3 Consecințele încetării anticipate asupra evaluării rezultatelor și raportului global risc/beneficiu al MIC	

D. SEMNĂTURA SOLICITANTULUI

D.1 Prin prezenta confirm că /confirm în numele sponsorului că (*se șterge unde nu este cazul*):

- informația prezentată în această declarație este corectă
- în termenul stabilit, conform cu regulamentul și ghidurile AMDM, se va depune rezumatul raportului asupra studiului clinic.

D.2 SOLICITANT AL CERERII ADRESATE AMDM (conform Secțiunii B):

D.2.1 Data:
D.2.2 Semnătura:
D.2.3 Nume tipărit:

Anexa 8

la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

**NOTIFICARE
privind efectuarea
unui studiu observațional în R. Moldova***

**Formularul de cerere se va depune pe format hirtie și electronic.*

Pentru a fi completat de AMDM:

Data primirii cererii:
Numarul de înregistrare a cererii la AMDM:

Pentru a fi completat de solicitant:

Prin prezenta notificăm efectuarea în R. Moldova a unui studiu observațional pentru un medicament cu autorizație de punere pe piață în R. Moldova.

A. IDENTIFICAREA STUDIULUI

Titlul studiului:
Codul studiului:

B. IDENTIFICAREA SPONSORULUI RESPONSABIL PENTRU CERERE

B.1. Sponsorul
Numele organizatiei:
Persoana de contact a sponsorului:
Adresa:
Telefon:
Fax:
e-mail:

B.2. Reprezentantul legal al sponsorului în Republica Moldova pentru acest studiu (daca este diferit de sponsor)

Numele organizatiei:
Persoana de contact a sponsorului:
Adresa:
Telefon:
e-mail:

Statutul sponsorului: comercial ¹ <input type="checkbox"/> non-comercial <input type="checkbox"/>

¹Sponsorul comercial este persoana sau organizatia care își asuma responsabilitatea pentru un studiu care face parte din programul de dezvoltare pentru autorizarea de punere pe piață a unui medicament, inclusiv studii post-marketing.

C. IDENTIFICAREA SOLICITANTULUI

Sponsor <input type="checkbox"/>	
Reprezentant legal al sponsorului <input type="checkbox"/>	Investigator responsabil pentru cerere <input type="checkbox"/>
Organizație: Numele persoanei de contact: Adresa: Telefon: e-mail:	Nume: Instituția: Adresa: Telefon: e-mail:

D. INFORMAȚII PRIVIND MEDICAMENTUL PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Denumirea comercială/cod2. Substanța activă3. Cod ATC4. Forma farmaceutică5. Concentrația6. Calea de administrare7. Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață8. Țara |
|--|

Prezenta notificare este însoțită de:

- Proiectul studiului
- Obiectivele studiului
- Lista centrelor în care se va desfășura studiul
- Informații privind durata studiului
- Numărul de pacienți care vor fi înrolați
- Lista investigatorilor
- CV-urile în original ale investigatorilor
- Copiile certificatelor de instruire GCP a investigatorilor

E. SEMNĂTURA SOLICITANTULUI

E.1 Prin prezenta confirm că /confirm în numele sponsorului că *(se șterge unde nu este cazul)*:

- informația prezentată în această declarație este corectă;
- în termenul stabilit, conform cu regulamentul și ghidurile AMDM, se va depune rezumatul raportului asupra studiului clinic.

E.2 SOLICITANT AL CERERII ADRESATE AMDM (conform Secțiunii C):

- | |
|---|
| <p>D.2.1 Data:</p> <p>D.2.2 Semnătura:</p> <p>D.2.3 Nume tipărit:</p> |
|---|

ETICHETAREA MEDICAMENTELOR PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ ȘI A MEDICAMENTELOR AUXILIARE

A. MEDICAMENTE PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ NEAUTORIZATE

A.1. Reguli generale

1. Pe ambalajul direct și exterior figurează următoarele informații:

- (a) numele, adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informații referitoare la medicament, studiul clinic și decodificarea de urgență; aceasta poate fi sponsorul, o organizație de cercetare sub contract sau un investigator (denumită în continuare „persoana principală de contact”, în sensul prezentei anexe);
- (b) numele substanței și concentrația sau potența acesteia, iar în cazul studiilor clinice desfășurate conform procedurii orb, numele substanței urmează să apară alături de numele comparatorului sau al placebo atât pe ambalajul medicamentului pentru investigație clinică neautorizat, cât și pe cel al comparatorului sau al placebo;
- (c) forma farmaceutică, calea de administrare, cantitatea de unități de dozare;
- (d) lotul sau numărul de cod pentru identificarea conținutului și operațiunii de ambalare;
- (e) un cod de referință al studiului clinic care să permită identificarea studiului clinic, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este prevăzut în altă parte;
- (f) numărul de identificare a subiectului și/sau numărul tratamentului și, după caz, numărul vizitei;
- (g) numele investigatorului [dacă nu este inclus la litera (a) sau (e)];
- (h) instrucțiunile de utilizare (se poate face trimitere la un prospect sau alt document explicativ destinat subiectului sau persoanei care administrează medicamentul);
- (i) specificația „Numai pentru uz în studii clinice” sau o formulare similară;
- (j) condițiile de depozitare;
- (k) perioada de utilizare (data expirării sau data retestării, după caz), în format lună și an și într-un mod care să împiedice orice ambiguitate; și
- (l) „A nu se lăsa la îndemâna copiilor”, cu excepția cazului în care medicamentul este destinat utilizării în studii clinice în care medicamentul nu este luat acasă de subiecți.

2. Pentru a clarifica anumite informații menționate mai sus pot fi incluse simboluri sau pictograme. Pot fi afișate informații suplimentare, avertizări sau instrucțiuni de manipulare.

3. Adresa și numărul de telefon al persoanei principale de contact nu mai trebuie să apară pe etichetă în cazul în care subiecții au primit un prospect sau un card care oferă aceste detalii și aceștia au fost instruiți să le păstreze în posesia lor în orice moment.

A.2. Etichetarea limitată a ambalajului direct

A.2.1. Ambalajul direct și exterior sunt furnizate împreună

4. Dacă medicamentul este furnizat subiectului sau persoanei care administrează medicamentul într-un ambalaj direct și un ambalaj exterior destinate să rămână împreună, iar ambalajul exterior prezintă informațiile enumerate în secțiunea A.1, următoarele informații figurează pe ambalajul direct (sau pe orice dispozitiv de dozare sigilat care conține ambalajul direct):

- (a) numele persoanei principale de contact;
- (b) forma farmaceutică, calea de administrare (poate fi omisă pentru formele farmaceutice solide orale), cantitatea de unități de dozare și, în cazul studiilor clinice care nu presupun procedeul orb în privința etichetării, numele/identificatorul și concentrația/puterea imunogenă;
- (c) lotul și/sau numărul de cod pentru identificarea conținutului și operațiunii de ambalare;
- (d) un cod de referință al studiului clinic care să permită identificarea studiului clinic, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este prevăzut în altă parte;
- (e) numărul de identificare a subiectului și/sau numărul tratamentului și, după caz, numărul vizitei; și
- (f) perioada de utilizare (data expirării sau data retestării, după caz), în format lună și an și într-un mod care să împiedice orice ambiguitate.

A.2.2. Ambalajele directe mici

5. Dacă ambalajul direct este sub formă de blistere sau unități de mici dimensiuni, precum fiole pe care informațiile cerute la punctul A.1 nu se pot afișa, ambalajul exterior furnizat poartă o etichetă cu aceste informații. Ambalajul direct conține următoarele:

- (a) numele persoanei principale de contact;
- (b) calea de administrare (poate fi omisă pentru formele farmaceutice solide orale) și, în cazul studiilor clinice care nu presupun procedeul orb în privința etichetării, numele/identificatorul și concentrația/puterea imunogenă;
- (c) lotul sau numărul de cod pentru identificarea conținutului și operațiunii de ambalare;
- (d) un cod de referință al studiului clinic care să permită identificarea studiului clinic, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este prevăzut în altă parte;
- (e) numărul de identificare a subiectului/numărul tratamentului și, după caz, numărul vizitei; și
- (f) perioada de utilizare (data expirării sau data retestării, după caz), în format lună și an și într-un mod care să împiedice orice ambiguitate.

B. MEDICAMENTE AUXILIARE NEAUTORIZATE

6. Pe ambalajul direct și exterior figurează următoarele informații:

- (a) numele persoanei principale de contact;
- (b) denumirea medicamentului, urmată de concentrație și forma farmaceutică;
- (c) declarația privind substanțele active exprimate calitativ și cantitativ per unitate de dozare;
- (d) lotul sau numărul de cod pentru identificarea conținutului și operațiunii de ambalare;
- (e) codul de referință al studiului clinic care permite identificarea locului de desfășurare a studiului clinic, a investigatorului și a subiectului;
- (f) instrucțiunile de utilizare (se poate face trimitere la un prospect sau alt document explicativ destinat subiectului sau persoanei care administrează medicamentul);
- (g) specificația „Numai pentru uz în studii clinice” sau o formulare similară;
- (h) condițiile de depozitare; și
- (i) perioada de utilizare (data expirării sau data retestării, după caz).

C. ETICHETAREA SUPLIMENTARĂ A MEDICAMENTELOR PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ AUTORIZATE

7. În conformitate cu pct.90, pe ambalajul direct și exterior figurează următoarele informații:

- (a) numele persoanei principale de contact;
- (b) codul de referință al studiului clinic care permite identificarea locului de desfășurare a studiului clinic, a investigatorului, a sponsorului și a subiectului;
- (c) specificația „Numai pentru uz în studii clinice” sau o formulare similară.

D. ÎNLOCUIREA INFORMAȚIILOR

8. Informațiile enumerate în secțiunile A, B și C, altele decât cele enumerate la punctul 9, pot fi omise de pe eticheta medicamentului și puse la dispoziție prin alte mijloace, de exemplu utilizarea unui sistem electronic centralizat de randomizare, utilizarea unui sistem informatic centralizat, cu condiția ca siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor să nu fie compromise. Acest lucru se justifică în protocol.

9. Informațiile menționate la următoarele puncte nu pot fi omise de pe eticheta medicamentului:

- (a) punctul 1 literele (b), (c), (d), (f), (j) și (k);
- (b) punctul 4 literele (b), (c), (e) și (f);
- (c) punctul 5 literele (b), (c), (e) și (f);
- (d) punctul 6 literele (b), (d), (e), (h) și (i).

Anexa 10
la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

_____Nr._____

Către Directorul general
al Agenției Medicamentului
și Dispozitivelor Medicale

**ACORDUL DIRECTORULUI
UNITĂȚII MEDICALE
PRIVIND DESFĂȘURAREA STUDIULUI CLINIC**

Precizăm prin prezentul document acordul nostru privind desfășurarea în

.....
a studiului clinic (cod, titlu):

.....

.....

..... **în perioada**

.....•

Investigator principal

Sponsor

DIRECTOR (medic-șef)
(Semnătura și ștampila instituției)

Anexa 11
la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

Nr. _____

Către Directorul general
al Agenției Medicamentului
și Dispozitivelor Medicale

**NOTIFICARE
PENTRU STUDIUL CLINIC**

Titlu studiu (rom/eng):	
Solicitant	
Sponsor	
Unitate medicală	
Investigator principal	
Codul protocolului studiului	
Autorizare studiu: Aviz Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nr. -----; Aviz Comitetul Național de Expertiză Etică în Studii Clinice nr. -----; Ordin Ministerul Sănătății -----.	
Textul notificării:	
Prezenta notificare este însoțită de:	

Studiul se va desfășura* cu respectarea criteriilor și cerințelor protocolului de studiu clinic, actelor normative privind organizarea studiului clinic în Republica Moldova, standardelor de calitate și orientărilor ICH privind buna practică în studiul clinic și calității și eticii studiilor clinice prevăzute în Declarația drepturilor omului de la Helsinki, reactualizată.

SOLICITANTUL

Data

Semnătura

*va fi scris "s-a desfășurat" – dacă este o declarație de închidere

la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

**CONȚINUTUL REZUMATULUI REZULTATELOR
STUDIULUI CLINIC**

Rezumatul rezultatelor studiului clinic conține informații cu privire la următoarele elemente:

A. INFORMAȚII PRIVIND STUDIUL CLINIC:

1. identificarea studiului clinic (inclusiv titlul studiului clinic și numărul de protocol);
2. identificatorii (inclusiv numărul UE al studiului clinic, alți identificatori);
3. datele sponsorului (inclusiv punctele de contact pe probleme științifice și punctele de contact public);
4. detaliile reglementării pediatrice (inclusiv informații care să indice dacă studiul clinic face parte dintr-un plan de investigație pediatrică);
5. etapa de analiză a rezultatelor (inclusiv informații cu privire la data analizei intermediare a datelor, etapa intermediară sau finală de analiză, data închiderii generale a studiului clinic). Pentru studiile clinice care repetă studii privind medicamente pentru investigație clinică deja autorizate și utilizate în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață, rezumatul rezultatelor ar trebui, de asemenea, să precizeze problemele identificate în rezultatele generale ale studiului clinic în ceea ce privește aspectele relevante privind eficacitatea medicamentului conexe;
6. informațiile generale cu privire la studiul clinic (inclusiv informații privind principalele obiective ale studiului clinic, proiectarea studiului clinic, cadrul științific și justificarea studiului clinic; data începutului studiului clinic, măsurile adoptate vizând protejarea subiecților, terapia de fond; și metodele statistice utilizate);
7. populația subiecților (inclusiv informații privind numărul real de subiecți incluși în studiul clinic în R. Moldova, în alte țări; defalcarea în funcție de grup de vârstă și de sex).

B. REPARTIZAREA SUBIECTULUI:

1. recrutarea (inclusiv informații privind numărul de subiecți analizați, recrutați și retrași; criteriile de includere și excludere; randomizarea și detaliile privind procedeele orb; medicamentele pentru investigație clinică utilizate);
2. perioada anterioară repartizării;
3. perioadele ulterioare repartizării.

C. CARACTERISTICI DE REFERINȚĂ:

1. caracteristicile de referință referitor la vârstă (obligatoriu);
2. caracteristicile de referință referitor la sex (obligatoriu);
3. caracteristici de referință (opțional) caracteristica specifică a studiului.

D. CRITERII FINALE DE EVALUARE:

1. definițiile criteriilor finale de evaluare [\(1\)](#)
2. criteriul final de evaluare nr.1
Analize statistice
3. criteriul final de evaluare nr.2
Analize statistice

e. EVENIMENTE ADVERSE:

1. informații privind evenimentele adverse;
2. grup de raportare a evenimentelor adverse;
3. eveniment advers grav;
4. eveniment advers care nu este grav.

F. INFORMAȚII SUPLIMENTARE:

1. modificări substanțiale globale;
2. întreruperi globale și reînceperi;
3. limitări, abordarea eventualelor surse ale concluziilor pătinoare și de neclarități și avertizări; și
4. o declarație a părții care înaintează cererea privind corectitudinea informațiilor prezentate.

[\(1\)](#) Informațiile sunt furnizate pentru toate criteriile finale de evaluare definite în protocol.

la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

**CONȚINUTUL REZUMATULUI REZULTATELOR
STUDIULUI CLINIC DESTINAT NESPECIALIȘTILOR**

Rezumatul rezultatelor studiului clinic destinat nespecialiștilor conține informații cu privire la următoarele elemente:

1. identificarea studiului clinic (inclusiv titlul studiului, numărul de protocol, numărul UE al studiului clinic și alți identificatori);
2. numele și datele de contact ale sponsorului;
3. informațiile generale cu privire la studiul clinic (inclusiv locul și momentul desfășurării studiului clinic, principalele obiective ale studiului clinic și explicarea motivelor pentru desfășurarea studiului clinic);
4. populația subiecților (inclusiv informații privind numărul real de subiecți incluși în studiul clinic în R. Moldova și în țări terțe; defalcarea în funcție de grup de vârstă și de gen, criteriile de includere și excludere);
5. medicamentele pentru investigație clinică utilizate;
6. descrierea reacțiilor adverse și a frecvenței acestora;
7. rezultatele generale ale studiului clinic;
8. comentarii privind rezultatul studiului clinic;
9. indicații cu privire la preconizarea sau nu a unor studii clinice ulterioare;
10. indicații cu privire la locurile în care ar putea fi găsite informații suplimentare.

Anexa 14
la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

FORMULAR PENTRU PLATA TARIFULUI DE AUTORIZARE A STUDIILOR CLINICE ȘI AMENDAMENTELOR SUBSTANȚIALE

Denumirea studiului/ amendamentului

Protocol*:

* Nr./Cod cu un minim de informații necesare pentru identificarea acestora când este cazul

Solicitant

Sponsor

OCC**

Investigator

**Organizație de cercetare prin contract

Nume	
Adresa	
Oraș	
Țara	
Telefon	
Fax	
E-mail	

Statutul produsului	
Autorizat în R. Moldova CÎ nr... /data eliberării	<input type="checkbox"/>
Neautorizat în R. Moldova, dar autorizat în altă țară	<input type="checkbox"/>
Neautorizat în nicio țară	<input type="checkbox"/>

Firma plătitoare/Investigator	
Nume	
Adresa (juridică)	
Oraș	
Țara	
Telefon	
Fax	
E-mail	
Cod Fiscal	
IBAN	
Banca	
BIC	

Propunere a formei de plată	
Lei :	<input type="checkbox"/>
Euro :	<input type="checkbox"/>
USD:	<input type="checkbox"/>

Tariful pentru evaluarea cererii de Autorizare a studiilor clinice/amendamentelor substanțiale (prevăzute în Hotărârea de Guvern nr. 348 din 26.05.2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de către AMDM)	
Aprobarea studiilor clinice pentru medicamente pentru investigație clinică neautorizată pe plan mondial (substanțe noi). Fazele I-III	<input type="checkbox"/>
Aprobarea studiilor clinice pentru produse autorizate în Republica Moldova, utilizate conform RCP în vigoare. Faza IV	<input type="checkbox"/>
Aprobarea studiilor clinice pentru bioechivalență	<input type="checkbox"/>
Aprobarea amendamentelor privind protocolul/medicamentul pentru investigație clinică	<input type="checkbox"/>

Reprezentanța în R. Moldova/Persoana de contact	
Nume	
Adresa	
Oraș	
Țara	
Telefon	
Fax	
E-mail	

Semnatarul își asumă răspunderea că datele din prezentul formular sunt corecte.

Data

Numele, semnătura, ștampila

la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

LISTA UNITĂȚILOR MEDICALE
abilitate de Ministerul Sănătății pentru desfășurarea studiilor clinice

1. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
(catedrele, departamentul stomatologic etc.).
2. IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală.
3. IMSP Institutul Mamei și Copilului.
4. IMSP Institutul Oncologic.
5. IMSP Institutul de Cardiologie.
6. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.
7. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.
8. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.
9. IMSP Spitalul Clinic Republican.
10. IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase “Toma Ciorbă”.
11. IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie.
12. IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății.
13. IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile.
14. IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sfânta Treime”.
15. IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii “Valentin Ignatenco”.
16. IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1.
17. IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sfântul Arhanghel Mihail”.
18. IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii.

Anexa 16

la Regulamentul privind studiile clinice cu medicamente de uz uman

Către
Agenția Medicamentului și
Dispozitivelor Medicale,
mun. Chișinău, str. Korolenco 2/1,
MD-2028, Republica Moldova

**DECLARAȚIE PE PROPRIA RĂSPUNDERE
PRIVIND VERIDICITATEA INFORMAȚIILOR
PREZENTATE ÎN DOSAR**

Prin prezenta,

Sponsorul _____ cu sediul _____, sau

OOC/CRO _____ cu sediul _____, sau

Persoana fizică _____, împuternicită prin Procura nr. _____ din _____, în calitate de angajat sau reprezentant împuternicit al companiei _____, cu sediul _____, își asumă responsabilitatea că toate copiile actelor din dosarul studiului clinic prezentat corespund originalului.

Titlul Studiului:

Codul Studiului:

Lista actelor se anexează.

Nerespectarea veridicității celor declarate se sancționează conform art. 352¹ al Codului penal al Republicii Moldova.

Data _____

Semnătura _____

L.Ș.

Ghidul privind buna practică în studiul clinic

CAPITOLUL I

Introducere

1. Presentul ghid privind buna practică în studiul clinic reprezintă 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, amendat în 2002.

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

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 modificată și că datele studiului clinic sunt credibile.

3. Presentul 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 Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic, precum și în desfășurarea studiilor clinice.

4. Principiile stabilite în prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic pot fi aplicate și în alte investigații clinice care ar putea avea impact asupra sănătății și confortului subiecților umani.

CAPITOLUL II

Glosar

5. În cadrul prezentului ghid privind buna practică în studiul clinic sunt valabile următoarele definiții:

Accesul direct - dreptul de a examina, analiza, verifica și reproduce orice înregistrare și raport important pentru evaluarea studiului clinic; fiecare parte interesată (de ex. autorități competente din țară sau străinătate, monitorii sponsorului sau persoanele care efectuează auditul) care are acces direct trebuie să fie foarte precaută pentru a respecta reglementările referitoare la menținerea confidențialității privind identitatea subiecților și informațiile considerate proprietatea sponsorului.

Amendamentul la protocol - o prezentare în scris a modificării/modificărilor protocolului sau o explicare oficială a acestuia.

Avizul Comitetului Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic - act eliberat de Comitet în urma procesului de expertizare a documentelor recepționate de la sponsor, reprezentantul sponsorului (organizația de cercetare prin contract) sau de la investigator care aprobă, prin mențiunea „pozitiv” efectuarea studiului clinic în instituțiile medicale sau interzice, prin mențiunea „negativ” efectuarea studiului solicitat.

Asigurarea calității - toate acțiunile planificate și sistematice, care sunt stabilite pentru a asigura că atât executarea studiului cât și obținerea datelor, înregistrarea și raportarea lor se face în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în vigoare în domeniu.

Auditul - un control independent și sistematic al activităților întreprinse pentru studiul clinic și al documentelor acestuia făcut pentru a se aprecia modul în care s-au desfășurat aceste activități, s-au înregistrat și analizat datele, precum și exactitatea cu care s-au raportat, în conformitate cu protocolul, procedurile standard de operare (PSO) ale sponsorului, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în vigoare.

Auditul de ansamblu (al studiului) - documentația care permite reconstituirea evoluției evenimentelor controlate.

Autoritățile regulatorii - organe care au puterea de a emite reglementări, care verifică datele clinice prezentate și cele care efectuează inspecții.

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

Certificatul de audit - declarația prin care persoana care efectuează auditul confirmă că a efectuat această activitate.

Codul de identificare al subiectului - sistemul unic de identificare asigurat de investigator pentru fiecare subiect al studiului pentru a proteja identitatea subiectului și pentru a fi folosit în locul numelui subiectului când investigatorul raportează evenimentele adverse și/sau alte date ale studiului.

Comisia de coordonare - o comisie pe care un sponsor o poate organiza pentru coordonarea unui studiu multicentric.

Comisia independentă pentru monitorizarea datelor (CIMD) - o comisie independentă, care poate fi numită de sponsor, pentru a evalua desfășurarea studiului și rezultatele la anumite intervale precum și siguranța datelor și care să recomande sponsorului continuarea, modificarea sau oprirea studiului.

Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic (CNEESC) - organism independent, în care Ministerul Sănătății are calitatea de fondator, compus din profesioniști în domeniul sănătății și din membri care nu sunt medici, care are sarcina de a proteja drepturile, siguranța și confortul subiecților la un studiu clinic și de a asigura publicul în această privință, în special prin formularea unor recomandări asupra protocolului de studiu, a aptitudinii investigatorilor și a calității adecvate a instalațiilor, precum și asupra metodelor și documentelor care trebuie utilizate pentru a informa subiecții studiului în scopul obținerii consimțământului lor în deplină cunoștință de cauză.

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.

Confidențialitatea - prevenirea dezvăluirii către persoane neautorizate a informațiilor care sunt proprietatea sponsorului sau a celor referitoare la identitatea subiectului.

Comisia instituțională de etică (CIE) – un organism independent, constituit din membri din domeniul medical, științific și nemedical a cărui responsabilitate este să asigure protecția drepturilor, a siguranței și confortului subiecților implicați în studiu; acesta acționează prin evaluarea, aprobarea și verificarea continuă a protocolului studiului clinic și a amendamentelor acestuia precum și a metodelor și materialelor care ar trebui utilizate în vederea obținerii și înregistrării consimțământului exprimat în cunoștință de cauză.

Confortul (subiecților studiului) - integritatea fizică și mintală a subiecților participanți la studiul clinic.

Consimțământ în cunoștință de cauză - înseamnă exprimarea în mod liber și voluntar de către un subiect a voinței sale de a participa într-un anumit studiu clinic, după CNEESC a fost informat cu privire la toate aspectele legate de studiul clinic care sunt relevante pentru decizia subiectului privind participarea sau, în cazul minorilor și al subiecților aflați în incapacitate, o autorizație sau acord din partea reprezentantului lor desemnat legal privind participarea la studiul clinic.

Contractul - o înțelegere scrisă, datată și semnată între două sau mai multe părți care precizează modul de rezolvare al unor situații de delegare și distribuire a sarcinilor și obligațiilor, incluzând domeniul financiar, atunci când este cazul; protocolul poate fi folosit ca bază pentru un contract.

Controlul calității - tehnicile de lucru și activitățile din cadrul sistemului de asigurare a calității, destinate verificării îndeplinirii cerințelor privind calitatea activităților desfășurate în cadrul studiului.

Datele sursă - toate informațiile sub formă de înregistrări originale și copii autentificate ale înregistrărilor originale privind constatări clinice, observații sau alte activități în studiul clinic, necesare pentru reconstituirea și evaluarea studiului; datele sursă sunt conținute în documentele sursă, înregistrări originale sau copii autentificate.

Documentele sursă - documentele originale, datele și înregistrările (de ex. înregistrări în spital, grafice clinice și de evoluție, buletine de laborator, însemnări, foaie de observație a pacientului sau listă de control pentru evaluarea acestuia, chestionare ale pacientului, documente privind distribuirea medicamentelor, date înregistrate de la instrumentele automate, copii sau transcrieri după verificarea care confirmă că sunt copii corecte, microfize, negative ale fotografiilor, microfilme sau înregistrări pe suporturi magnetice, înregistrări prin raze X, dosarul subiectului și înregistrările de la farmacie, de la laboratoare și de la departamentele tehnico-medice implicate în studiul clinic).

Documentația - toate înregistrările sub orice formă (incluzând, dar nelimitându-se la înregistrarea scrisă, electronică, magnetică sau optică, raze X precum și cea electrocardiografică) care descriu sau înregistrează metodele,

conducerea și/sau rezultatele studiului, factorii care influențează studiul și operațiunile întreprinse.

Documentele esențiale - documentele care, în mod individual sau în ansamblu, permit evaluarea desfășurării studiului și calitatea datelor obținute (a se vedea Capitolul IX „Documente esențiale pentru conducerea studiului clinic”).

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

Evenimentul 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.

Formularul de raportare a cazului - un document tipărit, optic sau electronic, destinat înregistrării tuturor informațiilor impuse prin protocol despre fiecare subiect, document care trebuie să fie trimis sponsorului.

Inspecția - activitate desfășurată de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale sau CNEESC și care constă în verificarea oficială a documentelor, facilităților, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calității și al oricărui alt element care, în opinia Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale sau CNEESC, are legătură cu studiul clinic și care poate să aibă loc în centrul unde se desfășoară studiul, în localurile sponsorului și/sau ale organizației de cercetare prin contract sau în oricare altă locație unde Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale sau CNEESC consideră necesară o inspecție.

Instituție medicală - orice entitate publică, agenție sau unitate dotată pentru activitatea medicală, stomatologică/dentală, în care se desfășoară studiile clinice.

Investigatorul - un medic sau o persoană care exercită o profesie agreată în Republica Moldova în vederea desfășurării studiilor 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, iar dacă, într-un centru, studiul este efectuat de o echipă, investigatorul este conducătorul echipei și poate fi numit investigator principal.

Investigatorul/instituția - o expresie însemnând „investigatorul și instituția” atunci când este prevăzută în reglementările în vigoare.

Investigatorul coordonator - un investigator investit cu responsabilitatea coordonării investigatorilor care participă la un studiu multicentric.

Înregistrarea medicală originală - a se vedea *Documentele sursă*.

Locul studiului - locația/locațiile unde se desfășoară activitățile legate de studiul clinic.

Martorul imparțial - o persoană care nu este implicată 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 pot să citească și care citește atât formularul de

obținere a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză cât și fiecare din informațiile scrise prezentate subiectului.

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

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

Monitorizarea - activitatea de supraveghere a evoluției studiului clinic și de asigurare că acesta este condus, înregistrat și raportat în concordanță cu protocolul, procedurile standard de operare, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în domeniu.

Opinia (cu referire la CNEESC) - aprecierea și/sau recomandarea făcută de CNEESC.

Organizația de cercetare prin contract (OCC) - o persoană sau o organizație (comercială, academică sau de alt tip) angajată prin contract de către sponsor să efectueze în locul sponsorului una sau mai multe din îndatoririle sau funcțiile acestuia.

Procedeul „orb” - procedeul prin care una sau mai multe părți implicate în studiul clinic nu este/nu sunt informată/informate despre repartizarea tratamentului; procedeul „simplu orb” constă, în general, în neinformarea subiecților studiului, iar procedeul „dublu orb” în neinformarea subiecților studiului, investigatorilor, monitorilor și, în unele cazuri, a analiștilor despre produsul care se administrează.

Procedura standard de operare (PSO) - instrucțiuni scrise, detaliate, care asigură uniformitatea execuției pentru fiecare operațiune în cadrul studiului clinic.

Protocolul - document care descrie obiectivul/obiectivele, concepția, metodologia, aspectele statistice și organizarea studiului; termenul “protocol” acoperă protocolul, versiunile sale succesive și amendamentele acestuia.

Randoizarea - procesul de repartizare a subiecților studiului în grupuri pentru tratament sau pentru control prin folosirea unui element de hazard care să reducă posibilitatea de influențare a rezultatelor studiilor prin eroare sistematică.

Raportul privind auditul - raportul scris elaborat de auditor conținând rezultatele auditului.

Raportul studiului clinic - o 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).

Raportul studiului într-o fază intermediară - un raport al rezultatelor intermediare și evaluarea acestora bazată pe analizele făcute în cursul studiului.

Raportul privind monitorizarea - raportul scris de monitor și adresat sponsorului după fiecare vizită și/sau alte comunicări legate de studiu în conformitate cu PSO ale sponsorului.

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

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

Reglementările legale în vigoare - orice lege și reglementare care se referă la desfășurarea studiilor clinice pentru investigarea unui medicament.

Regulile de bună practică în studiul clinic - un standard în funcție de care se face proiectarea, conducerea, desfășurarea, monitorizarea, auditul, înregistrarea, analiza și raportarea studiului clinic, care constituie garanția atât a credibilității și corectitudinii datelor și rezultatelor raportate, cât și a faptului că sunt protejate drepturile și integritatea subiecților ca și confidențialitatea acestora.

Reprezentantul legal acceptat - o persoană fizică sau juridică sau un alt organism autorizat legal să-și exprime consimțământul în numele posibilului subiect, în eventualitatea participării lui la un studiu clinic.

Sponsorul – o persoană, instituție sau organizație responsabilă de inițierea, managementul și/sau finanțarea unui studiu clinic.

Sponsorul - Investigator - o persoană fizică ce inițiază și conduce singur sau în colaborare, un studiu clinic și sub a cărei conducere medicamentul pentru investigație clinică este administrat subiectului studiului; obligațiile sponsorului-investigador includ atât pe cele ale sponsorului și cât și pe cele ale investigatorului.

Studiul clinic - orice investigație efectuată asupra subiecților umani, pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice și/sau alte efecte farmacodinamice ale unuia 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, metabolismul și eliminarea unuia sau mai multor medicamente pentru investigație clinică în vederea evaluării siguranței și/sau eficacității lor; sunt incluse studiile clinice efectuate într-un centru unic sau în centre multiple, într-una sau mai multe țări.

Studiul clinic multicentric - studiul clinic efectuat după un singur protocol, dar în mai mult decât un singur centru și de mai mult decât un singur investigator, centrele în care se efectuează studiul putând să se găsească numai în Republica Moldova sau în mai multe țări.

Studiul non-clinic - studiile biomedicale care nu sunt efectuate pe subiecți umani.

Subiectul studiului – o persoană care participă la un studiu clinic, fie că primește medicamentul pentru investigație clinică, fie că are rol de martor.

Subiecții vulnerabili - persoanele a căror dorință de a participa ca voluntari în studiul clinic poate fi influențată în mod incorect, justificat sau nu, de speranța în beneficii obținute prin participare sau de teama unor represalii din partea unor superiori ierarhici din structura din care fac parte, în cazul unui refuz; exemple de

subiecți vulnerabili pot fi 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 ajutătoare, 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.

Subinvestigatorul - orice persoană, membră a echipei studiului clinic, desemnată și controlată de investigator să îndeplinească proceduri critice legate de studiu și/sau să ia decizii importante în privința studiului clinic la locul de desfășurare al acestuia (de ex. asociați, rezidenți, cercetători) (a se vedea, de asemenea, *Investigatorul*).

CAPITOLUL III

Principiile privind buna practică în studiul clinic

6. Studiile clinice trebuie să fie conduse în conformitate cu principiile etice care își au originea în „Declarația pentru drepturile omului” de la Helsinki - modificată și care sunt în concordanță cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu reglementările legale în vigoare.

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

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

9. Informațiile non-clinice și clinice disponibile despre medicamentul pentru investigație clinică trebuie să fie adecvate pentru a putea constitui suportul studiului clinic propus.

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

11. Un studiu clinic trebuie condus în conformitate cu protocolul care a fost aprobat/a obținut o opinie favorabilă de la CNEESC .

12. Supravegherea medicală și deciziile medicale luate în numele subiecților trebuie să fie întotdeauna în responsabilitatea unui medic calificat.

13. Fiecare persoană implicată în desfășurarea unui studiu clinic trebuie să fie calificată prin studii, instruire și experiență pentru a-și putea îndeplini sarcinile respective.

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

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

16. Trebuie protejată confidențialitatea înregistrărilor care pot identifica subiecții, respectând reglementările legale în vigoare referitoare la confidențialitate și păstrarea secretului.

17. Medicamentele pentru investigație clinică trebuie fabricate, manevrate și păstrate conform regulilor de bună practică de fabricație; ele trebuie să fie folosite numai în conformitate cu protocolul aprobat.

18. Trebuie folosite sisteme de lucru cu proceduri care să asigure calitatea fiecărui aspect al studiului clinic.

CAPITOLUL IV

Comisia Națională de Expertiză Etică a Studiului Clinic (CNEESC)

Secțiunea 1. Responsabilități

19. Comisia Națională de Expertiză Etică a Studiului Clinic trebuie să asigure drepturile, siguranța și confortul tuturor subiecților studiului; trebuie acordată o atenție specială studiilor care pot include subiecți vulnerabili.

20. Responsabilitățile Comitetului Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic sunt stipulate în Hotărârea de Guvern nr. 5 din 18 ianuarie 2016 cu privire la Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic.

Secțiunea 2. Structură, funcții și mod de lucru

21. În conformitate cu Hotărârea de Guvern nr. 5 din 18 ianuarie 2016 cu privire la Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic.

Secțiunea 3. Proceduri

22. În conformitate cu Hotărârea de Guvern nr. 5 din 18 ianuarie 2016 cu privire la Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic.

Secțiunea 4. Înregistrări

23. În conformitate cu Hotărârea de Guvern nr. 5 din 18 ianuarie 2016 cu privire la Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic.

CAPITOLUL V

Investigatorul

Secțiunea 1. Calificările și convențiile investigatorului

24. Investigatorul/investigatorii trebuie să fie calificat/calificați prin educație, instruire și experiență, pentru a-și asuma responsabilitatea pentru conducerea studiului, trebuie să întrunească toate calificările precizate prin reglementările în domeniu și trebuie să dovedească aceste calificări prin curriculum vitae actualizat și/sau documentația relevantă cerută de sponsor, CNEESC și/sau Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

25. Investigatorul trebuie să fie obișnuit cu modul de folosire al medicamentului pentru investigație clinică, așa cum este descris în protocol, în broșura investigatorului, în informațiile privind medicamentul și în alte surse de informații prezentate de sponsor.

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

27. Investigatorul/instituția trebuie să permită monitorizarea și auditarea efectuate de sponsor și inspecția efectuată de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

28. Investigatorul trebuie să păstreze o listă cu persoanele calificate cărora le-a delegat atribuții semnificative privind studiul.

Secțiunea 2. Resursele adecvate

29. Investigatorul trebuie să poată demonstra (de ex. prin date retrospective) că poate recruta numărul necesar de subiecți corespunzători studiului în perioada de recrutare stabilită.

30. Investigatorul trebuie să aibă suficient timp pentru a desfășura și finaliza studiul în perioada de timp considerată necesară pentru aceasta.

31. Investigatorul trebuie să aibă în echipă un număr adecvat de persoane calificate precum și aparatura și facilitățile necesare pentru întreaga durată prevăzută de desfășurare a studiului, pentru a conduce corect și în siguranță studiul.

32. Investigatorul trebuie să se asigure că toate persoanele care participă la studiu sunt informate adecvat despre protocol, medicamentul pentru investigație clinică, precum și despre sarcinile și funcțiile lor în cadrul studiului.

Secțiunea 3. Supravegherea medicală a subiecților studiului

33. Un medic calificat, care este investigator sau subinvestigator într-un studiu, trebuie să fie responsabil pentru toate deciziile medicale privind studiul.

34. În cursul participării subiectului la studiu și în perioada care urmează, investigatorul/instituția trebuie să asigure supravegherea medicală adecvată a subiectului pentru orice evenimente adverse în legătură cu studiul, incluzând valori ale analizelor de laborator modificate semnificativ.

Investigatorul/instituția trebuie să informeze subiectul despre îngrijirile medicale necesare datorate unor afecțiuni intercurente constatate de investigator.

35. Este recomandabil ca investigatorul să informeze medicul care îngrijește de obicei pacientul, dacă pacientul se află sub îngrijirea unui medic, despre includerea acestuia în studiu, cu condiția obținerii acceptului subiectului pentru această informare.

36. Cu toate că un subiect nu este obligat să comunice motivul deciziei sale de a se retrage prematur din studiu, investigatorul trebuie să facă efortul corespunzător pentru a afla acest motiv respectând întru totul drepturile subiectului.

Secțiunea 4. Comunicarea cu CNEESC

37. Înainte de începerea studiului, investigatorul/instituția trebuie să posede aprobarea/opinia favorabilă scrisă și cu precizarea datei de emitere pentru protocolul studiului, formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză, formularul actualizat de consimțământ, procedura de recrutare a subiecților (de ex. prin anunțuri) și orice informație scrisă care va fi oferită subiecților.

38. Investigatorul/instituția trebuie să prezinte la CNEESC copia actualizată a broșurii investigatorului ca parte a solicitării scrise făcute de investigator/instituție către CNEESC; dacă broșura investigatorului este actualizată în cursul studiului, investigatorul/instituția trebuie să prezinte la CNEESC o copie a broșurii actualizate a investigatorului.

39. În cursul studiului, investigatorul/instituția trebuie să prezinte CNEESC toate documentele care sunt supuse evaluării.

Secțiunea 5. Respectarea protocolului

40. Investigatorul/instituția trebuie să desfășoare studiul cu respectarea protocolului aprobat de sponsor și de autoritățile competente și pentru care s-a obținut aprobarea/opinia favorabilă a CNEESC.

Investigatorul/instituția și sponsorul trebuie să semneze protocolul sau un contract alternativ pentru a confirma acordul părților.

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

42. Investigatorul sau persoana împuternicită de investigator trebuie să documenteze și să explice orice abatere de la protocolul aprobat.

43. Investigatorul poate să se abată de la protocol sau să modifice protocolul în scopul eliminării riscului pentru subiecți, fără aprobarea prealabilă a CNEESC; cât de curând după producerea acestei abateri sau modificări, trebuie ca justificarea ei și, dacă este cazul, amendamentul propus pentru protocol, să fie depuse la:

- 1) CNEESC pentru verificare și pentru a se obține aprobarea;
- 2) la sponsor pentru acord;
- 3) la Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

Secțiunea 6. Medicamentul/medicamentele pentru investigație clinică

44. Responsabilitatea pentru ținerea evidenței medicamentului /medicamentelor pentru investigație clinică, la locul/locurile studiului aparține investigatorului/instituției.

45. În cazul în care este prevăzut, investigatorul/instituția trebuie să desemneze un farmacist sau o altă persoană potrivită pentru această sarcină, care să fie sub supravegherea investigatorului/instituției pentru o parte sau pentru toate obligațiile sale privind medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică, la locul/locurile studiului.

46. Investigatorul/instituția și/sau un farmacist sau altă persoană potrivită, care este desemnată de investigator/instituție, trebuie să păstreze înregistrările referitoare la distribuția medicamentului la locul studiului, inventarul la locul respectiv, utilizarea medicamentului de către fiecare subiect și returnarea medicamentului nefolosit sponsorului sau la altă destinație dacă aceasta a fost prevăzută; aceste înregistrări trebuie să includă datele, cantitățile, numărul seriei, data expirării (dacă

este cazul) și numerele de cod unic destinat medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică și subiecților studiului.

Investigatorii trebuie să păstreze înregistrările 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.

47. Medicamentul pentru investigație clinică trebuie păstrat în conformitate cu precizările sponsorului (a se vedea pct.121 și pct.127) și în conformitate cu reglementările legale în vigoare.

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

49. 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.

Secțiunea 7. Proceduri de randomizare și de dezvăluire a codului

50. Investigatorul trebuie să urmărească procedurile de randomizare, dacă acestea 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).

Secțiunea 8. Responsabilitățile investigatorului cu privire la Consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiecților studiului

51. 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.

Înainte de începerea studiului, investigatorul trebuie să obțină aprobarea/opinia favorabilă a CNEESC exprimată în scris privind formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză și oricare alte informații transmise subiecților.

52. Formularul consimțământului exprimat în cunoștință de cauză și alte informații scrise destinate subiecților trebuie reactualizate ori de câte ori sunt disponibile informații noi care pot fi importante pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiectului.

Orice revizuire a formularului de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și a informațiilor scrise trebuie să obțină aprobarea/opinia favorabilă scrisă a CNEESC înainte de a fi folosite.

Subiectul sau reprezentantul său legal acceptat trebuie înștiințat la timp dacă apare vreo informație care ar putea să influențeze dorința subiectului de a-și continua participarea la studiu; comunicarea acestei informații trebuie să fie consemnată într-un document.

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

54. Informațiile scrise sau verbale privind studiul, inclusiv formularul consimțământului exprimat în cunoștință de cauză, nu trebuie să conțină 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 lor sunt scutiți sau par a fi scutiți de răspundere în caz de neglijență.

55. Investigatorul sau persoana desemnată de investigator, trebuie să informeze complet 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, incluzând informarea scrisă și aprobarea/opinia favorabilă a sau CNEESC.

56. Limbajul folosit pentru informațiile despre studiu oferite în scris sau verbal, incluzând formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză, trebuie să fie atât ne-tehnic, cât și practic și trebuie să fie inteligibil pentru subiect sau pentru reprezentantul legal acceptat al acestuia și pentru martorul imparțial, atunci când este cazul.

57. 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 suficient și ocazia de a se informa despre detalii privind studiul și de a decide participarea sau neparticiparea sa la studiu.

Toate întrebările despre studiu trebuie să primească răspunsuri astfel încât subiectul sau reprezentantul sau legal să fie mulțumiți.

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

59. Dacă un subiect/reprezentantul legal al acestuia nu este capabil să citească, un martor imparțial trebuie să fie prezent la discuția în cursul căreia se face informarea.

După CNEESC formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și toate celelalte informații scrise destinate subiectului sunt citite și explicate subiectului sau reprezentantului său legal și după ce subiectul sau reprezentantul său legal își exprimă verbal consimțământul exprimat în cunoștință de cauză al subiectului la studiu, el semnează și scrie personal data pe formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză dacă este capabil să facă aceasta, de asemenea, martorul trebuie să semneze și să scrie personal data pe formularul respectiv.

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 legal și înțelese de acesta și că subiectul/reprezentantul legal al subiectului și-a exprimat liber consimțământul de participare la studiu.

60. Atât discuția pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză cât și formularul scris pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză precum și

toate celelalte informații scrise prezentate subiectului trebuie să includă explicarea următoarelor:

- 1) că studiul constituie o cercetare;
- 2) obiectivul studiului;
- 3) tratamentul în cursul studiului și posibilitatea de randomizare a fiecărui tratament;
- 4) procedurile de studiu care trebuie respectate, inclusiv toate procedurile invazive;
- 5) responsabilitățile subiectului;
- 6) acele aspecte ale studiului care sunt experimentale;
- 7) riscurile previzibile sau inconvenientele pentru subiecți și când este cazul pentru embrion, făt, nou-născut, sugar;
- 8) beneficiile prevăzute; când nu se intenționează asigurarea unor beneficii pentru subiect acesta trebuie atenționat asupra acestui aspect;
- 9) alternativele de proceduri sau de desfășurare a tratamentului care pot fi folosite pentru subiect și riscurile și beneficiile lor potențiale;
- 10) compensarea și/sau tratamentul disponibile pentru subiect în eventualitatea unei afectări în legătură cu studiul;
- 11) eșalonarea recompensei prevăzute, dacă există, pentru subiectul care participă la studiu;
- 12) cheltuiala prevăzută, dacă există, pentru participarea subiectului la studiu;
- 13) 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 să piardă beneficiile cu care este investit;
- 14) că monitorul/monitorii, auditorul/auditorii, CNEESC și Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale vor avea garantat accesul direct la înregistrările medicale originale ale subiectului pentru verificarea procedurilor în studiul clinic și/sau 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 autorizează acest acces;
- 15) că înregistrările care identifică subiectul vor fi păstrate confidențial și că, în conformitate cu legislația/reglementările în vigoare, nu sunt făcute cunoscute public; dacă rezultatele studiului sunt publicate, identitatea subiectului va rămâne confidențială;
- 16) că subiectul sau reprezentantul său legal va fi informat la timp dacă apare vreo informație care să fie importantă pentru decizia acestuia de a continua participarea la studiu;
- 17) persoana/persoanele cu care trebuie luată legătura pentru alte informații privind studiul și drepturile subiectului studiului și cine trebuie anunțat în cazul unui eveniment legat de afectarea subiectului, în legătură cu studiul;
- 18) circumstanțele prevăzute și/sau motivele pentru care participarea subiectului poate fi oprită;
- 19) estimarea duratei participării subiectului la studiu;
- 20) aprecierea numărului aproximativ de subiecți incluși în studiu.

61. Înainte de a participa la studiu, subiectul sau reprezentantul legal al acestuia trebuie să primească o copie a formularului de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză, semnat și datat și oricare altă informație predată subiecților.

În cursul participării subiectului la studiu, subiectul sau reprezentantul său legal trebuie să primească o copie semnată și datată a formularului de consimțământ actualizat și o copie a fiecărui amendament al informațiilor scrise date subiecților.

62. Când studiul clinic cu sau fără beneficiu terapeutic include subiecți care pot fi înrolați în studiu numai pe baza consimțământului reprezentantului legal al subiectului (de ex. minori sau bolnavi cu demență gravă), subiectul trebuie să fie informat despre studiu cu noțiuni compatibile cu capacitatea acestuia de înțelegere și, dacă este capabil și subiectul trebuie să semneze și să scrie personal data pe formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză.

63. Exceptând cele prevăzute la pct. 51, un studiu fără beneficiu terapeutic (un studiu în care nu se anticipează un beneficiu pentru subiect), trebuie desfășurat pe subiecți care-și exprimă personal consimțământul și care semnează și scriu data pe formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză.

64. Studiile fără beneficiu terapeutic pot fi desfășurate cu includerea subiecților pentru care consimțământul a fost obținut de la reprezentanții legali ai acestora când sunt îndeplinite următoarele condiții:

- 1) obiectivele studiului nu pot fi realizate prin metode de cercetare incluzând subiecți care-și pot exprima personal consimțământul;
- 2) riscul previzibil pentru subiecți este redus;
- 3) impactul negativ asupra confortului subiectului este redus la minimum posibil;
- 4) studiul nu contravine legislației în vigoare;
- 5) aprobarea/opinia pozitivă a CNEESC este dată în special pentru includerea unor astfel de subiecți și aprobarea/opinia pozitivă acoperă acest aspect.

Astfel de studii, în afara unor excepții justificate, trebuie desfășurate cu pacienți având afecțiuni sau care sunt în situații pentru care este prevăzut medicamentul.

În aceste studii subiecții trebuie monitorizați cu atenție și trebuie excluși dacă, aparent, sunt mai afectați.

65. În situații de urgență, când nu poate fi obținut consimțământul prealabil al subiectului exprimat în cunoștință de cauză, trebuie cerut consimțământul reprezentantului său legal, dacă este prezent.

Dacă nu poate fi obținut în prealabil consimțământul subiectului și nici nu este prezent reprezentantul legal al acestuia, includerea subiectului în studiu necesită respectarea măsurilor descrise în protocol și/sau în alte acte pentru care s-a obținut aprobarea/opinia favorabilă a CNEESC, pentru protecția drepturilor, siguranței și confortului subiectului și pentru a asigura respectarea reglementărilor legale în vigoare.

Subiectul sau reprezentantul legal al acestuia trebuie să fie informați despre studiu cât mai curând posibil și trebuie obținut consimțământul de a continua studiul sau alt consimțământ dacă este adecvat (a se vedea pct. 60).

Secțiunea 9. Înregistrarea și raportarea

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

67. Datele raportate prin formularul de raportare a cazului, care rezultă din documentele sursă, trebuie să fie în conformitate cu documentele sursă, iar dacă există diferențe, acestea trebuie explicate.

68. Orice schimbare sau corecție a formularului de raportare a cazului trebuie datată, semnată și explicată (dacă este necesar) și nu trebuie să mascheze înregistrarea originală (de ex. trebuie păstrate datele de la auditul studiului); aceasta procedură se aplică atât pentru modificările sau corecțiile scrise cât și pentru cele electronice (a se vedea pct. 140).

Sponsorul trebuie să dea investigatorilor și/sau reprezentanților numiți ai investigatorilor un ghid privind efectuarea acestor corecții.

Sponsorii trebuie să aibă proceduri scrise prin care să garanteze că modificările sau corecțiile din formularul de raportare a cazului făcute de reprezentantul numit al sponsorului sunt documentate, necesare și sunt susținute și de investigator.

Investigatorul trebuie să păstreze înregistrările modificărilor și corecțiilor.

69. Investigatorul/instituția trebuie să mențină documentele studiului așa cum se precizează 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.

Investigatorul/instituția trebuie să ia măsuri pentru a preveni distrugerea accidentală sau prematură a acestor documente.

70. 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.

Aceste documente trebuie menținute pentru o perioadă mai lungă dacă aceasta este impusă printr-o înțelegere cu sponsorul.

Este responsabilitatea sponsorului să informeze investigatorul/ instituția privind durata de păstrare a acestor documente (a se vedea pct. 105).

71. Aspectele financiare ale studiului trebuie documentate conform înțelegerii dintre sponsor și investigator/instituție.

72. La solicitarea monitorului, auditorului, CNEESC sau Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, investigatorul/instituția trebuie să pună la dispoziție pentru acces direct toate înregistrările cerute cu privire la studiu.

Secțiunea 10. Rapoartele de desfășurare a studiului

73. Investigatorul trebuie să prezinte CNEESC un raport privind situația studiului, anual sau mai frecvent dacă este cerut de CNEESC.

74. Investigatorul trebuie să prezinte prompt sponsorului, CNEESC (a se vedea pct. 22) și, când este prevăzut, și instituției, un rezumat scris al etapei studiului și informații privind orice modificare semnificativă care afectează desfășurarea studiului și/sau crește riscul subiecților.

Secțiunea 11. Raportarea privind siguranța

75. (1) Toate evenimentele adverse grave trebuie raportate imediat sponsorului exceptând acele evenimente adverse grave pentru care protocolul sau alt document (de ex. broșura investigatorului) precizează că nu este necesară raportarea imediată; raportarea imediată trebuie să fie urmată prompt de un raport scris detaliat; raportarea imediată și cele care le urmează trebuie să identifice subiectul în special prin numărul unic de cod dat subiectului în studiu și mai puțin prin numele lui, numărul de identificare personal și/sau adresă.

(2) Investigatorul trebuie să respecte, de asemenea, reglementările în vigoare privind raportarea reacțiilor adverse grave și neașteptate către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și CNEESC .

76. Evenimentele adverse și/sau rezultatele anormale de laborator precizate prin protocol că prezintă un risc pentru evaluarea siguranței trebuie să fie raportate sponsorului în concordanță cu cerințele de raportare și în perioada de timp precizată de sponsor prin protocol.

77. În cazul în care se raportează decese, investigatorul trebuie să transmită informații suplimentare sponsorului, Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și CNEESC împreună cu o serie de informații adiționale care se impun (de ex. raportul autopsiei și raportul medical final).

Secțiunea 12. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea studiului

78. Dacă studiul este închis prematur sau suspendat dintr-un anumit motiv, investigatorul/instituția trebuie să informeze cu promptitudine subiecții studiului, trebuie să asigure terapia potrivită și să supravegheze ulterior subiecții și trebuie să informeze autoritățile competente când acest lucru este prevăzut în reglementările în vigoare.

79. Dacă investigatorul închide sau suspendă studiul fără acordul prealabil al sponsorului, investigatorul trebuie să informeze instituția, unde este cazul, iar investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt sponsorul, Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și CNEESC și trebuie să predea sponsorului, Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și CNEESC o explicație scrisă detaliată privind închiderea sau suspendarea respectivă.

80. Dacă sponsorul închide sau suspendă studiul (a se vedea pct. 87, alin. (1)), investigatorul trebuie să informeze prompt instituția, când este cazul, și investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și CNEESC și să prezinte Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și CNEESC o explicație scrisă detaliată privind închiderea sau suspendarea respectivă.

81. Dacă Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale sau CNEESC închide sau suspendă studiul (a se vedea pct. 20 și pct. 22), investigatorul trebuie să informeze instituția, când este cazul și investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt sponsorul și să-i prezinte acestuia în scris explicații detaliate privind închiderea sau suspendarea studiului.

Secțiunea 13. Raportul final al investigatorului

82. După efectuarea studiului, dacă este cazul, investigatorul trebuie să informeze instituția; investigatorul/instituția trebuie să predea Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și CNEESC un rezumat al rezultatelor studiului și Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale raportul cerut de aceasta.

CAPITOLUL VI

Sponsorul

Secțiunea 1. Asigurarea calității și controlul calității

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

84. Sponsorul este responsabil pentru garantarea aprobării de către toate părțile interesate a accesului direct la toate locurile studiului, date/documente sursă și rapoarte în scopul monitorizării și auditării de către sponsor și a inspecției de către autoritățile competente locale sau străine.

85. Controlul calității trebuie să fie practicat în fiecare etapă de manipulare a datelor pentru a se asigura că toate datele sunt corecte și au fost procesate corect.

86. Acordurile sponsorului cu investigatorul și cu alte părți implicate în studiul clinic, trebuie să fie făcute în scris, ca o parte din protocol sau ca o înțelegere separată.

Secțiunea 2. Organizația de cercetare prin contract (OCC)

87. (1) Un sponsor poate să transfere oricare sau toate îndatoririle și funcțiile sale unei OCC, dar responsabilitatea finală pentru calitatea și integritatea datelor studiului îi revine întotdeauna sponsorului.

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

88. Orice îndatorire legată de studiu și orice funcție care este transferată OCC și asumată de aceasta trebuie precizată în scris.

89. Orice îndatorire legată de studiu și funcție transferată nespecific și neasumată de OCC rămâne ca fiind a sponsorului.

90. Toate referirile la sponsor cuprinse de acest document sunt aplicabile și OCC în cazul în care OCC și-a asumat în studiu îndatoriri și funcții care ar fi aparținut sponsorului.

Secțiunea 3. Expertiza medicală

91. Sponsorul trebuie să desemneze personal medical calificat care să fie pregătit să răspundă problemelor și întrebărilor medicale privind studiul; dacă este necesar, în acest scop pot fi desemnați consultanți din afară.

Secțiunea 4. Proiectarea studiului

92. Sponsorul trebuie să folosească persoane calificate (de ex. biostatisticieni, specialiști în farmacologie clinică și alți medici), dacă este cazul, în cursul tuturor etapelor studiului, de la proiectarea protocolului, a fișei de raportare a cazului și planificarea analizelor, până la analizarea și pregătirea rapoartelor intermediare și finale.

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

Secțiunea 5. Organizarea studiului, manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor

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

95. Sponsorul poate stabili o „Comisie independentă pentru monitorizarea datelor”, care să evalueze desfășurarea studiului, inclusiv a datelor privind siguranța și să aprecieze obiectivele finale critice de eficacitate la diferite intervale și să recomande sponsorului continuarea, modificarea sau închiderea studiului; comisia independentă pentru monitorizarea datelor trebuie să aibă PSO și să mențină înregistrări scrise ale tuturor ședințelor.

96. În cazul folosirii sistemelor 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 cu documente că sistemele electronice de procesare a datelor corespund condițiilor stabilite de sponsor pentru funcționarea corespunzătoare dorită, completă, sigură și exactă (de ex. validarea);

b) să păstreze PSO pentru aceste sisteme;

c) să se asigure că sistemele sunt proiectate astfel încât modificările datelor să fie documentate și să nu fie șterse datele deja introduse (de ex. se menține un audit al studiului, datele studiului, editarea studiului);

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

e) să păstreze o listă a persoanelor care sunt autorizate să facă modificări ale datelor (pct. 40-43 și pct. 68);

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

g) să protejeze procedeul „orb”, dacă există (de ex. menținerea procedeeului „orb” în timpul introducerii datelor și procesării lor).

97. Dacă datele sunt transformate în cursul procesării, trebuie să fie posibil întotdeauna să se compare datele originale și observațiile cu datele procesate.

98. Sponsorul trebuie să folosească un cod de identificare al subiectului fără ambiguități care să permită identificarea tuturor datelor raportate pentru fiecare subiect.

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

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

101. 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 timp de cel puțin doi ani de la întreruperea oficială sau în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

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

103. Orice transfer al proprietății datelor trebuie să fie raportat autorităților corespunzătoare așa cum impun reglementările legale în domeniu.

104. Documentele esențiale specifice pentru sponsor trebuie păstrate cel puțin 15 ani de la închiderea oficială a studiului pentru medicamentul pentru investigație clinică respectiv.

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

Secțiunea 6. Selecția investigatorului

106. (1) Sponsorul este responsabil pentru selectarea investigatorului/instituției.

(2) Fiecare investigator trebuie să fie calificat prin instruire și experiență și trebuie să posede resurse adecvate (a se vedea pct. 24 – 32) 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.

107. Înainte de a încheia o înțelegere cu un investigator/instituție pentru desfășurarea unui studiu clinic, sponsorul trebuie să furnizeze investigatorului/instituției protocolul și broșura investigatorului actualizată și trebuie să acorde investigatorului/instituției suficient timp pentru a evalua protocolul și informațiile furnizate.

108. (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 pct. 26) și cu protocolul sponsorului pentru care s-a primit aprobarea de la CNEESC (a se vedea pct. 40);

b) respectarea procedurilor de înregistrare/raportare a datelor;

c) permiterea monitorizării, auditului și inspecției (a se vedea pct. 27);

d) păstrarea datelor esențiale referitoare la studiu până când sponsorul informează investigatorul/instituția că nu mai este necesară păstrarea acestor documente (a se vedea pct. 69 și pct. 105).

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

Secțiunea 7. Repartizarea responsabilităților

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

Secțiunea 8. Compensarea subiecților și a investigatorilor

110. Dacă este prevăzut în reglementările în vigoare, sponsorul trebuie să facă o asigurare sau să garanteze despăgubirea (în domeniul legal și financiar) pentru investigator/instituție față de revendicările apărute din studiu, cu excepția celor datorate unor greșeli în activitate și/sau neglijență.

111. Măsurile sponsorului și procedurile folosite trebuie să se refere la costul tratamentului subiecților studiului în cazul unor afecțiuni care sunt în legătură cu studiul, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

112. Când subiecții studiului primesc compensații, metoda și modul de compensare trebuie să fie în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

Secțiunea 9. Aspectele financiare

113. Aspectele financiare ale studiului trebuie înscrise într-un document care cuprinde acordul între sponsor și investigator/instituție.

Secțiunea 10. Înștiințarea/solicitarea adresată autorității competente

114. (1) Înainte de inițierea studiului clinic, sponsorul (sau sponsorul împreună cu investigatorul dacă este prevăzut în reglementările în vigoare) trebuie să trimită autorității competente cererea adecvată pentru evaluare, acceptare și/sau permisiune (conform prevederilor legislației în domeniu) pentru începerea studiului.

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

Secțiunea 11. Confirmarea verificării de către CNEESC

115. Sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție:

a) numele și adresa CNEESC cu care lucrează investigatorul/instituția;

b) o declarație obținută de la CNEESC din care să rezulte că investigatorul/instituția lucrează în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic, cu legislația și reglementările în domeniu;

c) aprobarea/opinia favorabilă emisă de CNEESC și, 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 compensarea oferită subiecților și oricare document care poate fi cerut de CNEESC.

116. În cazul în care CNEESC condiționează aprobarea modificării 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 aprobării/opinie favorabile emise de CNEESC .

117. Sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție documentația și datele oricăror reaprobări/reevaluări emise de CNEESC cu opinie favorabilă și a oricăror retrageri sau suspendări ale aprobării/opinie favorabile.

Secțiunea 12. Informații privind medicamentul pentru investigație clinică

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

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

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

120. (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 „procedeul orb”, dacă este cazul.

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

121. (1) Sponsorul trebuie să stabilească pentru medicamentul pentru investigație clinică 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) despre aceste aspecte.

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

123. În studii 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 descifrarea nedetectabilă a procedurii „orb”.

124. Dacă se fac modificări semnificative în formularea medicamentului pentru investigație clinică sau în aceea a medicamentului de referință în cursul desfășurării studiului clinic, rezultatele oricăror studii adiționale privind medicamentul modificat (de ex. stabilitatea, viteza de dizolvare, biodisponibilitatea) necesare pentru a evalua

dacă acele schimbări ar putea modifica semnificativ profilul farmacocinetic al medicamentului.

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

125. Sponsorul este responsabil de aprovizionarea investigatorului/instituției cu medicamentul pentru investigație clinică.

126. Sponsorul nu trebuie să aprovizioneze un investigator/instituție cu medicamentul pentru investigație clinică înainte ca acesta să obțină toată documentația necesară (de ex. aprobarea CNEESC și a Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale).

127. Sponsorul trebuie să se asigure că procedurile scrise includ instrucțiuni pe care investigatorul/instituția trebuie să le respecte în manevrarea și păstrarea medicamentului pentru investigație clinică folosite în studiu și documentația aferentă.

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 alte dispoziții alternative dacă sunt autorizate de sponsor și sunt în concordanță cu reglementările legale în domeniu).

128. Sponsorul are următoarele obligații:

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

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

c) să mențină 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 mențină un sistem pentru gestionarea medicamentelor pentru investigație clinică nefolosite și pentru documentarea modului de gestionare.

129. (1) Sponsorul trebuie:

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

b) să păstreze cantități suficiente de medicament pentru investigație clinică folosit în studiu pentru a se putea reconfirma specificațiile acestuia dacă această reconfirmare ar fi necesară și să păstreze înregistrările analizelor și caracteristicilor seriilor respective de mostre.

(2) Pentru a extinde termenul de valabilitate, trebuie păstrate mostre chiar dacă analizele datelor studiului sunt complete sau așa cum impun reglementările legale în vigoare, care se referă la prelungirea perioadei de păstrare.

Secțiunea 15. Accesul la înregistrări

130. Sponsorul trebuie să se asigure că este precizat în protocol sau în oricare înțelegere scrisă că investigatorul/instituția permite accesul direct la

datele/documentele sursă pentru monitorizarea studiului, audit, verificarea de către CNEESC și inspecția Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

131. Sponsorul trebuie să verifice dacă fiecare subiect a consimțit în scris, pentru accesul direct la înregistrările medicale originale ale acestuia pentru monitorizarea studiului, auditul, verificarea CNEESC și inspecția Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

Secțiunea 16. Informații privind siguranța administrării medicamentului pentru investigație clinică

132. Sponsorul este responsabil pentru desfășurarea evaluării siguranței medicamentului pentru investigație clinică.

133. Sponsorul trebuie să înștiințeze prompt toate părțile interesate: investigatorul/instituția și Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale în ceea ce privește constatările care pot afecta negativ siguranța subiecților, pot influența desfășurarea studiului sau pot modifica aprobarea CNEESC privind continuarea studiului.

Secțiunea 17. Raportarea reacțiilor adverse

134. Sponsorul trebuie să raporteze rapid investigatorului/ instituției, CNEESC și Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale toate reacțiile adverse la medicamentul pentru investigație clinică, atât cele care sunt grave cât și cele care sunt neașteptate.

135. Rapiditatea raportării trebuie să fie în conformitate cu Hotărîrea de Guvern nr. 5 din 18.01.2016 cu privire la Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic și reglementările legale în domeniu.

136. Sponsorul trebuie să supună atenției Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și CNEESC toate actualizările privind siguranța și rapoartele periodice.

Secțiunea 18. Monitorizarea

137. Scopul monitorizării studiului este să verifice dacă:

- a) drepturile și confortul subiecților sunt protejate;
- b) datele privind studiul care sunt raportate sunt exacte, complete și confirmabile prin documentele sursă;
- c) studiul se desfășoară în conformitate cu protocolul/amendamentele aprobate în vigoare, cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu reglementările legale în domeniu.

138. Selecția și calificarea monitorilor se referă la următoarele aspecte:

- a) monitorii trebuie numiți de sponsor;
- b) monitorii trebuie instruiți corespunzător și trebuie să aibă cunoștințe științifice și/sau clinice necesare pentru a monitoriza în mod adecvat studiul; calificarea monitorului trebuie să fie certificată prin documente;
- c) monitorii trebuie să fie familiarizați cu medicamentul pentru investigație clinică, 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.

139. Sponsorul trebuie să se asigure că studiul este monitorizat adecvat.

Sponsorul trebuie să decidă extinderea și felul monitorizării potrivite pentru studiu.

Decizia asupra extinderii și felului monitorizării trebuie să se bazeze pe considerații cum ar fi obiectivele, scopul, proiectul de organizare, complexitatea, tipul de procedeu „orb”, mărimea și obiectivele finale ale studiului.

În general, este necesară monitorizarea unui loc, înainte, în cursul și după desfășurarea studiului; totuși, în circumstanțe excepționale, sponsorul poate să hotărască dacă o monitorizare centrală conjugată cu proceduri cum ar fi cursuri și ședințe pentru investigatori și ghiduri scrise extinse pot să asigure desfășurarea adecvată a studiului în concordanță cu regulile de bună practică în studiul clinic.

Poate fi acceptată ca metodă pentru selecția datelor care să fie verificate, colectarea acestora controlată statistic.

140. În concordanță cu cerințele sponsorului, monitorul trebuie să se asigure că studiul se desfășoară și este documentat adecvat prin efectuarea la locul de desfășurare a studiului a următoarelor activități, atunci când sunt necesare și relevante:

- 1) intervenția ca principală linie de comunicare între sponsor și investigator;
- 2) verificarea calificării adecvate a investigatorului precum și a resurselor acestuia (a se vedea Capitolul V „Investigatorul”, V.1, V.2, V.4); dacă acestea rămân adecvate pe toată perioada studiului, dacă facilitățile, incluzând laboratoarele, echipamentele și echipa de lucru sunt adecvate desfășurării corecte și în siguranță a studiului și dacă rămân adecvate pe întreaga perioadă a studiului;
- 3) verificarea următoarelor aspecte referitoare la medicamentul pentru investigație clinică:
 - a) dacă sunt acceptabile condițiile și termenul de păstrare și dacă au fost repartizate cantități suficiente;
 - b) dacă medicamentul pentru investigație clinică este distribuit
 - c) numai subiecților care au fost selectați să-l primească și aceasta se
 - d) face conform dozelor prevăzute în protocol;
 - e) dacă subiecților li s-au predat instrucțiunile necesare pentru ca utilizarea, manevrarea, păstrarea și returnarea medicamentului pentru investigație clinică să se facă corect;
 - f) dacă primirea, folosirea și returnarea medicamentului pentru investigație clinică la locul studiului sunt controlate și documentate adecvat;
 - g) dacă păstrarea medicamentului pentru investigație clinică nefolosit la locul studiului se face în conformitate cu reglementările legale în domeniu și sunt în concordanță cu exigențele sponsorului;
- 4) verificarea urmăririi de către investigator a protocolului aprobat și toate amendamentele aprobate existente;
- 5) verificarea obținerii în scris a consimțământului exprimat în cunoștință de cauză de la fiecare subiect înainte de participarea acestuia la studiu;

- 6) asigurarea primirii de către investigator a broșurii actualizate a investigatorului, a tuturor documentelor și a tuturor celor necesare studiului pentru ca acesta să se desfășoare corect și să corespundă cu reglementările legale în domeniu;
- 7) asigurarea informării adecvate despre studiu atât a investigatorul cât și a echipei acestuia de studiu;
- 8) verificarea executării de către investigator și echipa acestuia de studiu a unor funcții specifice în studiu, în concordanță cu protocolul și oricare înțelegere scrisă între sponsor și investigator/instituție și că aceste funcții nu sunt transferate unor persoane neautorizate;
- 9) verificarea includerii în studiu de către investigator numai a subiecților care au corespuns cerințelor de selecție;
- 10) raportarea evoluției în timp a recrutării subiecților;
- 11) verificarea exactității, caracterului complet și actual precum și a modului de păstrare a documentelor sursă sau a altor înregistrări ale studiului;
- 12) verificarea transmiterii de către investigator a tuturor rapoartelor necesare, înștiințărilor, cererilor și solicitărilor precum și dacă aceste documente sunt exacte, complete, întocmite la timp, lizibile, datate și identifică studiul;
- 13) controlul exactității și cuprinderii totale a consemnărilor din fișa de raportare a cazului, documentele sursă și alte înregistrări privind studiul clinic comparându-le unele cu altele; monitorul trebuie să verifice în mod deosebit următoarele:
 - a) dacă datele cerute de protocol sunt raportate exact pe fișa de raportare a cazului și dacă sunt conforme cu documentele sursă;
 - b) dacă oricare modificare a dozei și/sau a terapiei este bine documentată pentru fiecare subiect al studiului;
 - c) dacă evenimentele adverse apărute în cursul tratamentului, medicația concomitentă și îmbolnăvirile intercurente sunt raportate pe fișa de raportare a cazului conform protocolului;
 - d) dacă vizitele pe care subiecții nu le-au făcut, testele și examinările care nu au fost efectuate sunt clar raportate pe fișa de raportare a cazului;
 - e) dacă toate retragerile sau eliminările subiecților înrolați în studiu sunt raportate și explicate pe fișa de raportare a cazului.
- 14) informarea investigatorului despre o eventuală eroare, omisiune sau neclaritate apărută în fișa de raportare a cazului; monitorul trebuie să se asigure că toate corecțiile necesare, adăugirile sau ștersăturile făcute sunt datate și însoțite de explicații (dacă este necesar) și inițializate de investigator sau un membru al echipei investigatorului care este autorizat de investigator să facă modificări în fișa de raportare a cazului; această autorizare trebuie să fie documentată.
- 15) verificarea raportării adecvate a tuturor evenimentelor adverse în perioadele de timp impuse de regulile de bună practică în studiul clinic, protocol, CE, sponsor și reglementările legale în domeniu;

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

17) comunicarea abaterilor investigatorului 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.

141. Monitorul trebuie să respecte PSO scrise, stabilite de sponsor ca și celelalte proceduri specificate de sponsor pentru monitorizarea unui anumit studiu.

142. Monitorul trebuie să prezinte sponsorului un raport scris după fiecare vizită la locul studiului sau după fiecare comunicare referitoare la studiu.

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

144. Rapoartele trebuie să includă un rezumat al celor verificate de monitor și declarația acestuia privind constatările/faptele semnificative, deviațiile și deficiențele, concluziile și măsurile luate sau care trebuie să fie luate și/sau măsurile recomandate pentru a asigura respectarea în studiu a tuturor cerințelor.

145. Verificarea și urmărirea raportului de monitorizare de către sponsor trebuie să fie consemnată în documente de către reprezentantul numit al sponsorului.

Secțiunea 19. Auditul

146. Scopul auditului sponsorului, care este independent și separat de monitorizarea de rutină sau de funcțiile controlului de calitate, 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.

147. Sponsorul trebuie să desemneze pentru executarea auditului persoane care sunt independente de studiul/sistemul clinic.

148. Sponsorul trebuie să se asigure că persoana care efectuează auditul este calificată prin cursuri și instruire pentru a desfășura corect audituri; calificarea persoanei care efectuează un audit trebuie să fie documentată.

149. Sponsorul trebuie să se asigure că auditul studiului clinic/sistemului se desfășoară în concordanță cu procedurile scrise ale sponsorului, în ceea ce privește: CNEESC să controleze, cum să controleze, frecvența auditurilor, forma și conținutul raportului privind auditul.

150. Planul de audit al sponsorului și procedurile de audit trebuie să fie orientate în funcție de importanța studiului care va fi transmis autorităților competente, numărul subiecților incluși în studiu, tipul și complexitatea studiului, gradul de risc pentru subiecții studiului și alte probleme care există.

151. Observațiile și constatările făcute de persoana care efectuează auditul trebuie consemnate în documente.

152. Pentru păstrarea independenței și valorii funcției auditului, în general, autoritățile competente nu trebuie să ceară rapoartele de audit; autoritățile competente pot solicita accesul la un raport de audit în situațiile în care se evidențiază existența unei nerespectări grave a regulilor de bună practică în studiul clinic sau în cadrul procedurilor legale.

153. Când este prevăzut prin reglementările legale în domeniu, sponsorul trebuie să prezinte un certificat de audit.

Secțiunea 20. Abaterea de la complianță

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

155. 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 datorită abaterilor, sponsorul trebuie să informeze prompt autoritățile competente.

Secțiunea 21. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia

156. 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.

AMDM și CNEESC trebuie de asemenea informate prompt despre motivele închiderii premature sau suspendării studiului, de către sponsor sau de către investigator/instituție, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

Secțiunea 22. Rapoartele studiului clinic

157. (1) Când studiul este finalizat sau închis prematur, sponsorul trebuie să se asigure că rapoartele clinice sunt pregătite și prezentate autorităților competente în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

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

Secțiunea 23. Studii multicentrice

158. Pentru studiile multicentrice, sponsorul trebuie să se asigure că:

a) toți investigatorii desfășoară studiul cu respectarea strictă a protocolului acceptat de sponsor și de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și că s-a obținut aprobarea CNEESC;

b) formularul de raportare a cazului este destinat să cuprindă datele prevăzute în toate locurile studiului multicentric; acei investigatori care culeg date în plus, trebuie să prezinte un formular de raportare a cazului suplimentar destinat să cuprindă datele adiționale;

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

d) toți investigatorii au instrucțiuni scrise privind respectarea protocolului, pentru a se conforma unui sistem uniform de standarde pentru evaluarea constatărilor clinice și de laborator și pentru completarea formularului de raportare a cazului;

e) este asigurată comunicarea între investigatori.

CAPITOLUL VII

Protocolul studiului clinic și amendamentele la protocol

159. Conținutul unui protocol pentru studiu clinic trebuie să includă, în general, o serie de aspecte care sunt enumerate în cele ce urmează; totuși pot fi prezentate pe pagini separate ale protocolului unele informații specifice locului sau adresate într-o convenție separată iar unele din informațiile enumerate mai jos pot fi conținute în alte documente de referință ale protocolului, cum este broșura investigatorului.

Secțiunea 1. Informații generale

160. Informațiile generale pe care trebuie să le conțină un protocol sunt:

- 1) titlul protocolului, numărul de identificare al protocolului și data; oricare amendament trebuie, de asemenea, să poarte un număr și o dată;
- 2) numele și adresa sponsorului și monitorului (dacă este altcineva decât sponsorul);
- 3) numele și titlul persoanei/persoanelor autorizate de sponsor să semneze protocolul și amendamentul/amendamentele acestuia;
- 4) numele, titlul, adresa și numărul/numerele de telefon al/ale expertului medical pentru studiu al sponsorului;
- 5) numele și titlul investigatorului/investigatrilor care este/sunt responsabil/responsabili pentru desfășurarea studiului și adresa și numărul de telefon de la locul/locurile studiului;
- 6) numele, titlul, adresa și numărul/numerele de telefon al medicului calificat, care este responsabil (dacă există alții decât investigatorul) pentru deciziile medicale la toate locurile de desfășurare a studiului;
- 7) numele și adresa/adresele laboratorului/laboratoarelor clinic/clinice și/sau a altor departamente medicale și/sau tehnice și/sau instituții implicate în studiu.

Secțiunea 2. Informații de fond

161. Informațiile de fond pe care trebuie să le conțină protocolul sunt:

- 1) numele și descrierea medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică;
- 2) un rezumat al constatărilor din studiile non-clinice care au o semnificație clinică potențială și din studiile clinice care sunt relevante pentru studiul clinic în cauză;
- 3) rezumatul riscurilor și beneficiilor potențiale, dacă există, pentru subiecți;
- 4) descrierea și justificarea căii de administrare, a dozelor, a modului de administrare și a perioadei/perioadelor de tratament;
- 5) o declarație referitoare la faptul că studiul se va desfășura în conformitate cu protocolul, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în domeniu;
- 6) descrierea populației care trebuie studiată;
- 7) referirile la literatură și datele care sunt relevante pentru studiu și care prezintă informații de bază pentru studiu.

Secțiunea 3. Obiectivele și scopul studiului

162. Protocolul trebuie să conțină o descriere detaliată a obiectivelor și scopului studiului.

Secțiunea 4. Proiectul studiului

163. Integritatea științifică a studiului și credibilitatea datelor din studiu depind în special de proiectul studiului.

O descriere a proiectului studiului trebuie să includă:

- 1) o declarație a obiectivelor principale și secundare, dacă există, care trebuie apreciate în cursul studiului;
- 2) o descriere a tipului/proiectului studiului care trebuie desfășurat (de ex. dublu orb, controlat cu placebo, planificat paralel) și o schiță de diagramă a planului, procedurilor și etapelor;
- 3) o descriere a măsurilor luate pentru reducerea/evitarea erorilor incluzând:
 - a) randomizarea;
 - b) procedeul „orb”.
- 4) o descriere a tratamentului/tratamentelor în cursul studiului, a dozelor și modului de administrare a medicamentelor pentru investigație clinică; descrierea formei dozate, ambalarea și etichetarea medicamentului pentru investigație clinică ;
- 5) estimarea duratei de participare a subiectului la studiul clinic și o descriere a secvenței și duratei tuturor etapelor studiului, incluzând și pe cele care urmează după aceasta, dacă sunt prevăzute;
- 6) o descriere a „regulilor de oprire” sau „criteriilor de suspendare” pentru un subiect, pentru părțile studiului și pentru studiul în întregime;
- 7) proceduri de gestionare a medicamentului/medicamentelor pentru investigație clinică incluzând pe cel placebo sau de referință, dacă există;
- 8) păstrarea codurilor de randomizare a tratamentului din studiu și a procedurilor pentru dezvoltarea codurilor;
- 9) identificarea oricărei informații care trebuie înregistrată direct în formularul de raportare a cazului (de ex. nu înainte de înregistrarea scrisă sau electronică a datelor) și care trebuie să fie considerate ca date sursă.

Secțiunea 5. Selecția și retragerea subiecților

164. Selecția și retragerea subiecților studiului se face ținând cont de următoarele:

- 1) criterii de includere a subiecților;
- 2) criterii de excludere a subiecților;
- 3) criterii de retragere a subiecților (de ex. terminarea tratamentului cu medicamentul pentru investigație clinică/tratamentul studiat) și precizarea procedurilor referitoare la:
 - a) când și cum pot subiecții să se retragă din studiul/tratamentul cu medicamentul pentru investigație clinică;

- b) tipul și momentul colectării datelor care trebuie obținute pentru subiecții retrași;
- c) dacă și cum vor fi înlocuiți subiecții;
- d) urmărirea ulterioară a subiecților retrași din tratamentul cu medicamentul pentru investigație clinică/tratamentul studiat.

Secțiunea 6. Tratamentul care se administrează subiecților

165. Informațiile referitoare la tratamentul care se administrează subiecților constau din:

- 1) numele tuturor medicamentelor, dozele, schema de administrare a dozelor, calea/modul de administrare și perioada de tratament, incluzând și perioada de urmărire ulterioară tratamentului, pentru fiecare tratament cu medicamentul pentru investigație clinică/grup de tratament al studiului/braț de tratament;
- 2) medicația/tratamentul permis (incluzând medicația în caz de urgență) și nepermis înainte și/sau în cursul studiului;
- 3) proceduri de monitorizare a respectării de către subiect a condițiilor studiului.

Secțiunea 7. Evaluarea eficacității

166. Evaluarea eficacității se bazează pe:

- 1) precizarea parametrilor de eficacitate;
- 2) metodele și momentul evaluării, înregistrării și analizării parametrilor de eficacitate.

Secțiunea 8. Evaluarea siguranței

167. Evaluarea siguranței se bazează pe:

- 1) precizarea parametrilor de siguranță;
- 2) metodele și momentul evaluării, înregistrării și analizării parametrilor de siguranță;
- 3) procedurile pentru obținerea rapoartelor și pentru înregistrarea și raportarea evenimentelor adverse și a bolilor intercurrente;
- 4) modul și durata supravegherii subiectului după evenimentul advers.

Secțiunea 9. Statistica

168. Informațiile statistice necesare sunt:

- 1) o descriere a metodelor statistice folosite, incluzând momentul pentru fiecare analiză provizorie;
- 2) numărul subiecților planificați să fie incluși; în studii multicentrice trebuie precizat numărul prevăzut de subiecți care să fie incluși în fiecare loc al studiului;
- 3) argumentul pentru aprecierea cantității de mostre, incluzând considerații (sau calcule) privind puterea studiului și justificarea clinică;
- 4) nivelul de semnificație care trebuie folosit;
- 5) criteriile pentru închiderea studiului;

- 6) procedura de gestionare a datelor omise, nefolosite sau falsificate;
- 7) proceduri de raportare a fiecărei abateri de la planul statistic original (orice deviație de la planul statistic original trebuie descrisă și justificată în protocol și/sau în raportul final, dacă este cazul);
- 8) selecția subiecților care să fie incluși pentru analize (de ex. toți subiecții randomizați, toți subiecții care primesc anumite doze, toți subiecții potriviți, subiecții evaluați).

Secțiunea 10. Accesul direct la documentele sursă

169. Sponsorul trebuie să se asigure că este specificat în protocol sau în alte convenții scrise că investigatorul/instituția trebuie să permită controlul monitorului, auditul, verificarea de către CNEESC și inspecția Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, asigurând accesul direct la datele/documentele sursă.

Secțiunea 11. Asigurarea calității și controlul calității

170. În protocol trebuie să existe prevederi referitoare la asigurarea calității și la controlul calității.

Secțiunea 12. Etica

171. În protocol trebuie să fie descrise considerațiile etice referitoare la studiu.

Secțiunea 13. Manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor

172. În protocol trebuie să existe prevederi referitoare la manevrarea datelor și păstrarea înregistrărilor.

Secțiunea 14. Finanțarea și asigurarea

173. În protocol trebuie descrise finanțarea și asigurarea, dacă nu sunt prevăzute într-o convenție separată.

Secțiunea 15. Politica privind publicarea

174. În protocol trebuie descrise măsurile pentru publicare, dacă nu au fost prevăzute într-o convenție separată.

Secțiunea 16. Date suplimentare

175. În protocol pot să fie prezentate date suplimentare, dacă este cazul.

CAPITOLUL VIII Broșura investigatorului

Secțiunea 1. Introducere

176. Broșura investigatorului este o compilare a unor date clinice și non-clinice despre medicamentul pentru investigație clinică care sunt relevante pentru studierea medicamentului pe subiecți umani.

Scopul ei 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, cum ar fi dozele, intervalul/frecvența dozelor, modul de administrare și siguranța procedurilor de monitorizare.

Broșura investigatorului prezintă, de asemenea, explicații care stau la baza managementului clinic pentru subiecții studiului în cursul studiului clinic; informațiile trebuie prezentate într-o formă concisă, simplă, obiectivă, echilibrată și nepromoțională care să facă capabil clinicianul sau potențialul investigator să le înțeleagă și să-i permită acestuia o evaluare personală fără erori a raportului risc-beneficiu caracteristic studiului propus; din acest motiv la editarea unei broșuri a investigatorului trebuie să participe persoane calificate în medicină, dar conținutul broșurii investigatorului trebuie aprobat în cadrul disciplinelor care au generat datele prezentate.

177. Prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic prezintă informațiile minime care trebuie incluse în broșura investigatorului și prezintă sugestii pentru modul său de redactare.

Este de așteptat ca tipul și volumul informațiilor disponibile să varieze cu stadiul dezvoltării medicamentului pentru investigație clinică.

Dacă medicamentul pentru investigație clinică este autorizat de punere pe piață și farmacologia lui este binecunoscută de medici, nu este necesară o broșură a investigatorului foarte dezvoltată; în acest caz, o alternativă potrivită o constituie broșura cu informații de bază despre medicament, prospectul de ambalaj sau eticheta, dacă acestea includ informații actuale, suficiente și detaliate privind toate aspectele medicamentului pentru investigație clinică care pot avea importanță pentru investigator.

Dacă un medicament autorizat este studiat pentru un nou mod de folosire (de ex. o indicație terapeutică nouă), trebuie pregătită o broșură a investigatorului specifică pentru acest nou mod de folosire.

Broșura investigatorului trebuie verificată anual și revizuită dacă este necesar în conformitate cu procedurile scrise ale sponsorului.

O revizuire mult mai frecventă poate fi adecvată în funcție de etapa de dezvoltare și obținerea noilor informații relevante; totuși, în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic, o nouă informație relevantă poate fi atât de importantă încât să trebuiască să fie comunicată investigatorilor și posibil CNEESC și/sau Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale înainte ca ea să fie inclusă în broșura investigatorului revizuită.

178. În general, sponsorul este responsabil pentru asigurarea investigatorului cu forma actualizată a broșurii investigatorului, iar investigatorul este responsabil pentru prezentarea broșurii investigatorului actualizate CNEESC .

În cazul în care un investigator sponsorizează un studiu, sponsorul investigator trebuie să hotărască dacă broșura este disponibilă de la un producător comercial.

Dacă medicamentul pentru investigație clinică este furnizat de un sponsor-investigator, atunci acesta trebuie să ofere informații personalului studiului.

În cazul în care nu se poate elabora o broșură a investigatorului, sponsorul-investigator trebuie să prezinte ca înlocuitor, în protocolul studiului, un capitol de

informații bogate de fond, care să conțină un minimum de informații recomandate în acest document.

Secțiunea 2. Considerații generale

179. Broșura investigatorului trebuie să includă:

Pagina de gardă

180. Pagina de gardă trebuie să conțină numele sponsorului, identitatea fiecărui medicament pentru investigație clinică (de ex. numărul studiului, denumirea chimică și generică aprobată și numele comercial când este posibil din punct de vedere legal și agreat de sponsor) și data curentă; de asemenea, este bine să existe numărul ediției și data și o referință la numărul și data ediției pe care o înlocuiește.

Declarația de confidențialitate

181. Sponsorul poate să includă în broșura investigatorului o declarație de confidențialitate prin care să instruiască investigatorul și pe cei care o primesc, să trateze broșura investigatorului ca pe un document confidențial destinat informării și utilizării numai de echipa investigatorului și CNEESC .

Secțiunea 3. Conținutul broșurii investigatorului

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

Cuprins

183. Cuprinsul va reprezenta conținutul broșurii investigatorului.

Rezumat

184. Broșura investigatorului trebuie să conțină un rezumat scurt (preferabil să nu depășească două pagini) care să cuprindă informațiile semnificative despre proprietățile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice, farmacocinetice, metabolice și clinice disponibile care sunt relevante, etapa clinică de dezvoltare a medicamentului pentru investigație clinică.

Introducere

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

Proprietăți fizice, chimice și farmaceutice și formulare

186. Trebuie prezentată o descriere a substanței/substanțelor conținute în medicamentul pentru investigație clinică (incluzând formula chimică și/sau

structurală) și un scurt rezumat al principalelor proprietăți fizice, chimice și farmaceutice.

Pentru a permite măsurile potrivite care trebuie luate în cursul studiului, trebuie folosită o descriere a formulării, incluzând toți excipienții și justificările relevante pentru clinică; trebuie, de asemenea, prezentate instrucțiunile pentru păstrarea și manipularea formelor condiționate și trebuie menționate oricare asemănări structurale cu un compus cunoscut.

Studii non-clinice

Introducere

187. Trebuie prezentate sub formă de rezumat rezultatele tuturor studiilor relevante de farmacologie, toxicologie, farmacocinetică și metabolizare pentru medicamentul pentru investigație clinică.

Acest rezumat trebuie să precizeze metodologia folosită, rezultatele și un comentariu al constatărilor relevante pentru investigarea terapeutică și pentru posibilele efecte nefavorabile sau neintenționate la om.

188. Informațiile oferite trebuie să includă următoarele, într-o formă corespunzătoare, dacă se cunosc/sunt disponibile:

- 1) specii testate;
- 2) numărul și sexul animalelor în fiecare grup;
- 3) doză pe unitate [ex. miligram/kilogram (mg/kg)];
- 4) intervalul dintre doze;
- 5) calea de administrare;
- 6) durata administrării medicamentului;
- 7) informații privind distribuția sistemică;
- 8) durata de supraveghere după tratament;
- 9) rezultate, incluzând următoarele aspecte:
 - a) natura și frecvența efectelor toxice sau farmacologice;
 - b) severitatea sau intensitatea efectelor toxice sau farmacologice;
 - c) momentele debutului efectelor;
 - d) reversibilitatea efectelor;
 - e) durata efectelor;
 - f) răspunsul la doză.

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

Trebuie să fie dezvoltate cele mai importante constatări din studii, incluzând efectele doză - răspuns, importanța lor pentru om și oricare aspect care va fi studiat la om.

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

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

Dacă este posibil, mai degrabă trebuie făcute comparații privind concentrațiile în sânge/țesuturi decât pe baza exprimării în mg/kg.

Farmacologia non-clinică

189. Poate fi inclus un rezumat al aspectelor farmacologice ale medicamentului pentru investigație clinică dacă este cazul, metabolizării lui semnificativi 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 specificitate) ca și studii care să evalueze siguranța (de ex. studii speciale care să evalueze alte acțiuni farmacologice decât efectul/efectele terapeutic/terapeutice avute inițial în vedere).

Farmacocinetica și metabolizarea medicamentului la animale

190. Trebuie să existe un rezumat privind farmacocinetica medicamentului pentru investigație clinică, biotransformarea acestuia și distribuția lui, 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 metabolizilor lui și relația acestora cu constatările farmacologice și toxicologice la speciile animale.

Toxicologia

191. Trebuie să existe un rezumat al efectelor toxicologice găsite în studiile relevante desfășurate pe anumite specii, urmărind următoarele obiective, dacă este cazul:

- 1) doza unică;
- 2) doza repetată;
- 3) carcinogenitate;
- 4) studii speciale (de ex. acțiune iritantă și acțiune sensibilizantă);
- 5) toxicitate asupra reproducerii;
- 6) genotoxicitate (mutagenitate).

Efecte la om

Introducere

192. Trebuie prezentat un comentariu cuprinzător privind efectele cunoscute ale administrării medicamentului pentru investigație clinică la om, incluzând informații privind farmacocinetica, metabolismul, farmacodinamia, răspunsul la doză, siguranța, eficacitatea și alte activități farmacologice.

Unde este posibil, trebuie inclus un rezumat al fiecărui studiu clinic terminat.

Trebuie, de asemenea, prezentate informații referitoare la rezultatele privind oricare altă utilizare a medicamentului pentru investigație clinică decât cea din studiile clinice, de exemplu experiența după punerea pe piață a acestuia.

Farmacocinetica și metabolizarea medicamentului la om:

193. Trebuie prezentată o informație sumară a farmacocineticii medicamentului pentru investigație clinică, incluzând următoarele, dacă sunt disponibile:

- a) farmacocinetica (incluzând metabolizarea și absorbția, fixarea de proteine plasmatică, 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 de la cei care au efectuat studiile clinice).

Siguranța și eficacitatea:

194. Trebuie prezentat un rezumat al informațiilor despre medicamentul pentru investigație clinică (incluzând metabolizii 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).

Importanța acestor informații trebuie comentată; în cazurile în care au fost finalizate un număr de studii clinice, folosirea unui rezumat al siguranței și eficacității obținute în studii multiple pe subgrupe poate asigura o prezentare mai clară a datelor.

Sunt folositoare tabelele care concentrează reacțiile adverse ale tuturor studiilor clinice (incluzând pe cele privind toate indicațiile studiate).

Trebuie comentate toate diferențele în modelele/incidența reacțiilor adverse în relație cu indicațiile sau subgrupele de populație.

Broșura investigatorului trebuie să descrie 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 care trebuie făcută ca parte a folosirii medicamentului pentru investigație clinică:

Experiența după punerea pe piață

195. Broșura investigatorului trebuie să precizeze țările în care medicamentul pentru investigație clinică a fost comercializat sau autorizat.

Trebuie prezentată oricare informație semnificativă care provine din folosirea medicamentului pe piața farmaceutică (de ex. formulările, dozajul, calea de administrare și reacțiile adverse ale medicamentului).

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.

Rezumatul datelor și ghidul pentru investigator

196. Prezentul capitol trebuie să cuprindă comentariile generale referitoare la datele non-clinice și clinice și trebuie să concentreze de câte ori este posibil informațiile din diferite surse referitoare la aspecte diferite privind medicamentul pentru investigație clinică; în acest fel, investigatorului i se pot prezenta interpretări pe baza celor mai bune informații ale datelor disponibile și cu precizarea implicațiilor acestor informații pentru studiile clinice viitoare.

Când este cazul, trebuie comentate rapoartele publicate privind medicamentele înrudite; aceasta poate să ajute investigatorul să anticipeze reacțiile adverse sau alte probleme din studiul clinic.

197. Scopul principal al prezentului capitol este să-i ofere investigatorului o înțelegere clară a riscurilor posibile, a reacțiilor adverse, a testelor specifice, a observațiilor și precauțiilor care pot fi necesare pentru un studiu clinic.

- 1) Această înțelegere trebuie să se bazeze pe informațiile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice și clinice disponibile pentru medicamentul pentru investigație clinică.
- 2) Trebuie, de asemenea, predat investigatorului clinic un ghid privind recunoașterea și tratamentul posibilelor supradoze și reacțiilor adverse care se bazează pe experiența umană previzibilă și pe farmacologia medicamentului pentru investigație clinică.

CAPITOLUL IX

Documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic

Secțiunea 1. Introducere

198. Documentele esențiale sunt acelea care, fiecare în parte și împreună permit evaluarea desfășurării studiului și calitatea datelor obținute.

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.

Documentele esențiale sunt folosite și pentru alte scopuri importante.

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

Aceste documente sunt, în mod obișnuit, verificate de către auditorul independent al sponsorului și de inspecția Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, ca parte din procesul de validare a desfășurării studiului și integrității datelor colectate.

Listele cu un minimum de documente esențiale care sunt necesare sunt prezentate în anexa la prezentul ghid, care face parte integrantă din prezentul ghid.

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

- 1) înainte de începerea fazei clinice a studiului;
- 2) în cursul desfășurării studiului clinic;
- 3) după închiderea studiului clinic.

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

200. Dosarul de bază al studiului trebuie să existe de la începutul studiului atât la biroul investigatorului/instituției cât și la cel al sponsorului.

201. Închiderea finală a studiului poate fi făcută de către monitor numai după CNEESC acesta a verificat atât dosarul investigatorului/instituției cât și pe cel al

sponsorului și a confirmat că toate documentele necesare sunt cuprinse în dosarul potrivit.

202. Oricare document descris în prezentul ghid poate fi subiect pentru control și trebuie prezentat persoanei care efectuează auditul pentru sponsor și inspecției Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

Documentele esențiale pentru desfășurarea unui studiu clinic

1. Înainte de faza clinică a studiului

În această perioadă de pregătire a studiului trebuie alcătuite și următoarele documente care vor fi introduse în dosare în conformitate cu marcajele din cele ce urmează:

Titlul documentului /Scop/În dosarul/

1.1	Broșura Investigatorului	<i>Pentru a asigura pe bază de documente că i-au fost predate informațiile relevante și științifice actualizate despre produsul investigat.</i>	<i>Investigat or/ Instituție</i>	<i>Sponsor/</i>
			X	X
1.2	Protocolul semnat și amendamentele dacă există, și modelul fișei de raportare a cazului	<i>Pentru a consemna acordul între investigatori și sponsor privind protocolul/amendamentele și Fișa de raportare a cazului.</i>	X	X
1.3	<p>Informațiile date subiectului studiului clinic</p> <p>-Formularul de consimțământ informat (încluzând toate traducerile)</p> <p>-Oricare informație scrisă:</p> <p>-Anunțurile, modalitățile de anunțare a subiecților, despre inițierea studiului în vederea recrutării subiecților</p>	<i>Pentru a consemna consimțământul informat</i>	X	X
		<i>Pentru a dovedi că subiecții vor primi informațiile potrivite în scris (din punct de vedere al consimțământului și ca limbaj) pentru a constitui baza în care ei au posibilitatea să-și exprime pe deplin consimțământul informat</i>	X	
		<i>Pentru a dovedi că măsurile de recrutare sunt potrivite și nu sunt coercitive</i>	X	
1.4	Aspectele financiare ale studiului	<i>Pentru a consemna convenția între investigator/ instituție și sponsor privind aspectele financiare a</i>	X	X

		<i>studiului.</i>		
1.5	Documentul de asigurare (cînd este necesar)	<i>Pentru a dovedi că va fi disponibilă compensarea subiecților în cazul afectării acestora în cursul studiului.</i>	X	X
1.6	Înțelegerea (contractul) semnat între părțile implicate ex.: - investigator/instituție și sponsor - investigator/instituție și O.C.C - sponsor și O.C.C - investigator/instituție și autorități (cînd este cerut)	<i>Să dovedească convenția</i>	X X	X (cînd este cerut) X
1.7	Aprobarea dată a CNEESC privind următoarele: -Protocolul și amendamentele -Fișa de raportare a cazului (dacă este cazul) -Formularul pentru consimțămîntul informat, oricare informație scrisă care să fie predată subiectului; -anunțuri sau alte modalități folosite	<i>Pentru a dovedi că studiul a fost subiectul verificării CNEESC și a primit aprobarea</i> <i>Pentru a identifica numărul versiunii documentului și data acestuia</i>	X	X

	<p>pentru recrutarea subiecților (dacă există)</p> <p>compensarea subiecților dacă există</p> <p>-oricare document care a primit aprobarea/ opinia favorabilă</p>			
1.8	Comitetul de Expertiză Etică in Studiul Clinic - structura CNEESC	<i>Pentru a dovedi că CNEESC este constituită în conformitate cu R.B.P.S.C</i>	X	X (cînd este cerut)
1.9	Aprobarea protocolului/ pentru protocol/ confirmarea primirii acestuia emise de autoritățile legale (unde este cazul)	<i>Să dovedească că aprobarea din partea autorităților legale a fost obținută pentru începerea studiului clinic, înainte de încercarea studiului în concordanță cu reglementările legale în domeniu</i>	X (unde se cere)	X (unde se cere)
1.10	Curriculum vitae și/sau alte documente relevante care să evedențieze calificarea investigatorului și a subinvestigatorului	<i>Pentru a dovedi calificările celor aleși pentru desfășurarea studiului și/sau a asigura supravegherea medicală a subiecților</i>	X	X
1.11	Valorile normale/limitele acestora pentru procedurile/ testele medicale/de laborator/ tehnice incluse în protocol	<i>Pentru a preciza valorile normale și/sau limitele acestora pentru testele folosite</i>	X	X
1.12	Testele medicale/ de laborator/ proceduri tehnice	<i>Pentru a documenta competența aparatului și materialelor folosite pentru efectuarea testelor și a</i>	X (cînd se	X

	certificarea acestora sau acreditarea sau controlul de calitate efectuat și/sau evaluarea externă a calității alte validări (cînd se cer)	<i>susține veridicitatea rezultatelor</i>	cere) X <i>(where required)</i>	X
1.13	Mostre de etichetare ale ambalajelor produsului investigat	<i>Pentru a consemna că documentele sunt în conformitate cu legislația în vigoare privind etichetele și instrucțiunile potrivite care trebuie predate subiecților</i>		X
1.14	Instrucțiuni de manevrare a produsului investigat și materialelor privind studiul (dacă nu sunt incluse în Broșura Investigatorului)	<i>Pentru a preciza cu documente instrucțiunile necesare asigurării, păstrării, ambalării, distribuirii și prevederile pentru produsul investigat și pentru materialele necesare studiului</i>	X	X
1.15	Înregistrările transportului pentru produsul investigat și a materialelor necesare	<i>Pentru a documenta datele transportului, numărul șarpei și modul transportului produsului investigat și al materialelor pentru studiu. Permisiunea transportului șarpei de produs, verificarea condițiilor de transport și a gestionării.</i>	X	X
1.16	Certificatul de analiză al produsului transportat	<i>Pentru a documenta identitatea, puritatea și concentrația produsului investigat care să fie folosit în studiu</i>		X
1.17	Procedurile de decodificare în cazul studiilor de tip “orb”	<i>Pentru a preciza cum poate fi identificat un produs codificat în caz de urgență, fără deschiderea codurilor pentru ceilalți pacienți</i>		X (a treia parte dacă este cazul)

		<i>rămași în studiu</i>		
1.18	Lista de bază pentru randomizare	<i>Pentru a cuprinde în document randomizarea populației studiului</i>		X (a treia parte dacă este cazul)
1.19	Raportul monitorizării înainte de studiu	<i>Pentru a certifica faptul că locul ales potrivit pentru studiul respectiv (poate fi combinat cu 20)</i>		X
1.20	Raportul monitorizării inițiale	<i>Pentru a asigura că procedurile studiului au fost analizate împreună cu investigatorul și echipa acestuia pentru studiu (poate fi combinat cu 19)</i>	X	X

2. În cursul desfășurării studiului clinic

În plus pe lângă documentele menționate, trebuie adăugate dosarelor în cursul studiului următoarele documente ca o dovadă a faptului că toate informațiile relevante sunt introduse în documente pe măsura ce devin disponibile.

2.1	Broșura Investigatorului actualizată	<i>Pentru a dovedi că investigatorul primește informațiile relevante pe măsură ce acestea devin disponibile</i>	X	X
2.2	Orice revizuire a : protocolului/amendamentelor și fișei de raportare a cazului formularul pentru consimțământul după informare orice informație scrisă predată subiectului (dacă s-a folosit)	<i>Pentru a confirma actualizarea în cursul desfășurării studiului cu documente cuprinzând informații care ar putea avea efecte asupra studiului</i>	X	X

2.3	<p>Documentele datate conținând aprobarea CNEESC privind următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> -amendamente la protocol -revizuire -consimțământul după informare -oricărei informații scrise care să fie predată subiectului -anunțurilor pentru recrutarea subiecților (dacă au fost folosite) -oricare alt document pentru care există aprobarea 	<p><i>Pentru a consemna amendamentele și/sau revizuirile care au constituit subiectul verificării CNEESC și pentru care s-a obținut aprobarea.</i></p> <p><i>Pentru a identifica numărul versiunii și data documentului</i></p>	X	X
2.4	<p>Aprobările/înștiințările emise de autoritățile legale cerute pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> -amendamente la protocol și alte documente 	<p><i>Pentru a pune în evidență concordanța documentelor cu cerințele autorităților în domeniu</i></p>	X (când sunt necesare)	X
2.5	<p>Curriculum vitae pentru noii investigatori și/sau subinvestigatori</p>	<p><i>(a se vedea pct. 1.10)</i></p>	X	X
2.6	<p>Actualizarea valorilor normale/a limitelor pentru testele medicale/de laborator/procedurile tehnice incluse în protocol</p>	<p><i>Pentru a fi consemnate în document (limite), valorile normale și ariile de variație (limite, care sunt actualizate în cursul studiului (a se vedea 1.11))</i></p>	X	X
2.7	<p>Teste medicale/ de laborator/ proceduri tehnice actualizate</p>	<p><i>Pentru a dovedi că testele rămân adecvate în cursul</i></p>	X (unde este	X

	-cercetarea sau -acreditarea sau -efectuarea controlului de calitate și/sau evaluarea externă a calității sau -alte validări (cînd este cazul)	<i>perioadei studiului</i>	necesar)	
2.8	Documente privind transportul produsului investigat și al materialelor pentru studiului clinic	<i>(a se vedea 1.15)</i>	X	X
2.9	Certificat de analiză pentru noile serii de produs investigat	<i>(a se vedea 1.16)</i>		X
2.10	Raportul vizitei monitorului	<i>Pentru a consemna vizita monitorului la locul studiului și constatările făcute</i>		X
2.11	Alte comunicări relevante decât vizitele la locul studiului: -scrisori; -procesele verbale; -consemnarea convorbirilor telefonice	<i>Pentru a dovedi cu documente orice înțelegere sau discuție semnificativă privind administrarea studiului, valoarea protocolului, desfășurarea studiului, raportarea evenimentelor adverse</i>	X	X
2.12	Formulare de consimțămînt informat	<i>Pentru a consemna că înainte de începerea studiului s-a obținut consimțămîntul după informare în conformitate cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic cu precizarea</i>	X	

		<i>datelor pe document</i>		
2.13	Documentele sursă de bază	<i>Pentru a dovedi existența subiectului și integritatea datelor colectate în cursul studiului. Pentru a include documente originale privind studiul, tratamentul medical și istoricul fiecărui subiect.</i>	X	
2.14	Fișa de raportare a cazului completată, semnată și datată	<i>Pentru a consemna că investigatorul sau persoana autorizată din echipa acestuia confirmă observațiile înregistrate</i>	X (copia)	X (originalul)
2.15	Consemnarea corecțiilor fișei de raportare a cazului	<i>Pentru a consemna toate schimbările/suplimentările sau corecțiile făcute fișei de raportare a cazului după ce s-au efectuat înregistrările datelor</i>	X (copie)	X (original)
2.16	Înștiințarea sponsorului de către investigator privind evenimentele adverse grave și rapoartele referitoare la ele	<i>Pentru înștiințarea sponsorului de către investigator privind efectele adverse grave și rapoartele respective conform capitolului VI</i>	X	X
2.17	Raportul privind reacțiile adverse grave și neașteptate și alte informații despre siguranța subiectului adresat de sponsor și/sau investigator,	<i>Înștiințarea privind reacțiile adverse grave și neașteptate făcute de sponsor/investigator, autoritățile legale și CNEESC și cu privire la alte informații referitoare la siguranța subiectului</i>	X (unde este necesar)	X

	autorităților legale și CNEESC atunci când este cazul			
2.18	Informațiile despre siguranța subiectului transmise de sponsor investigatorilor	<i>Înștiințarea investigatorilor de către sponsor privind siguranța pacienților, care se face în concordanță cu capitolul VI</i>	X	X
2.19	Rapoartele intermediare sau anuale către CNEESC și autorități	<i>Pentru a prezenta rapoartele intermediare sau anuale către CNEESC</i>	X	X (cînd sunt cerute)
2.20	Tabelul subiecților pentru selectare	<i>Pentru a consemna identificarea subiecților intrați în selecție pentru studiu</i>	X	X (cînd este cerută)
2.21	Lista codurilor de identificare a subiecților	<i>Pentru a consemna că investigatorul/ instituția păstrează confidențială lista cu numerele repartizate tuturor subiecților incluși în studiu, care permite investigatorului/ instituției să stabilească identitatea oricărui subiect</i>	X	
2.22	Tabelul subiecților incluși	<i>Pentru a consemna cronologia includerii subiecților prin numărul de studiu acordat fiecăruia</i>	X	
2.23	Gestionarea produsului investigat la locul studiului	<i>Pentru a consemna că produsul investigat a fost folosit conform</i>	X	X

		<i>protocolului</i>		
2.24	Documentul cu mostre de semnături	<i>Pentru a consemna semnăturile și inițialele tuturor persoanelor autorizate să introducă informații și/sau să facă corecții ale fișei de raportare a cazului</i>	X	X
2.25	Înregistrarea mostrelor de lichide din organism/țesut păstrate (dacă există)	<i>Pentru a consemna modul de identificare a mostrelor și locul unde sunt păstrate acestea dacă este necesară repetarea analizelor</i>	X	X

3. După terminarea sau îndeplinirea studiului

După terminarea sau îndeplinirea studiului, toate documentele cuprinse la punctele 1 și 2 trebuie îndosariate împreună cu următoarele:

3.1	Gestionarea (contabilizarea) produsului investigat la locul studiului	<i>Pentru a consemna că produsul investigat a fost folosit în concordanță cu protocolul. Pentru a consemna contabilizarea finală a produsului investigat primit la locul studiului, repartizat subiecților, returnat sponsorului.</i>	X	X
3.2	Documentația privind distrugerea produsului investigat	<i>Pentru a consemna distrugerea efectuată de către sponsor a produselor de investigat nefolosite la locul studiului</i>	X (dacă s-a făcut la locul respectiv)	X
3.3	Lista codurilor de identificare a subiecților	<i>Pentru a permite identificarea tuturor subiecților incluși în studiu în cazul în care este necesară o</i>	X	

		<i>anumită supraveghere ulterioară. Lista trebuie păstrată în condiții de confidențialitate pentru perioada de timp prevăzută.</i>		
3.4	Certificatul de audit (dacă este disponibil)	<i>Pentru a consemna că auditul s-a desfășurat</i>		X
3.5	Raportul privind monitorizarea închiderii studiului	<i>Pentru a consemna că toate activitățile impuse de închiderea studiului sunt îndeplinite și copiile documentelor esențiale sunt cuprinse în dosarele potrivite.</i>		X
3.6	Documentația privind repartizarea tratamentului și documentația pentru decodificare	<i>Returnarea la sponsor pentru consemnarea oricărei decodificări efectuate</i>		X
3.7	Raportul final al Investigatorului către CNEESC dacă este cerut și către autoritățile legale	<i>Pentru a consemna îndeplinirea studiului</i>	X	
3.8	Raportul studiului clinic	<i>Pentru a consemna rezultatele și interpretarea studiului</i>	X (dacă este cazul)	X