

ROMÂNIA

Buletin informativ

An. 16, Nr. 2 (62), trim. II 2014

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Regulamente

Ordonanțe de urgență

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Hotărâri ale Consiliului de administrație al ANMDM

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2014

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 2014

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. I 2014

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a stabilit un preț de comercializare în România în trim. I 2014

- Toate datele cuprinse în prezenta publicație reprezintă informații oficiale și sunt sub autoritatea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Conținutul prezentei publicații se află sub protecția legislativă a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Orice valorificare a conținutului prezentei publicații în scopul obținerii de venituri sau comercializarea prezentei este interzisă și pasibilă de pedeapsă, fără acordul excepțional al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

ISSN 1583-347X

CUPRINS

Regulamente

Regulamentul (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 aprilie 2014 privind studiile clinice intervenționale cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/20/CE5

Ordonanțe de urgență

Ordonanță de urgență nr. 23/13.05.2014 pentru modificarea și completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății și pentru modificarea unor acte normative în domeniul sănătății87

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Hotărârea nr. 2/22.04.2014 privind aprobarea Reglementărilor pentru autorizarea unităților care pot efectua studii clinice în domeniul medicamentelor de uz uman93

Hotărârea nr. 5/05.06.2014 referitoare la adoptarea Ghidului de bună practică de farmacovigilență – Anexa I – Definiții, Rev. 2104

Hotărârea nr. 6/05.06.2014 de aprobare a Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România127

Hotărâri ale Consiliului de administrație al ANMDM

Hotărârea nr. 1/25.06.2014 referitoare la avizarea Raportului de activitate al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pe anul 2012143

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2014188

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 2014195

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. I 2014	197
Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a stabilit un preț de comercializare în România în trim. I 2014	213

I

(Acte legislative)

REGULAMENTE

REGULAMENTUL (UE) NR. 536/2014 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI**din 16 aprilie 2014****privind studiile clinice intervenționale cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/20/CE****(Text cu relevanță pentru SEE)**

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, în special articolul 114 și articolul 168 alineatul (4) litera (c),

având în vedere propunerea Comisiei Europene,

după transmiterea proiectului de act legislativ către parlamentele naționale,

având în vedere avizul Comitetului Economic și Social European ⁽¹⁾,

după consultarea Comitetului Regiunilor,

hotărând în conformitate cu procedura legislativă ordinară ⁽²⁾,

întrucât:

- (1) Într-un studiu clinic intervențional, drepturile, siguranța, demnitatea și bunăstarea subiecților ar trebui protejate iar datele generate ar trebui să fie fiabile și robuste. Interesele subiecților ar trebui să aibă întotdeauna prioritate în detrimentul altor interese.
- (2) Pentru a permite un control independent care să stabilească dacă aceste principii sunt respectate, un studiu clinic intervențional ar trebui să facă obiectul unei autorizări prealabile.
- (3) Definiția existentă pentru studiul clinic intervențional conținută în Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽³⁾ ar trebui să fie clarificată. În acest scop, conceptul de studiu clinic intervențional ar trebui să fie definit într-un mod mai precis prin introducerea conceptului mai larg de „studiu clinic”, din care studiul clinic intervențional reprezintă o categorie. Categoria respectivă ar trebui să fie definită pe baza unor criterii specifice. Această abordare ține seama în mod corespunzător de orientările internaționale și este în conformitate cu dreptul Uniunii privind medicamentele, care se bazează pe dihotomia dintre „studiu clinic intervențional” și „studiu nonintervențional”.
- (4) Directiva 2001/20/CE are drept scop simplificarea și armonizarea normelor administrative privind studiile clinice intervenționale din Uniune. Cu toate acestea, experiența arată că o abordare armonizată privind reglementarea studiilor clinice intervenționale a fost realizată doar parțial. Acest lucru face dificilă în desfășurarea unui studiu clinic intervențional în mai multe state membre.

⁽¹⁾ special JO C 44, 15.2.2013, p. 99.

⁽²⁾ Poziția Parlamentului European din 3 aprilie 2014 (nepublicată încă în Jurnalul Oficial) și Decizia Consiliului din 14 aprilie 2014.

⁽³⁾ Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman (JO L 121, 1.5.2001, p. 34).

Cu toate acestea, evoluția științei sugerează că viitoarele studii clinice intervenționale se vor concentra pe populații de pacienți mai specifice, cum ar fi subgrupurile identificate prin informații genomice. Pentru a include un număr suficient de pacienți în astfel de studii clinice intervenționale, ar putea fi necesară implicarea mai multor state membre, sau chiar a tuturor statelor membre. Noile proceduri de autorizare a studiilor clinice intervenționale ar trebui să încurajeze includerea a cât mai multe state membre. Prin urmare, pentru a simplifica procedurile de prezentare a unui dosar de cerere în vederea autorizării unui studiu clinic intervențional, depunerea multiplă a informațiilor în mare parte identice ar trebui evitată și înlocuită de prezentarea unui singur dosar de cerere către toate statele membre în cauză, prin intermediul unui portal unic. Având în vedere că studiile clinice intervenționale desfășurate într-un singur stat membru sunt, de asemenea, indispensabile cercetării clinice europene, dosarul de cerere pentru astfel de studii clinice intervenționale ar trebui depus tot prin intermediul portalului unic.

- (5) În ceea ce privește Directiva 2001/20/CE, experiența indică, de asemenea, că forma juridică a unui regulament ar prezenta avantaje pentru sponsori și investigatori, de exemplu, în cadrul studiilor clinice care au loc în mai mult de un stat membru, deoarece aceștia vor putea să se bazeze în mod direct pe prevederile respectivului regulament, precum și în contextul raportării privind siguranța și etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică. Divergențele de abordare dintre diferitele state membre vor fi astfel minime.
- (6) Statele membre în cauză ar trebui să coopereze la evaluarea unei cereri de autorizare a unui studiu clinic intervențional. Această cooperare nu ar trebui să includă aspecte de natură intrinsec națională, ca de exemplu consimțământul în cunoștință de cauză.
- (7) Pentru a evita întârzierile de natură administrativă la începerea unui studiu clinic intervențional procedurile de urmat ar trebui să fie flexibile și eficiente, fără a pune în pericol siguranța pacienților sau sănătatea publică.
- (8) Termenele pentru evaluarea dosarelor de cerere pentru studii clinice intervenționale ar trebui să fie suficient de lungi pentru a permite evaluarea dosarului, asigurând în același timp un acces rapid la tratamente noi și inovatoare și garantând faptul că Uniunea rămâne un loc atractiv pentru desfășurarea studiilor clinice intervenționale. În acest context, Directiva 2001/20/CE a introdus conceptul de autorizare implicită. Acest concept ar trebui să fie menținut pentru a se asigura respectarea termenelor. În cazul unei crize în domeniul sănătății publice, statele membre ar trebui să aibă posibilitatea să evalueze și să autorizeze urgent o cerere de autorizare a unui studiu clinic intervențional. Prin urmare, nu ar trebui să fie stabilite termene minime pentru autorizare.
- (9) Ar trebui încurajate studiile clinice intervenționale pentru dezvoltarea de medicamente orfane, astfel cum sunt definite în Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹⁾, și a medicamentelor pentru subiecți afectați de boli grave, invalidante și adesea potențial letale, care afectează în Uniune nu mai mult de o persoană din 50 000 (boli foarte rare).
- (10) Statele membre ar trebui să evalueze cu eficiență toate cererile de studii clinice intervenționale în termenele date. O evaluare rapidă dar aprofundată este extrem de importantă pentru studiile clinice intervenționale vizând afecțiunile medicale care sunt grav debilitante și/sau pun viața în pericol și cu opțiuni terapeutice limitate sau inexistente, la fel ca în cazul bolilor rare și foarte rare.
- (11) Riscul asupra siguranței subiectului într-un studiu clinic intervențional rezultă în principal din două surse: medicamentul pentru investigație clinică și intervenția. Cu toate acestea, multe studii clinice intervenționale prezintă doar un risc suplimentar minim pentru siguranța subiectului în raport cu practica clinică uzuală. Acesta este în special cazul în care medicamentul pentru investigație clinică face obiectul unei autorizații de introducere pe piață, adică calitatea, siguranța și eficacitatea au fost deja evaluate în cursul procedurii de acordare a autorizației de introducere pe piață sau, în cazul în care medicamentul respectiv nu este utilizat în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de introducere pe piață dar utilizarea respectivă este bazată pe dovezi și susținută de dovezi științifice publicate cu privire la siguranța și eficacitatea respectivului medicament și intervenția prezintă pentru subiect doar un risc suplimentar foarte limitat în raport cu practica clinică uzuală. Respectiv studiile clinice intervenționale cu nivel redus de intervenție prezintă adesea o importanță crucială pentru evaluarea tratamentelor și diagnosticărilor standard, optimizându-se astfel utilizarea medicamentelor și contribuind la un nivel ridicat de sănătate publică.

(1) Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane (JO L 18, 22.1.2000, p. 1).

Respectivele studii clinice intervenționale ar trebui să facă obiectul unor norme mai puțin stricte, în ceea ce privește monitorizarea, cerințele pentru conținutul dosarului principal și trasabilitatea medicamentelor pentru investigație clinică. Pentru a asigura siguranța subiectului, acestea ar trebui totuși supuse aceleiași proceduri de cerere ca orice alt studiu clinic intervențional.

Dovezile științifice publicate în sprijinul siguranței și eficacității unui medicament pentru investigație clinică care nu este utilizat în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de introducere pe piață, ar putea include date de înaltă calitate publicate în articole din revistele științifice, precum și protocoale de tratament naționale, regionale sau instituționale, rapoarte de evaluare a tehnologiilor medicale sau alte dovezi adecvate.

- (12) Recomandarea Consiliului Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE) din 10 decembrie 2012 privind gestionarea studiilor clinice intervenționale a introdus diferite categorii de risc pentru studiile clinice intervenționale. Aceste categorii de riscuri sunt compatibile cu categoriile de studii clinice intervenționale definite în prezentul regulament, deoarece categoriile A și B(1) ale OCDE corespund definiției unui studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție astfel cum se prevede în prezentul regulament, iar categoriile B(2) și C ale OCDE corespund definiției unui studiu clinic intervențional astfel cum se prevede în prezentul regulament.
- (13) Evaluarea cererii pentru un studiu clinic intervențional ar trebui să abordeze în special beneficiile terapeutice sau în folosul sănătății publice care sunt anticipate („relevanță”), precum și riscul și inconvenientele pentru subiect. Referitor la relevanță, ar trebui să fie luate în considerare numeroase aspecte, inclusiv dacă studiul clinic intervențional a fost recomandat sau impus de autoritățile de reglementare responsabile de evaluarea și autorizarea introducerii pe piață a medicamentelor și dacă criteriile finale de evaluare surogat, atunci când sunt utilizate, sunt justificate.
- (14) Cu excepția cazurilor în care se justifică altfel prin protocol, subiecții care participă la un studiu clinic intervențional ar trebui să reprezinte grupuri de populație, de exemplu sex și grupe de vârstă, care sunt susceptibile de a utiliza medicamentului investigat în studiul clinic.
- (15) Pentru a îmbunătăți tratamentele disponibile pentru grupurile vulnerabile, cum ar fi persoane fragile sau în vârstă, persoane care suferă de afecțiuni cronice multiple și cele care suferă de tulburări psihice, medicamentele care pot avea o valoare clinică semnificativă ar trebui studiate pe deplin și în mod corespunzător din punctul de vedere al efectelor lor asupra acestor grupuri specifice, inclusiv în ceea ce privește cerințele legate de caracteristicile specifice și de protecția sănătății și a bunăstării subiecților care aparțin grupurilor respective.
- (16) Procedura de autorizare ar trebui să prevadă posibilitatea de a prelungi termenele pentru evaluare pentru a permite sponsorului să răspundă la întrebările sau observațiile trimise în cursul evaluării dosarului de cerere. În plus, ar trebui să se asigure faptul că, pe parcursul perioadei de prelungire, există întotdeauna suficient timp pentru evaluarea informațiilor suplimentare prezentate.
- (17) Autorizarea unui studiu clinic intervențional ar trebui să abordeze toate aspectele referitoare la protecția subiectului și la fiabilitatea și robustețea datelor. Autorizarea respectivă ar trebui, prin urmare, să fie cuprinsă într-o decizie administrativă unică emisă de către statul membru în cauză.
- (18) Statul membru în cauză ar trebui să dețină competența de a stabili organismul sau organismele adecvate care urmează să fie implicate în evaluarea cererii de a desfășura un studiu clinic intervențional precum și să organizeze implicarea comisiilor etice în cadrul termenelor de autorizare a respectivului studiu clinic intervențional prevăzut în prezentul regulament. Astfel de decizii reprezintă o chestiune de organizare internă a fiecărui stat membru. Atunci când stabilesc organismul sau organismele adecvate, statele membre ar trebui să garanteze implicarea nespecialiștilor, în special pacienți sau organizații ale pacienților. Acestea ar trebui, de asemenea, să se asigure că sunt disponibile cunoștințele necesare. În conformitate cu orientările internaționale, evaluarea ar trebui să fie efectuată în comun de un număr rezonabil de persoane care, în mod colectiv, dispun de calificările și experiența necesare. Persoanele care evaluează cererea ar trebui să fie independente de sponsor, de locul de desfășurare al studiului clinic intervențional și de investigatorii implicați și să fie libere de orice altă influență nejustificată.
- (19) Evaluarea cererii de autorizare a studiilor clinice intervenționale ar trebui făcută pe baza cunoștințelor de specialitate. Cunoștințe de specialitate ar trebui să fie luate în considerare atunci când se evaluează studiile clinice intervenționale care implică subiecți în situații de urgență, minori, subiecți aflați în incapacitate, femei gravide, femei care alăptează și, după caz, alte grupuri de populație specifice identificate, cum ar fi persoanele în vârstă sau persoanele care suferă de boli rare și foarte rare.

- (20) În practică, sponsorii nu au întotdeauna toate informațiile necesare pentru depunerea unei cereri complete de autorizare a unui studiu clinic intervențional în toate statele membre în care se va desfășura în cele din urmă un studiu clinic intervențional. Ar trebui ca sponsorii să aibă posibilitatea de a depune o cerere numai pe baza documentelor evaluate în comun de statele membre în care studiul clinic intervențional ar putea să se desfășoare.
- (21) Sponsorul ar trebui să fie autorizat să retragă cererea de autorizare a unui studiu clinic intervențional. Cu toate acestea, pentru a garanta funcționarea fiabilă a procedurii de evaluare, o cerere de autorizare a unui studiu clinic intervențional ar trebui să poată fi retrasă doar pentru întregul studiu clinic intervențional. Ar trebui ca sponsorul să aibă posibilitatea de a prezenta o nouă cerere de autorizare a unui studiu clinic intervențional după retragerea unei cereri.
- (22) În practică, pentru a atinge obiectivele de recrutare sau pentru alte motive, sponsorii pot avea interesul de a extinde studiul clinic intervențional la alte state membre după autorizarea inițială a studiului clinic intervențional. Ar trebui să se prevadă un mecanism de autorizare pentru a permite această extindere, evitând reevaluarea cererii de către toate statele membre în cauză care au fost implicate în autorizarea inițială a studiului clinic intervențional.
- (23) De obicei, studiile clinice intervenționale fac obiectul unor numeroase modificări după ce au fost autorizate. Respectivile modificări pot fi legate de desfășurare, proiect, metodologie, medicamentul pentru investigație clinică sau auxiliar, investigator sau locul de desfășurare implicat. În cazul în care aceste modificări au un impact substanțial asupra siguranței sau drepturilor subiecților sau asupra fiabilității și robusteții datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional, acestea ar trebui să facă obiectul unei proceduri de autorizare similare cu procedura de autorizare inițială.
- (24) Conținutul dosarului de cerere de autorizare a unui studiu clinic intervențional ar trebui să fie armonizat, pentru a se asigura faptul că toate statele membre au la dispoziție aceleași informații și pentru a simplifica procedura de cerere de autorizare a studiilor clinice intervenționale.
- (25) În vederea creșterii transparenței în domeniul studiilor clinice intervenționale, datele generate încadrul studiilor clinice intervenționale ar trebui să fie prezentate în sprijinul unei cereri de autorizare a unui studiu clinic intervențional numai dacă respectivul studiu clinic intervențional a fost înregistrat într-o bază de date accesibilă gratuit publicului, bază de date care este fie un registru primar sau realizat în parteneriat în cadrul Platformei internaționale de înregistrare a studiilor clinice intervenționale a Organizației Mondiale a Sănătății (OMC ICTRP), fie un furnizor de date către aceasta. Furnizorii de date către OMC ICTRP creează și gestionează înregistrări privind studii clinice intervenționale cu respectarea criteriilor de înregistrare ai OMC. Ar trebui prevăzute dispoziții specifice pentru datele generate în cadrul unor studii clinice intervenționale începute înainte de data aplicării prezentului regulament.
- (26) Statele membre ar trebui să dețină competența de a stabili cerințele lingvistice ale dosarului de cerere. Pentru a se asigura desfășurarea armonioasă a evaluării cererii de autorizare a unui studiu clinic intervențional, statele membre ar trebui să analizeze posibilitatea de a accepta o limbă de circulație, utilizată pe scară largă în domeniul medical, ca limbă pentru documentația care nu este destinată subiecților.
- (27) Demnitatea umană și dreptul la integritate al persoanei sunt recunoscute în Carta drepturilor fundamentale a Uniunii Europene (denumită în continuare „Carta”). În special, Carta prevede că orice intervenție în domeniul biologiei și medicinei nu poate fi realizată fără consimțământul liber și în cunoștință de cauză al persoanei interesate. Directiva 2001/20/CE conține un set cuprinzător de norme privind protecția subiecților. Aceste norme ar trebui să fie menținute. În ceea ce privește normele referitoare la determinarea reprezentantului desemnat legal al persoanelor aflate în incapacitate și al minorilor, aceste norme diferă de la un stat membru la altul. Prin urmare, statele membre ar trebui să dețină competența de a determina reprezentantul desemnat legal al persoanelor aflate în incapacitate și al minorilor. Pentru subiecții aflați în incapacitate, minori, femeile gravide și femeile care alăptează, este nevoie de măsuri de protecție specifice.
- (28) Un medic calificat corespunzător sau, după caz, un medic dentist calificat ar trebui să fie responsabil pentru toate îngrijirile medicale acordate subiectului, inclusiv îngrijirile medicale acordate de către alt personal medical.
- (29) Este oportun ca universitățile și alte instituții de cercetare să aibă posibilitatea, în anumite circumstanțe care sunt în conformitate cu legislația aplicabilă privind protecția datelor, de a colecta date din studiile

clinice intervenționale pentru a fi utilizate pentru cercetarea științifică viitoare, de exemplu cercetare științifică în scopuri medicale, naturale sau sociale. Pentru de a colecta date în astfel de scopuri, este necesar ca subiectul să-și dea consimțământul privind utilizarea datelor sale în afara protocolului studiului clinic intervențional, acesta având dreptul de a-și retrage consimțământul în orice moment. De asemenea, este necesar ca, înainte de a fi puse în practică, proiectele de cercetare care se bazează pe astfel de date să facă obiectul unor revizuri care sunt adecvate pentru cercetarea asupra datelor umane, de exemplu privind aspectele etice.

- (30) În conformitate cu orientările internaționale, consimțământul în cunoștință de cauză al unui subiect ar trebui să fie obținut în scris. Dacă subiectul nu poate să scrie, consimțământul poate fi înregistrat prin mijloace alternative corespunzătoare, de exemplu înregistrare audio sau video. Înainte de obținerea consimțământului în cunoștință de cauză, subiectul potențial ar trebui să primească informații în cadrul unei discuții prealabile, într-o limbă ușor de înțeles. Subiectul ar trebui să aibă posibilitatea de a adresa întrebări în orice moment. Subiectul ar trebui să dispună de suficient timp de reflecție pentru a lua o decizie. Având în vedere faptul că, în anumite state membre, singura persoană calificată în conformitate cu dreptul național pentru a efectua un interviu cu un potențial subiect este un medic, iar în alte state membre, acest lucru se face de către alți profesioniști, este necesar să se prevadă că discuția prealabilă cu un potențial subiect ar trebui să fie efectuată de către un membru al echipei de cercetare calificat pentru această sarcină în conformitate cu dreptul național al statului membru în care are loc recrutarea.
- (31) Pentru a certifica faptul că consimțământul în cunoștință de cauză este dat în mod liber, investigatorul ar trebui să ia în considerare toate circumstanțele relevante care ar putea influența decizia unui potențial subiect de a participa la un studiu clinic, în special dacă subiectul potențial aparține unui grup defavorizat economic sau social sau se află într-o situație de dependență instituțională sau ierarhică care ar putea influența necorespunzător decizia sa de a participa.
- (32) Prezentul regulament nu ar trebui să aducă atingere dreptului național care, în plus față de consimțământul în cunoștință de cauză dat de reprezentantul desemnat legal, prevede că un minor care este capabil să-și formeze o opinie și să evalueze informațiile care îi sunt oferite ar trebui să fie personal de acord pentru a putea participa la un studiu clinic intervențional.
- (33) Este oportun să se permită ca consimțământul în cunoștință de cauză să fie obținut prin mijloace simplificate pentru anumite studii clinice intervenționale în cazul în care metodologia studiului clinic intervențional impune ca grupurilor de subiecți, mai degrabă decât subiecților individuali, să li se administreze diferite medicamente pentru investigație clinică. În aceste studii clinice intervenționale, medicamentele pentru investigație clinică sunt utilizate în conformitate cu autorizațiile de introducere pe piață, iar subiectul individual primește un tratament standard, indiferent dacă acceptă sau refuză să participe la studiul clinic intervențional, sau se retrage din el, astfel că singura consecință a neparticipării este faptul că datele referitoare la subiect nu sunt utilizate pentru studiul clinic intervențional. Astfel de studii clinice intervenționale, care servesc pentru a compara tratamente stabilite, ar trebui să fie întotdeauna efectuate în cadrul unui singur stat membru.
- (34) Ar trebui fie definite dispoziții specifice pentru protecția femeilor gravide și a femeilor care alăptează, participante la studiile clinice intervenționale și, în special, în cazul în care studiul clinic intervențional nu are potențialul de a produce rezultate de care acestea, sau embrionul, fătul sau copilul după naștere beneficiază în mod direct.
- (35) Persoanele care efectuează serviciul militar obligatoriu, persoanele private de libertate, persoanele care, ca urmare a unei hotărâri judecătorești, nu pot participa la studiile clinice intervenționale și persoanele care din cauza vârstei, dizabilității sau stării de sănătate sunt dependente de îngrijire, fiind din acest motiv cazuate în instituții de îngrijire de tip rezidențial, și anume instituții care oferă asistență continuă pentru persoanele care necesită o astfel de asistență, sunt într-o situație de subordonare sau de dependență factuală și, prin urmare, ar putea avea nevoie de măsuri de protecție specifice. Statelor membre ar trebui să li se permită să mențină astfel de măsuri suplimentare.
- (36) Prezentul regulament ar trebui să prevadă norme clare cu privire la consimțământul în cunoștință de cauză în condiții de urgență. Astfel de situații se referă la cazuri în care, de exemplu, un pacient suferă de o afecțiune medicală subită care îi pune în pericol viața ca urmare a unor traume multiple, hemoragii cerebrale sau infarct miocardic, necesitând o intervenție medicală imediată. În astfel de cazuri poate fi pertinentă o intervenție în cadrul unui studiu clinic intervențional în curs, care a fost deja autorizat. Cu toate acestea, în anumite situații de urgență, nu este posibilă obținerea unui consimțământ în cunoștință de cauză înainte de intervenție.

Prin urmare, prezentul regulament ar trebui să prevadă norme clare în temeiul cărora astfel de pacienți pot fi recrutați în studiul clinic intervențional în condiții foarte stricte. În plus, studiul clinic intervențional respectiv ar trebui să privească direct afecțiunea care împiedică, în cadrul ferestrei terapeutice respective, obținerea consimțământului prealabil în cunoștință de cauză al subiectului sau al reprezentantului său desemnat legal. Orice obiecție exprimată anterior de pacient ar trebui respectată, iar consimțământul în cunoștință de cauză al subiectului sau al reprezentantului desemnat legal ar trebui să fie solicitat cât mai curând posibil.

- (37) Pentru a permite pacienților să evalueze posibilitățile de participare la un studiu clinic intervențional, și pentru a permite o supraveghere efectivă a studiului clinic intervențional de către statul membru în cauză, începutul studiului clinic intervențional, încheierea recrutării de subiecți pentru studiul clinic intervențional și închiderea studiului clinic intervențional ar trebui să fie notificate. În conformitate cu standardele internaționale, rezultatele studiului clinic intervențional ar trebui să fie raportate în termen de un an de la închiderea studiului clinic intervențional.
- (38) 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 sau data publicării unei reclame pentru un anumit studiu clinic intervențional.
- (39) Sponsorul ar trebui să prezinte un rezumat al rezultatelor unui studiu clinic intervențional împreună cu un rezumat ușor de înțeles de către un nespecialist și, dacă este cazul, raportul privind studiul clinic, în termenele prevăzute. În cazul în care nu este posibil să se prezinte un rezumat al rezultatelor în termenele prevăzute datorită unor motive științifice, de exemplu în cazul în care studiul clinic intervențional este încă în desfășurare în țările terțe iar datele din acea parte a studiului clinic intervențional nu sunt disponibile, analiza statistică fiind astfel nerelevantă, sponsorul ar trebui să justifice acest lucru în protocol și să precizeze când vor fi prezentate rezultatele.
- (40) Pentru ca sponsorul să evalueze toate informațiile privind siguranța care ar putea fi relevante, investigatorul ar trebui, ca regulă, să raporteze sponsorului toate evenimentele adverse grave.
- (41) Sponsorul ar trebui să evalueze informațiile primite de la investigator și să raporteze informațiile privind siguranța referitoare la evenimentele adverse grave care sunt reacții adverse grave neașteptate suspectate Agenției Europene pentru Medicamente (denumită în continuare „agenți”).
- (42) Agenția ar trebui să transmită informațiile respective statelor membre pentru ca acestea să le poată evalua.
- (43) Membrii Conferinței internaționale pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — ICH) au convenit asupra unui set de orientări detaliate de bună practică în studiul clinic care reprezintă un standard recunoscut la nivel internațional pentru proiectarea, desfășurarea, înregistrarea și raportarea studiilor clinice intervenționale, în conformitate cu principiile care își au originea în Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale. În timpul proiectării, desfășurării, înregistrării și raportării studiilor clinice intervenționale, pot să apară întrebări detaliate cu privire la standardul de calitate adecvat. În acest caz, orientările ICH privind buna practică în studiul clinic ar trebui luate în considerare în mod corespunzător pentru aplicarea normelor prevăzute în prezentul regulament, dacă nu există alte orientări specifice emise de Comisie și dacă orientările respective sunt compatibile cu prezentul regulament.
- (44) Desfășurarea studiului clinic intervențional ar trebui să fie monitorizată în mod adecvat de către sponsor pentru a asigura fiabilitatea și robustețea rezultatelor. De asemenea, monitorizarea poate să contribuie la siguranța subiectului, luând în considerare caracteristicile studiului clinic intervențional și respectarea drepturilor fundamentale ale subiecților. Atunci când se stabilește gradul de monitorizare, caracteristicile studiului clinic intervențional ar trebui să fie luate în considerare.
- (45) Persoanele fizice implicate în desfășurarea unui studiu clinic intervențional, în special investigatorii și alți profesioniști din domeniul sănătății, ar trebui să fie suficient de calificați pentru a-și îndeplini sarcinile, iar locurile în care urmează să se desfășoare un studiu clinic intervențional ar trebui să fie adecvate pentru studiul clinic intervențional respectiv.
- (46) Pentru a garanta siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiilor clinice intervenționale, este necesar să se prevadă existența unor modalități de trasabilitate, depozitare, returnare și distrugere a medicamentelor pentru investigație clinică, în funcție de natura studiului clinic. Din aceleași motive, ar trebui să existe astfel de prevederi și pentru medicamentele auxiliare neautorizate.

- (47) În cursul unui studiu clinic intervențional, un sponsor poate deveni conștient de încălcări grave ale normelor de desfășurare a studiului clinic intervențional respectiv. Acestea ar trebui să fie raportate statelor membre în cauză, pentru ca statele membre respective să ia măsuri, după caz.
- (48) Pe lângă raportarea reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate, pot exista și alte evenimente care sunt relevante din punct de vedere al raportului beneficiu-risc și care ar trebui raportate în timp util către statele membre în cauză. Este important pentru siguranța subiectului, ca, în plus față de efectele și reacțiile adverse grave, toate efectele neașteptate care ar putea influența în mod semnificativ evaluarea raportului beneficiu-risc al medicamentului sau care ar duce la schimbări în administrarea unui medicament sau în desfășurarea generală a unui studiu clinic, să fie notificate statelor membre în cauză. Exemple de astfel de efecte neașteptate includ o creștere a ratei de apariție a reacțiilor adverse grave așteptate care pot fi importante din punct de vedere clinic și un pericol semnificativ pentru pacienți, cum ar fi lipsa de eficacitate a unui medicament, sau o constatare majoră făcută în privința siguranței în urma unui studiu finalizat recent și efectuat la animale (cum ar fi carcinogenitatea).
- (49) În cazul în care evenimente neprevăzute impun o modificare urgentă a unui studiu clinic intervențional, ar trebui ca sponsorul și investigatorul să poată lua măsuri urgente privind siguranța, fără să aștepte o autorizație prealabilă. Dacă astfel de măsuri constituie o întrerupere temporară a studiului clinic intervențional, sponsorul ar trebui să solicite o modificare substanțială înainte de reînceperea studiului clinic intervențional.
- (50) Pentru a se asigura faptul că un studiu clinic intervențional se desfășoară în conformitate cu protocolul și pentru ca investigatorii să fie informați referitor la medicamentele pentru investigație clinică pe care le administrează, sponsorul ar trebui să furnizeze investigatorilor o broșură a investigatorului.
- (51) Informațiile generate în cadrul unui studiu clinic intervențional ar trebui să fie înregistrate, manipulate și stocate în mod adecvat pentru a asigura siguranța și drepturile subiecților, robustețea și fiabilitatea datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional, o raportare și o interpretare precisă, o monitorizare eficientă de către sponsor și o inspecție eficientă de către statele membre.
- (52) Pentru a putea demonstra conformitatea cu protocolul și cu prezentul regulament, sponsorul și investigatorul ar trebui să păstreze un dosar standard al studiului clinic intervențional, care să conțină documente relevante pentru a asigura o supraveghere efectivă (monitorizarea de către sponsor și inspecția de către statele membre). Dosarul standard al studiului clinic intervențional ar trebui să fie arhivat în mod corespunzător pentru a permite supravegherea după încheierea studiului clinic intervențional.
- (53) În cazul în care există probleme în ceea ce privește disponibilitatea medicamentelor auxiliare autorizate, medicamentele auxiliare neautorizate pot fi utilizate într-un studiu clinic intervențional în cazuri justificate. Prețul medicamentului auxiliar autorizat nu ar trebui considerat drept factor care influențează disponibilitatea unor astfel de medicamente.
- (54) Medicamentele destinate studiilor clinice intervenționale de cercetare și dezvoltare sunt excluse din domeniul de aplicare al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽¹⁾. Astfel de medicamente includ medicamentele utilizate în contextul unui studiu clinic intervențional. Acestea ar trebui reglementate prin norme specifice luând în considerare particularitățile lor. La stabilirea acestor norme, ar trebui să se facă o distincție între medicamentele pentru investigație clinică (produsul testat și produsele de referință ale acestuia, inclusiv placebo) și medicamentele auxiliare (medicamentele utilizate în contextul unui studiu clinic intervențional, dar nu ca medicamente 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 intervențional. Medicamentele auxiliare nu ar trebui să includă medicațiile concomitente, adică medicamentele care nu au legătură cu studiul clinic intervențional și care nu sunt relevante pentru proiectul studiului clinic intervențional.
- (55) Pentru a asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate într-un studiu clinic intervențional și pentru a permite distribuția medicamentelor pentru investigație clinică și auxiliare la locurile de desfășurare a studiilor clinice intervenționale din întreaga Uniune, ar trebui să fie prevăzute norme privind fabricarea și importul atât al medicamentelor pentru investigație clinică, cât și al celor auxiliare. Așa cum este deja cazul Directivei 2001/20/CE, aceste norme ar trebui să reflecte normele existente privind buna practică de fabricație pentru produsele care intră sub incidența

⁽¹⁾ Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman (JO L 311, 28.11.2001, p. 67).

Directivei 2001/83/CE. În anumite cazuri specifice, ar trebui să fie posibilă permiterea unor abateri de la aceste norme pentru a facilita desfășurarea unui studiu clinic intervențional.

Prin urmare, normele aplicabile ar trebui să permită un anumit grad de flexibilitate, cu condiția ca atât siguranța subiecților, cât și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional să nu fie compromise.

- (56) Obligația de a deține o autorizație pentru fabricarea sau importul de medicamente pentru investigație clinică nu ar trebui să se aplice la prepararea produselor radiofarmaceutice pentru investigație clinică din generatori de radionuclizi, kituri sau precursori radionuclidici în conformitate cu instrucțiunile fabricantului pentru utilizare în spitalele, centrele de sănătate sau clinicile care iau parte la același studiu clinic în același stat membru.
- (57) Medicamentele pentru investigație clinică și auxiliare ar trebui să fie etichetate în mod corespunzător pentru a se asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional, precum și pentru a permite distribuția produselor respective la locurile de desfășurare a studiilor clinice intervenționale din întreaga Uniune. Normele de etichetare ar trebui să fie adaptate în funcție de riscurile pentru siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul unui studiu clinic intervențional. În cazul în care medicamentul pentru investigație clinică sau auxiliar a fost deja introdus pe piață ca medicament autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE și cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽²⁾, ca regulă generală nu ar trebui să fie necesară o etichetare suplimentară pentru studiile clinice intervenționale care nu presupun procedeul orb în privința etichetării. În plus, există produse specifice, precum produsele radiofarmaceutice utilizate ca medicamente pentru investigație clinică în scop diagnostic, pentru care dispozițiile generale privind etichetarea sunt inadecvate având în vedere condițiile extrem de controlate care se aplică utilizării produselor radiofarmaceutice în studiile clinice intervenționale.
- (58) Pentru a asigura responsabilități clare, prin Directiva 2001/20/CE s-a introdus conceptul de „sponsor” al unui studiu clinic intervențional, în conformitate cu orientările internaționale. Acest concept ar trebui să fie menținut.
- (59) În practică există posibilitatea ca rețelele deschise, informale de cercetători sau de instituții de cercetare să desfășoare în comun un studiu clinic intervențional. Aceste rețele ar trebui să poată fi cosponsorii unui studiu clinic intervențional. Pentru a nu diminua conceptul de responsabilitate într-un studiu clinic intervențional, dacă un studiu clinic intervențional are mai mulți sponsori, toți acești sponsori ar trebui să fie supuși obligațiilor unui sponsor în temeiul prezentului regulament. Cu toate acestea, cosponsorii ar trebui să poată partaja responsabilitățile sponsorului prin acord contractual.
- (60) Pentru a se asigura că statele membre pot lua măsuri de asigurare a respectării și că pot fi introduse proceduri legale în cazurile adecvate, este oportun să se prevadă ca sponsorii care nu sunt stabiliți în Uniune să fie reprezentați de către un reprezentant legal în Uniune. Cu toate acestea, având în vedere abordările divergente ale statelor membre în ceea ce privește răspunderea civilă și penală, este oportun ca fiecare stat membru în cauză să aibă posibilitatea de a alege, în ceea ce privește teritoriul său, dacă solicită sau nu un astfel de reprezentant legal, cu condiția ca cel puțin o persoană de contact să fie stabilită în Uniune.
- (61) În cazul în care, în timpul unui studiu clinic intervențional, daunele cauzate subiecților conduc la angajarea răspunderii civile sau penale a sponsorului sau a investigatorului, condițiile răspunderii în astfel de cazuri, inclusiv chestiunile privind legătura de cauzalitate și nivelul daunelor sau sancțiunilor, ar trebui să fie în continuare reglementate de dreptul național.
- (62) În studiile clinice intervenționale ar trebui să se asigure compensații pentru daunele revendicate cu succes în conformitate cu legislația în vigoare. Prin urmare, statele membre ar trebui să se asigure că există sisteme de compensare pentru daunele suferite de un subiect, care corespund naturii și amplitudinii riscului.
- (63) Statul membru în cauză ar trebui să dispună de competența de a retrage autorizația unui studiu clinic intervențional, de a suspenda un studiu clinic intervențional sau de a cere sponsorului să modifice un studiu clinic intervențional.

⁽²⁾ Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente (JO L 136, 30.4.2004, p. 1).

- (64) Pentru a asigura conformitatea cu prezentul regulament, statele membre ar trebui să fie în măsură să efectueze inspecții și ar trebui să dispună de o capacitate adecvată pentru efectuarea inspecțiilor.
- (65) Comisia ar trebui să fie în măsură să controleze dacă statele membre supraveghează în mod adecvat conformitatea cu prezentul regulament. În plus, Comisia ar trebui să aibă posibilitatea de a controla dacă sistemele de reglementare ale țărilor terțe asigură conformitatea cu dispozițiile specifice ale prezentului regulament și ale Directivei 2001/83/CE în ceea ce privește studiile clinice intervenționale desfășurate în țări terțe.
- (66) Pentru raționalizarea și facilitarea fluxului de informații între sponsori și statele membre, precum și între statele membre, agenția, în colaborare cu statele membre și cu Comisia ar trebui să instituie și să întrețină o bază de date UE accesată prin intermediul unui portal UE.
- (67) Pentru a asigura un nivel suficient de transparență a studiilor clinice intervenționale, baza de date UE ar trebui să conțină toate informațiile relevante cu privire la studiul clinic intervențional prezentate prin intermediul portalului UE. Baza de date UE ar trebui să fie accesibilă publicului iar datele ar trebui să fie prezentate într-un format ușor de căutat, cu informațiile și documentele aferente grupate în funcție de numărul UE al studiului clinic intervențional și cu hiperlinkuri, care să conecteze, de exemplu, rezumatul, rezumatul pentru nespecialiști, protocolul și raportul privind studiul clinic al unui studiu clinic intervențional, și care să conducă, de asemenea, la date din alte studii clinice care au utilizat același medicament pentru investigație clinică. Toate studiile clinice intervenționale ar trebui înregistrate în baza de date UE înainte ca acestea să înceapă. Ca regulă, data începerii și încheierii recrutării subiecților ar trebui să figureze, de asemenea, în baza de date UE. În baza de date UE nu ar trebui să fie înregistrate date cu caracter personal cu privire la subiecții care participă într-un studiu clinic intervențional. Informațiile din baza de date UE ar trebui să fie publice, cu excepția cazurilor în care, din motive specifice, o parte din informații nu ar trebui să fie publicate pentru a proteja dreptul persoanelor la viața privată și dreptul la protecția datelor cu caracter personal, recunoscute de articolele 7 și 8 din Cartă. Informațiile disponibile public cuprinse în baza de date UE ar trebui să contribuie la protejarea sănătății publice și la stimularea capacității de inovare a cercetării europene în domeniul medical, recunoscând totodată interesele economice legitime ale sponsorilor.
- (68) În sensul prezentului regulament, în general, datele incluse în rapoartele privind studiile clinice intervenționale nu ar trebui considerate confidențiale din punct de vedere comercial, după ce a fost acordată o autorizație de introducere pe piață, după ce a fost încheiată procedura de acordare a autorizației de introducere pe piață sau după ce cererea de autorizare a introducerii pe piață a fost retrasă. În plus, nu ar trebui, în general, considerate confidențiale principalele caracteristici ale unui studiu clinic intervențional, concluzia la partea I a raportului de evaluare pentru autorizarea unui studiu clinic intervențional, decizia de autorizare a unui studiu clinic intervențional, modificarea substanțială a unui studiu clinic intervențional și rezultatele studiilor clinice intervenționale, inclusiv motivele pentru oprirea temporară și încetarea anticipată.
- (69) În cadrul unui stat membru pot exista mai multe organisme implicate în autorizarea studiilor clinice intervenționale. Pentru a permite cooperarea eficace și eficientă între statele membre, fiecare stat membru ar trebui să desemneze un punct de contact.
- (70) Procedura de autorizare stabilită în prezentul regulament este în mare parte controlată de statele membre. Cu toate acestea, Comisia și agenția ar trebui să sprijine buna funcționare a procedurii respective, în conformitate cu prezentul regulament.
- (71) Pentru a desfășura activitățile prevăzute în prezentul regulament, statele membre ar trebui să fie autorizate să perceapă taxe. Cu toate acestea, statele membre ar trebui să nu impună plăți multiple către diferite organisme care sunt implicate în evaluarea, într-un anumit stat membru, a unei cereri de autorizare a unui studiu clinic intervențional.
- (72) Pentru a asigura condiții uniforme de punere în aplicare a prezentului regulament, Comisiei ar trebui să îi fie conferite competențe de executare cu privire la stabilirea și modificarea normelor privind cooperarea dintre statele membre în momentul evaluării informațiilor furnizate de sponsor în baza de date Eudragilance și a specificațiilor privind modalitățile detaliate pentru procedurile de inspecție. Respectivul competențe ar trebui exercitate în conformitate cu Regulamentul (UE) nr. 182/2011 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Regulamentul (UE) nr. 182/2011 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 februarie 2011 de stabilire a normelor și principiilor generale privind mecanismele de control de către statele membre al exercitării competențelor de executare de către Comisie (JO L 55, 28.2.2011, p. 13).

- (73) În vederea completării sau a modificării anumitor elemente neesențiale din prezentul regulament, competența de a adopta acte în conformitate cu articolul 290 din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene (TFUE) ar trebui delegată Comisiei cu privire la: modificarea anexelor I, II, IV și V la prezentul regulament cu scopul de a le adapta la progresul tehnic sau pentru a lua în considerare evoluțiile reglementărilor la nivel internațional, la care Uniunea sau statele membre iau parte, în domeniul studiilor clinice intervenționale; modificarea anexei III pentru a îmbunătăți informațiile privind siguranța medicamentelor, pentru a adapta cerințele tehnice la progresul tehnic sau pentru a lua în considerare evoluțiile reglementărilor la nivel internațional din domeniul cerințelor în materie de siguranță a studiilor clinice intervenționale, aprobate de organisme în care participă Uniunea sau statele membre; precizarea principiilor și orientărilor de bună practică de fabricație și a modalităților detaliate de inspecție în vederea asigurării calității medicamentelor pentru investigație clinică; modificarea anexei VI cu scopul de a asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul unui studiu clinic intervențional sau pentru a lua în considerare progresul tehnic. Este deosebit de important ca, în timpul lucrărilor pregătitoare, Comisia să organizeze consultări adecvate, inclusiv la nivel de experți. Comisia, atunci când pregătește și elaborează acte delegate, ar trebui să asigure o transmitere simultană, în timp util și adecvată a documentelor relevante către Parlamentul European și Consiliu.
- (74) Directiva 2001/83/CE prevede că directiva respectivă nu aduce atingere aplicării legislației naționale care interzice sau restricționează vânzarea, furnizarea sau utilizarea medicamentelor abortive. Directiva 2001/83/CE prevede că legislația națională de interzicere sau restricționare a utilizării oricărui tip specific de celule umane sau animale nu este, în principiu, afectată de directiva menționată sau de orice regulament menționat în aceasta. De asemenea, prezentul regulament nu ar trebui să aducă atingere dispozițiilor din dreptul național de interzicere sau restricționare a utilizării oricărui tip specific de celule umane sau animale, sau a vânzării, furnizării sau utilizării medicamentelor utilizate ca abortive. În plus, prezentul regulament nu ar trebui să aducă atingere dispozițiilor din dreptul național de interzicere sau restricționare a vânzării, furnizării sau utilizării medicamentelor care conțin substanțe narcotice, în sensul convențiilor internaționale relevante în vigoare, cum ar fi Convenția unică asupra stupefiantelor a Organizației Națiunilor Unite din 1961. Statele membre ar trebui să comunice Comisiei aceste dispoziții de drept intern.
- (75) Directiva 2001/20/CE prevede că nu poate fi realizat nici un studiu clinic intervențional terapeutic genetic care duce la modificări ale identității genetice a subiectului. Este oportun să se păstreze dispoziția respectivă.
- (76) Directiva 95/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽¹⁾ se aplică prelucrării datelor cu caracter personal efectuate în statele membre în cadrul prezentului regulament, sub supravegherea autorităților competente ale statelor membre, în special autoritățile publice independente desemnate de statele membre, iar Regulamentul (CE) nr. 45/2001 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽²⁾ se aplică prelucrării datelor cu caracter personal efectuate de Comisie și agenție în cadrul prezentului regulament, sub supravegherea Autorității Europene pentru Protecția Datelor. Respectivele instrumente consolidează drepturile privind protecția datelor cu caracter personal, care includ dreptul de acces, rectificare și retragere și precizează, de asemenea, situațiile în care pot fi impuse restricții asupra drepturilor respective. În vederea respectării drepturilor respective, și protejând totodată robustețea și fiabilitatea datelor din studiile clinice intervenționale folosite în scopuri științifice, precum și siguranța subiecților care participă la studiile clinice intervenționale, este necesar să se prevadă, fără a se aduce atingere Directivei 95/46/CE, că retragerea consimțământului în cunoștință de cauză nu ar trebui să afecteze rezultatele activităților desfășurate, cum ar fi stocarea și utilizarea datelor obținute pe baza consimțământului în cunoștință de cauză înainte de retragere.
- (77) Subiecții nu ar trebui să plătească pentru medicamentele pentru investigație clinică, medicamentele auxiliare, dispozitivele medicale utilizate pentru administrarea acestora și procedurile cerute în mod expres de protocol, cu excepția cazului în care dreptul statului membru în cauză prevede altfel.

⁽¹⁾ Directiva 95/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 24 octombrie 1995 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date (JO L 281, 23.11.1995, p. 31).

⁽²⁾ Regulamentul (CE) nr. 45/2001 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 decembrie 2000 privind protecția persoanelor fizice cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal de către instituțiile și organele comunitare și privind libera circulație a acestor date (JO L 8, 12.1.2001, p. 1).

- (78) Procedura de autorizare stabilită în prezentul regulament ar trebui să se aplice cât mai curând posibil, pentru ca sponsorii să poată profita de beneficiile unei proceduri de autorizare raționalizate. Cu toate acestea, ținând cont de importanța unor funcționalități TI extinse, necesare pentru procedura de autorizare, este oportun să se prevadă că prezentul regulament ar trebui să devină aplicabil numai după ce s-a verificat că portalul UE și baza de date UE sunt pe deplin funcționale.
- (79) Directiva 2001/20/CE ar trebui să fie abrogată, pentru a garanta aplicarea unui singur set de norme privind desfășurarea studiilor clinice intervenționale în Uniune. Pentru a facilita tranziția către normele stabilite în prezentul regulament, sponsorii ar trebui să fie autorizați să înceapă și să desfășoare un studiu clinic intervențional în conformitate cu Directiva 2001/20/CE pe parcursul unei perioade de tranziție.
- (80) Prezentul regulament este în conformitate cu documentele internaționale de orientare majore privind studiile clinice intervenționale, cum ar fi versiunea din 2008 a Declarației de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale și buna practică în studiul clinic, care își are originea în Declarația de la Helsinki.
- (81) În ceea ce privește Directiva 2001/20/CE, experiența a arătat, de asemenea, că o mare proporție din studiile clinice intervenționale se efectuează de către sponsori necomerciali. Sponsorii necomerciali se bazează în mod frecvent pe finanțarea care provine parțial sau total din fonduri publice sau acte de caritate. Pentru a maximiza contribuția valoroasă a unor astfel de sponsori necomerciali și pentru a stimula și mai mult cercetarea acestora, fără a compromite calitatea studiilor clinice intervenționale, statele membre ar trebui să adopte măsuri care să încurajeze studiile clinice intervenționale efectuate de sponsorii respectivi.
- (82) Prezentul regulament are o bază legală dublă reprezentată de articolul 114 și articolul 168 alineatul (4) litera (c) din TFUE. El are obiectivul de a realiza o piață internă în ceea ce privește studiile clinice intervenționale și medicamentele de uz uman, bazându-se pe un nivel ridicat de protecție a sănătății. În același timp, prezentul regulament stabilește standarde înalte de calitate și de siguranță a medicamentelor pentru a îndeplini obiectivele comune de siguranță în ceea ce privește aceste produse. Ambele obiective sunt urmărite simultan. Ambele obiective sunt indisolubil legate, fără ca unul să fie secundar față de celălalt. Referitor la articolul 114 din TFUE, prezentul regulament armonizează normele privind desfășurarea studiilor clinice intervenționale în Uniune, asigurând prin urmare funcționarea pieței interne în vederea desfășurării unui studiu clinic intervențional în mai multe state membre, acceptabilitatea în întreaga Uniune a datelor generate într-un studiu clinic intervențional și prezentate într-o cerere de autorizare a unui alt studiu clinic intervențional sau de introducere pe piață a unui medicament, precum și libera circulație a medicamentelor utilizate în contextul unui studiu clinic intervențional. Referitor la articolul 168 alineatul (4) litera (c) din TFUE, prezentul regulament stabilește standarde înalte de calitate și siguranță a medicamentelor prin asigurarea faptului că informațiile obținute în studiile clinice intervenționale sunt fiabile și robuste, asigurând astfel faptul că tratamentele și medicamentele destinate să reprezinte o îmbunătățire adusă unui tratament al pacienților se bazează pe date fiabile și robuste. În plus, prezentul regulament stabilește standarde înalte de calitate și siguranță a medicamentelor utilizate în cadrul studiilor clinice intervenționale, garantând astfel siguranța subiecților la un studiu clinic intervențional.
- (83) Prezentul regulament respectă drepturile fundamentale și principiile recunoscute în special de Cartă, în special demnitatea umană, integritatea persoanei, drepturile copilului, respectarea vieții private și de familie, protecția datelor cu caracter personal și libertatea artei și științei. Prezentul regulament ar trebui aplicat de către statele membre în conformitate cu aceste drepturi și principii.
- (84) Autoritatea Europeană pentru Protecția Datelor a emis un avis ⁽¹⁾ în conformitate cu articolul 28 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 45/2001.
- (85) Deoarece obiectivul prezentului regulament, și anume acela de a se asigura că, în întreaga Uniune, datele generate în cadrul studiilor clinice intervenționale sunt fiabile și robuste, asigurând în același timp respectarea drepturilor, siguranța, demnitatea și bunăstarea subiecților, nu poate fi realizat în mod satisfăcător de statele membre dar, având în vedere amploarea acțiunii, acesta poate fi realizat mai bine la nivelul Uniunii, aceasta poate adopta măsuri, în conformitate cu principiul subsidiarității, astfel cum este definit la articolul 5 din Tratatul privind Uniunea Europeană. În conformitate cu principiul proporționalității astfel cum este definit la articolul menționat, prezentul regulament nu depășește ceea ce este necesar pentru realizarea obiectivului menționat,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

⁽¹⁾ JO C 253, 3.9.2013, p. 10.

CAPITOLUL I

DISPOZIȚII GENERALE

Articolul 1

Domeniul de aplicare

Prezentul regulament se aplică tuturor studiilor clinice intervenționale efectuate în Uniune.

Nu se aplică studiilor nonintervenționale.

Articolul 2

Definiții

- (1) În sensul prezentului regulament, se aplică definițiile pentru „medicament”, „produs radiofarmaceutic”, „reacție adversă”, „reacție adversă gravă”, „ambalaj direct” și „ambalaj exterior” prevăzute la articolul 1 punctele 2, 6, 11, 12, 23 și, respectiv, 24 din Directiva 2001/83/CE.
- (2) În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:
 1. „studiu clinic” înseamnă orice investigație referitoare la om destinată:
 - (a) să descopere sau să verifice efectele clinice, farmacologice sau alte efecte farmacodinamice ale unui sau mai multor medicamente;
 - (b) să identifice orice reacții adverse la unul sau mai multe medicamente; sau
 - (c) să studieze absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea unui sau mai multor medicamente;cu scopul de a evalua siguranța și/sau eficacitatea medicamentelor respective;
 2. „studiu clinic intervențional” înseamnă un studiu clinic care îndeplinește oricare din următoarele condiții:
 - (a) alocarea subiectului la o anumită strategie terapeutică se stabilește în prealabil și nu se încadrează în practica clinică uzuală a statului membru în cauză;
 - (b) decizia de a prescrie medicamentele pentru investigație clinică este luată împreună cu decizia de a include subiectul în studiul clinic; sau
 - (c) subiecților li se aplică proceduri de diagnostic sau de monitorizare suplimentare, pe lângă procedurile din cadrul practicii clinice uzuale;
 3. „studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție” înseamnă un studiu clinic intervențional care îndeplinește toate condițiile următoare:
 - (a) medicamentele pentru investigație clinică, cu excepția celor placebo, sunt autorizate;
 - (b) conform protocolului studiului clinic intervențional,
 - (i) medicamentele pentru investigație clinică sunt utilizate în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de introducere pe piață; sau
 - (ii) utilizarea medicamentelor este bazată pe dovezi și susținută de dovezi științifice publicate cu privire la siguranța și eficacitatea respectivelor medicamente pentru investigație clinică în oricare din statele membre în cauză; și
 - (c) procedurile suplimentare de diagnostic sau de monitorizare nu reprezintă mai mult de un risc suplimentar minim sau o contribuție suplimentară minimă în ceea ce privește siguranța subiecților în raport cu practica clinică uzuală din oricare dintre statele membre în cauză;

4. „studiu nonintervențional” înseamnă un studiu clinic, altul decât un studiu clinic intervențional;
5. „medicament pentru investigație clinică” înseamnă un medicament care se testează ori se utilizează ca referință, inclusiv ca placebo, într-un studiu clinic intervențional;
6. „practică clinică uzuală” înseamnă regimul de tratament utilizat de regulă pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticul unei boli sau a unei afecțiuni;
7. „medicament pentru investigație clinică pentru terapie avansată” înseamnă un medicament pentru investigație clinică care este un medicament pentru terapie avansată, astfel cum este definit la articolul 2 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹⁾;
8. „medicament auxiliar” înseamnă: un medicament utilizat pentru necesitățile unui studiu clinic intervențional, astfel cum se descrie în protocol, dar nu ca medicament pentru investigație clinică;
9. „medicament pentru investigație clinică autorizat” înseamnă un medicament autorizat în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 sau, în oricare din statele membre în cauză, în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, indiferent de modificările aduse etichetării medicamentului, utilizat ca medicament pentru investigație clinică;
10. „medicament auxiliar autorizat” înseamnă un medicament autorizat în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 sau, în oricare din statele membre în cauză, în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, indiferent de modificările aduse etichetării medicamentului, utilizat ca medicament auxiliar;
11. „Comisia de etică” înseamnă un organism independent înființat într-un stat membru, în conformitate cu dreptul statului membru respectiv și abilitat să emită avize în sensul prezentului regulament, luând în considerare punctele de vedere ale nespecialiștilor, în special pacienți sau organizații ale pacienților;
12. „stat membru în cauză” înseamnă statul membru în care a fost depusă o cerere de autorizare a unui studiu clinic intervențional sau pentru o modificare substanțială, în conformitate cu capitolele II sau III din prezentul regulament;
13. „modificare substanțială” înseamnă orice modificare referitoare la orice aspect al studiului clinic intervențional care se efectuează după notificarea unei decizii menționate la articolele 8, 14, 19, 20 sau 23 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 intervențional;
14. „sponsor” înseamnă o persoană fizică, o societate, o instituție sau o organizație care răspunde de inițierea, gestionarea și organizarea finanțării studiului clinic intervențional;
15. „investigator” înseamnă o persoană fizică care răspunde de desfășurarea studiului clinic intervențional într-un loc de desfășurare a studiului clinic intervențional;
16. „investigator principal” înseamnă un investigator care este conducătorul responsabil al unei echipe de investigatori care desfășoară un studiu clinic intervențional într-un loc de desfășurare a studiului clinic intervențional;
17. „subiect” înseamnă o persoană fizică care participă la un studiu clinic intervențional, fie ca primitor al unui medicament pentru investigație clinică, fie în calitate de control;
18. „minor” înseamnă un subiect a cărui vârstă, în conformitate cu legislația statului membru în cauză, este sub vârsta de competență legală pentru a-și da consimțământul în cunoștință de cauză;
19. „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 statului membru în cauză;
20. „reprezentant desemnat legal” înseamnă o persoană fizică sau juridică, o autoritate sau un organism care, în conformitate cu legislația statului membru în cauză, este abilitat să-și dea consimțământul în cunoștință de cauză în numele unui subiect aflat în incapacitate sau pentru un minor;

⁽¹⁾ Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 324, 10.12.2007, p. 121).

21. „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 intervențional, după ce a fost informat cu privire la toate aspectele legate de studiul clinic intervențional 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 intervențional;
22. „protocol” înseamnă un document care descrie obiectivele, proiectul, metodologia, aspectele statistice și organizarea unui studiu clinic intervențional. Termenul „protocol” înglobează versiunile succesive ale protocolului și modificările acestuia;
23. „broșura investigatorului” înseamnă o culegere de date clinice și non-clinice privind medicamentul sau medicamentele pentru investigație clinică care sunt relevante pentru studiul acestor medicamente în cazul utilizării la oameni;
24. „fabricație” înseamnă fabricația totală sau parțială, precum diferitele procese de dozare, ambalare și etichetare (inclusiv procedeul orb);
25. „începutul unui studiu clinic intervențional” înseamnă primul act de recrutare a unui potențial subiect pentru un studiu clinic intervențional specific, dacă nu este definit altfel în protocol;
26. „închiderea unui studiu clinic intervențional” înseamnă ultima vizită a ultimului subiect, sau un alt moment ulterior, astfel cum este definit în protocol;
27. „înțetarea anticipată a unui studiu clinic intervențional” înseamnă terminarea prematură a unui studiu clinic intervențional din orice motiv înainte de îndeplinirea condițiilor specificate în protocol;
28. „întreruperea temporară a unui studiu clinic intervențional” înseamnă o întrerupere, neprevăzută în protocol, a desfășurării unui studiu clinic intervențional de către sponsor, acesta având intenția de a relua studiul clinic intervențional;
29. „suspendarea unui studiu clinic intervențional” înseamnă întreruperea desfășurării studiului clinic intervențional de către un stat membru;
30. „bună practică în studiul clinic” înseamnă un ansamblu de cerințe etice și științifice privind calitatea pentru proiectarea, desfășurarea, realizarea, monitorizarea, auditarea, înregistrarea, analiza și raportarea studiilor clinice intervenționale, care să asigure faptul că drepturile, siguranța și bunăstarea subiecților sunt protejate și că datele generate în cadrul studiului clinic intervențional sunt fiabile și solide;
31. „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 intervențional și care se pot afla la locul de desfășurare a studiului clinic intervențional, 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;
32. „eveniment advers” înseamnă orice incident medical nedorit survenit la un subiect căruia îi este administrat un medicament și care nu are neapărat o legătură de cauzalitate cu tratamentul respectiv;
33. „eveniment advers grav” înseamnă orice incident medical nedorit care, indiferent de doză, necesită spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap sau o incapacitate importantă sau de durată sau determină o anomalie sau o malformație congenitală, pune în pericol viața sau cauzează moartea;
34. „reacție adversă gravă neașteptată” înseamnă o reacție adversă gravă a cărei natură, severitate sau rezultat nu corespunde informațiilor de referință privind siguranța;
35. „raport privind studiul clinic” înseamnă un raport privind studiul clinic intervențional prezentat într-un format ușor accesibil, elaborat în conformitate cu anexa I partea I modulul 5 din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului, și care însoțește -o cerere pentru autorizația de introducere pe piață.
- (3) În sensul prezentului regulament, un subiect care face obiectul definiției atât pentru „minor”, cât și pentru „subiect aflat în incapacitate”, se consideră ca fiind un subiect aflat în incapacitate.

Articolul 3

Principiu general

Un studiu clinic intervențional poate fi efectuat numai dacă

- (a) drepturile, siguranța, demnitatea și bunăstarea subiecților sunt protejate și au prioritate față de toate celelalte interese;
și
- (b) este conceput să genereze date fiabile și solide.

CAPITOLUL II

PROCEDURA DE AUTORIZARE A UNUI STUDIU CLINIC INTERVENȚIONAL

Articolul 4

Autorizarea prealabilă

Studiile clinice intervenționale fac obiectul unor analize științifice și etice și sunt autorizate în conformitate cu prezentul regulament.

Analiza etică se efectuează de către o comisie de etică, în conformitate cu dreptul statului membru în cauză. Analiza făcută de comisia de etică poate cuprinde aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare pentru autorizarea unui studiu clinic intervențional astfel cum se prevede la articolul 6 și în partea II a raportului de evaluare respectiv menționat la articolul 7, în funcție de fiecare stat membru în cauză.

Statele membre se asigură că termenele și procedurile pentru analiza făcută de către comisiile de etică sunt compatibile cu termenele și procedurile prevăzute în prezentul regulament pentru evaluarea cererii de autorizare a unui studiu clinic intervențional.

Articolul 5

Depunerea cererii

- (1) Pentru a obține o autorizație, sponsorul transmite un dosar de cerere statelor membre în cauză prin intermediul portalului menționat la articolul 80 (denumit în continuare „portalul UE”).

Sponsorul propune unul din statele membre în cauză ca stat membru raportor.

În cazul în care un alt stat membru decât statul membru propus ca raportor este dispus să fie stat membru raportor sau în cazul în care statul membru propus ca raportor nu dorește să fie stat membru raportor, acest lucru va fi notificat prin intermediul portalului UE tuturor statelor membre în cauză, nu mai târziu de trei zile de la depunerea dosarului de cerere.

Dacă numai un singur stat membru în cauză este dispus să fie stat membru raportor sau dacă studiul clinic intervențional implică doar un singur stat membru, acesta este statul membru raportor.

Dacă nu există nici un stat membru dispus să fie stat membru raportor sau dacă există mai multe state membre în cauză care doresc să fie stat membru raportor, statul membru raportor este selectat în urma unei înțelegeri între statele membre în cauză, ținând seama de recomandările menționate la articolul 85 alineatul (2) litera (c).

În cazul în care nu există un acord între statele membre în cauză, statul membru propus ca raportor este statul membru raportor.

Statul membru raportor comunică sponsorului și celorlalte state membre în cauză că este statul membru raportor, prin intermediul portalului UE, în termen de șase zile de la depunerea dosarului de cerere.

- (2) Atunci când introduce o cerere pentru un studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție, când medicamentul pentru investigație clinică nu este utilizat în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de introducere pe piață, dar utilizarea respectivului medicament este bazată pe dovezi și susținută de dovezi științifice publicate cu privire la siguranța și eficacitatea respectivului medicament, sponsorul propune unul dintre statele membre în cauză în care utilizarea medicamentului este bazată pe dovezi ca stat membru raportor.
- (3) În termen de 10 zile de la depunerea dosarului de cerere, statul membru raportor validează cererea ținând seama de observațiile prezentate de celelalte state membre în cauză și notifică sponsorul prin intermediul portalului UE cu privire la următoarele:
 - (a) dacă studiul clinic intervențional pentru care s-a depus dosarul de cerere intră în domeniul de aplicare al prezentului regulament;
 - (b) dacă dosarul de cerere este complet, în conformitate cu anexa I.

Statele membre în cauză pot comunica statului membru raportor orice observație relevantă pentru validarea cererii, în termen de șapte zile de la depunerea dosarului de cerere.

- (4) Dacă statul membru raportor nu a notificat sponsorul în termenul menționat la alineatul (3) primul paragraf, studiul clinic intervențional pentru care s-a depus dosarul de cerere se consideră ca intrând în domeniul de aplicare al prezentului regulament și dosarul de cerere se consideră complet.
- (5) Dacă statul membru raportor, ținând seama de observațiile prezentate de celelalte state membre în cauză, constată că dosarul de cerere nu este complet sau că studiul clinic intervențional pentru care s-a depus dosarul de cerere nu intră în domeniul de aplicare al prezentului regulament, acesta informează sponsorul în mod corespunzător prin intermediul portalului UE și stabilește un termen maxim de 10 zile pentru ca sponsorul să prezinte observații privind cererea sau să completeze dosarul de cerere prin intermediul portalului UE.

În termen de cinci zile de la primirea observațiilor sau a dosarului de cerere complet, statul membru raportor notifică sponsorului dacă cererea îndeplinește sau nu cerințele prevăzute la alineatul (3) primul paragraf literele (a) și (b).

Dacă statul membru raportor nu a notificat sponsorul în termenul menționat la al doilea paragraf, studiul clinic intervențional pentru care s-a depus dosarul de cerere se consideră ca intrând în domeniul de aplicare al prezentului regulament și dosarul de cerere se consideră complet.

În cazul în care sponsorul nu a prezentat observații sau nu a completat dosarul de cerere în termenul menționat la primul paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în toate statele membre în cauză.

- (6) În sensul prezentului capitol, data la care sponsorul este notificat în conformitate cu alineatul (3) sau alineatul (5) este data validării cererii. În cazul în care sponsorul nu este notificat, data validării este ultima zi a termenelor respective menționate la alineatele (3) și (5).

Articolul 6

Raportul de evaluare — aspecte vizate de partea I

- (1) Statul membru raportor evaluează cererea cu privire la următoarele aspecte:
 - (a) dacă studiul clinic intervențional este un studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție, în cazul în care acest lucru este solicitat de sponsor;
 - (b) conformitatea cu capitolul V referitor la următoarele:
 - (i) beneficiile preconizate, terapeutice sau în folosul sănătății publice, ținând seama de toate aspectele următoare:

- caracteristicile medicamentelor pentru investigație clinică și cunoștințele referitoare la acestea;
 - relevanța studiului clinic intervențional, inclusiv dacă grupurile de subiecți care participă la studiul clinic intervențional sunt reprezentative pentru populația care trebuie tratată, sau, în caz contrar, explicația și justificarea prezentate în conformitate cu punctul 17 litera (y) din anexa I la prezentul regulament; situația actuală a cunoștințelor științifice; dacă studiul clinic intervențional a fost recomandat sau impus de autoritățile de reglementare responsabile de evaluarea și autorizarea introducerii pe piață a medicamentelor; și, dacă este cazul, orice aviz emis de Comitetul pediatric referitor la un plan de investigație pediatrică, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Council ⁽¹⁾;
 - fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional, luând în considerare abordările statistice, proiectul și metodologia studiului clinic intervențional, inclusiv mărimea eșantionului, randomizarea, comparatorii și criteriile finale de evaluare;
- (ii) riscurile și inconvenientele pentru subiecți, ținând seama de toate aspectele următoare:
- caracteristicile medicamentelor pentru investigație clinică și auxiliare și cunoștințele referitoare la acestea;
 - caracteristicile intervenției în comparație cu practica clinică uzuală;
 - măsurile privind siguranța, inclusiv dispozițiile privind măsurile de reducere la minimum a riscurilor, monitorizarea, raportarea privind siguranța și planul privind siguranța;
 - riscul asupra sănătății subiecților prezentat de afecțiunea pentru care este investigat medicamentul pentru investigație clinică;
- (c) conformitatea cu cerințele privind fabricarea și importul medicamentelor pentru investigație clinică și auxiliare, stabilite în capitolul IX;
- (d) conformitate cu cerințele de etichetare stabilite în capitolul X;
- (e) caracterul complet și caracterul adecvat al broșurii investigatorului.
- (2) Statul membru raportor întocmește un raport de evaluare. Evaluarea aspectelor menționate la alineatul (1) constituie partea I a raportului de evaluare.
- (3) Raportul de evaluare conține una dintre următoarele concluzii referitoare la aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare:
- (a) desfășurarea studiului clinic intervențional este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament;
- (b) desfășurarea studiului clinic intervențional este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament, dar sub rezerva respectării condițiilor specifice care sunt enumerate în mod explicit în concluzia respectivă; sau
- (c) desfășurarea studiului clinic intervențional nu este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament.
- (4) Statul membru raportor transmite, prin intermediul portalului UE, forma finală a părții I a raportului de evaluare inclusiv concluzia sa, către sponsor și celelalte state membre în cauză în termen de 45 de zile de la data validării.
- (5) Pentru studiile clinice intervenționale care implică mai mult de un stat membru, procesul de evaluare se desfășoară în trei faze:

⁽¹⁾ Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1).

- (a) o fază de evaluare inițială, efectuată de statul membru raportor în termen de 26 zile de la data validării;
- (b) o fază de evaluare coordonată, efectuată în termen de 12 zile de la încheierea fazei de evaluare inițială, implicând toate statele membre în cauză;
- (c) o fază de consolidare, efectuată de statul membru raportor în termen de șapte zile de la încheierea fazei de evaluare coordonată.

În timpul fazei de evaluare inițială, statul membru raportor redactează un proiect pentru partea I a raportului de evaluare și îl transmite tuturor celorlalte state membre în cauză.

În cursul fazei de evaluare coordonată, toate statele membre în cauză examinează în comun solicitarea, pe baza proiectului pentru partea I a raportului de evaluare și își comunică reciproc toate observațiile relevante pentru cerere.

În timpul fazei de consolidare, statul membru raportor ține cont în mod corespunzător de considerațiile celorlalte state membre în cauză la finalizarea părții I a raportului de evaluare și ține o evidență a modului în care aceste considerații au fost tratate. Statul membru raportor prezintă forma finală a părții I a raportului de evaluare sponsorului și tuturor celorlalte state membre în cauză, în termenul prevăzut la alineatul (4).

- (6) În sensul prezentului capitol, data la care forma finală a părții I a raportului de evaluare se transmite de către statul membru raportor sponsorului și celorlalte state membre este data de raportare.
- (7) Statul membru raportor poate prelungi, de asemenea, termenul menționat la alineatul (4) cu încă 50 de zile, pentru studiile clinice intervenționale care implică medicamente pentru investigație clinică pentru terapie avansată sau medicamente definite la punctul 1 din anexa la Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în vederea consultării unor experți. În acest caz, termenele menționate la alineatele (5) și (8) de la prezentul articol se aplică *mutatis mutandis*.
- (8) Între data validării și data raportării, numai statul membru raportor poate să solicite informații suplimentare din partea sponsorului, luând în considerare considerentele menționate la alineatul (5).

Cu scopul de a obține și de a examina aceste informații suplimentare din partea sponsorului în conformitate cu al treilea și al patrulea paragraf, statul membru raportor poate prelungi termenul menționat la alineatul (4) cu o perioadă de maximum 31 de zile.

Sponsorul transmite informațiile suplimentare solicitate în termenul stabilit de statul membru raportor, care nu poate fi mai lung de 12 zile de la primirea solicitării.

După primirea informațiilor suplimentare, statele membre în cauză, examinează în comun toate informațiile suplimentare oferite de sponsor odată cu cererea inițială și își comunică reciproc toate observațiile relevante pentru cerere. Evaluarea coordonată se efectuează în termen de maximum 12 zile de la primirea informațiilor suplimentare, iar consolidarea ulterioară se realizează în termen de maximum șapte zile de la încheierea evaluării coordonate. La finalizarea părții I a raportului de evaluare, statul membru raportor ține cont în mod corespunzător de considerațiile statelor membre în cauză și ține o evidență a modului în care aceste considerații au fost tratate.

Dacă sponsorul nu oferă informații suplimentare în termenul stabilit de statul membru raportor în conformitate cu al treilea paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în toate statele membre în cauză.

Atât solicitarea de informații suplimentare, cât și informațiile suplimentare ca atare se transmit prin intermediul portalului UE.

Articolul 7

Raportul de evaluare — aspecte vizate de partea II

- (1) Fiecare stat membru în cauză evaluează cererea, pentru teritoriul său, cu privire la următoarele aspecte:
 - (a) conformitatea cu cerințele privind consimțământul în cunoștință de cauză prevăzute în capitolul V;
 - (b) conformitatea normelor de retribuire sau compensare a subiecților cu cerințele prevăzute în capitolul V și a investigatorilor;

- (c) conformitatea normelor de recrutare a subiecților cu cerințele prevăzute în capitolul V;
- (d) conformitatea cu Directiva 95/46/CE;
- (e) conformitatea cu articolul 49;
- (f) conformitatea cu articolul 50;
- (g) conformitatea cu articolul 76;
- (h) conformitatea cu normele aplicabile privind colectarea, depozitarea și utilizarea ulterioară a probelor biologice ale subiecților.

Evaluarea aspectelor menționate în primul paragraf constituie partea II din raportul de evaluare.

- (2) Fiecare stat membru în cauză completează evaluarea sa în termen de 45 de zile de la data validării și transmite sponsorului, prin intermediul portalului UE, partea II a raportului de evaluare, inclusiv concluzia sa.

Fiecare stat membru în cauză poate solicita, cu motive justificate, informații suplimentare din partea sponsorului în ceea ce privește aspectele menționate la alineatul (1) numai în termenul menționat la primul paragraf.

- (3) Cu scopul de a obține și de a examina informațiile suplimentare menționate la alineatul (2) al doilea paragraf din partea sponsorului în conformitate cu al doilea și al treilea paragraf, statul membru în cauză poate prelungi termenul menționat la alineatul (2) primul paragraf cu o perioadă de maximum 31 de zile.

Sponsorul transmite informațiile suplimentare solicitate în termenul stabilit de statul membru în cauză care nu poate fi mai lung de 12 zile de la primirea solicitării.

Statul membru în cauză dispune de maximum 19 zile de la primirea informațiilor suplimentare pentru a-și completa evaluarea.

Dacă sponsorul nu oferă informații suplimentare în termenul stabilit de statul membru în cauză în conformitate cu al doilea paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în statul membru respectiv.

Atât solicitarea de informații suplimentare, cât și informațiile suplimentare ca atare se transmit prin intermediul portalului UE.

Articolul 8

Decizia privind studiul clinic intervențional

- (1) Fiecare stat membru în cauză notifică sponsorului prin intermediul portalului UE dacă studiul clinic intervențional este autorizat, dacă este autorizat sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată.

Notificarea se efectuează prin intermediul unei singure decizii în termen de cinci zile de la data raportării sau de la ultima zi a evaluării menționate la articolul 7, reținându-se data care survine mai târziu.

Autorizarea sub rezerva anumitor condiții a unui studiu clinic intervențional se limitează la condițiile care, prin natura lor, nu pot fi îndeplinite în momentul autorizării respective.

- (2) În cazul în care concluzia statului membru raportor cu privire la partea I a raportului de evaluare este că desfășurarea studiului clinic intervențional este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva respectării unor condiții specifice, concluzia respectivă se consideră ca fiind concluzia statului membru în cauză.

În pofida primului paragraf, un stat membru în cauză poate să nu fie de acord cu concluzia statului membru raportor cu privire la partea I a raportului de evaluare numai din următoarele motive:

- (a) atunci când consideră că participarea la studiul clinic intervențional ar conduce la situația în care un subiect ar beneficia de un tratament inferior față de practica clinică uzuală din statul membru în cauză;
- (b) încălcarea dreptului său național astfel cum se menționează la articolul 90;

- (c) considerente legate de siguranța subiecților și de fiabilitatea și robustețea datelor, prezentate în temeiul articolului 6 alineatul (5) sau alineatul (8).

În cazul în care, în temeiul celui de-al doilea paragraf, un stat membru în cauză nu este de acord cu concluzia, acesta își comunică dezacordul, împreună cu o justificare detaliată, prin intermediul portalului UE, către Comisie, către toate statele membre și către sponsor.

- (3) În cazul în care, în ceea ce privește aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare, studiul clinic intervențional este acceptabil sau acceptabil sub rezerva respectării unor condiții specifice, statul membru în cauză include în decizia sa concluzia sa cu privire la partea II a raportului de evaluare.
- (4) Un stat membru în cauză refuză să autorizeze un studiu clinic intervențional în cazul în care nu este de acord cu concluzia statului membru raportor cu privire la partea I a raportului de evaluare, pe baza oricăruia dintre motivele menționate la alineatul (2) al doilea paragraf, sau în cazul în care constată, pe baza unor motive justificate în mod corespunzător, că aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare nu sunt respectate, ori dacă o comisie de etică a emis un aviz negativ care, în conformitate cu dreptul statului membru în cauză, este valabil pentru întregul stat membru respectiv. Statul membru respectiv prevede o procedură de contestare a unui astfel de refuz.
- (5) În cazul în care concluzia statului membru raportor cu privire la partea I a raportului de evaluare este că studiul clinic intervențional nu este acceptabil, această concluzie se consideră ca fiind concluzia tuturor statelor membre în cauză.
- (6) În cazul în care statul membru în cauză nu a notificat sponsorului decizia sa în termenele relevante menționate la alineatul (1), concluzia cu privire la partea I a raportului de evaluare se consideră ca fiind decizia statului membru în cauză cu privire la cererea de autorizare a studiului clinic intervențional.
- (7) Statele membre în cauză nu pot solicita informații suplimentare din partea sponsorului cu privire la aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare după data raportării.
- (8) În sensul prezentului capitol, data notificării este data la care decizia menționată la alineatul (1) este notificată sponsorului. Dacă sponsorul nu a fost notificat în conformitate cu alineatul (1), data notificării este considerată ca fiind ultima zi a termenului prevăzut la alineatul (1).
- (9) În cazul în care niciun subiect nu a fost inclus în studiul clinic intervențional într-un stat membru în cauză în termen de doi ani de la data autorizării, autorizația expiră în acel stat membru în cauză, cu excepția cazului în care a fost aprobată la cererea sponsorului o prelungire, în conformitate cu procedura menționată în capitolul III.

Articolul 9

Persoanele care evaluează cererea

- (1) Statele membre se asigură că persoanele care validează și evaluează cererea nu fac obiectul unor conflicte de interese, sunt independente de sponsor, de locul de desfășurare a studiului clinic intervențional, de investigatorii implicați și de persoanele care finanțează studiul clinic intervențional, și sunt libere de orice altă influență nejustificată.

Pentru a garanta independența și transparența, statele membre se asigură că persoanele care primesc și evaluează cererea cu privire la aspectele vizate de părțile I și II ale raportului de evaluare nu au interese financiare sau personale care le-ar putea afecta imparțialitatea. Aceste persoane depun în fiecare an o declarație cu privire la interesele lor financiare.

- (2) Statele membre se asigură că evaluarea este efectuată în comun de un număr rezonabil de persoane care, în mod colectiv, dispun de calificarea și experiența necesare.
- (3) La evaluare participă cel puțin un nespecialist.

Articolul 10

Considerente specifice privind populațiile vulnerabile

- (1) Dacă subiecții sunt minori, se acordă o atenție specială evaluării cererii de autorizare a unui studiu clinic intervențional pe baza competențelor pediatrice sau după consiliere cu privire la problemele clinice, etice și psihosociale în domeniul pediatriei.
- (2) Dacă subiecții sunt subiecți aflate în incapacitate, se acordă o atenție specială evaluării cererii de autorizare a unui studiu clinic intervențional pe baza competențelor privind boala relevantă și populația de pacienți în cauză sau după consiliere cu privire la problemele clinice, etice și psihosociale în domeniul bolii relevante și a populației de pacienți în cauză.
- (3) Dacă subiecții sunt femei gravide sau femei care alăptează, se acordă o atenție specială evaluării cererii de autorizare a unui studiu clinic intervențional pe baza expertizei referitoare la starea respectivă și a populației reprezentate de subiecții în cauză.
- (4) Dacă, potrivit protocolului, un studiu clinic intervențional implică participarea unor grupuri sau subgrupuri specifice de subiecți, se acordă, după caz, o atenție specială evaluării cererii de autorizare a studiului clinic intervențional respectiv pe baza expertizei referitoare la populația reprezentată de subiecții în cauză.
- (5) În orice cerere de autorizare a unui studiu clinic intervențional menționată la articolul 35, se acordă o atenție specială circumstanțelor de desfășurare a studiului clinic intervențional.

Articolul 11

Depunerea și evaluarea cererilor limitate la aspecte vizate de partea I sau partea II a raportului de evaluare

Dacă sponsorul solicită acest lucru, cererea de autorizare a unui studiu clinic intervențional, evaluarea și concluzia se limitează la aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare.

După notificarea concluziei privind aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare, sponsorul poate depune, în termen de doi ani, o cerere pentru o autorizație limitată la aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare. În această cerere, sponsorul declară că nu are cunoștință de existența vreunor noi informații științifice semnificative care ar putea afecta validitatea vreunui aspect prezentat în cererea privind aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare. În acest caz, cererea se evaluează în conformitate cu articolul 7, iar statul membru în cauză notifică decizia sa cu privire la studiul clinic intervențional în conformitate cu articolul 8. În acele state membre în care sponsorul nu depune în termen de doi ani o cerere pentru o autorizație limitată la aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare, cererea privind aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare este considerată ca fiind caducă.

Articolul 12

Retragerea cererii

Sponsorul poate retrage cererea în orice moment până la data raportării. În acest caz, cererea poate fi retrasă numai cu privire la toate statele membre în cauză. Motivele retragerii se comunică prin intermediul portalului UE.

Articolul 13

Redepunerea cererii

Prezentul capitol nu aduce atingere posibilității ca sponsorul să depună, în urma refuzului acordării unei autorizații sau a retragerii cererii, o cerere de autorizare destinată oricărui stat membru în cauză. Cererea respectivă se consideră o nouă cerere de autorizare a unui alt studiu clinic intervențional.

Adăugarea ulterioară a unui stat membru în cauză

- (1) Dacă sponsorul dorește să extindă un studiu clinic intervențional autorizat către alt stat membru (denumit în continuare „stat membru în cauză suplimentar”), sponsorul depune un dosar de cerere către acel stat membru prin intermediul portalului UE.

Dosarul de cerere poate fi depus numai după data de notificare a deciziei de autorizare inițiale.

- (2) Statul membru raportor pentru dosarul de cerere menționat la alineatul (1) este statul membru raportor pentru procedura inițială de autorizare.
- (3) Statul membru în cauză suplimentar notifică sponsorului prin intermediul portalului UE, în termen de 52 de zile de la data depunerii dosarului menționat la alineatul (1) printr-o singură decizie, dacă studiul clinic intervențional este autorizat, dacă este autorizat sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată.

Autorizarea sub rezerva anumitor condiții a unui studiu clinic intervențional se limitează la condițiile care, prin natura lor, nu pot fi îndeplinite în momentul autorizării respective.

- (4) În cazul în care concluzia statului membru raportor cu privire la partea I a raportului de evaluare este că desfășurarea studiului clinic intervențional este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva respectării unor condiții specifice, concluzia respectivă se consideră ca fiind concluzia statului membru în cauză suplimentar.

În pofida primului paragraf, un stat membru în cauză suplimentar poate să nu fie de acord să accepte concluzia statului membru raportor cu privire la partea I a raportului de evaluare numai din următoarele motive:

- (a) atunci când consideră că participarea la studiul clinic intervențional ar conduce la situația în care un subiect ar beneficia de un tratament inferior față de practica clinică uzuală din statul membru în cauză;
- (b) încălcarea dreptului său național astfel cum se menționează la articolul 90;
- (c) considerente legate de siguranța subiecților și de fiabilitatea și robustețea datelor prezentate în temeiul alineatului (5) sau alineatului (6).

În cazul în care, în temeiul celui de-al doilea paragraf, statul membru în cauză suplimentar nu este de acord cu concluzia, acesta își comunică dezacordul, împreună cu o justificare detaliată, prin intermediul portalului UE către Comisie, către toate statele membre și către sponsor.

- (5) Între data depunerii dosarului menționat la alineatul (1) și cinci zile înainte de data expirării termenului menționat la alineatul (3), statul membru în cauză suplimentar poate comunica statului membru raportor și celorlalte state membre în cauză orice considerente relevante cu privire la cerere prin intermediul portalului UE.
- (6) Între data depunerii dosarului menționat la alineatul (1) și data expirării termenului menționat la alineatul (3), numai statul membru raportor poate să solicite informații suplimentare din partea sponsorului privind aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare, luând în considerare considerentele menționate la alineatul (5).

Cu scopul de a obține și de a examina aceste informații suplimentare din partea sponsorului în conformitate cu al treilea și al patrulea paragraf, statul membru raportor poate prelungi termenul menționat la alineatul (3) primul paragraf cu o perioadă de maximum 31 de zile.

Sponsorul transmite informațiile suplimentare solicitate în termenul stabilit de statul membru raportor care nu poate fi mai lung de 12 zile de la primirea solicitării.

După primirea informațiilor suplimentare, statul membru în cauză suplimentar, împreună cu toate celelalte state membre în cauză, examinează în comun toate informațiile suplimentare oferite de sponsor odată cu cererea inițială și își comunică reciproc toate observațiile relevante pentru cerere.

Evaluarea coordonată se efectuează în termen de maximum 12 zile de la primirea informațiilor suplimentare, iar consolidarea ulterioară se realizează în termen de maximum șapte zile de la încheierea evaluării coordonate. Statul membru raportor ține cont în mod corespunzător de considerațiile statelor membre în cauză și ține o evidență a modului în care aceste considerații au fost tratate.

Dacă sponsorul nu oferă informații suplimentare în termenul stabilit de statul membru raportor în conformitate cu al treilea paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în statul membru în cauză suplimentar.

Atât solicitarea de informații suplimentare, cât și informațiile suplimentare ca atare se transmit prin intermediul portalului UE.

- (7) Statul membru în cauză suplimentar evaluează, pentru teritoriul său, aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare în termenul menționat la alineatul (3) și transmite sponsorului, prin intermediul portalului UE, partea II a raportului de evaluare, inclusiv concluzia sa. În acest termen, acesta poate să solicite, cu motive justificate, informații suplimentare din partea sponsorului cu privire la aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare în ceea ce privește teritoriul său.
- (8) Cu scopul de a obține și de a examina informațiile suplimentare menționate la alineatul (7) din partea sponsorului în conformitate cu al doilea și al treilea paragraf statul membru în cauză suplimentar poate prelungi termenul menționat la alineatul (7) cu o perioadă de maximum 31 de zile.

Sponsorul transmite informațiile suplimentare solicitate în termenul stabilit de statul membru în cauză suplimentar, care nu poate fi mai lung de 12 zile de la primirea solicitării.

Statul membru în cauză dispune de maximum 19 zile de la primirea informațiilor suplimentare pentru a-și finaliza evaluarea.

Dacă sponsorul nu oferă informații suplimentare în termenul stabilit de statul membru în cauză suplimentar în conformitate cu al doilea paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în ceea ce privește statul membru în cauză suplimentar.

Atât solicitarea informațiilor suplimentare, cât și informațiile suplimentare ca atare se transmit prin intermediul portalului UE.

- (9) Dacă, în ceea ce privește aspectele vizate de partea I din raportul de evaluare, desfășurarea studiului clinic intervențional este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva respectării unor condiții specifice, statul membru în cauză suplimentar include în decizia sa concluzia sa cu privire la partea II a raportului de evaluare.
- (10) Statul membru în cauză suplimentar refuză să autorizeze un studiu clinic intervențional în cazul în care nu este de acord cu concluzia statului membru raportor privind partea I a raportului de evaluare pe baza oricăruia dintre motivele menționate la alineatul (4) al doilea paragraf, sau în cazul în care constată, pe baza unor motive justificate în mod corespunzător, că aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare nu sunt respectate, ori dacă o comisie de etică a emis un aviz negativ care, în conformitate cu dreptul statului membru în cauză suplimentar este valabil pentru întregul stat membru în cauză suplimentar. Respectivul stat membru în cauză suplimentar prevede o procedură de contestare a unui astfel de refuz.
- (11) În cazul în care statul membru în cauză suplimentar nu a notificat sponsorului decizia sa în termenul menționat la alineatul (3), sau în cazul în care termenul respectiv a fost prelungit în conformitate cu alineatul (6) sau (8) în cazul în care statul membru în cauză suplimentar nu a notificat sponsorului decizia sa în termenul prelungit, concluzia cu privire la partea I a raportului de evaluare se consideră ca fiind decizia statului membru în cauză suplimentar cu privire la cererea de autorizare a studiului clinic intervențional.
- (12) Un sponsor nu poate depune un dosar în conformitate cu prezentul articol dacă se află în curs o procedură menționată în capitolul III cu privire la studiul clinic intervențional respectiv.

CAPITOLUL III

PROCEDURA DE AUTORIZARE A UNEI MODIFICĂRI SUBSTANȚIALE A UNUI STUDIU CLINIC INTERVENȚIONAL

Articolul 15

Principii generale

O modificare substanțială, inclusiv adăugarea unui loc de desfășurare a studiului clinic intervențional sau schimbarea unui investigator principal de la locul de desfășurare a studiului clinic intervențional, poate fi efectuată numai dacă a fost aprobată în conformitate cu procedura stabilită în prezentul capitol.

Articolul 16

Depunerea cererii

Pentru a obține o autorizație, sponsorul transmite un dosar de cerere statelor membre în cauză prin intermediul portalului UE.

Articolul 17

Validarea unei cereri de autorizare a unei modificări substanțiale a unui aspect vizat de partea I a raportului de evaluare

- (1) Statul membru raportor pentru autorizarea unei modificări substanțiale este statul membru raportor pentru procedura inițială de autorizare.

Statele membre în cauză pot comunica statului membru raportor orice observații relevante pentru validarea cererii de autorizare a unei modificări substanțiale, în termen de cinci zile de la prezentarea dosarului de cerere.

- (2) În termen de șase zile de la depunerea dosarului de cerere, statul membru raportor validează cererea, ținând cont de observațiile prezentate de celelalte state membre în cauză și notifică sponsorul prin intermediul portalului UE cu privire la următoarele:

- (a) dacă modificarea substanțială se referă la un aspect vizat de partea I a raportului de evaluare; și
- (b) dacă dosarul de cerere este complet, în conformitate cu anexa II.

- (3) Dacă statul membru raportor nu a notificat sponsorul în termenul menționat la alineatul (2), modificarea substanțială care a făcut obiectul cererii se consideră ca fiind un aspect vizat de partea I a raportului de evaluare și dosarul de cerere este considerat complet.

- (4) Dacă statul membru raportor, ținând seama de observațiile prezentate de celelalte state membre în cauză, constată că cererea nu se referă la un aspect vizat de partea I a raportului de evaluare sau că dosarul de cerere nu este complet, acesta informează sponsorul prin intermediul portalului UE și stabilește un termen maxim de 10 zile pentru ca sponsorul să prezinte observații privind cererea sau să completeze dosarul de cerere prin intermediul portalului UE.

În termen de cinci zile de la primirea observațiilor sau a dosarului de cerere complet, statul membru raportor notifică sponsorului dacă cererea îndeplinește sau nu cerințele prevăzute la alineatul (2) literele (a) și (b).

Dacă statul membru raportor nu a notificat sponsorul în termenul menționat la al doilea paragraf, modificarea substanțială care a făcut obiectul cererii se consideră ca fiind un aspect vizat de partea I a raportului de evaluare și dosarul de cerere este considerat complet.

În cazul în care sponsorul nu a prezentat observații sau nu a completat dosarul de cerere în termenul menționat la primul paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în toate statele membre în cauză.

- (5) În sensul articolelor 18, 19 și 22, data la care sponsorul este notificat în conformitate cu alineatul (2) sau alineatul (4) este data validării cererii. În cazul în care sponsorul nu este notificat, data validării este ultima zi a termenelor respective menționate la alineatele (2) și (4).

Articolul 18

Evaluarea unei modificări substanțiale a unui aspect vizat de partea I a raportului de evaluare

- (1) Statul membru raportor evaluează cererea cu privire la un aspect vizat de partea I a raportului de evaluare, verificând inclusiv dacă studiul clinic intervențional va rămâne un studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție după modificarea sa substanțială, și întocmește un raport de evaluare.
- (2) Raportul de evaluare conține una dintre următoarele concluzii referitoare la aspectele abordate în partea I a raportului de evaluare:
- (a) modificarea substanțială este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament;
 - (b) modificarea substanțială este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament, dar sub rezerva respectării condițiilor specifice care sunt enumerate în mod explicit în concluzia respectivă; sau
 - (c) modificarea substanțială nu este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament.
- (3) Statul membru raportor transmite raportul final de evaluare prin intermediul portalului UE, inclusiv concluzia sa, către sponsor și celelalte state membre în cauză în termen de 38 de zile de la data validării.

În sensul prezentului articol și al articolelor 19 și 23, data raportării este data la care raportul final de evaluare este transmis către sponsor și către celelalte state membre în cauză.

- (4) Pentru studiile clinice intervenționale care implică mai mult de un stat membru, procesul de evaluare a unei modificări substanțiale se desfășoară în trei faze:
- (a) o fază de evaluare inițială, efectuată de statul membru raportor în termen de 19 zile de la data validării;
 - (b) o fază de evaluare coordonată, efectuată în termen de 12 zile de la încheierea fazei de evaluare inițială, implicând toate statele membre în cauză; și
 - (c) o fază de consolidare, efectuată de statul membru raportor în termen de șapte zile de la încheierea fazei de evaluare coordonată.

În timpul fazei de evaluare inițială, statul membru raportor redactează un proiect de raport de evaluare și îl transmite tuturor statelor membre în cauză.

În cursul fazei de evaluare coordonată, toate statele membre în cauză examinează în comun cererea, pe baza proiectului de raport de evaluare și își comunică reciproc toate observațiile relevante pentru cerere.

În timpul fazei de consolidare, statul membru raportor ține cont în mod corespunzător de considerațiile celorlalte state membre în cauză la finalizarea raportului de evaluare și ține o evidență a modului în care aceste considerente au fost tratate. Statul membru raportor prezintă raportul final de evaluare sponsorului și celorlalte state membre în cauză până la data raportării.

- (5) Statul membru raportor poate prelungi termenul menționat la alineatul (3) cu încă 50 de zile, pentru studiile clinice intervenționale care implică un medicament pentru investigație clinică pentru terapie avansată sau un medicament definit la punctul 1 din anexa la Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în vederea consultării unor experți. În acest caz, termenele menționate la alineatele (4) și (6) de la prezentul articol se aplică mutatis mutandis.
- (6) Între data validării și data raportării, numai statul membru raportor poate să solicite informații suplimentare din partea sponsorului, luând în considerare considerentele menționate la alineatul (4).

Cu scopul de a obține și de a examina aceste informații suplimentare din partea sponsorului în conformitate cu al treilea și al patrulea paragraf, statul membru raportor poate prelungi termenul menționat la alineatul (3) primul paragraf cu o perioadă de maximum 31 de zile.

Sponsorul transmite informațiile suplimentare solicitate în termenul stabilit de statul membru raportor, care nu poate fi mai lung de 12 zile de la primirea solicitării.

După primirea informațiilor suplimentare, statele membre în cauză examinează în comun toate informațiile suplimentare oferite de sponsor odată cu cererea inițială și își comunică reciproc toate observațiile relevante pentru cerere. Evaluarea coordonată se efectuează în termen de maximum 12 zile de la primirea informațiilor suplimentare, iar consolidarea ulterioară se realizează în termen de maximum șapte zile de la încheierea evaluării coordonate. La finalizarea raportului de evaluare, statul membru raportor ține cont în mod corespunzător de considerațiile celorlalte state membre în cauză și ține o evidență a modului în care aceste considerații au fost tratate.

Dacă sponsorul nu oferă informațiile suplimentare în termenul stabilit de statul membru raportor în conformitate cu al treilea paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în toate statele membre în cauză.

Atât solicitarea de informații suplimentare, cât și informațiile suplimentare ca atare se transmit prin intermediul portalului UE.

Articolul 19

Decizia privind modificarea substanțială a unui aspect vizat de partea I a raportului de evaluare

- (1) Fiecare stat membru în cauză notifică sponsorului prin intermediul portalului UE dacă modificarea substanțială este autorizată, dacă este autorizată sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată.

Notificarea se efectuează prin intermediul unei singure decizii în termen de cinci zile de la data raportării.

Autorizarea sub rezerva anumitor condiții a unei modificări substanțiale se limitează la condițiile care, prin natura lor, nu pot fi îndeplinite în momentul autorizării respective.

- (2) În cazul în care concluzia statului membru raportor este că modificarea substanțială este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva respectării unor condiții specifice, concluzia respectivă se consideră ca fiind concluzia statului membru în cauză.

În pofida primului paragraf, un stat membru în cauză poate să nu fie de acord cu concluzia statului membru raportor numai din următoarele motive:

- (a) atunci când consideră că participarea la studiul clinic intervențional ar conduce la situația în care un subiect ar beneficia de un tratament inferior față de practica clinică uzuală din statul membru în cauză;
- (b) încălcarea dreptului său național astfel cum se menționează la articolul 90;
- (c) considerente legate de siguranța subiecților și de fiabilitatea și robustețea datelor prezentate în temeiul articolului 18 alineatul (4) sau alineatul (6).

În cazul în care, în temeiul celui de-al doilea paragraf, statul membru în cauză nu este de acord, acesta își comunică dezacordul, împreună cu o justificare detaliată, prin intermediul portalului UE către Comisie, către toate statele membre și către sponsor.

Un stat membru în cauză refuză să autorizeze o modificare substanțială în cazul în care nu este de acord cu concluzia statului membru raportor cu privire la partea I a raportului de evaluare, pe baza oricăruia dintre motivele menționate la al doilea paragraf, ori dacă o comisie de etică a emis un aviz negativ care, în conformitate cu dreptul statului membru în cauză, este valabil pentru întregul stat membru respectiv. Statul membru respectiv prevede o procedură de contestare a unui astfel de refuz.

- (3) În cazul în care concluzia statului membru raportor referitoare la modificarea substanțială a unor aspecte vizate de partea I a raportului de evaluare este că modificarea substanțială nu este acceptabilă, această concluzie se consideră ca fiind concluzia tuturor statelor membre în cauză.
- (4) În cazul în care statul membru în cauză nu a notificat sponsorului decizia sa în termenul menționat la alineatul (1), concluzia raportului de evaluare se consideră ca fiind decizia statului membru în cauză cu privire la cererea de autorizare a modificării substanțiale.

Articolul 20

Validarea, evaluarea și decizia privind o modificare substanțială a unui aspect vizat de partea II a raportului de evaluare

- (1) În termen de șase zile de la depunerea dosarului de cerere, statul membru în cauză notifică sponsorul prin intermediul portalului UE cu privire la următoarele:
 - (a) dacă modificarea substanțială se referă la un aspect vizat de partea II a raportului de evaluare; și
 - (b) dacă dosarul de cerere este complet, în conformitate cu anexa II.

- (2) Dacă statul membru în cauză nu a notificat sponsorul în termenul menționat la alineatul (1), se consideră că modificarea substanțială care a făcut obiectul cererii privește un aspect vizat de partea II a raportului de evaluare și dosarul de cerere este considerat complet.

- (3) Dacă statul membru în cauză constată că modificarea substanțială nu se referă la un aspect vizat de partea II a raportului de evaluare sau că dosarul de cerere nu este complet, acesta informează sponsorul prin intermediul portalului UE și stabilește un termen de maximum 10 zile pentru ca sponsorul să prezinte observații privind cererea sau să completeze dosarul de cerere prin intermediul portalului UE.

În termen de cinci zile de la primirea comentariilor sau a dosarului de cerere complet, statul membru raportor notifică sponsorului dacă cererea îndeplinește sau nu cerințele prevăzute la alineatul (1) literele (a) și (b).

Dacă statul membru în cauză nu a notificat sponsorul în termenul menționat la al doilea paragraf, se consideră că modificarea substanțială care a făcut obiectul cererii privește un aspect vizat de partea II a raportului de evaluare și dosarul de cerere este considerat complet.

În cazul în care sponsorul nu a prezentat observații sau nu a completat dosarul de cerere în termenul menționat la primul paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în statele membre în cauză.

- (4) În sensul prezentului articol, data la care sponsorul este notificat în conformitate cu alineatul (1) sau alineatul (3) este data validării cererii. În cazul în care sponsorul nu este notificat, data validării este ultima zi a termenelor respective menționate la alineatele (1) și (3).
- (5) Statul membru în cauză evaluează cererea și transmite sponsorului, prin intermediul portalului UE, partea II a raportului de evaluare, inclusiv concluzia sa și decizia dacă modificarea substanțială este autorizată, dacă este autorizată sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată.

Notificarea se efectuează prin intermediul unei singure decizii în termen de 38 de zile de la data validării.

Autorizarea sub rezerva anumitor condiții a unei modificări substanțiale se limitează la condițiile care, prin natura lor, nu pot fi îndeplinite în momentul autorizării respective.

- (6) În cursul termenului menționat la alineatul (5) al doilea paragraf, statul membru în cauză poate solicita, cu motive justificate, informații suplimentare din partea sponsorului cu privire la modificarea substanțială în ceea ce privește teritoriul său.

Cu scopul de a obține și de a revizui aceste informații suplimentare din partea sponsorului, statul membru în cauză poate prelungi termenul menționat la alineatul (5) al doilea paragraf cu o perioadă de maximum 31 de zile.

Sponsorul transmite informațiile suplimentare solicitate în termenul stabilit de statul membru în cauză, care nu poate fi mai lung de 12 zile de la primirea solicitării.

După primirea informațiilor suplimentare, statul membru în cauză dispune de maximum 19 zile pentru a-și finaliza evaluarea.

Dacă sponsorul nu oferă informații suplimentare în termenul stabilit de statul membru în cauză în conformitate cu al treilea paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în statul membru respectiv.

Atât solicitarea de informații suplimentare, cât și informațiile suplimentare ca atare se transmit prin intermediul portalului UE.

- (7) Un stat membru în cauză refuză să aprobe o modificare substanțială în cazul în care constată, pe baza unor motive justificate în mod corespunzător, că aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare nu sunt respectate sau în cazul în care o comisie de etică a emis un aviz negativ care, în conformitate cu dreptul statului membru în cauză, este valabil pentru întregul stat membru respectiv. Statul membru respectiv prevede o procedură de contestare a unui astfel de refuz.
- (8) În cazul în care statul membru în cauză nu a notificat sponsorul cu privire la decizia sa în termenele prevăzute la alineatele (5) și (6), modificarea substanțială se consideră ca fiind autorizată în statul membru respectiv.

Articolul 21

Modificări substanțiale ale aspectelor vizate de părțile I și II ale raportului de evaluare

- (1) Dacă o modificare substanțială se referă la aspecte vizate de părțile I și II ale raportului de evaluare, cererea de autorizare a respectivei modificări substanțiale se validează în conformitate cu articolul 17.
- (2) Aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare se evaluează în conformitate cu articolul 18, iar aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare se evaluează în conformitate cu articolul 22.

Articolul 22

Evaluarea modificărilor substanțiale ale aspectelor vizate de părțile I și II ale raportului de evaluare — Evaluarea aspectelor vizate de partea II a raportului de evaluare

- (1) Fiecare stat membru în cauză evaluează, pentru teritoriul propriu, aspectele modificării substanțiale care sunt vizate de partea II a raportului de evaluare și transmite, prin intermediul portalului UE, sponsorului raportul respectiv, inclusiv concluzia sa, în termen de 38 de zile de la data validării.
- (2) În cursul termenului menționat la alineatul (1), statul membru în cauză poate solicita, cu motive justificate, informații suplimentare din partea sponsorului cu privire la modificarea substanțială în ceea ce privește teritoriul său.
- (3) Cu scopul de a obține și de a examina informațiile suplimentare menționate la alineatul (2) din partea sponsorului în conformitate cu al treilea și al patrulea paragraf, statul membru în cauză poate prelungi termenul menționat la alineatul (1) cu o perioadă de maximum 31 de zile.

Sponsorul transmite informațiile suplimentare solicitate în termenul stabilit de statul membru în cauză, care nu poate fi mai lung de 12 zile de la primirea solicitării.

După primirea informațiilor suplimentare, statul membru în cauză dispune de maximum 19 zile pentru a-și finaliza evaluarea.

Dacă sponsorul nu oferă informații suplimentare în termenul stabilit de statul membru în cauză în conformitate cu al doilea paragraf, cererea este considerată ca fiind caducă în statul membru respectiv.

Atât solicitarea de informații suplimentare, cât și informațiile suplimentare ca atare se transmit prin intermediul portalului UE.

Decizia privind modificarea substanțială a aspectelor vizate de părțile I și II ale raportului de evaluare

- (1) Fiecare stat membru în cauză notifică sponsorului prin intermediul portalului UE dacă modificarea substanțială este autorizată, dacă este autorizată sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată.

Notificarea se efectuează prin intermediul unei singure decizii în termen de cinci zile de la data raportării sau de la ultima zi a perioadei de evaluare menționate la articolul 22, reținându-se data care survine mai târziu.

Autorizarea sub rezerva anumitor condiții a unei modificări substanțiale se limitează la condițiile care, prin natura lor, nu pot fi îndeplinite în momentul autorizării respective.

- (2) Dacă concluzia statului membru raportor este că modificarea substanțială a unor aspecte vizate de partea I a raportului de evaluare este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva respectării unor condiții specifice, concluzia respectivă se consideră ca fiind concluzia statului membru în cauză.

În pofida primului paragraf, un stat membru în cauză poate să nu fie de acord cu concluzia statului membru raportor numai din următoarele motive:

- (a) atunci când consideră că participarea la studiul clinic intervențional ar conduce la situația în care un subiect ar beneficia de un tratament inferior față de practica clinică uzuală din statul membru în cauză;
- (b) încălcarea dreptului său național astfel cum se menționează la articolul 90;
- (c) considerente legate de siguranța subiecților și de fiabilitatea și robustețea datelor prezentate în temeiul articolului 18 alineatul (4) sau (6).

În cazul în care, în temeiul celui de-al doilea paragraf, statul membru în cauză nu este de acord cu concluzia privind modificarea substanțială a aspectelor vizate de partea I a raportului de evaluare, acesta își comunică dezacordul, împreună cu o justificare detaliată, prin intermediul portalului UE către Comisie, către toate statele membre și către sponsor.

- (3) În cazul în care, în ceea ce privește modificarea substanțială a aspectelor vizate de partea I a raportului de evaluare, modificarea substanțială este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva respectării unor condiții specifice, statul membru în cauză include în decizia sa concluzia sa cu privire la modificarea substanțială a aspectelor vizate de partea II a raportului de evaluare.
- (4) Un stat membru în cauză refuză să autorizeze o modificare substanțială în cazul în care nu este de acord cu concluzia statului membru raportor referitoare la modificarea substanțială a unor aspecte vizate de partea I a raportului de evaluare pe baza oricăruia dintre motivele menționate la alineatul (2) al doilea paragraf sau în cazul în care constată, pe baza unor motive justificate în mod corespunzător, că aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare nu sunt respectate, ori dacă o comisie de etică a emis un aviz negativ care, în conformitate cu dreptul statului membru în cauză, este valabil pentru întregul stat membru respectiv. Respectivul stat membru în cauză prevede o procedură de contestare a unui astfel de refuz.
- (5) În cazul în care concluzia statului membru raportor referitoare la modificarea substanțială a unor aspecte vizate de partea I a raportului de evaluare este că modificarea substanțială nu este acceptabilă, această concluzie se consideră ca fiind concluzia statului membru în cauză.
- (6) În cazul în care statul membru în cauză nu a notificat sponsorului decizia sa în termenele menționate la alineatul (1), concluzia cu privire la modificarea substanțială a aspectelor vizate de partea I a raportului de evaluare se consideră ca fiind decizia statului membru în cauză cu privire la cererea de autorizare a modificării substanțiale.

Persoanele care evaluează cererea privind o modificare substanțială

Articolul 9 se aplică evaluărilor efectuate în temeiul prezentului capitol.

CAPITOLUL IV

DOSARUL DE CERERE

Datele transmise în dosarul de cerere

- (1) Dosarul de cerere pentru autorizarea unui studiu clinic intervențional trebuie să conțină toate documentele și informațiile necesare cerute pentru validarea și evaluarea menționate în capitolul II și care se referă la:
 - (a) desfășurarea studiului clinic intervențional, inclusiv contextul științific și măsurile luate;
 - (b) sponsor, investigatori, subiecți potențiali, subiecți și locurile de desfășurare a studiului clinic intervențional;
 - (c) medicamentele pentru investigație clinică și, după caz, medicamentele auxiliare, în special proprietățile, etichetarea, fabricația și controlul acestora;
 - (d) măsurile de protecție a subiecților;
 - (e) justificarea motivului pentru care studiul clinic intervențional este un studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție, în cazul în care acest lucru este solicitat de sponsor.

Lista de documente și informații solicitate este prevăzută în anexa I.

- (2) Dosarul de cerere pentru autorizarea unei modificări substanțiale trebuie să conțină toate documentele și informațiile solicitate, necesare pentru validarea și evaluarea menționate în capitolul III:
 - (a) o trimitere la studiul clinic intervențional sau studiile clinice intervenționale care sunt modificate substanțial, utilizând numărul UE al studiului clinic intervențional menționat la articolul 81 alineatul (1) al treilea paragraf (denumit în continuare „numărul UE al studiului clinic intervențional”);
 - (b) o descriere clară a modificării substanțiale, în special a naturii și motivelor modificării substanțiale;
 - (c) o prezentare a datelor și informațiilor suplimentare în sprijinul modificării substanțiale, după caz;
 - (d) 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 intervențional.

Lista de documente și informații solicitate este prevăzută în anexa II.

- (3) Informațiile neclinice transmise într-un dosar de cerere trebuie să se bazeze pe date obținute din studii care sunt în conformitate cu dreptul Uniunii privind principiile bunei practici de laborator, aplicabile în momentul desfășurării acestor studii.
- (4) Dacă în dosarul de cerere se face trimitere la date generate de un studiu clinic intervențional, studiul clinic intervențional respectiv trebuie să fi fost efectuat în conformitate cu prezentul regulament sau, în cazul în care studiul clinic intervențional a fost efectuat înainte de data menționată la articolul 99 al doilea paragraf, în conformitate cu Directiva 2001/20/CE.

- (5) Dacă studiul clinic intervențional menționat la alineatul (4) a fost efectuat în afara Uniunii, 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 intervențional.
- (6) Datele generate în cadrul unui studiu clinic intervențional început de la data menționată la articolul 99 al doilea paragraf sunt transmise într-un dosar de cerere numai dacă studiul clinic intervențional respectiv a fost înregistrat înainte de începerea sa într-un registru public care este un registru primar sau realizat în parteneriat în cadrul OMC ICTRP, sau un furnizor de date către aceasta.
- Datele generate în cadrul unui studiu clinic intervențional început înainte de data menționată la articolul 99 al doilea paragraf sunt transmise într-un dosar de cerere numai dacă studiul clinic intervențional respectiv este înregistrat într-un registru public care este un registru primar sau realizat în parteneriat în cadrul OMC ICTRP, sau un furnizor de date către aceasta sau dacă rezultatele respectivului studiu clinic intervențional au fost publicate într-o publicație științifică independentă revizuită inter-pares.
- (7) Datele transmise într-un dosar de cerere care nu sunt în conformitate cu alineatele (3)-(6) nu sunt luate în considerare la evaluarea unei cereri de autorizare a unui studiu clinic intervențional sau a unei modificări substanțiale.

Articolul 26

Cerințe lingvistice

Limba dosarului de cerere, sau a părților din acesta, este stabilită de statul membru în cauză.

În aplicarea primului paragraf, pentru documentația care nu este destinată subiecților, statele membre iau în considerare posibilitatea de a accepta o limbă de circulație, utilizată pe scară largă în domeniul medical.

Articolul 27

Actualizări prin acte delegate

Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 85 în vederea modificării anexelor I și II, cu scopul de a le adapta la progresul tehnic sau pentru a lua în considerare evoluțiile reglementărilor la nivel internațional la care Uniunea sau statele membre iau parte în domeniul studiilor clinice intervenționale.

CAPITOLUL V

PROTECȚIA SUBIECȚILOR ȘI CONSIMȚĂMÂNTUL ÎN CUNOȘTINȚĂ DE CAUZĂ

Articolul 28

Reguli generale

- (1) Un studiu clinic intervențional poate fi efectuat numai dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:
- (a) beneficiile preconizate pentru subiecți sau în folosul sănătății publice justifică riscurile și inconveniențele preconizate, iar respectarea acestor condiții este monitorizată în mod constant;
- (b) subiectul sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantul său desemnat legal, a primit informațiile în conformitate cu articolul 29 alineatele (2)-(6);
- (c) subiectul sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantul său desemnat legal, și-a dat consimțământul în cunoștință de cauză în conformitate cu articolul 29 alineatele (1), (7) și (8);

- (d) drepturile subiecților la respectarea integrității fizice și mintale, la viața privată și la protecția datelor care îl privesc în conformitate cu Directiva 95/46/CE sunt garantate;
 - (e) studiul clinic intervențional a fost conceput astfel încât să implice cât mai puțină durere, disconfort, teamă sau orice alt risc previzibil pentru subiect și atât pragul de risc, cât și gradul de disconfort, sunt definite în mod specific și observate în mod constant;
 - (f) îngrijirile medicale acordate subiecților sunt în responsabilitatea unui medic calificat corespunzător sau, dacă este cazul, a unui dentist calificat;
 - (g) subiectului sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantului său desemnat legal, i s-au oferit datele de contact ale unei entități care poate furniza mai multe informații dacă este necesar;
 - (h) nu se exercită nicio influență necuvenită, inclusiv de natură financiară, asupra subiecților pentru a participa la studiul clinic intervențional.
- (2) Fără a aduce atingere Directivei 95/46/CE, sponsorul poate solicita subiectului sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantului său desemnat legal, în momentul în care subiectul sau reprezentantul său desemnat legal își dă consimțământul în cunoștință de cauză pentru a participa la studiul clinic intervențional, să-și dea acordul pentru ca datele sale să fie utilizate în afara protocolului studiului clinic intervențional, exclusiv în scopuri științifice. Consimțământul respectiv poate fi retras în orice moment de către subiect sau de către reprezentantului său desemnat legal.
- Cercetarea științifică care face uz de aceste date în afara protocolului pentru studiul clinic intervențional, se desfășoară în conformitate cu dreptul aplicabil privind protecția datelor.
- (3) Orice subiect sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantului său desemnat legal, poate, fără angajarea vreunui prejudiciu și fără a fi nevoie să ofere vreo justificare, să se retragă din studiul clinic intervențional în orice moment prin retragerea consimțământului său în cunoștință de cauză. Fără a aduce atingere Directivei 95/46/CE, retragerea consimțământului în cunoștință de cauză nu afectează activitățile deja desfășurate și utilizarea datelor obținute în baza consimțământului în cunoștință de cauză dat înainte de retragere.

Articolul 29

Consimțământul în cunoștință de cauză

- (1) Consimțământul în cunoștință de cauză este consemnat în scris și este datat și semnat de către persoana care a efectuat interviul menționată la alineatul (2) litera (c) și de către subiect sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, de către reprezentantului său desemnat legal, după o informare adecvată în conformitate cu alineatul (2). Dacă subiectul nu este în măsură să scrie, consimțământul poate fi acordat și înregistrat cu mijloace alternative adecvate în prezența a cel puțin unui martor imparțial. În acest caz, martorul semnează și datează documentul care atestă consimțământul în cunoștință de cauză. Subiectului sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantului său desemnat legal îi este înmănată o copie a documentului (sau a înregistrării) prin care a fost acordat consimțământul în cunoștință de cauză. Consimțământul în cunoștință de cauză se atestă prin documente. Se acordă subiectului sau reprezentantului său desemnat legal suficient timp de reflecție pentru a lua o decizie privind participarea la studiul clinic intervențional.
- (2) Informațiile furnizate subiectului sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantului său desemnat legal cu scopul de a obține consimțământul în cunoștință de cauză trebuie:
 - (a) să permită subiectului sau reprezentantului său desemnat legal să înțeleagă:
 - (i) natura, obiectivele, beneficiile, implicațiile, riscurile și inconvenientele studiului clinic intervențional;
 - (ii) drepturile și garanțiile subiectului cu privire la protecția sa, în special dreptul său de a refuza să participe și dreptul de a se retrage din studiul clinic intervențional în orice moment, fără angajarea vreunui prejudiciu și fără a fi nevoit să prezinte vreo justificare;

- (iii) condițiile în care se desfășoară studiul clinic intervențional, inclusiv durata preconizată a participării subiecților în studiul clinic intervențional; și
 - (iv) alternativele posibile de tratament, inclusiv măsurile de monitorizare ulterioară, în cazul în care participarea subiectului la studiul clinic intervențional este întreruptă;
- (b) să fie cuprinzătoare, concise, clare, relevante și ușor de înțeles pentru nespecialiști;
 - (c) să fie oferite într-un interviu anterior cu un membru al echipei de investigare care este calificat corespunzător în conformitate cu dreptul național al statului membru în cauză;
 - (d) să includă informații despre sistemul de reparare a prejudiciilor menționat la articolul 76 alineatul (1); și
 - (e) să includă numărul UE de studii clinice și informații cu privire la disponibilitatea rezultatelor studiului clinic intervențional în conformitate cu alineatul (6).
- (3) Informațiile menționate la alineatul (2) se pregătesc în scris și sunt puse la dispoziția subiectului sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, la dispoziția reprezentantului său desemnat legal.
 - (4) În cadrul interviului menționat la alineatul (2) litera (c) se acordă o atenție deosebită nevoilor de informare ale populațiilor specifice de pacienți și ale subiecților individuali și, precum și metodelor utilizate pentru transmiterea informațiilor.
 - (5) În cadrul interviului menționat la alineatul (2) litera (c) se verifică dacă subiectul a înțeles informația.
 - (6) Subiectul este informat că un rezumat al rezultatelor studiului clinic intervențional și un rezumat prezentat în termeni ușor de înțeles pentru un nespecialist vor fi puse la dispoziție în baza de date a UE menționată la articolul 81 (denumită în continuare „baza de date UE”), în conformitate cu articolul 37 alineatul (4), indiferent de rezultatul studiului clinic intervențional și, în măsura în care este posibil, în momentul în care rezumatele sunt disponibile.
 - (7) Prezentul regulament nu aduce atingere dispozițiilor din dreptul național care pot impune atât semnătura persoanei afectate în incapacitate, cât și pe cea a reprezentantului desemnat legal, pe formularul de consimțământ în cunoștință de cauză.
 - (8) Prezentul regulament nu aduce atingere dispozițiilor din dreptul național care impun, pe lângă consimțământul în cunoștință de cauză al reprezentantului desemnat legal, acordul de a participa la studiul clinic intervențional al minorilor care sunt capabili să-și formeze o opinie și să evalueze informațiile care le sunt oferite.

Articolul 30

Consimțământul în studiile clinice intervenționale pe grupuri

- (1) În cazul în care un studiu clinic intervențional urmează să se desfășoare într-un singur stat membru, acel stat membru, fără a aduce atingere articolului 35 și prin derogare de la articolul 28 alineatul (1) literele (b), (c) și (g), de la articolul 29 alineatul (1), de la articolul 29 alineatul (2) litera (c), de la articolul 29 alineatele (3), (4) și (5), de la articolul 31 alineatul (1) literele (a), (b) și (c) și de la articolul 32 alineatul (1) literele (a), (b) și (c), poate permite investigatorului să obțină consimțământul în cunoștință de cauză prin mijloacele simplificate prevăzute la alineatul (2) de la prezentul articol, cu condiția ca toate condițiile stabilite la alineatul (3) de la prezentul articol să fie îndeplinite.
- (2) Pentru studiile clinice intervenționale care îndeplinesc cerințele de la alineatul (3), se consideră că consimțământul în cunoștință de cauză a fost obținut dacă:
 - (a) informațiile solicitate în temeiul articolului 29 alineatul (2) literele (a), (b), (d) și (e) sunt furnizate în conformitate cu ceea ce este prevăzut în protocolul anterior includerii subiectului în studiul clinic intervențional, iar din aceste informații rezultă clar în special că subiectul poate refuza să participe sau poate să se retragă în orice moment din studiul clinic intervențional fără a suferi vreun prejudiciu;
 - (b) după ce a fost informat în mod corespunzător, subiectul potențial nu se opune participării la studiul clinic intervențional.

- (3) Consimțământul în cunoștință de cauză poate fi obținut prin mijloacele simplificate stabilite la alineatul (2) dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:
 - (a) mijloacele simplificate de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză nu contravin dreptului statului membru în cauză;
 - (b) metodologia studiului clinic intervențional impune alocarea unor grupuri, și nu a unor subiecți individuali, pentru administrarea diferitelor medicamente pentru investigație clinică într-un studiu clinic intervențional;
 - (c) studiul clinic intervențional este un studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție, iar medicamentele pentru investigație clinică sunt utilizate în conformitate cu condițiile din autorizație de introducere pe piață;
 - (d) nu există alte intervenții în afara tratamentului standard al subiecților în cauză;
 - (e) protocolul justifică motivele obținerii consimțământului în cunoștință de cauză prin mijloace simplificate și descrie sfera informațiilor oferite subiecților și modul în care aceste informații sunt furnizate.
- (4) Investigatorul înregistrează în documente toate refuzurile și retragerile și se asigură că nu se colectează niciun fel de date clinice de la subiecții care au refuzat să participe sau s-au retras din studiul clinic intervențional.

Articolul 31

Studii clinice intervenționale pe subiecți aflați în incapacitate

- (1) În cazul subiecților aflați în incapacitate care nu și-au acordat sau au refuzat să-și acorde consimțământul în cunoștință de cauză înainte de începutul stării de incapacitate, un studiu clinic intervențional poate fi efectuat numai dacă, în plus față de condițiile prevăzute la articolul 28, sunt îndeplinite toate condițiile următoare:
 - (a) a fost obținut consimțământul în deplină cunoștință de cauză al reprezentanților desemnați legal;
 - (b) subiecții aflați în incapacitate au primit informațiile menționate la articolul 29 alineatul (2) într-un mod adecvat având în vedere capacitățile lor de înțelegere;
 - (c) dorința explicită a unui subiect aflat în incapacitate, care este în măsură să își formeze o opinie și să evalueze informațiile menționate la articolul 29 alineatul (2), de a refuza participarea la studiul clinic intervențional sau de a se retrage în orice moment este respectată de către investigator;
 - (d) nu sunt acordate stimulente sau avantaje financiare subiecților sau reprezentanților lor desemnați legal în afara compensațiilor pentru cheltuielile și pierderile de venituri direct legate de participarea la studiul clinic intervențional;
 - (e) studiul clinic intervențional este esențial în privința subiecților aflați în incapacitate și nu pot fi obținute date de o validitate comparabilă în studiile clinice intervenționale cu privire la persoanele în măsură să-și dea consimțământul în cunoștință de cauză, sau prin alte metode de cercetare;
 - (f) studiul clinic intervențional se referă în mod direct la o afecțiune de care suferă subiectul;
 - (g) există o speranță justificată științific că participarea la studiul clinic intervențional va produce:
 - (i) un beneficiu direct pentru subiectul aflat în incapacitate care depășește riscurile și inconvenientele implicate; sau
 - (ii) unele beneficii pentru populația reprezentată de subiecții în cauză aflați în incapacitate, în cazul în care studiul clinic intervențional se referă direct la o afecțiune medicală care pune în pericol viața sau produce invalidități subiectului, și va prezenta pentru respectivul subiect aflat în incapacitate doar un risc și un inconvenient minime în comparație cu tratamentul standard al afecțiunii subiectului aflat în incapacitate.

- (2) Alineatul (1) litera (g) punctul (ii) nu aduce atingere normelor naționale mai stricte care interzic desfășurarea acestor studii clinice intervenționale pe subiecți aflați în incapacitate, în cazul în care nu există motive științifice pentru a se aștepta ca participarea la studiul clinic intervențional să producă un beneficiu direct pentru subiect, care să depășească riscurile și inconvenientele implicate.
- (3) Subiectul trebuie, în măsura în care este posibil, să participe la procedura de acordare a consimțământului în cunoștință de cauză.

Articolul 32

Studii clinice intervenționale pe minori

- (1) Un studiu clinic intervențional pe minori poate fi desfășurat numai în cazul în care, în plus față de condițiile prevăzute la articolul 28, sunt îndeplinite toate condițiile următoare:
 - (a) a fost obținut consimțământul în deplină cunoștință de cauză al reprezentantului desemnat legal;
 - (b) minorii au primit informațiile menționate la articolul 29 alineatul (2) într-un mod adaptat vârstei și gradului de maturitate psihică și din partea investigatorilor sau membrilor echipei de investigare care dețin calificarea sau experiența necesară în ceea ce privește lucrul cu copiii;
 - (c) dorința explicită a unui minor, care este în măsură să își formeze o opinie și să evalueze informațiile menționate la articolul 29 alineatul (2), de a refuza participarea la studiul clinic intervențional sau de a se retrage în orice moment este respectată de către investigator;
 - (d) nu sunt acordate stimulente sau avantaje financiare subiectului sau reprezentantului său desemnat legal în afara compensațiilor pentru cheltuielile și pierderile de venituri direct legate de participarea la studiul clinic intervențional;
 - (e) studiul clinic intervențional are drept scop investigarea tratamentelor pentru o afecțiune specifică doar minorilor sau studiul clinic intervențional este esențial, în privința minorilor, pentru validarea datelor obținute din studiile clinice intervenționale cu persoane aflate în măsură să își dea consimțământul în cunoștință de cauză sau prin alte metode de cercetare;
 - (f) studiul clinic intervențional fie se referă în mod direct la o afecțiune de care suferă minorul în cauză, fie este de așa natură încât poate fi efectuat numai pe minori;
 - (g) există o speranță justificată că participarea la studiul clinic intervențional va produce:
 - (i) un beneficiu direct pentru minorul în cauză, care depășește riscurile sau inconvenientele implicate; sau
 - (ii) anumite beneficii pentru populația reprezentată de minorul în cauză și că respectivul studiu clinic intervențional va implica doar riscuri și inconveniente minime pentru minorul în cauză în comparație cu tratamentul standard al afecțiunii minorului.
- (2) Minorul participă la procedura de acordare a consimțământului în cunoștință de cauză într-un mod adaptat vârstei sale și gradului său de maturitate psihică.
- (3) Atunci când, în cursul studiului clinic intervențional, minorul ajunge la vârsta la care are capacitatea juridică de a-și exprima consimțământul în cunoștință de cauză în conformitate cu dreptul statului membru în cauză, consimțământul său în cunoștință de cauză exprimat în mod expres trebuie obținut înainte ca subiectul să poată continua să participe în studiul clinic intervențional.

Articolul 33

Participarea femeilor gravide sau a femeilor care alăptează la studii clinice intervenționale

Un studiu clinic intervențional asupra femeilor gravide sau asupra femeilor care alăptează poate fi desfășurat numai în cazul în care, în plus față de condițiile prevăzute la articolul 28, sunt îndeplinite următoarele condiții:

- (a) studiul clinic intervențional are potențialul de a produce un beneficiu direct pentru femeile gravide sau pentru femeile care alăptează în cauză, sau pentru embrioni, fetuși sau copii, care depășesc riscurile și inconvenientele implicate; sau
- (b) dacă nu aduce niciun beneficiu direct pentru femeile gravide sau pentru femeile care alăptează în cauză, sau pentru embrioni, fetuși sau copii, studiul clinic intervențional poate fi efectuat numai în cazul în care:
 - (i) nu poate fi realizat un studiu clinic intervențional cu o eficacitate comparabilă cu participarea femeilor care nu sunt gravide și nu alăptează;
 - (ii) studiul clinic intervențional 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
 - (iii) studiul clinic intervențional prezintă riscuri minime și cauzează inconveniente minime pentru femeile gravide sau care alăptează în cauză ori pentru embrioni, fetuși sau copii;
- (c) 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; și
- (d) nu sunt acordate stimulente sau avantaje financiare subiectului în afara compensațiilor pentru cheltuielile și pierderile de venituri direct legate de participarea la studiul clinic intervențional.

Articolul 34

Măsuri naționale suplimentare

Statele membre pot menține măsuri suplimentare în ceea ce privește persoanele care efectuează serviciul militar obligatoriu, persoanele private de libertate, persoanele care, ca urmare a unei hotărâri judecătorești, nu pot lua parte la studiile clinice intervenționale, sau persoanele din instituțiile de îngrijire de tip rezidențial.

Articolul 35

Studii clinice intervenționale în situații de urgență

- (1) Prin derogare de la articolul 28 alineatul (1) literele (b) și (c), de la articolul 31 alineatul (1) literele (a) și (b) și de la articolul 32 alineatul (1) literele (a) și (b), consimțământul în cunoștință de cauză de a participa la un studiu clinic intervențional poate fi obținut, iar informațiile cu privire la studiul clinic intervențional pot fi oferite după luarea deciziei de a include subiectul în studiul clinic intervențional, cu condiția ca această decizie să fie luată în cursul primei intervenții asupra unui subiect, în conformitate cu protocolul studiului clinic intervențional 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 intervențional;
 - (b) există motive științifice pentru a se aștepta ca participarea subiectului în studiul clinic intervențional 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 intervențional;
 - (e) studiul clinic intervențional 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 intervențional 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 articolul 29, pentru a continua participarea subiectului la studiul clinic intervențional, și se furnizează informațiile privind studiul clinic intervențional, 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 articolul 29 alineatul (2) 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 articolul 29 alineatul (2) 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 intervențional 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 intervențional.

CAPITOLUL VI

ÎNCEPUTUL, ÎNCHIDEREA, ÎNTRERUPEREA TEMPORARĂ ȘI ÎNCETAREA ANTICIPATĂ A UNUI STUDIU CLINIC INTERVENȚIONAL

Articolul 36

Notificarea începutului studiului clinic intervențional și a încheierii recrutării subiecților

- (1) Sponsorul notifică fiecărui stat membru în cauză începutul unui studiu clinic intervențional care privește statul membru respectiv prin intermediul portalului UE.
- Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la începerea studiului clinic intervențional care privește statul membru respectiv.
- (2) Sponsorul notifică fiecărui stat membru în cauză prima vizită a primului subiect care privește statul membru respectiv prin intermediul portalului UE.
- Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la prima vizită a primului subiect care privește statul membru respectiv.
- (3) Sponsorul notifică fiecărui stat membru în cauză încheierea recrutării subiecților pentru un studiu clinic intervențional din statul membru respectiv prin intermediul portalului UE.
- Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la încheierea recrutării subiecților. În cazul reînceptării recrutării, se aplică alineatul (1).

Articolul 37

Închiderea unui studiu clinic intervențional, întreruperea temporară și încetarea anticipată a unui studiu clinic intervențional și prezentarea rezultatelor

- (1) Sponsorul notifică fiecărui stat membru în cauză închiderea unui studiu clinic intervențional care privește statul membru respectiv prin intermediul portalului UE.
- Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la închiderea studiului clinic intervențional care privește statul membru respectiv.

- (2) Sponsorul notifică fiecărui stat membru în cauză închiderea unui studiu clinic intervențional în toate statele membre în cauză prin intermediul portalului UE.

Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la închiderea studiului clinic intervențional în ultimul stat membru în cauză.

- (3) Sponsorul notifică fiecărui stat membru în cauză închiderea unui studiu clinic intervențional în toate statele membre în cauză și în toate țările terțe în care s-a desfășurat studiul clinic intervențional prin intermediul portalului UE.

Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la închiderea studiului clinic intervențional în ultimele state membre în cauză și în țările terțe în care s-a desfășurat studiul clinic intervențional.

- (4) Indiferent de rezultatul unui studiu clinic intervențional, în termen de un an de la închiderea studiului clinic intervențional în toate statele membre în cauză, sponsorul transmite bazei de date UE un rezumat al rezultatelor studiului clinic intervențional. Conținutul rezumatului respectiv este indicat în anexa IV.

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 V.

Cu toate acestea, 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.

Pe lângă rezumatul rezultatelor, în cazul în care scopul studiului clinic intervențional era obținerea unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament pentru investigație clinică, solicitantul autorizației de introducere pe piață transmite bazei de date UE raportul studiului clinic în termen de 30 de zile de la data obținerii autorizației de introducere pe piață, după ce procedura de acordare a autorizației de introducere pe piață a fost finalizată sau după ce solicitantul autorizației de introducere pe piață și-a retras cererea.

În cazul în care sponsorul decide să împărtășească date neprelucrate în mod voluntar, Comisia elaborează orientări privind structura și modul de punere în comun a datelor respective.

- (5) Sponsorul notifică fiecărui stat membru în cauză o întrerupere temporară a unui studiu clinic intervențional în toate statele membre în cauză din motive care nu afectează raportul beneficiu-risc prin intermediul portalului UE.

Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la întreruperea temporară a studiului clinic intervențional în toate statele membre în cauză și include motivele pentru care a fost luată această măsură.

- (6) În cazul în care un studiu clinic intervențional întrerupt temporar, astfel cum se menționează la alineatul (5), este reînceput, sponsorul transmite o notificare fiecărui stat membru în cauză prin intermediul portalului UE.

Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la reînceperea studiului clinic intervențional întrerupt temporar în toate statele membre în cauză.

- (7) În cazul în care un studiu clinic intervențional 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 intervențional, oricare survine prima, se consideră ca fiind data închiderii studiului clinic intervențional. În caz de încetare anticipată a studiului clinic intervențional, data încetării anticipate se consideră ca fiind data închiderii studiului clinic intervențional.

În cazul încetării anticipate a studiului clinic intervențional din motive care nu afectează raportul beneficiu-risc, sponsorul transmite o notificare fiecărui stat membru în cauză prin intermediul portalului UE indicând motivele pentru care a fost luată această măsură și, după caz, măsurile care urmează să fie luate în privința subiecților.

- (8) Fără a aduce atingere alineatului (4), dacă protocolul studiului clinic intervențional prevede o dată de analizare intermediară a datelor înainte de închiderea studiului clinic intervențional, iar rezultatele respective ale studiului clinic intervențional sunt disponibile, se transmite un rezumat al rezultatelor respective către baza de date UE în termen de un an de la data de analizare intermediară a datelor.

Articolul 38

Întreruperea temporară sau încetarea anticipată de către sponsor din motive de siguranță a subiecților

- (1) În sensul prezentului regulament, întreruperea temporară sau încetarea anticipată a unui studiu clinic intervențional din motive de modificare a raportului beneficiu-risc este notificată statului membru în cauză prin intermediul portalului UE.

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.

- (2) Reînceperea studiului clinic intervențional după o întrerupere temporară menționată la alineatul (1) este considerată ca fiind o modificare substanțială care intră sub incidența procedurii de autorizare prevăzute la capitolul III.

Articolul 39

Actualizarea conținutului rezumatului rezultatelor și al rezumatului pentru nespecialiști

Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 89 în vederea modificării anexelor IV și V cu scopul de a le adapta la progresul tehnic sau pentru a lua în considerare evoluțiile reglementărilor la nivel internațional la care Uniunea sau statele membre iau parte în domeniul studiilor clinice intervenționale.

CAPITOLUL VII

RAPORTAREA PRIVIND SIGURANȚA ÎN CONTEXTUL UNUI STUDIU CLINIC INTERVENȚIONAL

Articolul 40

Baza de date electronică pentru raportarea privind siguranța

- (1) Agenția Europeană pentru Medicamente instituită prin Regulamentul (CE) nr. 726/2004 (denumită în continuare „agenția”) instituie și menține o bază de date electronică pentru raportarea prevăzută la articolele 42 și 43. Respectiva bază de date electronică este un modul al bazei de date menționate la articolul 24 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 („baza de date Eudravigilance”).
- (2) În colaborare cu statele membre, agenția elaborează un formular structurat standard online pentru raportarea de către sponsori către baza de date menționată la alineatul (1) a reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate.

Articolul 41

Raportarea investigatorului către sponsor a evenimentelor adverse și a evenimentelor adverse grave

- (1) Investigatorul înregistrează și documentează evenimentele adverse sau valorile anormale ale unor analize identificate în protocol ca fiind critice pentru evaluarea siguranței și le raportează sponsorului în conformitate cu cerințele de notificare și în termenele specificate în protocol.
- (2) Investigatorul înregistrează și documentează toate evenimentele adverse, cu excepția cazului în care protocolul prevede altfel. Investigatorul îi raportează sponsorului toate evenimentele adverse grave care survin în cazul subiecților pe care îi tratează în cadrul studiului clinic intervențional, cu excepția cazului în care protocolul prevede altfel.

Investigatorul raportează evenimentele adverse grave sponsorului fără întârziere, însă nu mai târziu de 24 de ore de la luarea la cunoștință a evenimentelor, cu excepția cazului în care, pentru anumite evenimente adverse grave, protocolul prevede că nu este necesară raportarea imediată. După caz, investigatorul transmite sponsorului un raport de monitorizare pentru a-i permite sponsorului să determine dacă evenimentul advers grav are impact asupra raportului beneficiu- risc al studiului clinic intervențional.

- (3) Sponsorul menține registre detaliate ale tuturor evenimentelor adverse care i-au fost raportate de către investigator.
- (4) În cazul în care investigatorul află de un eveniment advers grav care are o legătură de cauzalitate suspectată cu medicamentul pentru investigație clinică și a survenit după încheierea studiului clinic intervențional la un subiect pe care l-a tratat, investigatorul raportează sponsorului fără întârziere evenimentul advers grav.

Articolul 42

Raportarea sponsorului către agenție a reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate

- (1) Sponsorul unui studiu clinic intervențional efectuat în cel puțin un stat membru raportează pe cale electronică și fără întârziere către baza de date electronică prevăzută la articolul 40 alineatul (1) toate informațiile relevante privind următoarele reacții adverse grave neașteptate suspectate:
 - (a) toate reacțiile adverse grave neașteptate suspectate la medicamentele pentru investigație clinică care apar în studiul clinic intervențional respectiv, indiferent dacă reacțiile adverse grave neașteptate suspectate s-au produs într-un loc de desfășurare a unui studiu clinic intervențional din Uniune sau dintr-o țară terță;
 - (b) toate reacțiile adverse grave neașteptate suspectate legate de aceeași substanță activă, indiferent de forma farmaceutică, concentrația sau indicația studiată, la medicamentele pentru investigație clinică utilizate în studiul clinic intervențional care apar într-un studiu clinic intervențional desfășurat exclusiv într-o țară terță, dacă studiul clinic intervențional respectiv este sponsorizat:
 - (i) de sponsorul respectiv; sau
 - (ii) de către un alt sponsor care, fie este parte a aceleiași societăți-mamă ca sponsorul studiului clinic intervențional, fie dezvoltă în comun un medicament, pe baza unui acord formal, cu sponsorul studiului clinic intervențional. În acest scop, punerea la dispoziție a medicamentului pentru investigație clinică sau a informațiilor referitoare la aspecte privind siguranța către un viitor potențial titular de autorizație de introducere pe piață nu este considerată o dezvoltare în comun; și
 - (c) toate reacțiile adverse grave neașteptate suspectate la medicamentele pentru investigație clinică apărute la oricare dintre subiecții studiului clinic intervențional, care au fost identificate de sponsor sau au ajuns la cunoștința acestuia după încheierea studiului clinic intervențional.
- (2) Termenul pentru raportarea de către sponsor a reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate către agenție ține seama de gravitatea reacției și este după cum urmează:
 - (a) în cazul reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate letale sau care pun în pericol viața, cât mai curând posibil și, în orice caz, nu mai târziu de șapte zile după ce sponsorul a aflat de reacția respectivă;
 - (b) în cazul reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate care nu sunt letale sau care nu pun în pericol viața, nu mai târziu de 15 zile după ce sponsorul a aflat de reacția respectivă;
 - (c) în cazul reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate care inițial nu au fost considerate letale sau că ar pune în pericol viața, dar care apoi s-au dovedit a fi letale sau că pun în pericol viața, cât mai curând posibil și, în orice caz, nu mai târziu de șapte zile după ce sponsorul a aflat că reacția respectivă este letală sau pune în pericol viața.

Dacă este necesară asigurarea unei raportări în timp util, sponsorul poate transmite, în conformitate cu secțiunea 2.4 din anexa III, un prim raport incomplet, urmat de un raport complet.

- (3) Dacă un sponsor, din cauza lipsei de resurse, nu are posibilitatea să raporteze către baza de date menționată la articolul 40 alineatul (1) și sponsorul are acordul statului membru în cauză, acesta poate raporta statului membru în care a avut loc reacția adversă gravă neașteptată suspectată. Statul membru respectiv raportează reacția adversă gravă neașteptată suspectată în conformitate cu alineatul (1) de la prezentul articol.

Articolul 43

Raportarea anuală a sponsorului către agenție

- (1) Referitor la medicamentele pentru investigație clinică, altele decât placebo, sponsorul transmite anual către agenție, prin intermediul bazei de date menționate la articolul 40 alineatul (1), un raport privind siguranța pentru fiecare medicament pentru investigație clinică utilizat într-un studiu clinic intervențional al cărui sponsor este.
- (2) În cazul unui studiu clinic intervențional care implică utilizarea mai multor medicamente pentru investigație clinică, sponsorul poate prezenta un singur raport privind siguranța care se referă la toate medicamentele pentru investigație clinică utilizate în studiul clinic intervențional respectiv, dacă acest lucru este prevăzut în protocol.
- (3) Raportul anual menționat la alineatul (1) conține doar date agregate și anonimizate.
- (4) Obligația prevăzută la alineatul (1) începe cu prima autorizare a unui studiu clinic intervențional în conformitate cu prezentul regulament. Aceasta se încheie la închiderea ultimului studiu clinic intervențional desfășurat de către sponsor cu medicamentul pentru investigație clinică în cauză.

Articolul 44

Evaluarea de către statele membre

- (1) Agenția transmite, prin mijloace electronice, către statele membre în cauză informațiile raportate în conformitate cu articolele 42 și 43.
- (2) Statele membre cooperează la evaluarea informațiilor raportate în conformitate cu articolele 42 și 43. Comisia poate, prin acte de punere în aplicare, să stabilească sau să modifice regulile unei asemenea cooperări. Actele de punere în aplicare respective se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 88 alineatul (2).
- (3) Comitetul de etică responsabil este implicat în evaluarea informațiilor menționate la alineatele (1) și (2) în cazul în care acest lucru este prevăzut de dreptul statului membru în cauză.

Articolul 45

Aspecte tehnice

Aspectele tehnice ale raportării privind siguranța în conformitate cu articolele 41-44 sunt cuprinse în anexa III. În cazul în care acest lucru este necesar pentru a îmbunătăți nivelul de protecție a subiecților, Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 89 în vederea modificării anexei III pentru oricare din următoarele scopuri:

- (a) îmbunătățirea informațiilor privind siguranța medicamentelor;
- (b) adaptarea cerințelor tehnice la progresul tehnic;
- (c) luarea în considerare a evoluțiilor reglementărilor la nivel internațional din domeniul cerințelor în materie de siguranță a studiilor clinice intervenționale, aprobate de organisme în care participă Uniunea sau statele membre.

Articolul 46

Raportarea privind medicamentele auxiliare

Raportarea privind siguranța medicamentelor auxiliare se face în conformitate cu capitolul 3 de la titlul IX din Directiva 2001/83/CE.

CAPITOLUL VIII

DESFĂȘURAREA UNUI STUDIU CLINIC INTERVENȚIONAL, SUPRAVEGHEREA DE CĂTRE SPONSOR, FORMAREA ȘI EXPERIENȚA, MEDICAMENTE AUXILIARE

Articolul 47

Respectarea protocolului și a bunei practici în studiul clinic

Sponsorul unui studiu clinic intervențional și investigatorul se asigură că studiul clinic intervențional se desfășoară în conformitate cu protocolul și cu principiile bunei practici în studiul clinic.

Fără a aduce atingere altor dispoziții ale dreptului Uniunii sau orientărilor Comisiei, 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.

Comisia pune la dispoziția publicului orientările ICH detaliate privind buna practică în studiul clinic menționate în paragraful al doilea.

Articolul 48

Monitorizare

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

- (a) dacă studiul clinic intervențional este un studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție;
- (b) obiectivul și metodologia studiului clinic intervențional; și
- (c) gradul de deviere a intervenției de la practica clinică uzuală.

Articolul 49

Caracterul adecvat al persoanelor fizice implicate în desfășurarea studiului clinic intervențional

Investigatorul trebuie să fie un medic, conform definiției din dreptul național, sau o persoană care exercită o profesie recunoscută în statul membru în cauză ca îndeplinind cerințele necesare pentru funcția de investigator, datorită cunoștințelor științifice și a experienței necesare în domeniul asistenței medicale.

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

Articolul 50

Caracterul adecvat al locurilor de desfășurare a studiilor clinice intervenționale

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

Articolul 51

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 intervențional, în special luând în considerare dacă medicamentul pentru investigație clinică este un medicament pentru investigație clinică autorizat și dacă studiul clinic intervențional este un studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție.

Primul paragraf 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.

Articolul 52

Raportarea încălcărilor grave

- (1) Sponsorul notifică statelor membre în cauză o încălcare gravă a prezentului regulament sau a versiunii protocolului aplicabil în momentul încălcării prin intermediul portalului UE fără întârziere, dar nu mai târziu de șapte 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 intervențional.

Articolul 53

Alte obligații de raportare relevante pentru siguranța subiecților

- (1) Sponsorul notifică prin intermediul portalului UE statelor membre în cauză orice evenimente neprevăzute care afectează raportul beneficiu-risc al studiului clinic intervențional, dar care nu sunt reacții adverse grave neașteptate suspectate, astfel cum se menționează la articolul 42. 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 transmite statelor membre în cauză, prin intermediul portalului UE, toate rapoartele de inspecție ale autorităților țărilor terțe referitoare la studiul clinic intervențional. La cererea unui stat membru în cauză, sponsorul transmite o traducere a raportului sau a rezumatului acestuia într-o limbă oficială a Uniunii indicate în cerere.

Articolul 54

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 statelor membre în cauză, prin intermediul portalului UE, evenimentul survenit și măsurile luate.

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

- (3) Prezentul articol nu aduce atingere capitolelor III și VII.

Articolul 55

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.

Articolul 56

Înregistrarea, prelucrarea, manipularea și stocarea informațiilor

- (1) Toate informațiile referitoare la studiul clinic intervențional 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.

Articolul 57

Dosarul standard al studiului clinic intervențional

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

Dosarul standard al studiului clinic intervențional 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.

Articolul 58

Arhivarea dosarului standard al studiului clinic intervențional

Cu excepția cazurilor în care dreptul Uniunii prevede o perioadă de arhivare mai lungă, sponsorul și investigatorul arhivează conținutul dosarului standard al studiului clinic intervențional timp de cel puțin 25 de ani după încheierea studiului clinic intervențional. Cu toate acestea, dosarele medicale ale subiecților se arhivează în conformitate cu dreptul național.

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

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

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

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

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

Articolul 59

Medicamente auxiliare

- (1) Numai medicamentele auxiliare autorizate pot fi utilizate într-un studiu clinic intervențional.
- (2) Alineatul (1) nu se aplică în cazul în care în Uniune 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.
- (3) Statele membre se asigură că medicamentele auxiliare neautorizate pot intra pe teritoriul lor cu scopul de a fi utilizate în cadrul unui studiu clinic intervențional în conformitate cu alineatul (2).

CAPITOLUL IX

FABRICAREA ȘI IMPORTUL MEDICAMENTELOR PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ ȘI A MEDICAMENTELOR AUXILIARE

Articolul 60

Domeniul de aplicare al prezentului capitol

Prezentul capitol se aplică fabricării și importului de medicamente pentru investigație clinică și medicamente auxiliare.

Articolul 61

Autorizarea fabricării și importului

- (1) Fabricarea și importul de medicamente pentru investigație clinică în Uniune se efectuează numai pe baza deținerii unei autorizații.
- (2) În vederea obținerii autorizației menționate la alineatul (1), solicitantul trebuie să îndeplinească următoarele cerințe:
 - (a) dispune, pentru fabricare sau pentru import, de localuri, echipamente tehnice și instrumente de control adecvate și suficiente în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament;
 - (b) are în permanență și în mod continuu la dispoziția sa serviciile cel puțin unei persoane calificate care îndeplinește condițiile privind calificările prevăzute la articolul 49 alineatele (2) și (3) din Directiva 2001/83/CE (denumită în continuare „persoană calificată”).
- (3) 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 din Uniune unde urmează să fie importate și informații detaliate referitoare la persoana calificată.
- (4) Articolele 42-45 și articolul 46 litera(e) din Directiva 2001/83/CE se aplică *mutatis mutandis* autorizației menționate la alineatul (1).
- (5) Alineatul (1) nu se aplică niciunuia din următoarele procese:

- (a) reetichetare sau reambalare, dacă aceste procese sunt efectuate în spitale, centre medicale sau clinici, de către farmaciști sau alte persoane autorizate legal în statul membru în cauză 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 intervențional în același stat membru;
- (b) 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 statul membru 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 intervențional în același stat membru;
- (c) prepararea medicamentelor menționate la articolul 3 alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE destinate utilizării în medicamente pentru investigație clinică, dacă acest proces este efectuat în spitale, centre medicale sau clinici autorizate legal în statul membru 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 intervențional în același stat membru.
- (6) Statele membre trebuie să supună procesele prevăzute la alineatul (5) unor cerințe adecvate și proporționale care să asigure siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional. Acestea supun procesele unor inspecții periodice.

Articolul 62

Responsabilitățile persoanei calificate

- (1) Persoana calificată se asigură că fiecare lot de medicamente pentru investigație clinică fabricate sau importate în Uniune este în conformitate cu cerințele stabilite la articolul 63 și certifică faptul că aceste cerințe sunt îndeplinite.
- (2) Certificarea menționată la alineatul (1) este pusă la dispoziție de către sponsor, la cererea statului membru în cauză.

Articolul 63

Fabricarea și importul

- (1) 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 intervențional (denumită în continuare „bună practică de fabricație”). Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 89 cu scopul de a preciza 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, de progresul tehnic și de evoluțiile reglementărilor la nivel internațional la care Uniunea și statele membre iau parte.

În plus, Comisia adoptă și publică, de asemenea, orientări detaliate în conformitate cu aceste principii de bună practică de fabricație și le revizuieste atunci când este necesar, pentru a ține seama de progresele tehnice și științifice.

- (2) Alineatul (1) nu se aplică proceselor menționate la articolul 61 alineatul (5).
- (3) Medicamentele pentru investigație clinică importate în Uniune sunt fabricate prin aplicarea unor standarde de calitate cel puțin echivalente celor prevăzute în temeiul alineatului (1).
- (4) Statele membre asigură conformitatea cu cerințele de la prezentul articol prin intermediul inspecțiilor.

Articolul 64

Modificarea medicamentelor pentru investigație clinică autorizate

Articolele 61, 62 și 63 se aplică medicamentelor pentru investigație clinică autorizate numai cu privire la modificările acestor medicamente care nu fac obiectul unei autorizații de introducere pe piață.

Articolul 65

Fabricarea medicamentelor auxiliare

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 articolul 63 alineatul (1) sau cel puțin cu un standard echivalent pentru a garanta un nivel adecvat de calitate.

CAPITOLUL X

ETICHETAREA

Articolul 66

Medicamente pentru investigație clinică neautorizate și medicamente auxiliare neautorizate

- (1) Următoarele informații sunt înscrise pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct al medicamentelor pentru investigație clinică neautorizate și al medicamentelor auxiliare neautorizate:
 - (a) informații pentru identificarea persoanelor de contact sau a persoanelor implicate în studiul clinic intervențional;
 - (b) informații pentru identificarea studiului clinic intervențional;
 - (c) informații pentru identificarea medicamentului;
 - (d) informații referitoare la utilizarea medicamentului.
- (2) Informațiile care figurează pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct asigură siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional, ținând seama de proiectul studiului clinic intervențional, 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 VI.

Articolul 67

Medicamente pentru investigație clinică autorizate și medicamente auxiliare autorizate

- (1) Medicamentele pentru investigație clinică autorizate și medicamentele auxiliare autorizate sunt etichetate:
 - (a) în conformitate cu articolul 66 alineatul (1); sau
 - (b) în conformitate cu titlul V din Directiva 2001/83/CE.

- (2) În pofida alineatului (1) litera (b), în cazul în care circumstanțele specifice, prevăzute în protocol, ale unui studiu intervențional clinic impun acest lucru pentru a asigura siguranța subiecților sau fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul unui studiu clinic intervențional, pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct al medicamentelor pentru investigație clinică autorizate trebuie să figureze date suplimentare referitoare la identificarea studiului clinic intervențional 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 VI.

Articolul 68

Produse radiofarmaceutice utilizate ca medicamente pentru investigație clinică sau ca medicamente auxiliare în scop diagnostic

Articolele 66 și 67 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 la primul paragraf trebuie să fie etichetate în mod corespunzător pentru a se asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional.

Articolul 69

Limba

Limba informațiilor de pe etichetă este stabilită de statul membru în cauză. Medicamentul poate fi etichetat în mai multe limbi.

Articolul 70

Acte delegate

Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 89 în vederea modificării anexei VI cu scopul de a asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul unui studiu clinic intervențional sau pentru a lua în considerare progresul tehnic.

CAPITOLUL XI

SPONSORUL ȘI INVESTIGATORUL

Articolul 71

Sponsorul

Un studiu clinic intervențional 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 intervențional.

Investigatorul și sponsorul pot fi aceeași persoană.

Articolul 72

Cosponsorizarea

- (1) Fără a aduce atingere articolului 74, dacă un studiu clinic intervențional 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.
- (2) Prin derogare de la alineatul (1), toți sponsorii sunt responsabili în comun cu stabilirea:
 - (a) unui sponsor responsabil pentru conformitatea cu obligațiile unui sponsor cu privire la procedurile de autorizare stabilite în capitolele II și III;
 - (b) unui sponsor responsabil pentru a fi un punct de contact pentru primirea tuturor întrebărilor adresate de subiecți, investigatori sau oricare din statele membre în cauză cu privire la studiul clinic intervențional și furnizarea de răspunsuri la acestea;
 - (c) unui sponsor responsabil pentru punerea în aplicare a măsurilor luate în conformitate cu articolul 77.

Articolul 73

Investigatorul principal

Un investigator principal asigură conformitatea unui studiu clinic intervențional dintr-un loc de desfășurare a studiului clinic intervențional 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 intervențional în respectivul loc de desfășurare a studiului clinic intervențional.

Articolul 74

Reprezentantul legal al sponsorului în Uniune

- (1) Dacă sponsorul studiului clinic intervențional nu este stabilit în Uniune, sponsorul respectiv se asigură că o persoană fizică sau juridică este stabilită în Uniune 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.
- (2) Statele membre pot alege să nu aplice alineatul (1) în ceea ce privește studiile clinice intervenționale care urmează să se desfășoare fie numai pe teritoriul lor, fie pe teritoriul lor și pe teritoriul unei țări terțe, cu condiția să se asigure că sponsorul desemnează cel puțin o persoană de contact pe teritoriul lor pentru respectivul studiu clinic intervențional, aceasta fiind destinatarul tuturor comunicărilor cu sponsorul prevăzute în prezentul regulament.
- (3) În ceea ce privește studiile clinice intervenționale care urmează să fie efectuate în mai multe state membre, toate statele membre în cauză pot alege să nu aplice alineatul (1), cu condiția să se asigure că sponsorul desemnează cel puțin o persoană de contact în Uniune pentru respectivul studiu clinic intervențional, aceasta fiind destinatarul tuturor comunicărilor cu sponsorul prevăzute în prezentul regulament.

Articolul 75

Răspundere

Prezentul capitol nu afectează răspunderea civilă și penală a sponsorului, a investigatorului sau a persoanelor cărora le-au fost delegate sarcini de către sponsor.

CAPITOLUL XII

REPARAREA PREJUDICIULUI

Articolul 76

Repararea prejudiciului

- (1) Statele membre se asigură că există sisteme de reparare a prejudiciului suferit de un subiect în urma participării la un studiu clinic intervențional desfășurat pe teritoriul lor, sub forma unei asigurări sau garanții sau a unei măsuri similare echivalente din punctul de vedere al scopului și care este adecvată în ceea ce privește natura și amploarea riscului.
- (2) Sponsorul și investigatorul utilizează sistemul menționat la alineatul (1) în forma adecvată pentru statul membru în cauză în care se desfășoară studiul clinic intervențional.
- (3) Statele membre nu solicită o utilizare suplimentară a sistemului menționat la alineatul (1) din partea sponsorului pentru studiile clinice intervenționale cu nivel redus de intervenție dacă eventualele prejudicii pe care le-ar putea suferi un subiect în urma utilizării medicamentului pentru investigație clinică în conformitate cu protocolul respectivului studiu clinic intervențional specific pe teritoriul statului membru în cauză sunt acoperite de un sistem de despăgubire aplicabil, deja existent.

CAPITOLUL XIII

SUPRAVEGHEREA DE CĂTRE STATELE MEMBRE, INSPECȚIILE ȘI CONTROALELE EFECTUATE DE UNIUNE

Articolul 77

Măsuri corective luate de statele membre

- (1) Dacă un stat membru în cauză are motive justificate să considere că cerințele stabilite în prezentul regulament nu mai sunt îndeplinite, acesta poate lua măsurile următoare pe teritoriul său:
 - (a) retragerea autorizației pentru studiul clinic intervențional;
 - (b) suspendarea unui studiu clinic intervențional;
 - (c) să-i solicite sponsorului să modifice orice aspect al studiului clinic intervențional.
- (2) Înainte ca statul membru în cauză să ia oricare dintre măsurile menționate la alineatul (1), în afara cazurilor în care sunt necesare măsuri imediate, statul membru îi solicită sponsorului și/sau investigatorului avizul său. Avizul respectiv se comunică în termen de o săptămână.
- (3) Imediat după luarea măsurilor prevăzute la alineatul (1), statul membru în cauză informează toate statele membre în cauză prin intermediul portalului UE.
- (4) Fiecare stat membru în cauză poate consulta celelalte state membre în cauză înainte de a lua măsurile menționate la alineatul (1).

Articolul 78

Inspecțiile statelor membre

- (1) Statele membre desemnează inspectori pentru a efectua inspecții în vederea supravegherii conformității cu prezentul regulament. Ele se asigură că inspectorii respectivi dispun de calificarea și formarea corespunzătoare.
- (2) Inspecțiile sunt efectuate sub responsabilitatea statului membru în care are loc inspecția.
- (3) Dacă un stat membru în cauză intenționează să efectueze pe teritoriul său sau într-o țară terță o inspecție referitoare la unul sau mai multe studii clinice intervenționale desfășurate în mai mult de un stat membru în cauză, acesta notifică intenția sa celorlalte state membre în cauză, Comisiei și agenției prin intermediul portalului UE și le informează cu privire la concluziile sale după inspecție.
- (4) Sponsorii necomerciali pot fi scutiți de eventualele taxe de inspecție.
- (5) În vederea utilizării eficiente a resurselor disponibile și pentru a evita duplicările, agenția coordonează cooperarea dintre statele membre în cauză cu privire la inspecțiile efectuate în statele membre, în țări terțe și inspecțiile efectuate în cadrul unei cereri de autorizație de introducere pe piață în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004.
- (6) După inspecție, statul membru sub responsabilitatea căruia a fost efectuată inspecția întocmește un raport de inspecție. Statul membru respectiv pune raportul de inspecție la dispoziția entității inspectate și a sponsorului studiului clinic intervențional relevant și transmite raportul de inspecție prin intermediul portalului UE.
- (7) Comisia precizează, prin intermediul actelor de punere în aplicare, modalitățile detaliate pentru procedurile de inspecție, inclusiv cerințele privind calificarea și formarea inspectorilor. Actele de punere în aplicare respective se adoptă în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 88 alineatul (2).

Articolul 79

Controalele Uniunii

- (1) Comisia poate efectua controale în vederea verificării:
 - (a) dacă statele membre supraveghează în mod corect conformitatea cu prezentul regulament;
 - (b) dacă sistemul de reglementare aplicabil studiilor clinice intervenționale desfășurate în afara Uniunii asigură conformitatea cu punctul 8 din Instrucțiunile și principiile generale cuprinse în anexa I la Directiva 2001/83/CE;
 - (c) dacă sistemul de reglementare aplicabil studiilor clinice intervenționale desfășurate în afara Uniunii asigură conformitatea cu articolul 25 alineatul (5) din prezentul regulament.
- (2) Controalele Uniunii menționate la alineatul (1) litera (a) sunt organizate în cooperare cu statele membre în cauză.

Comisia pregătește în cooperare cu statele membre un program pentru tipurile de controale ale Uniunii menționate la literele (b) și (c) de la alineatul (1).

Comisia raportează constatările făcute în urma fiecărui control efectuat de Uniune. După caz, aceste rapoarte conțin recomandări. Comisia transmite aceste rapoarte prin intermediul portalului UE.

CAPITOLUL XIV
INFRASTRUCTURA IT

Articolul 80

Portalul UE

Agenția, în colaborare cu statele membre și cu Comisia, instituie și întreține un portal la nivelul Uniunii ca punct unic de acces pentru transmiterea datelor și informațiilor referitoare la studiile clinice intervenționale în conformitate cu prezentul regulament. Portalul UE este avansat din punct de vedere tehnic și ușor de utilizat, astfel încât să se evite munca inutilă.

Datele și informațiile transmise prin intermediul portalului UE se stochează în baza de date UE.

Articolul 81

Baza de date UE

- (1) Agenția, în colaborare cu statele membre și cu Comisia, instituie și întreține o bază de date UE la nivelul Uniunii. Agenția este considerată operatorul bazei de date UE și este responsabilă pentru evitarea duplicării inutile între această bază de date UE și bazele de date EudraCT și Eudravigilance.

Baza de date UE conține datele și informațiile transmise în conformitate cu prezentul regulament.

Baza de date UE identifică fiecare studiu clinic intervențional printr-un număr UE unic al studiului clinic intervențional. Sponsorul face trimitere la acest număr UE al studiului clinic intervențional în orice transmitere ulterioară referitoare la respectivul studiu clinic intervențional.

- (2) Baza de date UE se înființează pentru a permite cooperarea dintre autoritățile competente ale statelor membre în cauză în măsura în care este necesar pentru aplicarea prezentului regulament și pentru a căuta studii clinice intervenționale specifice. De asemenea, aceasta facilitează comunicarea dintre sponsori și statele membre în cauză și le permite sponsorilor să facă trimiteri la cereri anterioare de autorizare a unui studiu clinic intervențional sau pentru o modificare substanțială. Totodată, le permite cetățenilor Uniunii să aibă acces la informații clinice privind medicamentele. În acest scop, toate datele introduse în baza de date UE sunt stocate într-un format care să faciliteze căutarea, toate datele care sunt legate între ele sunt grupate prin intermediul numărului UE al studiului clinic intervențional și sunt indicate hyperlinkuri pentru a face legături între datele și documentele corelate care sunt stocate în baza de date UE și alte baze de date gestionate de agenție.
- (3) Baza de date UE sprijină înregistrarea și transmiterea către Dicționarul de Medicamente din cadrul bazei de date Eudravigilance a tuturor informațiilor despre medicamentele fără autorizație de introducere pe piață în Uniune și despre substanțele medicinale care nu sunt autorizate ca componente ale unor medicamente în Uniune care sunt necesare pentru întreținerea respectivului dicționar. În acest sens, dar și cu scopul de a le permite sponsorilor să facă trimiteri încrucișate la cereri anterioare, pentru fiecare medicament fără autorizație de introducere pe piață se indică un număr UE al medicamentului, iar pentru fiecare substanță activă nouă care nu a fost autorizată anterior ca componentă a unui medicament în Uniune se stabilește un cod UE al substanței active. Acest lucru se realizează înaintea sau în timpul procesului de solicitare a unei autorizații pentru primul studiu clinic intervențional cu respectivul medicament sau substanță activă inițiat în conformitate cu prezentul regulament. Respectivul număr se menționează în toate cererile ulterioare privind studii clinice intervenționale și privind modificări substanțiale.

Datele transmise în conformitate cu primul paragraf, care descriu medicamentele și substanțele medicinale trebuie să fie conforme cu standardele Uniunii și internaționale pentru identificarea medicamentelor și substanțelor active. În cazul în care un medicament pentru investigație clinică pentru care există deja o autorizație de introducere pe piață în Uniune și/ sau o substanță activă care intră în componența unui medicament cu o autorizație de introducere pe piață în Uniune, urmează să fie folosite într-un studiu clinic intervențional, numerele relevante ale medicamentului pentru investigație clinică și ale substanței active sunt menționate în cererea pentru studiul clinic intervențional respectiv.

- (4) Baza de date UE este accesibilă publicului, cu excepția cazului în care, referitor la toate sau o parte din datele și informațiile conținute de aceasta, confidențialitatea este justificată pe baza unuia dintre următoarele motive:
- (a) protecția datelor cu caracter personal în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 45/2001;
 - (b) protecția informațiilor comerciale confidențiale, îndeosebi ținându-se seama de situația autorizării de introducere pe piață a medicamentului, cu excepția cazului în care există un interes public superior care să justifice dezvăluirea;
 - (c) protecția comunicărilor confidențiale dintre statele membre cu privire la pregătirea raportului de evaluare;
 - (d) asigurarea unei supravegheri eficiente a desfășurării studiului clinic intervențional de către statele membre.
- (5) Fără a aduce atingere alineatului (4), cu excepția cazului în care există un interes public superior care să justifice dezvăluirea, datele din dosarul de cerere nu sunt accesibile publicului înainte să se fi luat o decizie în privința studiului clinic intervențional.
- (6) Baza de date UE conține date cu caracter personal numai în măsura în care acest lucru este necesar pentru scopurile prevăzute la alineatul (2).
- (7) Datele cu caracter personal ale subiecților nu sunt accesibile publicului.
- (8) Interfața pentru utilizatori a bazei de date UE este disponibilă în toate limbile oficiale ale Uniunii.
- (9) Sponsorul actualizează în mod permanent în baza de date UE informațiile privind orice modificări ale studiilor clinice intervenționale care nu sunt modificări substanțiale, dar care sunt relevante pentru supravegherea studiului clinic intervențional de către statele membre în cauză.
- (10) Agenția, Comisia și statele membre se asigură că persoanele vizate își pot exercita în mod efectiv dreptul la informare, acces, rectificare și obiecție în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 45/2001 și, respectiv, cu legislația națională de protecție a datelor care pune în aplicare Directiva 95/46/CE. Statele membre se asigură că persoanele vizate își pot exercita dreptul de a accesa datele care le privesc, precum și dreptul de a obține corectarea sau ștergerea datelor inexacte sau incomplete. În cadrul responsabilităților lor, Comisia, Agenția și statele membre se asigură că datele inexacte și prelucrate în mod ilegal sunt șterse, în conformitate cu legislația aplicabilă. Corectările și ștergerile se efectuează cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de 60 de zile de la data solicitării din partea unui subiect.

Articolul 82

Funcționalitatea portalului UE și a bazei de date UE

- (1) Agenția, în colaborare cu statele membre și cu Comisia, elaborează specificații funcționale pentru portalul UE și baza de date UE și stabilește un termen pentru punerea lor în aplicare.
- (2) Consiliul de administrare al agenției informează Comisia, pe baza unui raport de audit independent, când a verificat faptul că portalul UE și baza de date UE au atins stadiul de funcționalitate deplină și că sistemele sunt conforme cu specificațiile funcționale elaborate în temeiul alineatului (1).
- (3) Comisia, atunci când consideră că au fost îndeplinite condițiile de la alineatul (2), publică un anunț în acest sens în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

CAPITOLUL XV

COOPERAREA DINTRE STATELE MEMBRE

Articolul 83

Puncte de contact naționale

- (1) Fiecare stat membru desemnează un punct de contact național pentru a facilita funcționarea procedurilor stabilite în capitolele II și III.
- (2) Fiecare stat membru comunică Comisiei punctul de contact menționat la alineatul (1). Comisia publică o listă a punctelor de contact naționale.

Articolul 84

Sprijin din partea Agenției și Comisiei

Agenția sprijină funcționarea cooperării statelor membre în cadrul procedurilor de autorizare menționate în capitolele II și III din prezentul regulament prin întreținerea și actualizarea portalului UE și a bazei de date UE în conformitate cu experiența dobândită în timpul punerii în aplicare a prezentului regulament.

Comisia sprijină funcționarea cooperării dintre statele membre menționată la articolul 44 alineatul (2).

Articolul 85

Grupul consultativ și de coordonare a studiilor clinice intervenționale

- (1) Se instituie un Grup consultativ și de coordonare a studiilor clinice intervenționale (CTAG), compus din punctele de contact naționale menționate la articolul 83.
- (2) CTAG are următoarele sarcini:
 - (a) sprijinirea schimbului de informații între statele membre și Comisie referitoare la experiența dobândită cu privire la punerea în aplicare a prezentului regulament;
 - (b) asistarea Comisiei în oferirea sprijinului menționat la articolul 84 al doilea paragraf;
 - (c) pregătirea recomandărilor privind criteriile de selectare a unui stat membru raportor.
- (3) CTAG este prezidat de un reprezentant al Comisiei.
- (4) CTAG se reunește la intervale regulate și ori de câte ori situația o impune, pe baza unei cereri din partea Comisiei sau a unui stat membru. Orice subiect este inclus în ordinea de zi a reuniunii la cererea Comisiei sau a unui stat membru.
- (5) Secretariatul este asigurat de Comisie.
- (6) CTAG își stabilește regulamentul de procedură. Regulamentul de procedură se publică.

CAPITOLUL XVI

TAXE

Articolul 86

Principiu general

Prezentul regulament se aplică fără a aduce atingere posibilității statelor membre de a percepe o taxă pentru activitățile prevăzute în prezentul regulament, cu condiția ca nivelul taxei să fie stabilit într-un mod transparent și pe baza principiilor de recuperare a costurilor. Statele membre pot stabili taxe reduse pentru studiile clinice intervenționale necomerciale.

Articolul 87

O plată unică pe activitate și pe stat membru

Un stat membru nu impune, pentru o evaluare menționată la capitolele II și III, plăți multiple către diferite organisme implicate în această evaluare.

CAPITOLUL XVII

ACTE DE PUNERE ÎN APLICARE ȘI ACTE DELEGATE

Articolul 88

Procedura comitetului

- (1) Comisia este asistată de Comitetul permanent pentru medicamente de uz uman instituit prin Directiva 2001/83/CE. Respectivul comitet este un comitet în sensul Regulamentului (UE) nr. 182/2011.
- (2) În cazul în care se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolul 5 din Regulamentul (UE) nr. 182/2011.

În cazul în care comitetul nu emite un aviz, Comisia nu adoptă proiectul de act de punere în aplicare și se aplică articolul 5 alineatul (4) al treilea paragraf din Regulamentul (UE) nr. 182/2011.

Articolul 89

Exercitarea delegării

- (1) Competența de a adopta acte delegate este conferită Comisiei în condițiile prevăzute în prezentul articol.
- (2) Competența de a adopta acte delegate menționată la articolul 27, articolul 39, articolul 45, articolul 63 alineatul (1) și articolul 70 se conferă Comisiei pentru o perioadă de cinci ani de la data menționată la articolul 99 al doilea paragraf. Comisia prezintă un raport privind delegarea de competențe cel târziu cu șase luni înainte de încheierea perioadei de cinci ani. Delegarea de competențe se prelungește tacit cu perioade de timp identice, cu excepția cazului în care Parlamentul European sau Consiliul se opun prelungirii respective cel târziu cu trei luni înainte de încheierea fiecărei perioade.
- (3) Delegarea de competențe menționată la articolul 27, articolul 39, articolul 45, articolul 63 alineatul (1) și articolul 70 poate fi revocată oricând de Parlamentul European sau de Consiliu. O decizie de revocare pune capăt delegării de competențe specificată în decizia respectivă. Decizia produce efecte din ziua care urmează datei publicării acesteia în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* sau de la o dată ulterioară menționată în decizie. Decizia nu aduce atingere actelor delegate care sunt deja în vigoare.
- (4) De îndată ce adoptă un act delegat, Comisia îl notifică simultan Parlamentului European și Consiliului.

- (5) Un act delegat adoptat în temeiul articolului 27, articolului 39, articolului 45, articolului 63 alineatul (1) și articolului 70 intră în vigoare numai în cazul în care nici Parlamentul European și nici Consiliul nu au formulat obiecțiuni în termen de două luni de la notificarea acestuia către Parlamentul European și Consiliu sau în cazul în care, înaintea expirării termenului respectiv, Parlamentul European și Consiliul au informat Comisia că nu vor formula obiecțiuni. Respectivul termen se prelungește cu două luni la inițiativa Parlamentului European sau a Consiliului.

CAPITOLUL XVIII

DISPOZIȚII DIVERSE

Articolul 90

Cerințe specifice pentru grupe speciale de medicamente

Prezentul regulament nu aduce atingere aplicării dreptului național care interzice sau restricționează utilizarea oricărui tip specific de celule umane sau animale sau vânzarea, furnizarea sau utilizarea medicamentelor care conțin, constau în sau sunt derivate din astfel de celule, a medicamentelor utilizate ca aborticide sau a medicamentelor care conțin substanțe narcotice în sensul convențiilor internaționale relevante în vigoare, cum ar fi Convenția unică asupra stupefianților a Organizației Națiunilor Unite din 1961. Statele membre comunică Comisiei dispozițiile din dreptul național în cauză.

Niciun studiu clinic intervențional terapeutic genetic care duce la modificări ale identității genetice a participantului nu poate fi efectuat.

Articolul 91

Relația cu alte dispoziții din dreptul Uniunii

Prezentul regulament nu aduce atingere Directivei 97/43/Euratom a Consiliului ⁽¹⁾, Directivei 96/29/Euratom a Consiliului ⁽²⁾, Directivei 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽³⁾, Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽⁴⁾, Directivei 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽⁵⁾, Directivei 2010/53/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽⁶⁾ și Directivei 2009/41/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽⁷⁾.

⁽¹⁾ Directiva 97/43/Euratom a Consiliului din 30 iunie 1997 privind protecția sănătății persoanelor împotriva pericolelor pe care le prezintă radiațiile ionizante rezultate din expunerea în scopuri medicale și de abrogare a Directivei 84/466/Euratom (JO L 180, 9.7.1997, p. 22).

⁽²⁾ Directiva 96/29/Euratom a Consiliului din 13 mai 1996 de stabilire a normelor de securitate de bază privind protecția sănătății lucrătorilor și a populației împotriva pericolelor prezentate de radiațiile ionizante (JO L 159, 29.6.1996, p. 1).

⁽³⁾ Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului (JO L 106, 17.4.2001, p. 1).

⁽⁴⁾ Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane (JO L 102, 7.4.2004, p. 48).

⁽⁵⁾ Directiva 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 ianuarie 2003 de stabilire a standardelor de calitate și siguranță pentru colectarea, testarea, prelucrarea, depozitarea și distribuirea sângelui uman și a componentelor sanguine și de modificare a Directivei 2001/83/CE (JO L 33, 8.2.2003, p. 30).

⁽⁶⁾ Directiva 2010/53/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 iulie 2010 privind standardele de calitate și siguranță referitoare la organele umane destinate transplantului (JO L 207, 6.8.2010, p. 14).

⁽⁷⁾ Directiva 2009/41/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 mai 2009 privind utilizarea în condiții de izolare a microorganismelor modificate genetic (JO L 125, 21.5.2009, p. 75).

Articolul 92

Medicamente pentru investigație clinică, alte produse și proceduri gratuite pentru subiecți

Fără a aduce atingere competenței statelor membre în ceea ce privește definirea politicii lor de domeniul sănătății, precum și organizarea și prestarea de servicii de sănătate și de îngrijire medicală, 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, cu excepția cazului în care dreptul statului membru în cauză prevede altfel.

Articolul 93

Protecția datelor

- (1) Statele membre aplică Directiva 95/46/CE la prelucrarea datelor cu caracter personal efectuată în statele membre în conformitate cu prezentul regulament.
- (2) Regulamentul (CE) nr. 45/2001 se aplică prelucrării datelor cu caracter personal efectuată de Comisie și de agenție în conformitate cu prezentul regulament.

Articolul 94

Sancțiuni

- (1) Statele membre stabilesc regimul sancțiunilor aplicabile în cazul încălcării prezentului regulament și adoptă toate măsurile necesare pentru a se asigura că acestea sunt aplicate. Sancțiunile prevăzute sunt eficace, proporționale și au efect de descurajare.
- (2) Normele menționate la alineatul (1) vizează, între altele:
 - (a) nerespectarea dispozițiilor din prezentul regulament privind transmiterea informațiilor care trebuie să fie făcute publice prin intermediul bazei de date UE;
 - (b) nerespectarea dispozițiilor din prezentul regulament privind siguranța subiecților.

Articolul 95

Răspundere civilă și penală

Prezentul regulament nu aduce atingere dreptului național și al Uniunii cu privire la răspunderea civilă și penală a unui sponsor sau a unui investigator.

CAPITOLUL XIX

DISPOZIȚII FINALE

Articolul 96

Abrogare

- (1) Directiva 2001/20/CE se abrogă începând de la data menționată la articolul 99 al doilea paragraf.
- (2) Trimiterile la Directiva 2001/20/CE se interpretează ca trimiteri la prezentul regulament și se citesc în conformitate cu tabelul de corespondență prevăzut în anexa VII.

Articolul 97

Reexaminare

În termen de cinci ani de la data menționată la articolul 99 al doilea paragraf și ulterior o dată la cinci ani, Comisia prezintă Parlamentului European și Consiliului un raport privind aplicarea prezentului regulament. Raportul respectiv conține o evaluare a impactului aplicării regulamentului asupra progresului științific și tehnologic, informații cuprinzătoare privind diferitele tipuri de studii clinice intervenționale autorizate în conformitate cu prezentul regulament și măsurile necesare pentru a menține competitivitatea cercetării clinice europene. Comisia prezintă, dacă este cazul, o propunere legislativă bazată pe raportul respectiv în vederea actualizării dispozițiilor stabilite în prezentul regulament.

Articolul 98

Dispoziție tranzitorie

- (1) Prin derogare de la articolul 96 alineatul (1) din prezentul regulament, în cazul în care cererea de autorizare a unui studiu clinic intervențional a fost transmisă înainte de data menționată la articolul 99 al doilea paragraf din prezentul regulament în conformitate cu Directiva 2001/20/CE, studiul clinic intervențional respectiv continuă să fie reglementat de directiva menționată timp de trei ani de la data respectivă.
- (2) Prin derogare de la articolul 96 alineatul (1) din prezentul regulament, în cazul în care cererea de autorizare a unui studiu clinic intervențional este transmisă între șase luni după data publicării anunțului menționat la articolul 82 alineatul (3) din prezentul regulament și 18 luni după data publicării anunțului respectiv sau, dacă publicarea anunțului respectiv are loc mai devreme de 28 noiembrie 2015, în cazul în care cererea respectivă este transmisă între 28 mai 2016 și 28 mai 2017, studiul clinic intervențional respectiv poate fi început în conformitate cu articolele 6, 7 și 9 din Directiva 2001/20/CE. Studiul clinic intervențional respectiv continuă să fie reglementat de directiva menționată până la 42 de luni după data publicării anunțului menționat la articolul 82 alineatul (3) din prezentul regulament sau, dacă publicarea respectivă are loc înainte de 28 noiembrie 2015, până la 28 mai 2019.

Articolul 99

Intrarea în vigoare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică începând cu șase luni după data publicării anunțului menționat la articolul 82 alineatul (3), dar în niciun caz mai devreme de 28 mai 2016.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Strasbourg, 16 aprilie 2014.

Pentru Parlamentul European

Președintele

M. SCHULZ

Pentru Consiliu

Președintele

D. KOURKOULAS

ANEXA I

DOSAR DE CERERE PENTRU CEREREA ÎNȚIALĂ

A. INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

1. Sponsorul face referire la orice cerere anterioară, după caz. Dacă cererile respective au fost depuse de către un alt sponsor, se transmite acordul scris al sponsorului respectiv.
2. Dacă un studiu clinic intervențional are mai mulți sponsori, în dosarul de cerere sunt prezentate informații detaliate cu privire la responsabilitățile fiecărui sponsor.
3. Cererea se semnează de către sponsor sau de un reprezentant al acestuia. Această semnătură confirmă faptul că sponsorul consideră că:
 - (a) informațiile transmise sunt complete;
 - (b) documentele atașate reflectă cu acuratețe informațiile disponibile;
 - (c) studiul clinic intervențional urmează să se desfășoare conform protocolului; și
 - (d) studiul clinic intervențional urmează să se desfășoare în conformitate cu prezentul regulament.
4. Dosarul de cerere pentru o cerere limitată la partea I a raportului de evaluare menționat la articolul 11 se limitează la secțiunile B-J și Q din prezenta anexă.
5. Fără a aduce atingere articolului 26, dosarul de cerere pentru o cerere limitată la partea II a raportului de evaluare menționat la articolul 11 și dosarul de cerere pentru o cerere menționată la articolul 14 se limitează la secțiunile K-R din prezenta anexă.

B. SCRISOAREA DE ÎNȘOȚIRE

6. Scrisoarea de înșoțire specifică numărul UE al studiului clinic intervențional și numărul universal al studiului clinic intervențional și atrage atenția asupra oricăror caracteristici care sunt specifice studiului clinic intervențional.
7. Cu toate acestea, în scrisoarea de înșoțire nu este necesară reproducerea informațiilor deja cuprinse în formularul de cerere UE, cu următoarele excepții:
 - (a) caracteristici specifice ale populației studiului clinic intervențional, precum subiecți aflați în incapacitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, minori și femei gravide sau femei care alăptează;
 - (b) în cazul în care studiul clinic intervențional implică prima administrare a unei substanțe active noi la om;
 - (c) în cazul în care agenția, un stat membru sau o țară terță a oferit consiliere științifică referitoare la studiu clinic intervențional sau la medicamentul pentru investigație clinică;
 - (d) în cazul în care studiul clinic intervențional face parte sau este destinat a face parte dintr-un plan de investigație pediatrică (PIP), astfel cum este prevăzut în titlul II capitolul 3 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 (dacă agenția a emis deja o decizie cu privire la PIP, scrisoarea de înșoțire conține linkul către decizia agenției de pe site-ul său internet);
 - (e) în cazul în care medicamentele pentru investigație clinică sau medicamentele auxiliare sunt stupefiante, substanțe psihotrope sau medicamente radiofarmaceutice;
 - (f) în cazul în care medicamentele pentru investigație clinică sunt compuse din sau conțin un organism sau organisme modificate genetic;

- (g) în cazul în care sponsorul a obținut desemnarea „orfan” pentru medicamentul pentru investigație clinică pentru o situație de „orfan”;
 - (h) o listă cuprinzătoare, inclusiv statutul de reglementare al tuturor medicamentelor pentru investigație clinică și o listă a tuturor medicamentelor auxiliare; și
 - (i) o listă a dispozitivelor medicale care trebuie investigate în cadrul studiului clinic intervențional, dar care nu fac parte din medicamentul sau medicamentele pentru investigație clinică, împreună cu o declarație care clarifică dacă dispozitivele medicale poartă marcajul CE pentru scopul avut în vedere sau nu.
8. Scrisoarea de însoțire indică locul din dosarul de cerere unde sunt prevăzute informațiile enumerate la punctul 7.
 9. Scrisoarea de însoțire indică dacă sponsorul consideră că studiul clinic intervențional este un studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție și cuprinde o justificare detaliată în acest sens.
 10. Scrisoarea de însoțire indică dacă metodologia studiului clinic intervențional impune ca grupurilor de subiecți, mai degrabă decât subiecților individuali, să li se administreze diferite medicamente pentru investigație clinică în cadrul unui studiu clinic intervențional și, prin urmare, dacă consimțământul în cunoștință de cauză va fi obținut prin mijloace simplificate.
 11. Scrisoarea de însoțire indică locul din dosarul de cerere unde sunt incluse informațiile necesare pentru a evalua dacă o reacție adversă este o reacție adversă gravă neașteptată suspectată, adică informațiile de referință privind siguranța.
 12. În cazul unei redepuneri, scrisoarea de însoțire specifică numărul UE al studiului clinic intervențional pentru cererea anterioară pentru un studiu clinic intervențional, evidențiază modificările față de cererea anterioară și, dacă este cazul, specifică modalitatea în care au fost abordate aspectele nesoluționate din prima cerere.

C. FORMULARUL DE CERERE UE

13. Formularul de cerere UE, completat în mod corespunzător.

D. PROTOCOLUL

14. Protocolul descrie obiectivele, proiectul, metodologia, aspectele statistice, scopul și organizarea studiului clinic intervențional.
15. Protocolul se identifică prin următoarele:
 - (a) titlul studiului clinic intervențional;
 - (b) numărul UE al studiului clinic intervențional;
 - (c) numărul de cod al protocolului atribuit de sponsor, specific pentru toate versiunile acestuia (dacă este relevant);
 - (d) data și numărul versiunii, de actualizat în momentul modificării;
 - (e) un titlu scurt sau o denumire atribuită protocolului; și
 - (f) numele și adresa sponsorului, precum și numele și funcția reprezentantului sau reprezentanților sponsorului autorizați să semneze protocolul sau orice modificare substanțială adusă acestuia.
16. Protocolul este redactat, atunci când este posibil, mai curând într-un format ușor accesibil și în care se poate face cu ușurință o căutare, decât cu imagini scanate.
17. Protocolul include cel puțin:
 - (a) o declarație potrivit căreia studiul clinic intervențional urmează să se desfășoare în conformitate cu protocolul, cu prezentul regulament și cu principiile de bună practică în studiul clinic;

- (b) o listă cuprinzătoare cu toate medicamentele pentru investigație clinică și cele auxiliare;
- (c) un rezumat al constatărilor din studiile neclinice care ar putea avea o relevanță clinică și din alte studii clinice intervenționale relevante pentru studiul clinic intervențional;
- (d) un rezumat al riscurilor și beneficiilor potențiale cunoscute, inclusiv o evaluare a beneficiilor și riscurilor anticipate care să permită evaluarea în conformitate cu articolul 6; pentru subiecții unui studiu clinic intervențional aflați într-o situație de urgență, o speranță justificată științific că participarea subiecților poate produce un beneficiu direct relevant din punct de vedere clinic este documentată;
- (e) în cazul în care pacienții au fost implicați în proiectul studiului clinic intervențional, o descriere a modului în care au fost implicați;
- (f) o descriere și o justificare a dozării, a regimului de dozare, a căii și modului de administrare și a perioadei de tratament pentru toate medicamentele pentru investigație clinică și cele auxiliare;
- (g) o declarație care să clarifice dacă medicamentele pentru investigație clinică și cele auxiliare utilizate în cadrul studiului clinic intervențional sunt autorizate sau nu; în cazul în care acestea sunt autorizate, dacă trebuie utilizate în cadrul studiului clinic intervențional în conformitate cu condițiile stabilite în autorizațiile de introducere pe piață și, în cazul în care acestea sunt autorizate, o justificare pentru utilizarea medicamentelor auxiliare neautorizate în cadrul studiului clinic intervențional;
- (h) o descriere a grupurilor și a subgrupurilor de subiecți care participă la studiul clinic intervențional, inclusiv, dacă este relevant, grupuri de subiecți cu nevoi speciale, de exemplu vârsta, genul, participarea voluntarilor sănătoși, subiecți care suferă de boli rare și foarte rare;
- (i) trimeri la literatura și datele relevante pentru studiul clinic intervențional și care formează contextul studiului clinic intervențional;
- (j) o discuție privind relevanța studiului clinic intervențional care să permită evaluarea în conformitate cu articolul 6;
- (k) o descriere a tipului de studiu clinic intervențional ce urmează a fi desfășurat și discutarea proiectului studiului clinic intervențional (inclusiv o diagramă schematică a proiectului studiului clinic intervențional, a procedurilor și a stadiilor, în cazul în care sunt relevante);
- (l) specificarea criteriilor finale de evaluare primare și secundare, în cazul în care acestea există, ce urmează a fi măsurate în timpul studiului clinic intervențional;
- (m) o descriere a măsurilor adoptate pentru a reduce la minimum denaturarea, inclusiv, dacă este cazul, randomizarea și procedeul orb;
- (n) o descriere a duratei preconizate a participării subiecților și o descriere a etapizării și a duratei tuturor perioadelor de studii clinice intervenționale, inclusiv monitorizarea, dacă este relevantă;
- (o) o definiție clară și fără echivoc a închiderii studiului clinic intervențional în cauză și, în cazul în care acesta nu coincide cu data ultimei vizite a ultimului subiect, o specificare privind data estimată a închiderii studiului clinic intervențional și o justificare a acesteia;
- (p) o descriere a criteriilor care stau la baza întreruperii unor părți din studiul clinic intervențional sau a întregului studiu clinic intervențional;
- (q) măsuri pentru menținerea codurilor de randomizare a tratamentului în cadrul studiului clinic intervențional și proceduri de deschidere a codurilor, dacă este cazul;
- (r) o descriere a procedurilor pentru identificarea datelor ce urmează a fi înregistrate direct pe formularele de raportare a cazurilor și care sunt considerate a fi date-sursă;
- (s) o descriere a măsurilor vizând respectarea normelor aplicabile privind colectarea, depozitarea și utilizarea ulterioară a probelor biologice ale subiecților studiului clinic intervențional, dacă este cazul, cu excepția cazului în care acestea sunt cuprinse într-un document separat;

- (t) o descriere a măsurilor privind trasabilitatea, depozitarea, distrugerea și returnarea medicamentului pentru investigație clinică și a medicamentului auxiliar neautorizat în conformitate cu articolul 51;
- (u) o descriere a metodelor statistice care urmează a fi utilizate, inclusiv, dacă este relevant:
 - momentul efectuării analizei intermediare planificate și numărul de subiecți care urmează să participe;
 - motivele care stau la baza alegerii mărimii eșantionului;
 - calcularea impactului studiului clinic intervențional și a relevanței clinice;
 - nivelul de semnificație ce urmează a fi utilizat;
 - criteriile pentru oprirea studiului clinic intervențional;
 - procedurile pentru justificarea datelor lipsă, neutilizate și false și pentru raportarea oricărei devieri de la planul statistic original; și
 - selectarea subiecților care urmează a fi incluși în analize;
- (v) o descriere a criteriilor de includere și excludere a subiecților, inclusiv criteriile pentru retragerea subiecților individuali de la tratament sau de la studiul clinic intervențional;
- (w) o descriere a procedurilor de retragere a subiecților de la tratament sau de la studiul clinic intervențional, inclusiv a procedurilor de colectare de date referitoare la subiecții retrași și a procedurilor de înlocuire a subiecților și de monitorizare a subiecților care s-au retras de la tratament sau de la studiul clinic intervențional;
- (x) o justificare pentru includerea subiecților aflați în incapacitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză sau a altor populații speciale, cum ar fi minorii;
- (y) o justificare privind distribuirea în funcție de gen și de vârstă a subiecților și, dacă pacienții aparținând unui anumit gen sau grup de vârstă sunt excluși din studiile clinice intervenționale sau sunt slab reprezentați, o explicație a motivelor care stau la baza acestei situații și o justificare pentru aceste criterii de excludere;
- (z) o descriere detaliată a procedurii de recrutare și de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză, în special atunci când subiecții se află în incapacitate de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză;
- (aa) o descriere a tratamentelor, inclusiv a medicamentelor permise sau nepermise, înaintea sau pe durata studiului clinic intervențional;
- (ab) o descriere a procedurilor privind responsabilitatea pentru furnizarea și administrarea medicamentelor subiecților, inclusiv menținerea procedurii orb, dacă este cazul;
- (ac) o descriere a procedurilor de monitorizare a respectării procesului de către subiecți, dacă este cazul;
- (ad) o descriere a procedurilor de monitorizare a desfășurării studiului clinic intervențional;
- (ae) o descriere a măsurilor de îngrijire a subiecților după încheierea participării lor la studiul clinic intervențional, în cazul în care astfel de îngrijiri suplimentare sunt necesare ca urmare a participării subiecților la studiul clinic intervențional și în cazul în care acestea diferă de îngrijirea care se acordă în mod normal pentru afecțiunea medicală în cauză;
- (af) o specificare a eficacității și a parametrilor de siguranță, precum și a metodelor și a momentului evaluării, înregistrării și analizării acestor parametri;
- (ag) o descriere a considerațiilor de natură etică referitoare la studiul clinic intervențional în cazul în care acestea nu au fost descrise altundeva;

- (ah) o declarație a sponsorului (fie în protocol, fie într-un document separat) prin care este confirmat faptul că investigatorii și instituțiile implicate în studiul clinic intervențional urmează să permită monitorizarea clinică legată de studiul clinic intervențional, auditurile și inspecțiile reglementare, inclusiv furnizarea accesului direct la datele-sursă și la documente;
 - (ai) o descriere a regimului de publicare;
 - (aj) justificări corespunzătoare pentru transmiterea rezumatului rezultatelor studiilor clinice intervenționale după mai mult de un an;
 - (ak) o descriere a măsurilor de asigurare a conformității cu normele aplicabile privind protecția datelor cu caracter personal; în special măsurile tehnice și organizatorice care se vor pune în aplicare pentru a împiedica accesul, dezvăluirea, diseminarea, modificarea neautorizate sau pierderea informațiilor și a datelor cu caracter personal prelucrate;
 - (al) o descriere a măsurilor care vor fi puse în aplicare pentru a asigura confidențialitatea înregistrărilor și a datelor cu caracter personal ale subiecților;
 - (am) o descriere a măsurilor care vor fi puse în aplicare în cazul încălcării securității datelor pentru a reduce la minimum eventualele efecte adverse.
18. Dacă un studiu clinic intervențional este desfășurat cu o substanță activă disponibilă în Uniune sub denumiri comerciale diferite într-un număr de medicamente autorizate, protocolul poate defini tratamentul numai în funcție de substanța activă sau codul anatomic-terapeutic-chimic (ATC) (nivelul 3-5) și nu specifică denumirea comercială a fiecărui produs.
19. Referitor la notificarea evenimentelor adverse, protocolul identifică categoriile de:
- (a) evenimente adverse sau valori anormale ale unor analize de laborator care sunt critice pentru evaluarea siguranței și care trebuie raportate de către investigator sponsorului; și
 - (b) evenimente adverse grave care nu necesită raportarea imediată de către investigator sponsorului.
20. Protocolul descrie procedurile pentru:
- (a) evidențierea și înregistrarea evenimentelor adverse de către investigator și raportarea evenimentelor adverse relevante de către investigator sponsorului;
 - (b) raportarea de către investigator sponsorului a acelor evenimente adverse grave care au fost identificate în protocol ca necesitând o raportare imediată;
 - (c) raportarea reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate de către sponsor către baza de date Eudravigilance; și
 - (d) monitorizarea subiecților după reacțiile adverse, inclusiv tipul și durata monitorizării.
21. În cazul în care sponsorul intenționează să prezinte un singur raport privind siguranța pentru toate medicamentele pentru investigație clinică utilizate în cadrul studiului clinic intervențional în conformitate cu articolul 43 alineatul (2), protocolul indică motivele pentru aceasta.
22. În protocol se abordează aspectele privind etichetarea și decodificarea medicamentelor pentru investigație clinică, după caz.
23. Protocolul este însoțit de carta comitetului de monitorizare a siguranței datelor, dacă este cazul.
24. Protocolul se însoțește de un rezumat al protocolului.

E. BROȘURA INVESTIGATORULUI (BI)

25. Este prezentată o BI, care a fost pregătită în conformitate cu situația cunoștințelor științifice și cu orientările internaționale.
26. Scopul BI este de a oferi investigatorilor și altor părți interesate implicate în studiul clinic intervențional informații care să faciliteze înțelegerea justificării și conformitatea cu caracteristicile cheie ale protocolului, precum doza, intervalul/frecvența dozei, modul de administrare și procedurile de monitorizare privind siguranța.
27. Informațiile din BI trebuie să fie prezentate într-o formă concisă, simplă, obiectivă, echilibrată și nepromoțională, care să permită clinicianului sau investigatorului să înțeleagă aceste informații și să efectueze o evaluare beneficiu-risc imparțială a caracterului adecvat al studiului clinic intervențional propus. Broșura se redactează utilizând toate informațiile și dovezile disponibile care susțin justificarea studiului clinic intervențional propus și utilizarea în condiții de siguranță a medicamentului pentru investigație clinică în cadrul studiului clinic intervențional, iar acestea se prezintă sub formă de rezumate.
28. Dacă medicamentul pentru investigație clinică este autorizat și este utilizat în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață, BI este rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului (RCP). În cazul în care condițiile de utilizare în cadrul studiului clinic intervențional diferă de cele autorizate, RCP se completează cu un rezumat al datelor clinice și non-clinice relevante care susțin utilizarea medicamentului pentru investigație clinică în cadrul studiului clinic intervențional. Dacă medicamentul pentru investigație clinică este identificat în protocol numai prin substanța activă, sponsorul selectează un singur RCP ca fiind echivalent cu BI pentru toate medicamentele care conțin substanța activă în cauză și care sunt utilizate în toate locurile de desfășurare a studiului clinic intervențional.
29. Pentru un studiu clinic intervențional multinațional în care medicamentul care urmează să fie utilizat în fiecare stat membru în cauză este autorizat la nivel național, iar RCP variază între statele membre în cauză, sponsorul trebuie să aleagă un RCP pentru întregul studiu clinic intervențional. Acest RCP este cel mai potrivit pentru a garanta siguranța pacienților.
30. Dacă BI nu este un RCP, aceasta conține o secțiune identificabilă în mod clar denumită „Informațiile de referință privind siguranța” (IRS). În conformitate cu punctele 10 și 11 din anexa III, IRS cuprinde informații referitoare la produs în ceea ce privește medicamentul pentru investigație clinică și informații cu privire la modalitatea de determinare a reacțiilor adverse care urmează să fie considerate ca fiind reacții adverse așteptate și la frecvența și natura respectivelor reacții adverse.

F. DOCUMENTAȚIA REFERITOARE LA CONFORMITATEA CU BUNA PRACTICĂ DE FABRICAȚIE (BPF) A MEDICAMENTULUI PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ

31. În privința documentației referitoare la conformitatea cu BPF, se aplică dispozițiile următoare.
32. Nu trebuie prezentată nicio documentație atunci când medicamentul pentru investigație clinică este autorizat și nu este modificat, indiferent dacă este fabricat în Uniune sau nu.
33. Dacă medicamentul pentru investigație clinică nu este autorizat, nu face obiectul unei autorizații de introducere pe piață din partea unei țări terțe care este parte la Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman (ICH) și nu este fabricat în Uniune, se prezintă următoarele documente:
 - (a) o copie a autorizației menționată la articolul 61; și
 - (b) certificarea de către persoana calificată în Uniune conform căreia procesul de fabricație este în conformitate cu o BPF cel puțin echivalentă cu BPF din Uniune, cu excepția cazului în care există dispoziții speciale prevăzute în acordurile de recunoaștere reciprocă dintre Uniune și țările terțe.
34. În toate celelalte cazuri, se prezintă o copie a autorizației menționate la articolul 61.

35. Pentru procesele legate de medicamentele pentru investigație clinică menționate la articolul 61 alineatul (5) care nu fac obiectul unei autorizații în conformitate cu articolul 61, se prezintă o documentație care demonstrează conformitatea cu cerințele prevăzute la articolul 61 alineatul (6).

G. DOSARUL MEDICAMENTULUI PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ (DME)

36. DME oferă informații privind calitatea medicamentului pentru investigație clinică, fabricarea și controlul medicamentului pentru investigație clinică, precum și date din studiile non-clinice și din utilizarea clinică a acestuia.

1.1. **Date privind medicamentul pentru investigație clinică**

Introducere

37. Referitor la date, DME poate fi înlocuit cu alte documente care pot fi prezentate singure sau împreună cu un DME simplificat. Detaliile privind un astfel de „DME simplificat” sunt prevăzute în secțiunea 1.2 „DME simplificat prin referire la o altă documentație”.
38. Fiecare secțiune a DME conține un cuprins detaliat și un glosar de termeni.
39. Informațiile conținute în DME trebuie să fie concise. DME nu trebuie să fie nejustificat de voluminos. Este de preferat ca datele să fie prezentate sub formă de tabele, însoțite de o scurtă descriere care evidențiază punctele esențiale.

Date privind calitatea

40. Datele privind calitatea sunt prezentate într-o structură logică, precum cea din modulul 3 al formatului Documentului Tehnic Comun al ICH.

Date farmacologice și toxicologice non-clinice

41. De asemenea, DME trebuie să conțină rezumate ale datelor toxicologice și farmacologice non-clinice referitoare la orice medicament pentru investigație clinică utilizat în studiul clinic intervențional în conformitate cu orientările internaționale. Acesta conține o listă cu trimiteri la studiile efectuate și trimiteri adecvate la literatura de specialitate. După caz, este de preferat ca datele să fie prezentate sub formă de tabele, însoțite de o scurtă descriere care evidențiază punctele esențiale. Rezumatele studiilor efectuate trebuie să permită o evaluare privind caracterul adecvat al studiului și să arate dacă studiul a fost desfășurat în conformitate cu un protocol acceptabil.
42. Datele farmacologice și toxicologice non-clinice se prezintă într-o structură logică, cum ar fi cea din modulul 4 al formatului Documentului Tehnic Comun al ICH.
43. DME prezintă o analiză critică a datelor, inclusiv o justificare pentru omisiunile de date, precum și o evaluare a siguranței produsului în contextul studiului clinic intervențional propus, mai degrabă decât un simplu rezumat factual al studiilor efectuate.
44. DME trebuie să conțină o declarație referitoare la statutul privind buna practică de laborator sau norme echivalente, astfel cum este prevăzut la articolul 25 alineatul (3).
45. Materialul de testare utilizat în studiile de toxicitate trebuie să fie reprezentativ pentru materialul de testare utilizat în cadrul studiilor clinice intervenționale în ceea ce privește profilurile calitative și cantitative ale impurităților. Prepararea materialului de testare face obiectul controalelor necesare pentru a garanta acest fapt și care, prin urmare, susțin valabilitatea studiului.

Date din studii clinice intervenționale anterioare și privind experiența la om

46. Datele din studiile clinice intervenționale anterioare și privind experiența la om se prezintă într-o structură logică, cum ar fi cea din modulul 5 al formatului Documentului Tehnic Comun al ICH.

47. Secțiunea respectivă trebuie să conțină rezumatele tuturor datelor disponibile din studiile clinice intervenționale anterioare și a experienței la om cu medicamentul pentru investigație clinică.

Aceasta trebuie să cuprindă, de asemenea, o declarație referitoare la conformitatea respectivelor studiilor clinice intervenționale anterioare cu buna practică în studiul clinic, precum și o trimitere la înregistrarea în registrul public prevăzută la articolul 25 alineatul (6).

Evaluarea globală a riscului și beneficiului

48. Această secțiune trebuie să cuprindă un scurt rezumat integrat care analizează în mod critic datele clinice și non-clinice privind posibilele riscuri și beneficii ale medicamentului pentru investigație clinică în cadrul studiului clinic intervențional propus, cu excepția cazului în care aceste informații sunt deja prevăzute în protocol. În acest din urmă caz, aceasta trebuie să conțină trimiteri la secțiunea relevantă din protocol. Textul trebuie să identifice orice studii care au fost încetate anticipat și trebuie să discute motivele. Orice evaluare a riscurilor previzibile și a beneficiilor anticipate pentru studiile asupra minorilor sau a adulților aflați în incapacitate trebuie să țină seama de dispozițiile specifice prevăzute în prezentul regulament.
49. După caz, marjele de siguranță trebuie analizate în funcție de expunerea sistemică relativă la medicamentul pentru investigație clinică, de preferință pe baza datelor privind "aria de sub curbă" (ASC), sau a datelor privind concentrația maximă (C_{max}), în funcție de datele considerate mai relevante, mai degrabă decât în funcție de doza aplicată. De asemenea, trebuie discutată relevanța clinică a oricăror constatări din studiile non-clinice și clinice, împreună cu eventualele recomandări privind monitorizarea în continuare a efectelor și a siguranței în cadrul studiului clinic intervențional.

1.2. DME simplificat cu trimiteri la alte documente

50. Solicitantul poate să facă trimiteri la alte documente prezentate singure sau împreună cu un DME simplificat.

Posibilitatea de a face trimitere la BI

51. Solicitantul poate fie să furnizeze un DME de sine stătător, fie să facă trimiteri la BI pentru informațiile de referință privind siguranța și pentru rezumatele părților preclinice și clinice ale DME. În cel din urmă caz, rezumatele informațiilor preclinice și clinice includ date, de preferință în tabele, care oferă suficiente detalii pentru a permite evaluatorilor să ajungă la o decizie cu privire la toxicitatea potențială a medicamentului pentru investigație clinică și la siguranța utilizării acestuia în studiul clinic intervențional propus. Dacă există unele aspecte speciale ale datelor preclinice sau clinice care necesită explicații detaliate din partea experților sau discuții care de obicei nu sunt incluse în BI, informațiile clinice și preclinice sunt prezentate ca parte din DME.

Posibilitatea de a face trimitere la RCP

52. Solicitantul poate transmite versiunea RCP-ului valabil la momentul cererii drept DME dacă medicamentul pentru investigație clinică este autorizat. Cerințele precise sunt detaliate în tabelul 1. În cazul în care sunt furnizate date noi, acestea ar trebui identificate în mod clar.

Tabelul 1 — Conținutul unui DME simplificat

Tipuri de evaluări anterioare	Date privind calitatea	Date non-clinice	Date clinice
Medicamentul pentru investigație clinică este autorizat sau face obiectul unei autorizații de introducere pe piață într-un stat semnatar al ICH și este utilizat în studiul clinic intervențional:			
— în conformitate cu condițiile din RCP;	RCP		
— în afara condițiilor din RCP;	RCP	După caz	După caz
— după modificare (de exemplu în procedeul orb).	M+I	RCP	RCP
O altă formă farmaceutică sau concentrație a medicamentului pentru investigație clinică este autorizată sau face obiectul unei autorizații de introducere pe piață într-un stat semnatar al ICH și medicamentul pentru investigație clinică este furnizat de către titularul autorizației de introducere pe piață.	RCP+M+I	Da	Da
Medicamentul pentru investigație clinică nu este autorizat și nu face obiectul unei autorizații de introducere pe piață într-un stat semnatar al ICH, însă substanța activă este conținută de un medicament autorizat și:			
— este furnizată de același fabricant;	RCP+M+I	Da	Da
— este furnizată de alt fabricant.	RCP+S+M+I	Da	Da
Medicamentul pentru investigație clinică a făcut obiectul unei cereri anterioare pentru un studiu clinic intervențional, autorizat în statul membru în cauză, nu a fost modificat, și:			
— nu sunt disponibile date noi de la ultima actualizare a cererii de autorizare a studiului clinic intervențional;	Trimitere la cererea anterioară		
— sunt disponibile date noi de la ultima actualizare a cererii de autorizare a studiului clinic intervențional;	Date noi	Date noi	Date noi
— este utilizat în condiții diferite.	După caz	După caz	După caz

(S: Date referitoare la substanța activă; M: Date referitoare la medicamentul pentru investigație clinică; I: Informații suplimentare privind locurile de desfășurare și echipamentele, evaluarea privind siguranța agenților străini, excipienții noi și solvenții pentru reconstituire și diluanții)

53. Dacă medicamentul pentru investigație clinică este definit în protocol în funcție de substanța activă sau Codul ATC (a se vedea mai sus, punctul 18), solicitantul poate înlocui DME cu un RCP reprezentativ pentru fiecare substanță activă/substanță activă care aparține grupului ATC respectiv. Ca alternativă, solicitantul poate prezenta un document care conține informații echivalente cu cele din RCP-ul reprezentativ pentru fiecare substanță activă care ar putea fi utilizată ca medicament pentru investigație clinică în cadrul studiului clinic intervențional.

1.3. DME pentru placebo

54. Dacă medicamentul pentru investigație clinică este un placebo, cerințele privind informațiile se limitează la datele privind calitatea. Nu este necesară o documentație suplimentară dacă placebo are aceeași compoziție ca și medicamentul pentru investigație clinică testat (cu excepția substanței active), este fabricat de același fabricant și nu este steril.

H. DOSARUL MEDICAMENTULUI AUXILIAR

55. Fără a aduce atingere articolului 65, cerințele privind documentația prevăzute în secțiunile F și G se aplică, de asemenea, medicamentelor auxiliare. Cu toate acestea, dacă medicamentul auxiliar este autorizat în statul membru în cauză, nu sunt necesare informații suplimentare.

I. CONSILIERE ȘTIINȚIFICĂ ȘI PLANUL DE INVESTIGAȚIE PEDIATRICĂ (PIP)

56. După caz, se prezintă o copie a rezumatului consilierii științifice cu privire la studiul clinic intervențional oferită de agenție sau de orice stat membru sau țară terță.
57. Dacă studiul clinic intervențional este parte a unui PIP aprobat, se prezintă o copie a deciziei agenției referitoare la acordul privind PIP, precum și avizul Comitetului pediatric, cu excepția cazului în care aceste documente sunt accesibile în întregime prin internet. În cel din urmă caz, este suficient ca în scrisoarea de însoțire să figureze un link către această documentație (a se vedea secțiunea B).

J. CONȚINUTUL ETICHETEI MEDICAMENTUL EXPERIMENTAL

58. Se prezintă o descriere a conținutului etichetei medicamentului pentru investigație clinică în conformitate cu anexa VI.

K. MODALITĂȚILE DE RECRUTARE (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

59. Cu excepția cazului în care sunt descrise în protocol, într-un document separat se descriu în detaliu procedurile de includere a subiecților și este indicată în mod clar prima acțiune aferentă recrutării.
60. Dacă recrutarea subiecților este efectuată prin publicitate, se prezintă copiile materialelor publicitare, inclusiv orice materiale tipărite, precum și înregistrările audio sau video. Se prezintă un rezumat al procedurilor propuse pentru gestionarea răspunsurilor la anunțuri. Aceasta include copii ale comunicărilor utilizate pentru a invita subiecții să participe la studiul clinic intervențional și măsurile prevăzute pentru informarea sau consilierea respondenților considerați inadecvați pentru includerea în studiul clinic intervențional.

L. INFORMAREA SUBIECȚILOR, FORMULARUL DE CONSIMȚĂMÂNT ÎN CUNOȘTINȚĂ DE CAUZĂ ȘI PROCEDURA DE OBTINERE A CONSIMȚĂMÂNTULUI ÎN CUNOȘTINȚĂ DE CAUZĂ (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

61. Toate informațiile oferite subiecților (sau, după caz, reprezentanților lor desemnați legal) înainte de decizia acestora privind participarea sau refuzul participării se prezintă împreună cu formularul pentru consimțământul scris în cunoștință de cauză sau cu alte mijloace echivalente în conformitate cu articolul 29 alineatul (1) pentru consemnarea consimțământului în cunoștință de cauză.
62. O descriere a procedurilor referitoare la consimțământul în cunoștință de cauză pentru toți subiecții, și în special:
- (a) în cazul studiilor clinice intervenționale cu minori sau subiecți aflați în incapacitate, se descriu procedurile de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză de la reprezentantul desemnat legal, precum și implicarea minorului sau a subiectului aflat în incapacitate;
 - (b) dacă se utilizează o procedură cu consimțământ în prezența unui martor imparțial, se prezintă informații relevante privind motivul utilizării unui martor imparțial, privind selecția martorului imparțial și privind procedura de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză;
 - (c) în cazul studiilor clinice intervenționale în situații de urgență prevăzute la articolul 35, se descrie procedura de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză al subiectului sau al reprezentantului desemnat legal pentru continuarea studiului clinic intervențional;
 - (d) în cazul studiilor clinice intervenționale în situații de urgență prevăzute la articolul 35, descrierea procedurilor urmate pentru a identifica și documenta urgența situației;

- (e) în cazul studiilor clinice intervenționale a căror metodologie impune ca grupurilor de subiecți, mai degrabă decât subiecților individuali, să li se administreze diferite medicamente pentru investigație clinică, în conformitate cu articolul 30, și unde, prin urmare, se utilizează mijloace simplificate de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză, se descriu mijloacele simplificate.
63. În cazurile menționate la punctul 62, se prezintă informațiile furnizate subiectului și reprezentantului său desemnat legal.
- M. CARACTERUL ADECVAT AL INVESTIGATORULUI (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)
64. Se prezintă o listă a locurilor de desfășurare a studiilor clinice intervenționale planificate, numele și funcția investigatorilor principali și numărul planificat al subiecților de la locurile de desfășurare.
65. Se prezintă descrierea calificărilor investigatorilor într-un curriculum vitae actualizat, precum și alte documente relevante. Se descriu orice formare anterioară privind principiile de bună practică în studiul clinic sau experiența obținută din activitatea desfășurată în cadrul studiilor clinice intervenționale și îngrijirea pacienților.
66. Se prezintă orice condiții, cum ar fi interesele economice și afilierea instituțională, care ar putea influența imparțialitatea investigatorilor.
- N. CARACTERUL ADECVAT AL LOCURILOR DE DESFĂȘURARE (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)
67. Se prezintă o declarație scrisă justificată corespunzător privind caracterul adecvat al locurilor de desfășurare a studiului clinic intervențional, adaptată naturii și utilizării medicamentului pentru investigație clinică și care include o descriere a calității adecvate a instalațiilor, echipamentului, resurselor umane și o descriere a expertizei, emisă de către șeful clinicii/instituției de la locul de desfășurare a studiului clinic intervențional sau de către o altă persoană responsabilă, în conformitate cu sistemul din statul membru în cauză.
- O. DOVADA ASIGURĂRII SAU DESPĂGUBIRII (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)
68. Se prezintă, dacă este cazul, dovada unei asigurări, a unei garanții sau a unei măsuri similare.
- P. MĂSURI FINANCIARE ȘI DE ALTĂ NATURĂ (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)
69. O scurtă descriere a finanțării studiului clinic intervențional.
70. Se prezintă informații privind tranzacțiile financiare și compensațiile plătite către subiecți și către investigator/locul de desfășurare pentru participarea la studiul clinic intervențional.
71. Se prezintă descrierea oricărui alt acord între sponsor și locul de desfășurare.
- Q. DOVADA PLĂȚII TAXEI (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)
72. Se prezintă, dacă este cazul, dovada plății.
- R. DOVADA CĂ DATELE VOR FI PRELUCRATE ÎN CONFORMITATE CU LEGISLAȚIA UNIUNII PRIVIND PROTECȚIA DATELOR
73. Se prezintă o declarație a sponsorului sau a reprezentantului acestuia potrivit căreia datele vor fi colectate și prelucrate în conformitate cu Directiva 95/46/CEE.

DOSAR DE CERERE PENTRU O MODIFICARE SUBSTANȚIALĂ

A. INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

1. Dacă o modificare substanțială se referă la mai mult de un studiu clinic intervențional desfășurat de același sponsor cu același medicament pentru investigație clinică, sponsorul poate depune o singură cerere de autorizare a modificării substanțiale. Scrisoarea de însoțire conține o listă cu toate studiile clinice intervenționale la care se referă cererea de autorizare a modificării substanțiale, împreună cu numerele UE ale studiilor clinice intervenționale și numerele de cod ale modificării respective pentru fiecare dintre studiile clinice intervenționale.
2. Cererea se semnează de către sponsor sau de un reprezentant al acestuia. Această semnătură confirmă faptul că sponsorul consideră că:
 - (a) informațiile transmise sunt complete;
 - (b) documentele atașate reflectă cu acuratețe informațiile disponibile; și
 - (c) studiul clinic intervențional se va desfășura conform documentației modificate.

B. SCRISOAREA DE ÎNSOȚIRE

3. Scrisoarea de însoțire conține următoarele informații:
 - (a) în titlu, numărul UE al studiului clinic intervențional cu titlul studiului clinic intervențional și numărul de cod al modificării substanțiale, care permite identificarea unică a modificării substanțiale și care este utilizat în mod sistematic în dosarul de cerere;
 - (b) identificarea solicitantului;
 - (c) identificarea modificării substanțiale (numărul de cod al modificării substanțiale a sponsorului și data), modificarea putându-se referi la mai multe modificări aduse protocolului sau documentelor științifice justificative;
 - (d) indicarea în text evidențiat a oricăror aspecte speciale privind modificarea și indicarea locului din dosarul de cerere inițial unde se găsesc informațiile sau textul relevant;
 - (e) specificarea oricăror informații care nu sunt conținute în formularul de cerere de modificare care ar putea avea un impact asupra riscului pentru subiecți; și
 - (f) după caz, o listă a tuturor studiilor clinice intervenționale modificate în mod substanțial cu numerele UE ale studiului clinic intervențional și numerele de cod ale modificării respective.

C. FORMULAR DE CERERE DE MODIFICARE

4. Formularul de cerere de modificare, completat în mod corespunzător.

D. DESCRIEREA MODIFICĂRII

5. Modificarea se prezintă și descrie după cum urmează:
 - (a) un extras din documentele care urmează a fi modificate, din care să reiasă, prin utilizarea modalității de redactare "Urmărire modificări", formularea anterioară și cea nouă, precum și un extras care arată doar noua formulare, precum și o explicație a modificărilor; și
 - (b) fără a aduce atingere literei (a), dacă modificările sunt atât de multe sau atât de ample încât se justifică o nouă versiune completă a documentului, o nouă versiune a întregului document (în acest caz, un tabel suplimentar enumeră modificările aduse documentelor, modificările identice putând fi grupate).
6. Noua versiune a documentului se identifică prin data și numărul actualizat al versiunii.

E. INFORMAȚII JUSTIFICATIVE

7. Informațiile justificative suplimentare includ, după caz, cel puțin următoarele:

- (a) rezumate ale datelor;
- (b) o evaluare globală actualizată a raportului risc-beneficiu;
- (c) posibilele consecințe pentru subiecții incluși deja în studiul clinic intervențional;
- (d) posibilele consecințe pentru evaluarea rezultatelor;
- (e) documente care se referă la orice modificări aduse informațiilor furnizate subiecților sau reprezentanților lor desemnați legal, procedurii privind consimțământul în cunoștință de cauză, formularelor de consimțământ în cunoștință de cauză, fișelor de informații sau scrisorilor de invitație; precum și
- (f) o justificare pentru modificările avute în vedere în cadrul unei cereri privind o modificare substanțială.

F. ACTUALIZAREA FORMULARULUI DE CERERE UE

8. Dacă o modificare substanțială implică modificări ale informațiilor din formularul de cerere UE menționat la anexa I, se prezintă o versiune revizuită a formularului respectiv. Câmpurile afectate de modificarea substanțială se evidențiază în formularul revizuit.

G. DOVADA PLĂȚII TAXEI (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

9. Se prezintă, dacă este cazul, dovada plății.

RAPORTARE PRIVIND SIGURANȚA

1. RAPORTAREA DE CĂTRE INVESTIGATOR CĂTRE SPONSOR A EVENIMENTELOR ADVERSE GRAVE
 1. Investigatorul nu trebuie să monitorizeze subiecții în mod activ pentru evenimente adverse după încheierea studiului clinic intervențional în ceea ce privește subiecții tratați de acesta, cu excepția cazului în care se prevede altfel în protocol.
2. RAPORTAREA DE CĂTRE SPONSOR CĂTRE AGENȚIE A REACȚIILOR ADVERSE GRAVE NEAȘTEPTATE SUSPECTATE (SUSAR) ÎN CONFORMITATE CU ARTICOLUL 42
 - 2.1. **Evenimente adverse și legătura de cauzalitate**
 2. Erorile de medicație, sarcinile și utilizările care nu sunt în conformitate cu protocolul, inclusive utilizarea inadecvată și abuzul produsului, fac obiectul aceleiași obligații de raportare ca reacții adverse.
 3. Atunci când se stabilește dacă un eveniment advers constituie o reacție adversă, se ia în considerare dacă există o posibilitate rezonabilă de stabilire a unei legături de cauzalitate între eveniment și medicamentul pentru investigație clinică pe baza analizării dovezilor disponibile.
 4. În absența informațiilor furnizate de investigatorul raportor cu privire la legătura de cauzalitate, sponsorul consultă investigatorul raportor și îl încurajează să își exprime o opinie cu privire la acest aspect. Evaluarea legăturii de cauzalitate furnizată de către investigator nu poate fi deklasată de către sponsor. Dacă sponsorul nu este de acord cu evaluarea legăturii de cauzalitate furnizată de investigator, împreună cu raportul se prezintă atât opinia investigatorului, cât și a sponsorului.
 - 2.2. **Caracterul „așteptat”/„neașteptat” și IRS**
 5. Atunci când se stabilește dacă un eveniment advers este neașteptat, se ia în considerare dacă acesta adaugă informații semnificative cu privire la specificitate, creșterea frecvenței sau a severității unei reacții adverse grave cunoscute și deja documentate.
 6. Caracterul așteptat al unei reacții adverse se prezintă de către sponsor în IRS. Caracterul așteptat se determină pe baza evenimentelor observate anterior cu substanța activă și nu pe baza proprietăților farmacologice anticipate ale medicamentului sau a evenimentelor legate de boala subiectului.
 7. IRS sunt conținute în RCP sau în BI. Scrisoarea de însoțire face trimiteri la locul din dosarul de cerere unde sunt incluse IRS. Dacă medicamentul pentru investigație clinică este autorizat în mai multe state membre în cauză cu RCP diferite, sponsorul selectează RCP cel mai adecvat drept IRS, având în vedere siguranța subiecților.
 8. IRS poate fi modificat în cursul desfășurării studiului clinic intervențional. În scopul raportării SUSAR, se aplică versiunea IRS din momentul apariției SUSAR. Astfel, o modificare a IRS are impact asupra numărului de reacții adverse care urmează a fi raportate ca SUSAR. Referitor la IRS aplicabil în scopul raportului anual privind siguranța, a se vedea secțiunea 3 din prezenta anexă.
 9. Dacă informațiile privind caracterul așteptat au fost furnizate de investigatorul raportor, acest lucru va fi luat în considerare de către sponsor.
 - 2.3. **Informații pentru raportarea SUSAR**
 10. Informațiile includ cel puțin următoarele:
 - (a) numărul UE valabil al studiului clinic intervențional;
 - (b) numărul de studiu al sponsorului;
 - (c) un subiect codificat identificabil;

- (d) un raportor identificabil;
 - (e) o SUSAR;
 - (f) un medicament pentru investigație clinică suspect (inclusiv codul nominal al substanței active);
 - (g) o evaluare a legăturii de cauzalitate.
11. În plus, pentru a procesa electronic în mod adecvat raportul, sunt furnizate următoarele informații administrative:
- (a) identificatorul unic (de caz) al raportului privind siguranța al expeditorului;
 - (b) data de primire a informațiilor inițiale din partea sursei primare;
 - (c) data de primire a celor mai recente informații;
 - (d) numărul unic internațional de identificare a cazului;
 - (e) identificatorul expeditorului.

2.4. Rapoartele de monitorizare a SUSAR

12. Dacă raportul inițial vizând o SUSAR menționată la articolul 42 alineatul (2) litera (a) (letală sau care pune în pericol viața) este incomplet, de exemplu atunci când sponsorul nu a furnizat toate informațiile în termen de șapte zile, sponsorul înaintează un raport complet pe baza informațiilor inițiale în termen de încă [opt de zile](#).
13. Timpul pentru raportarea inițială (ziua 0 = Di 0) începe să curgă de îndată ce informațiile care conțin un minim de criterii de raportare au fost primite de către sponsor.
14. Dacă sponsorul primește informații noi semnificative referitoare la un caz deja raportat, timpul începe să curgă din nou din ziua zero, adică data primirii informațiilor noi. Aceste informații se raportează sub forma unui raport de monitorizare în termen de 15 zile.
15. Dacă raportul inițial vizând o SUSAR menționată la articolul 42 alineatul (2) litera (c) (considerată inițial a nu fi letală sau care nu pune în pericol viața, dar care se dovedește a fi letală sau care pune în pericol viața) este incomplet, se întocmește un raport de monitorizare în cel mai scurt timp posibil, dar în termen de cel mult șapte zile de la prima luare la cunoștință a faptului că reacția a devenit letală sau că pune în pericol viața. Sponsorul înaintează un raport complet în [termen de încă opt de zile](#).
16. Dacă o SUSAR se dovedește că este letală sau că pune în pericol viața, deși inițial s-a considerat că nu este letală și că nu pune în pericol viața, dacă raportul inițial nu a fost încă prezentat, se întocmește un raport combinat.

2.5. Decodificarea alocării tratamentului

17. Investigatorul decodifică alocarea tratamentului unui subiect în cursul unui studiu clinic intervențional numai dacă decodificarea este relevantă pentru siguranța subiectului.
18. Atunci când raportează o SUSAR agenției, sponsorul decodifică doar alocarea tratamentului subiectului afectat vizat de SUSAR.
19. Dacă un eveniment este potențial o SUSAR, sponsorul decodifică alocarea tratamentului numai pentru subiectul respectiv. Procedeul orb este menținut cu privire la alte persoane responsabile cu desfășurarea în curs a studiului clinic intervențional (precum persoanele responsabile cu gestionarea și monitorizarea, investigatori) și acele persoane responsabile cu analiza datelor și interpretarea rezultatelor la încheierea studiului clinic intervențional, cum ar fi personalul implicat în biostatistică.
20. Informațiile decodificate sunt accesibile numai persoanelor care trebuie să fie implicate în raportarea privind siguranța către agenție, comitetelor independente de monitorizare a siguranței (DSMB) sau persoanelor care efectuează evaluări ale siguranței în cursul studiului clinic intervențional.

21. Cu toate acestea, în cazul studiilor clinice intervenționale desfășurate pentru afecțiuni cu grad mare de morbiditate sau caracter letal, în care criteriile finale de evaluare a eficacității ar putea fi, de asemenea, SUSAR, sau în cazul în care caracterul letal sau alt rezultat „grav”, care ar putea fi eventual raportat ca SUSAR, constituie criteriul final de evaluare a eficacității într-un studiu clinic intervențional, integritatea studiului clinic intervențional poate fi compromisă dacă decodificările se efectuează în mod sistematic. În astfel de circumstanțe și în circumstanțe similare, sponsorul evidențiază în protocol evenimentele grave care urmează să fie tratate ca fiind legate de afecțiune și care nu fac obiectul decodificării sistematice și raportării de urgență.
 22. Dacă în urma decodificării un eveniment se dovedește a fi SUSAR, se aplică normele de raportare pentru SUSAR menționate la articolul 42 și la secțiunea 2 din prezenta anexă.
3. RAPORTAREA ANUALĂ A SPONSORULUI PRIVIND SIGURANȚA
23. Raportul conține, într-un apendice, IRS în vigoare la începutul perioadei de raportare.
 24. IRS în vigoare la începutul perioadei de raportare se utilizează ca IRS în cursul perioadei de raportare.
- 2 5. Dacă au loc modificări semnificative ale IRS în cursul perioadei de raportare, acestea sunt enumerate în raportul anual privind siguranța. În plus, în acest caz se prezintă IRS revizuit ca anexă la raport, în plus față de IRS în vigoare la începutul perioadei de raportare. Chiar dacă IRS a suferit modificări, IRS în vigoare la începutul perioadei de raportare se utilizează ca IRS în cursul perioadei de raportare.

CONȚINUTUL REZUMATULUI REZULTATELOR STUDIULUI CLINIC INTERVENȚIONAL

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

A. INFORMAȚII PRIVIND STUDIUL CLINIC INTERVENȚIONAL:

1. identificarea studiului clinic intervențional (inclusiv titlul studiului clinic intervențional și numărul de protocol);
2. identificatorii (inclusiv numărul UE al studiului clinic intervențional, alți identificatori);
3. datele sponsorului (inclusiv punctele de contact pe probleme științifice și punctele de contact public);
4. detaliile reglementării pediatrie (inclusiv informații care să indice dacă studiul clinic intervențional 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 intervențional). Pentru studiile clinice intervenționale 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 intervențional în ceea ce privește aspectele relevante privind eficacitatea medicamentului conex;
6. informațiile generale cu privire la studiul clinic intervențional (inclusiv informații privind principalele obiective ale studiului clinic intervențional, proiectarea studiului clinic intervențional, cadrul științific și justificarea studiului clinic intervențional; data începutului studiului clinic intervențional, 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 intervențional în statul membru în cauză, în Uniune și în țări terțe; 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 procedeul 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 (*)

2. criteriul final de evaluare #1

Analize statistice

3. criteriul final de evaluare #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 părtinitoare și de neclarități și avertizări; și

4. o declarație a părții care înaintează cererea privind corectitudinea informațiilor prezentate.

(*) Informațiile sunt furnizate pentru toate criteriile finale de evaluare definite în protocol

CONȚINUTUL REZUMATULUI REZULTATELOR STUDIULUI CLINIC INTERVENȚIONAL DESTINAT NESPECIALIȘTILOR

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

1. identificarea studiului clinic intervențional (inclusiv titlul studiului intervențional, numărul de protocol, numărul UE al studiului clinic intervențional și alți identificatori);
2. numele și datele de contact ale sponsorului;
3. informațiile generale cu privire la studiul clinic intervențional (inclusiv locul și momentul desfășurării studiului clinic intervențional, principalele obiective ale studiului clinic intervențional și explicarea motivelor pentru desfășurarea studiului clinic intervențional);
4. populația subiecților (inclusiv informații privind numărul real de subiecți incluși în studiul clinic intervențional în statul membru în cauză, în Uniune 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 intervențional;
8. comentarii privind rezultatul studiului clinic intervențional;
9. indicații cu privire la preconizarea sau nu a unor studii clinice intervenționale ulterioare;
10. indicații cu privire la locurile în care ar putea fi găsite informații suplimentare.

—

**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 intervențional 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 intervenționale 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 intervențional care să permită identificarea studiului clinic intervențional, 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 intervenționale” 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 intervenționale 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 intervenționale 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 intervențional care să permită identificarea studiului clinic intervențional, 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 intervenționale 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 intervențional care să permită identificarea studiului clinic intervențional, 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 intervențional care permite identificarea locului de desfășurare a studiului clinic intervențional, 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 intervenționale” 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 articolul 67 alineatul (2), pe ambalajul direct și exterior figurează următoarele informații:

(a) numele persoanei principale de contact;

(b) codul de referință al studiului clinic intervențional care permite identificarea locului de desfășurare a studiului clinic intervențional, a investigatorului, a sponsorului și a subiectului;

(c) specificația „Numai pentru uz în studii clinice intervenționale” 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 VII

TABEL DE CORESPONDENȚĂ

Directiva 2001/20/CE	Prezentul regulament
Articolul 1 alineatul (1)	Articolul 1, articolul 2 alineatul (1) și alineatul (2) punctele 1, 2 și 4
Articolul 1 alineatul (2)	Articolul 2 alineatul (2) punctul 30
Articolul 1 alineatul (3) primul paragraf	—
Articolul 1 alineatul (3) al doilea paragraf	Articolul 47 al treilea paragraf
Articolul 1 alineatul (4)	Articolul 47 al doilea paragraf
Articolul 2	Articolul 2
Articolul 3 alineatul (1)	—
Articolul 3 alineatul (2)	Articolele 4, 28, 29 și 76
Articolul 3 alineatul (3)	Articolul 28 alineatul (1) litera (f)
Articolul 3 alineatul (4)	Articolul 28 alineatul (1) litera (g)
Articolul 4	Articolul 10 alineatul (1), articolele 28, 29 și 32
Articolul 5	Articolul 10 alineatul (2), articolele 28, 29 și 31
Articolul 6	Articolele 4-14
Articolul 7	Articolele 4-14
Articolul 8	—
Articolul 9	Articolele 4-14
Articolul 10 litera (a)	Articolele 15-24
Articolul 10 litera (b)	Articolul 54
Articolul 10 litera (c)	Articolele 37 și 38
Articolul 11	Articolul 81
Articolul 12	Articolul 77
Articolul 13 alineatul (1)	Articolul 61 alineatele (1)-(4)
Articolul 13 alineatul (2)	Articolul 61 alineatul (2)
Articolul 13 alineatul (3) primul paragraf	Articolul 62 alineatul (1) și articolul 63 alineatele (1) și (3)
Articolul 13 alineatul (3) al doilea paragraf	Articolul 63 alineatul (1)
Articolul 13 alineatul (3) al treilea paragraf	—
Articolul 13 alineatul (4)	Articolul 62
Articolul 13 alineatul (5)	—
Articolul 14	Articolele 66-70

Articolul 15 alineatul (1)	Articolul 78 alineatele (1), (2) și (5)
Articolul 15 alineatul (2)	Articolul 78 alineatul (6)
Articolul 15 alineatul (3)	—
Articolul 15 alineatul (4)	—
Articolul 15 alineatul (5)	Articolele 57, 58 și 78 alineatul (7)
Articolul 16	Articolul 41
Articolul 17 alineatul (1) literele (a)-(c)	Articolul 42
Articolul 17 alineatul (1) litera (d)	—
Articolul 17 alineatul (2)	Articolul 43
Articolul 17 alineatul (3) litera (a)	—
Articolul 17 alineatul (3) litera (b)	Articolul 44 alineatul (1)
Articolul 18	—
Articolul 19 primul paragraf prima teză	Articolul 75
Articolul 19 primul paragraf a doua teză	Articolul 74
Articolul 19 al doilea paragraf	Articolul 92
Articolul 19 al treilea paragraf	—
Articolul 20	—
Articolul 21	Articolul 88
Articolul 22	—
Articolul 23	—
Articolul 24	—

ORDONANȚĂ DE URGENȚĂ Nr. 23 din 13 mai 2014
pentru modificarea și completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în
domeniul sănătății și pentru modificarea unor acte normative în
domeniul sănătății

EMITENT: GUVERNUL ROMÂNIEI

PUBLICATĂ ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 359 din 15 mai 2014

Având în vedere că, în calitate sa de stat membru cu drepturi depline al Uniunii Europene, României îi revine sarcina de a transpune și de a implementa directivele adoptate de Uniunea Europeană,

având în vedere consecințele negative ale nepromovării în regim de urgență a prezentului act normativ, care asigură cadrul primar de transpunere pentru Directiva nr. 89/105/CEE a Consiliului din 21 decembrie 1988 privind transparența măsurilor care reglementează stabilirea prețurilor medicamentelor de uz uman și includerea acestora în domeniul de aplicare al sistemelor naționale de asigurări de sănătate,

luând în considerare evitarea declanșării procedurii de infringement, precum și în scopul evitării impunerii sancțiunilor pecuniare împotriva României, potrivit prevederilor art. 260 alin. (3) din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, care accelerează mecanismul de impunere a sancțiunilor pecuniare în cazul în care Comisia Europeană, sesizând Curtea de Justiție cu o acțiune în constatarea neîndeplinirii obligațiilor, consideră că statul membru nu și-a îndeplinit obligația de a comunica măsurile de transpunere a unei directive adoptate în conformitate cu o procedură legislativă,

în scopul evitării declanșării unei acțiuni în constatarea neîndeplinirii de către România a obligațiilor de stat membru al Uniunii Europene, având în vedere solicitarea Comisiei Europene în urma căreia autoritățile române s-au angajat să asigure conformitatea prevederilor naționale referitoare la transparența măsurilor care reglementează includerea medicamentelor în domeniul de aplicare al sistemelor naționale de asigurări de sănătate, cu Directiva 89/105/CEE,

ținând cont de faptul că, în urma sesizării Comisiei Europene, România și-a asumat răspunderea privind promovarea, până la sfârșitul lunii aprilie 2014, a unui act normativ care să soluționeze problematica privind transparența măsurilor privind compensarea medicamentelor, astfel încât aceasta să nu evolueze la stadiul de infringement,

în considerarea faptului că ministrul afacerilor externe a solicitat ministrului sănătății adoptarea cu celeritate a actelor normative pentru transpunerea actului european, sesizând lipsa conformării cu solicitările Comisiei Europene,

având în vedere că doar la comunicarea tuturor actelor de transpunere a directivei se consideră că România, ca stat membru, și-a îndeplinit obligația de a se asigura transpunerea completă a prevederilor directivei, evitând astfel declanșarea procedurii de infringement,

având în vedere Politica de toleranță zero adoptată de Comisie pentru cazurile de netranspunere, potrivit Comunicării privind o mai bună guvernare a pieței unice COM (2012) 259, prin care statele membre trebuie să își asume obiectivul de toleranță zero cu privire la transpunerea directivelor tradus printr-o țintă de 0% deficit de transpunere și deficit de conformitate,

ținând cont de faptul că în lipsa acestor reglementări pacienții români nu pot avea acces la tratamente noi, vitale pentru viața și sănătatea lor, se impune astfel luarea unor măsuri cu celeritate în vederea eliminării disfuncționalităților posibil a fi generate de neaplicarea directivei,

pentru a preveni înrăutățirea sau chiar degradarea iremediabilă a stării de sănătate, în special a pacienților care depind de accesul la medicamente noi, este necesar a se limita efectele cu caracter distructiv asupra stării generale de sănătate a populației,

luând în considerare necesitatea adoptării în regim de urgență a cadrului organizatoric al sistemului de sănătate, astfel încât calitatea asistenței medicale și sănătatea publică să nu aibă de suferit,

având în vedere necesitatea reglementării cadrului de implementare a sistemelor cuprinse în platforma informatică din asigurările de sănătate - dosarul electronic de sănătate al pacientului și sistemul național al cardului de asigurări sociale de sănătate construit, precum și pentru respectarea termenelor de implementare a acestora convenite cu organisme financiare internaționale,

având în vedere că prin introducerea unui nou sistem electronic, de colectare a datelor personale și a datelor medicale, respectiv dosarul electronic de sănătate al pacientului, rolul cardului național de asigurări sociale de sănătate rămâne ca fiind document unic prin care se dovedește calitatea de asigurat a cetățeanului și asigură accesul persoanelor autorizate la datele înscrise în dosarul electronic de sănătate al pacientului,

în considerarea faptului că realizarea unei proceduri unitare la nivel național de completare și utilizare a dosarului electronic de sănătate al pacientului, care să fie folosită de furnizorii de servicii medicale, medicamente și dispozitive medicale, conduce la agregarea într-un format unitar a datelor medicale relevante, aprobate de o comisie de specialiști, astfel încât aceste date să poată fi accesate de furnizorii de servicii medicale care acordă servicii asiguraților, aflați sau nu în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate, realizându-se astfel un istoric complet al stării de sănătate a pacientului,

ținând cont de faptul că introducerea acestui instrument electronic conduce la creșterea calității serviciilor medicale oferite pacienților, prin reducerea timpului destinat activităților cu caracter birocratic, crescând astfel timpul alocat consultației propriu-zise a pacientului,

având în vedere faptul că asigurarea funcționalității cardului național de asigurări sociale de sănătate conduce la acordarea de servicii medicale pentru persoanele asigurate, în funcție de starea de sănătate și istoricul medical înregistrat în dosarul electronic de sănătate al pacientului, care poate fi accesat în întregime de respectivul furnizor de servicii medicale fără a fi necesar ca asiguratul să prezinte înscrisurile medicale pe care acesta le deține de la alți furnizori de servicii medicale,

în considerarea faptului că cele două instrumente electronice (dosarul electronic de sănătate al pacientului și cardul național de asigurări sociale de sănătate) îmbunătățesc accesul la servicii medicale pentru asigurați, eliminând în acest sens activități cu caracter birocratic, iar pentru casele de asigurări de sănătate se va crea un mecanism de eliminare a serviciilor neefectuate, dar raportate spre decontare,

ținând cont de faptul că, începând cu luna mai 2014, Casa Națională de Asigurări de Sănătate începe distribuția cardurilor pentru un eșantion determinat, respectiv bolnavii diagnosticați cu insuficiență renală cronică cărora li se efectuează servicii medicale de dializă,

având în vedere necesitatea armonizării datelor înscrise pe cardul național de asigurări sociale de sănătate cu dosarul electronic de sănătate al pacientului,

având în vedere faptul că neadoptarea acestor măsuri imediate și a reglementărilor de implementare a acestora, prin ordonanță de urgență, ar genera disfuncționalități majore cu efecte negative asupra stării de sănătate a populației, precum și în utilizarea eficientă a resurselor umane și financiare din sistemul de sănătate și faptul că orice întârziere a autorităților române poate conduce la declanșarea acțiunii de neîndeplinire a obligațiilor de stat membru, potrivit art. 258 din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere faptul că se impune eliminarea cât mai urgentă a barierelor legislative, respectiv eliminarea caracterului discriminatoriu, astfel încât, la cerere, asistenții medicali generaliști, moașele și asistenții medicali să se poată pensiona în condițiile Legii nr. 263/2010 privind sistemul unitar de pensii publice, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de faptul că problema subfinanțării sistemului medical din România și, implicit, a cadrelor medicale implică identificarea unor soluții alternative imediate în vederea asigurării unei forțe de muncă suficiente și bine pregătite la nivel național,

în considerarea faptului că unul dintre obiectivele generale ale Ministerului Sănătății este îmbunătățirea permanentă a stării de sănătate a populației și accesul echitabil la servicii de sănătate pentru toate categoriile de populație, inclusiv pentru cea din mediul rural,

ținând cont de tendința crescută a migrației către celelalte state membre UE a acestor profesioniști, dovadă fiind în acest sens eliberarea începând cu anul 2007 a peste 20.000 de documente necesare recunoașterii în celelalte state membre UE a calificărilor de asistenți medicali și moașe dobândite în România, respectiv încă 4.000 de astfel de documente până la finele anului 2014,

având în vedere faptul că se înregistrează o creștere a ratei de migrare a acestui personal către unitățile sanitare private care oferă condiții de muncă și salarizare mai atractive,

în considerarea faptului că scăderea vârstei de pensionare în acest context riscă diminuarea drastică a numărului de asistenți medicali și moașe angajați în unitățile sanitare publice care se confruntă deja cu deficit major de personal de specialitate, luând în considerare normele în vigoare, potrivit cărora ocuparea prin concurs a posturilor rămase vacante în urma pensionării se poate face într-un interval minim de 45 de zile,

ținând cont de faptul că tot acest context creează un dezechilibru major, pensionarea asistenților medicali și moașelor la vârstele prevăzute de Legea nr. 263/2010 privind sistemul unitar de pensii publice, cu modificările și completările ulterioare, riscă blocarea activității unităților sanitare publice și, în consecință, accesul echitabil la serviciile de sănătate pentru toate categoriile de populație și, în special, pentru cele din zonele defavorizate și din mediul rural,

în considerarea faptului că aceste elemente cu impact major în sănătatea populației vizează interesul general public și constituie situații de urgență și extraordinare a căror reglementare nu poate fi amânată,

Guvernul României adoptă prezenta ordonanță de urgență.

ART. I

Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 372 din 28 aprilie 2006, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

1. La articolul 29, după alineatul (2) se introduce un nou alineat, alineatul (3), cu următorul cuprins:

"(3) Modalitatea de utilizare și completare a dosarului electronic de sănătate al pacientului va fi stabilită prin norme metodologice de aplicare a prevederilor referitoare la dosarul electronic de sănătate al pacientului, care se aprobă prin hotărâre a Guvernului."

2. La articolul 54, după alineatul (7) se introduce un nou alineat, alineatul (8), cu următorul cuprins:

"(8) Modalitatea privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din lista menționată la alin. (7) este prevăzută la art. 232¹."

3. După articolul 232 se introduce un nou articol, articolul 232¹, cu următorul cuprins:

"ART. 232¹

(1) Criteriile de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate se aprobă prin ordin al ministrului sănătății, la propunerea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

(2) Metodologia de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și căile de atac se aprobă prin ordin al ministrului sănătății, la propunerea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale."

4. La articolul 331, alineatele (2) - (5) se abrogă.

ART. II

Pentru anul 2014, reevaluarea medicamentelor din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, în condițiile prevăzute la art. I pct. 3, se definitivează până la data de 30 octombrie 2014.

ART. III

Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 144/2008 privind exercitarea profesiei de asistent medical generalist, a profesiei de moașă și a profesiei de asistent medical, precum și organizarea și funcționarea Ordinului Asistenților Medicali Generaliști, Moașelor și Asistenților Medicali din România, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 785 din 24 noiembrie 2008, aprobată cu modificări prin Legea nr. 53/2014, se modifică și se completează după cum urmează:

1. La articolul 22, alineatul (4) se modifică și va avea următorul cuprins:

"(4) Asistenții medicali generaliști, moașele și asistenții medicali se pensionează la vârsta de 65 de ani, indiferent de sex."

2. La articolul 22, după alineatul (5) se introduc două noi alineate, alineatele (5¹) și (5²), cu următorul cuprins:

"(5¹) La cerere, asistenții medicali generaliști, moașele și asistenții medicali se pot pensiona, în condițiile prevăzute de Legea nr. 263/2010 privind sistemul unitar de pensii publice, cu modificările și completările ulterioare.

(5²) Prin derogare de la dispozițiile art. 56 alin. (1) lit. c) din Legea nr. 53/2003 - Codul muncii, republicată, cu modificările și completările ulterioare, contractul de muncă al asistenților medicali generaliști, moașelor și asistenților medicali încetează de drept la îndeplinirea cumulativă a condițiilor privind împlinirea vârstei de 65 de ani și a stagiului minim de cotizare realizat în sistemul public de pensii sau la data

comunicării deciziei de pensie pentru limită de vârstă, a pensiei de invaliditate, pensiei anticipate parțiale, pensiei anticipate, pensiei pentru limită de vârstă cu reducerea vârstei standard de pensionare, în cazurile prevăzute la alin. (5¹)."

PRIM-MINISTRU
VICTOR-VIOREL PONTA

Contrasemnează:
Ministrul sănătății,
Nicolae Băncicioiu

Viceprim-ministru,
ministrul afacerilor interne,
Gabriel Oprea

Ministrul finanțelor publice,
Ioana-Maria Petrescu

Ministrul delegat pentru buget,
Liviu Voinea

p. Ministrul afacerilor externe,
Bogdan Lucian Aurescu,
secretar de stat

București, 13 mai 2014
Nr. 23.

HOTĂRÂREA

Nr. 2/22.04.2014

privind aprobarea Reglementărilor pentru autorizarea unităților care pot efectua studii clinice în domeniul medicamentelor de uz uman

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, în conformitate cu Regulamentul de organizare și funcționare a Consiliului științific al ANMDM, art. 8 alin. (1), adoptă prin procedura scrisă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic - Se aprobă Reglementările pentru autorizarea unităților care pot efectua studii clinice în domeniul medicamentelor de uz uman, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

**Reglementări
pentru autorizarea unităților care pot efectua studii clinice
în domeniul medicamentelor de uz uman**

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1. - Prezentele reglementări fac aplicabile prevederile art. 4 alin. (2) lit. d) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, ale Hotărârii Guvernului nr. 63/2002 privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum și inspecția și verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice, cu modificările ulterioare, OMSP 904/2006 privind armonizarea legislației, reglementărilor și măsurilor administrative ale statelor membre, referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate pe medicamente de uz uman, OMSP 903/2006 privind principiile și ghidurile detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamente de uz uman pentru investigație clinică, cât și la cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente.

CAPITOLUL II

Prevederi generale

Art. 2. - (1) Evaluarea medicamentelor de uz uman prin studii clinice, cu sau fără beneficiu terapeutic, se poate face numai în unități autorizate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

(2) Dovada îndeplinirii condițiilor de autorizare este emiterea Autorizației pentru efectuarea de *studii clinice cu beneficiu terapeutic/ studii clinice de fază I sau studii clinice de bioechivalență* (conform modelului din Anexa nr. 1).

(3) Unitățile care dețin autorizație de efectuare de studii clinice de fază I au dreptul să desfășoare și studii clinice de bioechivalență.

Art. 3 - (1) Cererea de autorizare se adresează Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale de către directorul unității, mentionandu-se denumirea unității de asistență medicală/persoana juridică, cu precizarea clinicii/clinicilor, secției/secțiilor, laboratoarelor clinice/paraclinice, etc. din cadrul unității de asistență medicală care fac obiectul solicitării.

(2) Cererea de autorizare este însoțită de documentele care dovedesc îndeplinirea condițiilor pentru obținerea unui anumit tip de autorizație pentru efectuarea de studii clinice, prezentate detaliat în art.5 alin. (2), în art.9 și 18.

Art. 4 - (1) Autorizația eliberată de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale este valabilă 2 ani și poate fi prelungită la solicitarea unității respective.

(2) - Orice modificare survenită pe parcursul perioadei de valabilitate a autorizației, de natură să schimbe datele pe baza cărora a fost eliberată, trebuie adusă la cunoștința Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

(3) – În situația menționată mai sus, unitatea solicită actualizarea Autorizației eliberate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în sensul implementării modificărilor survenite, fără a se modifica durata de valabilitate a acesteia.

CAPITOLUL III

Prevederi particulare

SECȚIUNEA 1

Autorizația pentru studii clinice cu beneficiu terapeutic

Art. 5. - (1) Evaluarea medicamentelor prin studii clinice cu beneficiu terapeutic se poate face numai în unități de asistență medicală specializată cu profil de activitate corespunzător codurilor CAEN 8610 – Activități de asistență spitalicească și 7219 – Cercetare-dezvoltare în alte științe naturale și inginerie sau 8622 – Activități de asistență medicală specializată și 7219 – Cercetare-dezvoltare în alte științe naturale și inginerie

(2) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale va elibera autorizația pentru efectuarea de studii clinice cu beneficiu terapeutic, după verificarea următoarelor documente:

- a) autorizația sanitară de funcționare a unității medicale;
- b) act doveditor al înregistrării unității de asistență medicală ca prestator de activități corespunzătoare codului CAEN 7219 – Cercetare-dezvoltare în alte științe naturale și inginerie
- c) certificat de membru al unei organizații profesionale pentru personalul medical implicat în studii clinice;
- d) lista procedurilor standard de operare proprii (vezi Anexa nr. 2 pentru lista minimă a procedurilor standard de operare) sau certificarea implementării unui sistem de management al calității în conformitate cu standardele ISO în vigoare aplicabile studiilor clinice; certificarea devine obligatorie după 1 an de la intrarea în vigoare a prezentelor reglementări;
- e) documentele care descriu infrastructura IT securizată pentru managementul datelor și de arhivare a dosarului de studiu clinic;

f) lista persoanelor care pot fi investigatori principali, la care se anexează dovada de confirmare a titlurilor (medic primar sau specialist cu vechime în specialitate de minimum 3 ani) și curriculum vitae;

g) dovada existenței unui serviciu de urgență în cadrul unității sau a unui contract de servicii medicale de urgență încheiat cu unități de profil.

Art. 6. - În unitățile în care se vor desfășura studii clinice cu beneficiu terapeutic trebuie să fie angajat personal calificat (medici primari, medici specialiști calificați în specialitatea în care se intenționează să se efectueze studii clinice, medici rezidenți în specialități clinice sau chirurgicale, farmacologi clinicieni, personal auxiliar corespunzător).

Art. 7. – (1) Unitățile în care se vor desfășura studii clinice cu beneficiu terapeutic trebuie să îndeplinească cerințele privind spațiile, utilitățile, dotarea și aparatura, prevăzute de legislația în vigoare, respectiv de Ordinul ministrului sănătății nr. 914/2006 privind aprobarea normelor privind condițiile pe care trebuie să le îndeplinească un spital în vederea obținerii autorizației sanitare de funcționare, de Ordinul ministrului sănătății și familiei nr. 1338/2007 pentru aprobarea Normelor privind structura funcțională a cabinetelor medicale și de medicină dentară.

(2) Unitățile în care se vor desfășura studii clinice cu beneficiu terapeutic trebuie să dispună de sisteme IT licențiate și securizate.

(3) Unitățile în care se vor desfășura studii clinice cu beneficiu terapeutic trebuie să îndeplinească cerințele privind spațiile de arhivare a dosarelor de studiu clinic conforme prevederilor Ordinului Ministerului Sănătății nr. 903/2006 pentru aprobarea Principiilor și ghidurilor detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamentele de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente și ale Hotărârii Consiliului Științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr.51/2006 referitoare la aprobarea Ghidului privind dosarul de bază al studiului clinic și arhivarea acestuia.

Art. 8. - Dacă efectuarea de analize, teste, investigații clinice și paraclinice nu este posibilă în cadrul unității, acestea se pot efectua pe bază de contract cu alte unități autorizate/acreditate de organisme abilitate.

SECȚIUNEA a 2-a

Autorizația pentru studii clinice de fază I

Art. 9. - Evaluarea clinică a medicamentelor prin studii clinice de fază I se poate efectua numai în unități special autorizate în acest scop, cu profil de activitate corespunzător codului CAEN 7219 – Cercetare-dezvoltare în alte științe naturale și inginerie.

Art. 10. - Poate solicita autorizație pentru efectuarea de studii clinice de fază I:

a) o unitate medicală cu laborator bioanalitic propriu, specializat pentru determinări farmacocinetice;

b) o unitate medicală care a încheiat un contract de colaborare pe o perioadă cel puțin egală cu perioada de valabilitate a autorizației cu un laborator bioanalitic

specializat pentru determinări farmacocinetice;

c) un laborator bioanalitic specializat pentru determinări farmacocinetice, care a încheiat un contract de colaborare pe o perioadă cel puțin egală cu perioada de valabilitate a autorizației cu o unitate medicală;

d) un laborator bioanalitic specializat pentru determinări farmacocinetice, care și-a organizat o unitate clinică ce îndeplinește condițiile prezentei hotărâri;

e) o persoană juridică care a încheiat contracte de colaborare pe o perioadă cel puțin egală cu perioada de valabilitate a autorizației cu un laborator bioanalitic specializat pentru determinări farmacocinetice și cu o unitate medicală;

f) o persoană juridică care a încheiat contracte de colaborare pe o perioadă cel puțin egală cu perioada de valabilitate a autorizației cu o unitate medicală și care face dovada unui contract de colaborare cu un laborator bioanalitic specializat pentru determinări farmacocinetice la momentul depunerii cererii pentru autorizarea unui studiu clinic, caz în care se va da o autorizare condiționată.

Art. 11. – Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale va elibera autorizație pentru efectuarea de studii clinice de fază I, după verificarea următoarelor documente:

a) autorizația sanitară de funcționare a unității medicale;

b) act doveditor al înregistrării solicitantului ca prestator de activități corespunzătoare codului CAEN 7219 – Cercetare-dezvoltare în alte științe naturale și inginerie;

c) certificat de membru al unei organizații profesionale pentru personalul medical implicat în studii clinice;

d) lista procedurilor standard de operare proprii (vezi Anexa nr. 2 pentru lista minimă a procedurilor standard de operare) sau certificarea implementării unui sistem de management al calității în conformitate cu standardele ISO în vigoare aplicabile studiilor clinice; certificarea devine obligatorie după 1 an de la intrarea în vigoare a prezentelor reglementări;

e) documentele care descriu infrastructura IT securizată pentru managementul datelor și de arhivare a dosarelor de studiu clinic;

f) lista persoanelor care pot fi investigatori principali, la care se anexează dovada de confirmare a titlurilor (medic primar, medic specialist cu vechime în specialitate de minimum 3 ani, farmacolog clinician cu vechime în specialitate de minimum 3 ani) și curriculum vitae;

g) existența unui serviciu propriu de urgență care să fie dotat conform Anexei nr. 3;

h) existența unui laborator bioanalitic propriu, certificat pentru buna practică de laborator (BPL) de către Agenția Națională a Medicamentului, sau a unui contract cu un laborator certificat/acreditat;

i) contractul de angajare sau de colaborare cu un farmacolog clinician cu vechime în specialitate de minimum 3 ani;

Art. 12. - În unitățile în care se vor desfășura studii clinice de fază I trebuie să fie angajat personal calificat (medici primari, medici specialiști calificați în specialitatea în care se intenționează să se efectueze studii clinice, medici rezidenți în specialități clinice sau chirurgicale, farmacologi clinicieni, personal auxiliar corespunzător).

Art. 13. - (1) Unitățile în care se vor desfășura studii clinice de fază I trebuie să îndeplinească cerințele privind spațiile, utilitățile, dotarea și aparatura, prevăzute în legislația în vigoare, respectiv în Ordinul ministrului sănătății nr. 914/2006 privind aprobarea normelor privind condițiile pe care trebuie să le îndeplinească un spital în vederea obținerii autorizației sanitare de funcționare.

(2) Unitățile în care se vor desfășura studii clinice de fază I trebuie să dispună de sisteme IT licențiate și securizate.

(3) Unitățile în care se vor desfășura studii clinice de fază I trebuie să îndeplinească cerințele privind spațiile de arhivare a dosarelor de studiu clinic conforme prevederilor Ordinului Ministerului Sănătății nr. 903/2006 pentru aprobarea Principiilor și ghidurilor detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamentele de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente și ale Hotărârii Consiliului Științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 51/2006 referitoare la aprobarea Ghidului privind dosarul de bază al studiului clinic și arhivarea acestuia.

Art. 14. - (1) Dacă efectuarea de analize, teste, investigații clinice și paraclinice nu este posibilă în cadrul unității, acestea se pot efectua pe bază de contract cu alte unități autorizate/acreditate de organismele abilitate.

(2) Solicitantul trebuie să facă dovada existenței unui serviciu de urgență în cadrul unității.

Art. 15. - Unitatea de asistență medicală trebuie să fie o unitate clinică în care să existe:

a) secție special amenajată pentru internarea simultană a cel puțin 8 voluntari sănătoși/pacienți;

b) condiții pentru examinarea medicală și supraveghere pentru prelevarea probelor și păstrarea acestora;

c) personal calificat în asigurarea asistenței medicale de urgență.

Art. 16. - Laboratoarele bioanalitice specializate pentru determinări farmacocinetice trebuie să fie certificate/acreditate. Pentru studiile desfășurate numai în România, laboratoarele bioanalitice specializate pentru determinări farmacocinetice trebuie să posede certificat pentru bună practică de laborator (BPL), eliberat de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 63/2002, cu modificările ulterioare.

Art. 17. - Studiile clinice de fază I vor fi coordonate de farmacologul clinician angajat în condițiile art. 11 lit. i).

SECȚIUNEA a 3-a

Autorizația pentru studii clinice de bioechivalență

Art. 18. - (1) Evaluarea clinică a medicamentelor prin studii de bioechivalență se poate efectua numai în unități special autorizate în acest scop cu profil de activitate corespunzător codului CAEN 7219 – Cercetare-dezvoltare în alte științe naturale și inginerie

2) Deținerea autorizației pentru studii clinice de bioechivalență nu dă dreptul de efectuare și a studiilor clinice de fază I.

Art. 19. - Poate solicita autorizație pentru studii de bioechivalență:

a) o unitate medicală cu laborator bioanalitic propriu, specializat pentru determinări farmacocinetice;

b) o unitate medicală care a încheiat un contract de colaborare pe o perioadă cel puțin egală cu perioada de valabilitate a autorizației cu un laborator bioanalitic specializat pentru determinări farmacocinetice;

c) un laborator bioanalitic specializat pentru determinări farmacocinetice, care a încheiat un contract de colaborare pe o perioadă cel puțin egală cu perioada de valabilitate a autorizației cu o unitate medicală;

d) un laborator bioanalitic specializat pentru determinări farmacocinetice, care și-a organizat o unitate clinică ce îndeplinește condițiile prezentului ordin;

e) o persoană juridică care a încheiat contracte de colaborare pe o perioadă cel puțin egală cu perioada de valabilitate a autorizației cu un laborator bioanalitic specializat pentru determinări farmacocinetice și cu o unitate medicală.

Art. 20. - Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale va elibera autorizație pentru studii clinice de bioechivalență, după verificarea următoarelor documente:

a) autorizația sanitară de funcționare a unității medicale;

b) act doveditor al înregistrării solicitantului ca prestator de activități corespunzătoare codului CAEN 7219 – Cercetare-dezvoltare în alte științe naturale și inginerie

c) autorizația de liberă practică a personalului medical implicat în studii clinice;

d) lista procedurilor standard de operare proprii (vezi Anexa nr. 2 pentru lista minimă a procedurilor standard de operare) sau certificarea implementării unui sistem de management al calității în conformitate cu standardele ISO în vigoare aplicabile studiilor clinice; certificarea devine obligatorie după 1 an de la intrarea în vigoare a prezentelor reglementări;

e) documentele care descriu infrastructura IT securizată pentru managementul datelor și de arhivare a dosarului de studiu clinic;

f) lista persoanelor care pot fi investigatori principali, la care se anexează dovada de confirmare a titlurilor (medic primar, medic specialist cu vechime în specialitate de minimum 3 ani, farmacolog clinician cu vechime în specialitate de minimum 3 ani) și curriculum vitae;

g) existența unui serviciu propriu de urgență care să fie dotat conform Anexei nr. 3;

h) existența unui laborator bioanalitic propriu, certificat pentru bună practică de laborator (BPL) de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, sau un contract cu un astfel de laborator;

i) contractul de angajare sau de colaborare cu un farmacolog clinician cu vechime în specialitate de minimum 3 ani.

Art. 21. – (1) Unitățile în care se vor desfășura studii clinice de bioechivalență trebuie să îndeplinească cerințele privind spațiile, utilitățile, dotarea și aparatura, prevăzute în legislația în vigoare, respectiv în Ordinul ministrului sănătății nr. 914/2006 și Hotărârea Consiliului Științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 15/07.06.2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind investigarea bioechivalenței.

(2) Unitățile în care se vor desfășura studii clinice de bioechivalență trebuie să dispună de sisteme IT licențiate și securizate.

(3) Unitățile în care se vor desfășura studii clinice de bioechivalență trebuie să îndeplinească cerințele privind spațiile de arhivare a dosarelor de studiu clinic conform prevederilor Ordinului Ministerului Sănătății nr. 903/2006 pentru aprobarea Principiilor și ghidurilor detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamentele de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente și ale Hotărârii Consiliului Științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 51/2006 referitoare la aprobarea Ghidului privind dosarul de bază al studiului clinic și arhivarea acestuia.

Art. 22. - (1) Dacă efectuarea de analize, teste, investigații clinice și paraclinice nu este posibilă în cadrul unității, acestea se pot efectua pe bază de contract cu alte unități autorizate/acreditate de organismele abilitate.

(2) Solicitantul trebuie să facă dovada existenței unui serviciu de urgență în cadrul unității.

Art. 23. - Unitatea de asistență medicală trebuie să fie o unitate clinică în care să existe:

a) secție special amenajată pentru internarea simultană a cel puțin 12 voluntari sănătoși;

b) condiții pentru examinarea medicală și supraveghere, pentru prelevarea probelor și păstrarea acestora;

c) personal instruit în asigurarea asistenței medicale de urgență.

Art. 24. - Laboratoarele bioanalitice specializate pentru determinări farmacocinetice trebuie să posede certificat de bună practică de laborator eliberat de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 63/2002, cu modificările ulterioare, și cu Hotărârea Consiliului Științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 15/07.06.2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind investigarea bioechivalenței.

ANTET ANMDM

AUTORIZAȚIE
pentru efectuarea de studii clinice
în domeniul medicamentului

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, înființată în baza OUG 72/2010 privind reorganizarea unor instituții din domeniul sanitar, precum și pentru modificarea unor acte normative din domeniul sănătății, în baza art. 4 alin. (2) lit. d) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, a Hotărârii Consiliului Științific nr. 2/22.04.2014 privind aprobarea Reglementărilor pentru autorizarea unităților care pot efectua studii clinice în domeniul medicamentelor de uz uman și în baza documentației prezentate, emite autorizație ***pentru efectuarea de studii clinice cu beneficiu terapeutic/de faza I/de bioechivalență pentru:***

Titularul autorizației:

Sediu:

Specialități :

Director:

Numărul autorizației:

Observații:

Orice modificare a datelor din Autorizația pentru efectuarea de studii clinice în domeniul medicamentului sau a datelor din documentația de autorizare trebuie să fie adusă la cunoștința Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu legislația în vigoare.

Prezenta autorizație este valabilă 2 ani de la data emiterii.

PREȘEDINTE

Lista minimă a procedurilor standard de operare

- Procedura privind etapele desfășurării unui studiu clinic
- Procedura de recrutare și identificare a subiecților
- Procedura de obținere a consimțământului informat al subiecților
- Procedura de întocmire a documentelor sursă și conținutul minim de informații al acestora
- Procedura de evaluare și raportare a evenimentelor adverse grave
- Procedura de întocmire a procedurilor
- Procedura de organizare a echipei de investigatori și delegare a responsabilităților în cadrul unui studiu clinic
- Procedura privind medicația studiului – recepție, păstrare și gestionare
- Procedura de arhivare a documentelor

ECHIPAMENTUL MINIM DE URGENȚĂ
pentru serviciile de urgență proprii centrelor care desfășoară studii clinice
de faza I și de bioechivalență

1. Monitor funcții vitale (TA, EKG, puls-oximetru)
2. Defibrilator (cu acumulator)
3. Injectomat/Pompă pentru perfuzie
4. Stimulator cardiac extern
5. Sursă de oxigen medicinal
6. Trusă de resuscitare cardiorespiratorie
7. Ventilator cu PEEP
8. Aspirator chirurgical
9. Stetoscop și tensiometru
10. Glucometru și glucotest
11. Oftalmoscop
12. Ciocan pentru reflexe
13. Consumabile necesare în tratamentul urgențelor medicale (seringi, mănuși chirurgicale sterile și nesterile, catetere periferice, sonde pentru intubație, mască laringeană, sonde pentru aspirație, sonde gastrice/duodenale, sonde Folez, canule pentru traheostomie, bisturiu, perfuzoare etc.)
14. Paturi reglabile
15. Sistem de alarmă (pentru solicitarea asistenței calificate)
16. Linie telefonică având acces direct cu exteriorul
17. Medicamente și soluții perfuzabile sau în administrare parenterală, dacă nu este specificat altfel, necesare pentru tratamentul urgențelor medicale (ser fiziologic, soluție Ringer, glucoză 5%, 10%, 33%, soluții coloide, manitol, analgetice, bronhodilatatoare inhalatorii, adrenalină, atropină, diazepam, ketamină, succinilcolină, paralizante musculare de lungă durată, hemisuccinat de hidroclorizol, dexametazonă, nitroglicerină, dobutamină, metoprolol, amiodaronă, xilină, heparină, antiemetice, furosemid, vitamine B1, B6, bicarbonat de sodiu, insulină, aminofilină, antihipertensive, clonidină, antispastice).

HOTĂRÂREA

Nr. 5/05.06.2014

referitoare la adoptarea Ghidului de bună practică de farmacovigilență – Anexa I – Definiții, Rev. 2

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, în conformitate cu Regulamentul de organizare și funcționare a Consiliului științific al ANMDM, art. 8 alin. (1), adoptă prin procedura scrisă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se adoptă Ghidul de bună practică de farmacovigilență – Anexa I – Definiții, Rev. 2, conform anexei care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă HCS Nr. 14/22.04.2013, referitoare la aprobarea Ghidului de bună practică de farmacovigilență – Anexa I – Definiții, Rev. 1.

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

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

GHID DE BUNĂ PRACTICĂ DE FARMACOVIGILENȚĂ
(Good Pharmacovigilance Practices - GVP) Rev.2
ANEXA I - DEFINIȚII
Versiune actualizată

Data intrării în vigoare: 8 ianuarie 2014

Cuprins

- Abuz de medicamente
- Activitate de reducere la minimum a riscului; sinonim: Măsură de reducere la minimum a riscului
- Asigurarea calității
- Asigurarea și controlul calității
- Audit
- Bună Practică de Farmacovigilență (Good Pharmacovigilance Practice - GVP) în Uniunea Europeană
- Calitatea sistemului de farmacovigilență
- Cerințe de calitate
- Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPDS)
- Conducere la nivel înalt
- Constatăre a/Constatări ale auditului
- Consumator
- Criterii minime de raportare
- Criză
- Data europeană de referință; sinonim: Data comunitară de referință
- Data internațională de începere a dezvoltării medicamentului (DIIDM)
- Data internațională de naștere (a unui medicament) (DIN)
- Denumirea medicamentului
- Document al companiei cu informații esențiale (DCIE)
- Document al companiei cu informații privind siguranța (DCIS)
- Dosar standard al sistemului de farmacovigilență (DSSF)
- Eșec de vaccinare
- Eșec de a vaccina
- Eșec al vaccinului
- Etichetare
- Eveniment advers (AE); sinonim: Experiență adversă
- Eveniment advers post-imunizare (EAPI)
- Expunere profesională la medicament
- Farmacovigilență
- Farmacovigilență în domeniul vaccinurilor
- Imunizare
- Incident
- Informație absentă
- Informații de referință privind siguranța
- Îmbunătățirea calității

- Medicament
- Medicament derivat din sânge sau plasmă umană
- Medicament din plante
- Medicament din plante cu utilizare tradițională
- Medicament generic
- Medicament homeopatic
- Medicament imunologic
- Medicament pentru investigație testat
- Medicament pentru investigație clinică
- Medicament pentru terapie avansată (MTA)
- Obiectivele calității
- Plan de audit
- Plan de management al riscului (PMR)
- Planificarea calității
- Populația țintă (tratament); sinonim: Populația țintă pentru tratament
- Populația țintă (vaccin); sinonim: Populația țintă pentru vaccin
- Problemă de siguranță
- Proces de gestionare a semnalului
- Profesionist din domeniul sănătății
- Program de audit
- Prospect
- Raport actualizat referitor la siguranța unui medicament în dezvoltare (RASD)
- Raport individual al cazului privind siguranța (RICS); sinonim: Raport de reacție adversă (la medicament)
- Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS)
- Raport beneficiu-risc; sinonim: balanță beneficiu-risc
- Raport valid individual al cazului privind siguranța
- Raportare spontană; sinonim: Notificare spontană
- Raportare stimulată
- Reacție adversă; sinonime: Reacție adversă la medicament (RA), Reacție adversă suspectată (la medicament), Efect advers, Efect nedorit
- Reacție adversă gravă
- Reacție adversă neașteptată
- Reacție asociată cu o eroare de vaccinare
- Reacție asociată cu teama de vaccinare
- Reacție asociată cu un defect de calitate a vaccinului
- Reacție asociată cu vaccinul
- Recomandare a unui audit
- Registru
- Respectarea cerințelor de calitate
- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)
- Riscuri asociate cu utilizarea medicamentului
- Risc identificat
- Risc important identificat și Risc important potențial
- Risc important potențial
- Risc potențial
- Scopuri ilegale
- Semnal

- Semnal continuat
- Semnal închis
- Semnal nou identificat
- Semnal validat
- Sistem de farmacovigilență
- Sistem de management al riscului
- Sistemul calității sistemului de farmacovigilență
- Studiu clinic
- Studiu clinic finalizat
- Studiu clinic în desfășurare
- Studiu de siguranță post-autorizare (SSPA)
- Studiu non-intervențional; sinonim: Studiu clinic non-intervențional
- Substanță
- Supradozaj
- Surse solicitate pentru rapoartele individuale de caz privind siguranța
- Termenul de încheiere a primirii informațiilor
- Utilizare compasională a unui medicament
- Utilizare greșită a unui medicament
- Utilizare greșită a unui medicament în scopuri ilegale
- Utilizare în afara indicațiilor științifice autorizate
- Vaccin
- Vaccinare
- Validarea semnalului

Observație: Aceasta versiune a fost actualizată referitor la următoarele aspecte:

- Adăugarea definițiilor unor termeni în urma desfășurării de consultări publice referitoare la Modulul XV (Comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății)
- Adăugarea definițiilor unor termeni în urma desfășurării de consultări publice referitoare la considerațiile specifice medicamentului sau populației (Imunizare, Reacție asociată cu teama de vaccinare, Reacție asociată cu o eroare de vaccinare, Populație țintă (vaccin), Vaccinare, Eșec de vaccinare, Farmacovigilență în domeniul vaccinurilor, Reacție asociată cu vaccinul, Reacție asociată cu un defect de calitate a vaccinului).
- Adăugarea unor definiții preluate din Planul de management al incidentelor în sistemul UE de reglementare pentru medicamentele de uz uman [European Union Regulatory Network Incident Management Plan for Medicines for Human Use (Criză, Incident)];
- Modificarea definițiilor termenilor „Informație absentă” și „Problemă de siguranță”, în vederea respectării cerințelor legislative la nivel de UE;
- Transferul definiției termenului „Informație importantă absentă” la nota explicativă referitoare la definiția termenului „Informație absentă”;
- Adăugarea de note explicative referitoare la definiția termenului „Utilizare în afara indicațiilor științifice autorizate”, conform Modulului V;
- Adăugarea unei note explicative referitoare la abrevierile utilizate în definiția termenului „Medicament imunologic”.

Abuz de medicamente

Utilizare permanentă sau sporadică, intenționat excesivă, a medicamentelor, însoțită de efecte nocive la nivel fizic sau psihic [Legea 95/2006¹ art. 695(15)].

¹ Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările și completările ulterioare, numită în cele ce urmează “Legea 95/2006”

Activitate de reducere la minimum a riscului; sinonim: Măsură de reducere la minimum a riscului

Intervenție la nivelul sănătății publice în scopul prevenirii sau reducerii probabilității de apariție a unei reacții adverse asociate cu expunerea la un medicament sau în vederea reducerii gravității acesteia în caz de apariție [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Astfel de activități pot consta în activități de rutină în vederea reducerii la minimum a riscurilor (de exemplu, Informațiile despre medicament) sau activități suplimentare de reducere la minimum a riscului (de exemplu, comunicările către profesioniștii din domeniul sănătății sau pacienți, materialele educaționale).

Asigurarea calității

*Vezi **Asigurarea și controlul calității***

Asigurarea și controlul calității

Monitorizarea și evaluarea gradului de eficacitate a modului de stabilire a structurilor și proceselor precum și a gradului de eficacitate în realizarea proceselor [Regulamentul de punere în aplicare (UE) Nr. 520/2012, art. 8(3)].

Se aplică și în scopul îndeplinirii cerințelor de calitate.

*Vezi și **Cerințe de calitate***

Audit

Proces sistematic, disciplinat, independent și susținut cu documente, de obținere a dovezilor de audit și de evaluare obiectivă a acestora în vederea stabilirii gradului de îndeplinire a criteriilor de auditare [vezi ISO 19011 (3.1)²].

Bună Practică de Farmacovigilență (Good pharmacovigilance practice - GVP) în Uniunea Europeană (UE)

Set de ghiduri referitoare la desfășurarea activității de farmacovigilență în UE, elaborate de către Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency – EMA) în cooperare cu autoritățile competente din statele membre și părțile interesate, pe baza art. 820¹ din Legea 95/2006, cu completările și modificările ulterioare) și care se aplică deținătorilor de autorizații de punere pe piață din UE, EMA și autorităților competente din statele membre.

Calitatea sistemului de farmacovigilență

Totalitatea caracteristicilor sistemului de farmacovigilență considerate a produce, conform probabilităților estimate, rezultate relevante privind obiectivele de farmacovigilență.

*Vezi și **Sistem de farmacovigilență, Sistemul calității sistemului de farmacovigilență***

Cerințe de calitate

Caracteristicile unui sistem considerate capabile să producă rezultatul dorit sau obiectivele de calitate.

*Vezi și **Sistem de farmacovigilență, Sistemul calității sistemului de farmacovigilență***

Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPDS)

Intervenție la nivel de comunicare prin care deținătorul autorizației de punere pe piață pentru un medicament sau autoritatea competentă, transmite direct către fiecare profesionist din domeniul sănătății informații importante privind necesitatea întreprinderii anumitor acțiuni sau a adaptării propriei practici profesionale în raport cu un anumit medicament.

CDPDS nu constituie răspunsuri la întrebări transmise de profesioniștii din domeniul sănătății.

Conducere la nivel înalt

Grup de persoane responsabile de conducerea executivă la cel mai înalt nivel a unei organizații.

² Organizația Internațională pentru Standardizare (International Organisation for Standardisation = ISO); www.iso.org

Calitatea de membru al acestui grup este determinată de structura de conducere a organizației. Deși se consideră că această conducere la nivel înalt are, de obicei, caracter de grup, șeful organizației este persoana de la vârful organizației căreia îi revine răspunderea supremă în ceea ce privește asigurarea respectării legislației relevante în cadrul organizației.

Constatare a/Constatări ale auditului

Rezultatele evaluării datelor colectate în vederea auditului prin confruntare cu criteriile de audit [vezi ISO 19011 (3.4)³].

Rezultatele auditului efectuat de către auditor se susțin cu dovezi, care constau din opinia și raportul auditorului; acestea au caracter cumulativ și se obțin, în principal, din procedurile de audit aplicate în cursul auditării.

*Vezi și **Audit***

Consumator

O persoană care nu este profesionist în domeniul sănătății, precum pacient, avocat, prieten sau rudă/părinte/copil al unui pacient, în scopul raportării de cazuri de reacții adverse suspectate (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2D).

Criterii minime de raportare

În scopul raportării cazurilor de reacții adverse suspectate, elementele minime pentru constituirea unui caz sunt: existența unui raportor identificabil, a unui pacient identificabil, a unei reacții adverse și a unui medicament suspectat (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2D).

În scopul validării unui raport individual de caz referitor la siguranță în vederea raportării în UE, vezi Modulul VI.

*Vezi și **Raport individual de caz privind siguranța***

Criză

În contextul Planului de management al incidentelor în sistemul UE de reglementare pentru medicamentele de uz uman, criza se definește ca situație în care, după evaluarea riscurilor asociate, se constată necesitatea luării de măsuri urgente și coordonate în cadrul sistemului de reglementare al Uniunii Europene în vederea gestionării și controlului situației (vezi Planul de management al incidentelor în sistemul UE de reglementare pentru medicamentele de uz uman - European Union Regulatory Network Incident Management Plan for Medicines for Human Use⁴).

*Vezi și **Incident***

Data europeană de referință; sinonim: Data comunitară de referință

În cazul medicamentelor care conțin aceeași substanță activă sau aceeași combinație de substanțe active, data primei autorizații de punere pe piață în UE a unui medicament care conține substanța activă respectivă sau combinația respectivă de substanțe active; în cazul în care nu se poate stabili data respectivă, cea mai veche dintre datele cunoscute de autorizare pentru punerea pe piață a unui medicament care conține substanța activă respectivă sau combinația respectivă de substanțe active [Legea 95/2006 art. 819³(5)].

³ Organizația Internațională pentru Standardizare (International Organisation for Standardisation = ISO); www.iso.org

⁴ www.ema.europa.eu

Data internațională de începere a dezvoltării medicamentului - DIIDM (Development International Birth Date – DIBD)

Data primei autorizări (sau aprobări) a desfășurării unui studiu clinic intervențional într-o țară, indiferent care ar fi aceasta [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor referitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

Data internațională de naștere (a unui medicament) - DIN (International Birth Date – IBD)

Data primei autorizații de punere pe piață pentru un medicament în orice țară din lume [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Denumirea medicamentului

Denumire atribuită unui medicament care poate să fie o denumire inventată care să nu conducă la confuzii cu denumirea comună ori cu o denumire comună sau științifică, însoțită de marca sau de numele deținătorului autorizației de punere pe piață [Legea 95/2006 art. 695(20)].

Denumirea comună este denumirea comună internațională (DCI) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) (World Health Organization - WHO) sau, în lipsa acesteia, numele comun uzual [Legea 95/2006 art. 695(21)].

Denumirea completă a medicamentului este denumirea medicamentului urmată de concentrație și forma farmaceutică.

Document al companiei cu informații esențiale - DCIE (Company core data sheet – CCDS)

În cazul medicamentelor, document întocmit de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) și care, pe lângă informații privind siguranța, conține și alte materiale referitoare la indicații, doze, farmacologie și alte informații referitoare la medicament [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Vezi și Document al companiei cu informații privind siguranța

Document al companiei cu informații privind siguranța -DCIS (Company core safety information – CCSI)

În cazul medicamentelor, toate informațiile relevante referitoare la siguranța medicamentului conținute în documentul companiei cu informații esențiale elaborat de către DAPP și pe care DAPP le cere să fie listate în toate țările în care compania comercializează medicamentul, cu excepția cazului în care autoritatea competentă locală solicită o anumită modificare [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Reprezintă informația de referință pentru stabilirea caracterului listat/nelistat în vederea raportării periodice pentru produsul comercializat, dar nu pentru stabilirea caracterului așteptat/neașteptat în vederea raportării în regim de urgență [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Vezi și Document al companiei cu informații esențiale

Dosar standard al sistemului de farmacovigilență - DSSF (Pharmacovigilance system master file – PSMF)

Descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență utilizat de deținătorul autorizației de punere pe piață în legătură cu unul sau mai multe medicamente autorizate [Legea 95/2006 art. 695 (28¹) d)].

Vezi și Sistem de farmacovigilență

Eșec de vaccinare

Eșec de vaccinare provocat fie de un eșec al respectivului vaccin, fie de un eșec de a vaccina (vezi CIOMS - OMS⁵).

Eșecul de vaccinare poate fi definit pe baza criteriilor finale de evaluare din studiile clinice sau a criteriilor imunologice, acolo unde există corelații sau markeri-surogat pentru protecția față de boală. Este necesară departajarea între eșecul primar (de exemplu, lipsa seroconversiei sau a seroprotecției) și eșecul secundar (imunitate scăzută).

Vezi și ***Eșec al vaccinului, Eșec de a vaccina***

Eșec de a vaccina

Dintr-un motiv oarecare, vaccinul indicat nu a fost administrat în mod corespunzător (vezi CIOMS – OMS).

Pentru stabilirea aspectelor cărora li se aplică această definiție, vezi Nota explicativă inserată la ***Reacție asociată cu o eroare de vaccinare***

Vezi și ***Eșec de vaccinare***

Eșec al vaccinului

Eșec confirmat sau suspectat al vaccinului.

Eșec clinic confirmat al vaccinului

Apariția bolii specifice care poate fi prevenită prin vaccin, la o persoană vaccinată în mod corespunzător și complet, ținând cont de perioada de incubație și de perioada normală de întârziere până la dobândirea protecției în urma acțiunii de imunizare (vezi CIOMS – OMS⁵).

Eșec clinic suspectat al vaccinului

Apariție a bolii la o persoană vaccinată în mod corespunzător și complet, aceasta însă nu este confirmată ca fiind boala specific prevenită prin vaccinare, ca de exemplu în cazul unei boli cu serotip necunoscut la o persoană vaccinată complet (pe baza CIOMS – OMS⁵).

Eșec imunologic confirmat al vaccinului

Eșecul persoanei vaccinate de a dezvolta markerul acceptat al răspunsului imun protector după administrarea corespunzătoare și completă a vaccinului, conform celor demonstrate în cadrul unor analize sau examinări a persoanei vaccinate după trecerea unei perioade adecvate de la finalizarea acțiunii de imunizare (pe baza CIOMS – OMS⁵).

Eșec imunologic suspectat al vaccinului

Eșecul persoanei vaccinate de a dezvolta markerul acceptat al răspunsului imun protector după administrarea corespunzătoare și completă a vaccinului, dar cu efectuarea analizelor sau examinării persoanei vaccinate într-un interval de timp necorespunzător după finalizarea acțiunii de imunizare (pe baza CIOMS – OMS⁵).

Pentru interpretarea sensului sintagmei „vaccinat corespunzător”, a se avea în vedere nota explicativă de la ***Reacție asociată cu o eroare de vaccinare***.

Vezi și ***Eșec de vaccinare***

Etichetare

Informația înscrisă pe ambalajul primar sau secundar [Legea 95/2006 art. 695(25)].

Eveniment advers (EA); sinonim: Experiență adversă

⁵ Consiliul Organizațiilor Internaționale de Științe Medicale (Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS). Definiția și aplicarea termenilor de farmacovigilență în domeniul vaccinurilor (raportul grupului de lucru al CIOMS/WHO pe probleme de farmacovigilență în domeniul vaccinurilor). Genèva: CIOMS; 2012

Orice manifestare nocivă apărută la un pacient sau participant la un studiu clinic, căruia i s-a administrat un medicament și care nu are neapărat legătură cauzală cu acest tratament [OMSP 904/2006 art. 21(m) pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman].

În consecință, un eveniment advers poate consta din orice semn nefavorabil și nedorit (de exemplu, o constatare anormală de laborator), simptom sau boală, asociate temporal cu utilizarea unui medicament, considerate a se afla în legătură cu medicamentul sau nu.

Eveniment advers post-imunizare (EAPI)

Vezi Farmacovigilența în domeniul vaccinurilor, Reacție asociată cu vaccinul, Reacție asociată cu un defect de calitate a vaccinului, Reacție asociată cu o eroare de vaccinare, Reacție asociată cu teama de vaccinare.

Expunere profesională la un medicament

În scopul raportării cazurilor de reacții adverse suspectate, expunerea la un medicament de uz uman ca urmare a desfășurării activității într-o anumită ocupație cu caracter profesional sau neprofesional.

Farmacovigilența

Știința și activitățile desfășurate referitoare la depistarea, evaluarea, înțelegerea și prevenirea apariției de efecte adverse sau a oricăror alte probleme privind medicamentele (vezi OMS⁶).

Conform acestei definiții generale, obiectivele de bază ale legislației europene de farmacovigilență sunt după cum urmează:

- prevenirea apariției la om a unor efecte nocive din cauza reacțiilor adverse în contextul utilizării medicamentelor autorizate conform autorizației de punere pe piață sau în afara acesteia ori determinate de expunerea profesională; și
- promovarea utilizării medicamentelor în condiții de siguranță și eficacitate, în special prin asigurarea transmiterii către pacienți, profesioniști din domeniul sănătății și publicul larg de informații prompte referitoare la siguranța medicamentelor.

Astfel, farmacovigilența constituie o activitate care contribuie la protejarea sănătății pacientului și a sănătății publice.

Farmacovigilența în domeniul vaccinurilor

Știința și activitățile desfășurate referitoare la depistarea, evaluarea, înțelegerea și comunicarea apariției evenimentelor adverse post-imunizare și a oricăror alte probleme aflate în legătură cu imunizarea sau vaccinurile, precum și la prevenirea apariției de evenimente nedorite ale unui vaccin sau acțiunii de imunizare (vezi CIOMS – OMS⁵).

În contextul acestei definiții, imunizarea se referă la utilizarea unui vaccin în scopul imunizării (vezi CIOMS – OMS⁵) pentru care, în Uniunea Europeană, se preferă termenul de „vaccinare” (în Raportul Grupului de lucru pe probleme de farmacovigilență în domeniul vaccinurilor al CIOMS/OMS, termenii *imunizare* și *vaccinare* se folosesc alternativ, cu același sens⁵). Utilizarea se referă la toate procesele care au loc după ce vaccinul părăsește locul de fabricație/ambalare și anume manipularea, prescrierea și administrarea acestuia (vezi CIOMS – OMS⁵).

Evenimentul advers post-imunizare (EAPI) constituie orice răspuns nociv apărut după acțiunea de imunizare și care nu are neapărat legătură cauzală cu utilizarea vaccinului. Evenimentul advers poate constitui orice semn nefavorabil și nedorit, rezultat anormal de laborator, simptom sau boală.

⁶ Organizația Mondială a Sănătății (OMS) “Importanța activităților de farmacovigilență. Monitorizarea siguranței medicamentelor” (The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products), Geneva, OMS; 2002.

Deși această definiție este compatibilă cu definiția evenimentului advers aplicată în UE, aceasta nu este necesară pentru a descrie farmacovigilența în domeniul vaccinurilor în cadrul UE.

Cu toate acestea, ghidurile UE referitoare la farmacovigilența în domeniul vaccinurilor utilizează terminologia stabilită prin CIOMS–OMS⁵ privitor la cauzele posibile ale evenimentelor adverse, transformându-le în reacții adverse suspectate. Un eveniment coincident este un eveniment advers post-imunizare cu altă cauză decât vaccinul, o eroare de imunizare sau teama de imunizare (vezi CIOMS – OMS⁵).

Vezi Eveniment advers, Reacție asociată cu teama de vaccinare, Reacție asociată cu o eroare de vaccinare, Reacție asociată cu vaccinul, Reacție asociată cu un defect de calitate a vaccinului, Vaccinare.

Imunizare

Procesul prin care o persoană dobândește imunitate.

În contextul considerațiilor specifice privind medicamentele sau populația, termenul de imunizare se referă la procesul de dobândire a imunității persoanei față de o anumită boală infecțioasă.

Vezi și Vaccinare

Incident

Situație determinată de apariția, în domeniul public sau în afara acestuia, a unui eveniment sau a unor informații noi referitoare la un medicament autorizat/medicamente autorizate și care pot avea impact serios asupra sănătății publice.

Incidentul se poate asocia cu probleme de calitate, eficacitate sau siguranță în raport cu medicamentul/medicamentele în cauză, dar cel mai probabil incidentul are legătură cu siguranța și/sau calitatea acestuia/acestora (și posibil cu deficitul ulterior de pe piață). În plus, poate fi necesar să fie considerate incidente și situații care la prima vedere nu par să aibă un impact serios asupra sănătății publice, dar care aparțin domeniului public (care pot fi subiect de presă sau nu) și care pot determina apariția unor temeri în rândurile acestuia cu privire la medicamentul/medicamentele în cauză. În mod similar, există și alte situații cu posibil impact negativ asupra modului corect de utilizare a unui/unor medicament/medicamente (ca spre exemplu, cele care pot determina pacienții să înceteze utilizarea medicamentului respectiv) și care se pot încadra în definiția incidentului.

În contextul Planului de management al incidentelor în sistemul UE de reglementare pentru medicamentele de uz uman (European Union Regulatory Network Incident Management Plan for Medicines for Human Use), incidentul se referă la medicamente autorizate în UE, indiferent de tipul procedurii acestora de autorizare.

Informație absentă

Lacune la nivelul cunoștințelor referitoare la probleme specifice de siguranță sau la grupuri de populație care utilizează medicamentul aflat pe piață, care pot fi semnificative din punct de vedere clinic.

Ghidul ICH definește informația importantă absentă ca absența critică a datelor referitoare la aspecte specifice de siguranță sau referitoare la grupuri de populație care utilizează medicamentul aflat pe piață [vezi Anexa IV a Ghidului, ICH-E2C (R2)].

Informații de referință privind siguranța

În rapoartele periodice de evaluare beneficiu-risc a medicamentelor, totalitatea informației relevante de siguranță cuprinsă în informația de referință a medicamentului (de exemplu, Documentul companiei cu informații esențiale) elaborată de deținătorul autorizației de punere pe piață și a cărei listare acesta o solicită în toate țările în care se comercializează medicamentul, cu excepția cazului în care autoritatea competentă locală solicită o anumită modificare [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Constituie o subcategorie de informații cuprinse în informația de referință a medicamentului, furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru raportul periodic de evaluare beneficiu-risc. În cazul în care informația de referință a medicamentului este Documentul companiei cu informații esențiale, Informația de referință privind siguranța constituie Documentul companiei cu informații privind siguranța [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Vezi și Document al companiei cu informații esențiale, Document al companiei cu informații privind siguranța

Îmbunătățirea calității

Corectarea și îmbunătățirea structurilor și proceselor, unde este necesar [Regulamentul de punere în aplicare (UE) Nr. 520/2012, art. 8(3)].

Se aplică în scopul îndeplinirii cerințelor de calitate.

Vezi și Cerințe de calitate

Medicament

- a) Orice substanță sau combinație de substanțe prezentate ca având proprietăți pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om; sau
- b) Orice substanță sau combinație de substanțe care pot fi folosită sau administrată la om, fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical [Legea 95/2006 art. 695(1)].

Medicament derivat din sânge uman sau plasmă umană

Medicament pe bază de constituenți din sânge, preparat industrial de unități publice sau private; asemenea medicamente includ în special albumină, factori de coagulare și imunoglobuline de origine umană [Legea 95/2006 art. 695(9)].

Medicament din plante

Orice medicament care conține ca ingrediente active exclusiv una sau mai multe substanțe vegetale sau unul sau mai multe preparate din plante sau una sau mai multe astfel de substanțe vegetale în combinație cu unul sau mai multe astfel de preparate din plante [Legea 95/2006 art. 695(31)].

În principal, substanțele vegetale sunt toate constituite din plante întregi, fragmentate sau tăiate, părți din plante, alge, ciuperci, licheni, în formă neprelucrată, de obicei uscată și uneori proaspătă. Anumite exsudate care nu au fost supuse unui tratament specific sunt și acestea considerate a fi substanțe din plante. Substanțele din plante sunt definite cu exactitate prin partea din plantă utilizată și prin denumirea botanică potrivit sistemului binomial (genul, specia, varietatea și autorul) [Legea 95/2006 art. 695(32)].

Preparatele din plante sunt preparate obținute prin supunerea substanțelor din plante la tratamente, precum extracția, distilarea, stoarcerea, fracționarea, purificarea, concentrarea sau fermentația. Acestea includ substanțe din plante mărunțite sau sub formă de pudră, tincturi, extracte, uleiuri esențiale, sucuri stoarse și exsudate procesate [Legea 95/2006 art. 695(33)].

Medicament din plante cu utilizare tradițională

Medicament din plante care îndeplinește condițiile prevăzute la art. 714 alin (1) și Art. 695(30) din Legea 95/2006, cu completările și modificările ulterioare, și anume:

- a) are indicații adecvate exclusiv medicamentelor din plante medicinale cu utilizare tradițională care, datorită compoziției și scopului lor, sunt concepute și destinate a fi utilizate fără supravegherea unui medic în ceea ce privește stabilirea diagnosticului sau pentru prescrierea și monitorizarea tratamentului;

- b) se administrează exclusiv în conformitate cu o concentrație și o posologie specificate;
- c) este un preparat de uz oral, extern și/sau pentru inhalatii;
- d) perioada de utilizare tradițională, prevăzută la art. 716 alin. (1) lit. c) al Legii 95/2006, cu completările și modificările ulterioare, s-a încheiat;
- e) informațiile referitoare la utilizarea tradițională a medicamentului sunt suficiente; în mod deosebit, informațiile trebuie să dovedească faptul că medicamentul nu este dăunător în condițiile de utilizare specificate sau că efectele farmacologice și eficacitatea medicamentului sunt plauzibile pe baza utilizării îndelungate și experienței (Legea 95/2006, art. 714).

În ceea ce privește punctul d), medicamentul trebuie să se fi aflat în practica medicală de minimum 30 de ani și de cel puțin 15 ani în cadrul UE [art. 716 alin. (1) lit. c) din Legea 95/2006, cu completările și modificările ulterioare și Documentul cu întrebări și răspunsuri al Comisiei Europene referitor la Înregistrarea medicamentelor din plante cu utilizare tradițională, 2011]

*Vezi și **Medicament din plante***

Medicament generic

Medicament care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca și medicamentul de referință și a cărui bioechivalență cu medicamentul de referință a fost demonstrată prin studii corespunzătoare de biodisponibilitate [Legea 95/2006 art. 704 (2) lit. b)].

Medicament homeopat

Orice medicament preparat din substanțe denumite sușe homeopate, în acord cu un procedeu de fabricație homeopat descris în Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, în farmacopeele utilizate oficial în statele membre în prezent. Un medicament homeopat poate să conțină mai multe principii [Legea 95/2006 art. 695(4)].

Medicament imunologic

Orice medicament care constă din vaccinuri, toxine, seruri sau alergeni:

Vaccinurile, toxinele și serurile se referă, în special, la agenții utilizați pentru producerea imunității active (precum vaccinul antiholeric, BCG⁷, vaccinurile antipoliomielitice, vaccinul antivariolic), agenții utilizați pentru diagnosticarea stării de imunitate (care includ, în special, tuberculina și tuberculina PPD⁸, toxine pentru reacțiile de hipersensibilitate întârziată Schick și Dick pentru difterie și scarlatină, brucelina) și agenții utilizați pentru producerea imunității pasive (precum antitoxina difterică, globulina antivariolică, globulina antilimfocitică).

Produsele alergene sunt medicamente destinate identificării sau inducerii unei modificări specifice dobândite a răspunsului imunologic la un agent alergizant [Legea 95/2006, art. 695(3)].

Medicament pentru investigație testat

Medicament experimental aflat în studiu sau în curs de dezvoltare. Termenul are un caracter mai specific decât medicament pentru investigație clinică, care se referă și la medicamentele de comparație și placebo [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

*Vezi și **Medicament pentru investigație clinică***

Medicament pentru investigație clinică

Formă 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

⁷ vaccin Bacillus Calmette - Guérin

⁸ derivat proteinic purificat (purified protein derivative)

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 [OMSP 904/2006, art. 21 lit. d)].

*Vezi și **Studiu clinic***

Medicament pentru terapie avansată (MTA)

Medicament de uz uman care este, fie un medicament pentru terapie genică, un medicament pentru terapie celulară somatică sau provenit din ingineria tisulară, așa cum este definit în prevederile Regulamentului (CE) 1394/2007 [Regulamentul (CE) 1394/2007, art. 2 par. 1].

Obiectivele calității

*Vezi **Cerințe de calitate***

Plan de audit

Descrierea activităților și organizării unui audit [vezi ISO 19011 (3.12)⁹]

*Vezi și **Audit***

Plan de management al riscului (PMR)

Descriere detaliată a sistemului de management al riscului [Legea 95/2006 art. 695 (28¹) lit. b)].

În acest scop, acesta trebuie să identifice sau să caracterizeze profilul de siguranță a medicamentului/medicamentelor în cauză, să indice modalitatea de caracterizare suplimentară a profilului de siguranță a medicamentului/medicamentelor respective, să susțină cu documente măsurile de prevenire sau de reducere la minimum a riscurilor asociate cu utilizarea medicamentului, inclusiv o evaluare a eficacității intervențiilor și obligațiilor specifice în perioada post-autorizare impuse drept condiție pentru autorizarea de punere pe piață [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012, art. 30].

*Vezi și **Sistem de management al riscului, Activitate de reducere la minimum a riscului***

Planificarea calității

Stabilirea unor structuri și proiectarea unor procese integrate și coerente [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012, art. 8(3)].

Se aplică și în scopul realizării cerințelor de calitate.

*Vezi și **Cerințe de calitate***

Populație țintă (tratament); sinonim: Populația țintă pentru tratament

Pacienții care ar putea fi tratați cu medicamentul, cu respectarea indicației/indicațiilor și contraindicațiilor din versiunea autorizată a Informațiilor despre medicament.

Populație țintă (vaccin); sinonim: Populația țintă pentru vaccin

Persoane care pot fi vaccinate cu respectarea indicației/indicațiilor și contraindicațiilor din versiunea autorizată a Informațiilor despre medicament și recomandărilor oficiale de vaccinare.

Problemă de siguranță

Risc important identificat, risc important potențial sau informație absentă.

Conform definiției ICH, problema de siguranță este un risc important identificat, risc important potențial sau informație importantă absentă, cu alte cuvinte calificativul „important” este asociat și cu informația absentă [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)]. În Anexa IV a Ghidului ICH-E2E, termenii *problemă de siguranță* și *aspect de siguranță* se utilizează alternativ, conform aceleiași definiții a problemei de siguranță din Ghidul ICH-E2C(R2).

*Vezi și **Risc important identificat și Risc important potențial, Informație absentă***

⁹ Organizația Internațională pentru Standardizare (International Organisation for Standardisation = ISO); www.iso.org

Proces de gestionare a semnalului

Constă din următoarele activități: detectarea semnalului, validarea semnalului, confirmarea semnalului, analiza semnalului și stabilirea de priorități, evaluarea semnalului și recomandări de acțiune [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012, art. 21(1)].

Astfel, este vorba de un set de activități întreprinse în vederea stabilirii, pe baza analizei rapoartelor individuale de caz privind siguranța – RICS (Individual case safety report - ICSR), a datelor cumulate provenite din sisteme sau studii active de supraveghere, din literatura de specialitate sau alte surse de date, apariției unor riscuri noi asociate cu utilizarea unei substanțe active sau a unui medicament ori a unor modificări ale unor riscuri cunoscute.

*Vezi și **Validarea semnalului***

Profesionist din domeniul sănătății

În scopul raportării reacțiilor adverse suspectate, profesioniștii din domeniul sănătății se definesc ca persoane cu calificare în domeniul medical, precum medici, dentiști, farmaciști, asistenți medicali și medici legiști (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2D).

Program de audit

Unul sau mai multe audituri programate într-un cadru de timp determinat și îndreptate către un scop specific (vezi ISO 19011 (3.11)¹⁰)

*Vezi și **Audit***

Prospect

Document care cuprinde informațiile pentru utilizator și care însoțește medicamentul [Legea 95/2006, art. 695(26)].

Raport actualizat referitor la siguranța unui medicament în dezvoltare – RASD (Development safety update report – DSUR)

Formatul și conținutul unui raport periodic referitor la medicamentele aflate în curs de dezvoltare [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

Raport individual al cazului privind siguranța - RICS (Individual case safety report – ICSR); sinonim: Raport de reacție adversă (la medicament)

Formatul și conținutul raportării uneia sau mai multor reacții adverse suspectate la un medicament, apărute la un singur pacient și la un anumit moment dat¹¹.

*Vezi și **Criterii minime de raportare***

Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS)

Formatul și conținutul analizei raportului beneficiu-risc al unui medicament, în vederea depunerii de către deținătorul autorizației de punere pe piață la anumite momente de timp bine definite în cursul etapei post-autorizare.

În UE, Rapoartele periodice actualizate referitoare la siguranță trebuie să respecte formatul prezentat în Modulul VII.

Raport beneficiu-risc; sinonim: Balanță beneficiu-risc

Evaluare a efectelor terapeutice pozitive ale medicamentului, comparativ cu riscurile [Legea 95/2006 art. 695(29)], definite ca fiind orice risc pentru sănătatea pacientului sau pentru sănătatea publică, legat de calitatea, siguranța ori eficacitatea medicamentului [Legea 95/2006 art. 695(29)].

¹⁰ Organizația Internațională pentru Standardizare (International Organisation for Standardisation = ISO); www.iso.org

¹¹ În contextul unui studiu clinic, cazul individual constituie informația furnizată de o sursă primară în vederea descrierii reacțiilor adverse suspectate grave și neașteptate asociate cu administrarea unuia sau mai multor medicamente pentru investigație clinică la un anumit pacient, într-un anumit moment.

Raport valid individual al cazului privind siguranța

Vezi Raport individual al cazului privind siguranța

Raportare spontană, sinonim: Notificare spontană

Comunicare nesolicitată din partea unui profesionist din domeniul sănătății sau utilizator de medicament către o companie farmaceutică, autoritate de reglementare sau altă organizație (de exemplu, Organizația Mondială a Sănătății, un centru regional, un centru de combatere a intoxicațiilor), în care se descriu una sau mai multe reacții adverse apărute la un pacient căruia i s-a administrat unul sau mai multe medicamente și care nu au apărut în cadrul unui studiu sau program organizat de colectare a datelor (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2D).

În acest context, sintagma „reacție adversă” se referă la o reacție adversă suspectată.

În anumite situații, poate apărea raportarea stimulată, ca urmare a comunicărilor directe către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPDS), unui articol de presă sau chestionării profesioniștilor din domeniul sănătății de către reprezentanții companiilor; rapoartele de reacții adverse care decurg din astfel de situații sunt considerate rapoarte spontane (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2D), cu condiția ca rapoartele să îndeplinească criteriile stabilite prin definiția de mai sus. Raportarea mai poate fi stimulată și prin invitația în acest sens a pacienților de către organizațiile de pacienți sau utilizatori ai căror membri sunt. De exemplu, în Japonia, raportarea efectuată în contextul activității de farmacovigilență, în prima fază post-autorizare, este și aceasta considerată raportare stimulată.

Vezi și Reacție adversă

Raportare stimulată

Vezi Raportare spontană

Reacție adversă; sinonime: Reacție adversă la medicament (RA), Reacție adversă suspectată (la medicament), efect advers, efect nedorit

Un răspuns nociv și nedorit, determinat de un medicament [Legea 95/2006, art. 695(10)]¹².

În acest context, răspuns înseamnă că o relație cauzală între medicament și un eveniment advers reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2A).

Reacțiile adverse pot fi rezultatul utilizării unui medicament în cadrul sau în afara termenilor autorizației de punere pe piață sau expunerii profesionale [Legea 95/2006, art. 812(1)]. Condițiile de utilizare a medicamentului în afara termenilor autorizației de punere pe piață includ utilizarea în afara indicațiilor științifice autorizate („off-label”), supradozajul, utilizarea greșită, abuzul și erorile de medicație.

Vezi și Eveniment advers, Reacție adversă gravă, Reacție adversă neașteptată, Utilizare în afara indicațiilor științifice autorizate („off-label”), Supradozaj, Utilizare greșită, Abuz de medicamente, Expunere profesională la un medicament

Reacție adversă gravă

Reacție adversă care cauzează moartea, pune în pericol viața, necesită spitalizarea sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap ori o incapacitate durabilă sau importantă ori provoacă anomalii/malformații congenitale [Legea 95/2006 art. 695(11)].

În acest context, sintagma „pune în pericol viața” se referă la reacțiile care au periclitat efectiv viața pacientului la momentul apariției și nu la reacțiile care ar fi putut în mod ipotetic constitui un pericol pentru viața pacientului, dacă s-ar fi manifestat într-o formă mai gravă (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2D).

¹² În contextul studiilor clinice, reacția adversă se definește ca totalitatea răspusurilor nocive și nedorite la medicamentul de investigație clinică, indiferent de doza administrată [Art 2(n) Dir. 2001/20/CE].

Decizia referitoare la includerea și a altor situații în categoria reacțiilor grave (ca, de exemplu, evenimentele medicale importante care nu periclitează imediat viața pacientului sau nu au drept consecință moartea sau prelungirea spitalizării acestuia, dar i-ar putea pune în pericol viața sau ar putea necesita intervenție în vederea prevenirii uneia dintre consecințele menționate mai sus) se ia printr-un raționament medical și științific. Exemple de astfel de evenimente sunt: tratamentul intensiv într-o unitate de primiri urgențe sau la domiciliu pentru bronhospasm alergic, discrazie sanguină sau convulsii care nu determină spitalizare, dezvoltarea dependenței sau abuzului (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2D).

Transmiterea suspectată pe cale medicamentoasă a unui agent infecțios este de asemenea considerată reacție adversă gravă.

*Vezi și **Reacție adversă***

Reacție adversă neașteptată

Reacție adversă a cărei natură, severitate sau evoluție nu corespunde informațiilor din Rezumatul caracteristicilor produsului [Legea 95/2006 art. 695 (12)].

Sintagma se referă și la reacțiile de clasă, menționate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), dar a căror apariție nu este prezentată ca fiind, în mod specific, asociată cu medicamentul respectiv. În cazul medicamentelor autorizate prin procedură națională, RCP-ul relevant este cel autorizat de către autoritatea competentă a statului membru căruia i se raportează reacția adversă. La medicamentele autorizate prin procedură centralizată, RCP-ul relevant este cel autorizat de către Comisia Europeană. În intervalul dintre formularea unei opinii pozitive a Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (Committee for Medicinal Products for Human Use- CHMP) referitor la acordarea unei autorizații de punere pe piață și emiterea deciziei Comisiei Europene privitor la acordarea acesteia, RCP-ul relevant este cel atașat opiniei CHMP.

*Vezi și **Rezumatul caracteristicilor produsului***

Reacție asociată cu o eroare de vaccinare

Eveniment advers post-imunizare determinat de manipularea, prescrierea sau administrarea necorespunzătoare a unui vaccin și care poate fi astfel prevenit prin propria sa natură.

În contextul acestei definiții, termenul *imunizare* se referă la utilizarea (manipularea, prescrierea și administrarea) unui vaccin în scopul imunizării persoanelor (vezi CIOMS-OMS¹³) pentru care, în Uniunea Europeană, se preferă termenul de *vaccinare* (în Raportul Grupului de lucru pe probleme de farmacovigilență în domeniul vaccinurilor al CIOMS/OMS, termenii *imunizare* și *vaccinare* se folosesc alternativ, cu același sens¹³).

Calificativul „necorespunzător” se referă la utilizarea (manipularea, prescrierea și administrarea) în alt mod decât cel autorizat și recomandat într-o zonă de jurisdicție pe baza dovezilor științifice sau a recomandării experților (vezi CIOMS-OMS¹³).

*Vezi și **Reacție adversă, Farmacovigilența în domeniul vaccinurilor, Vaccinare***

Reacție asociată cu teama de vaccinare

Eveniment advers post-imunizare care este determinat de teama de vaccinare (vezi CIOMS-OMS¹³).

În contextul acestei definiții, termenul *imunizare* se referă la utilizarea (manipularea, prescrierea și administrarea) unui vaccin în scopul imunizării persoanelor (vezi CIOMS-OMS⁴), pentru care, în Uniunea Europeană, se preferă termenul de „*vaccinare*” (în Raportul

¹³ Consiliul Organizațiilor Internaționale de Științe Medicale (Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS). Definiția și aplicarea termenilor de farmacovigilență în domeniul vaccinurilor (raportul grupului de lucru al CIOMS/WHO pe probleme de farmacovigilență în domeniul vaccinurilor). Genèva: CIOMS; 2012

Grupului de lucru pe probleme de farmacovigilență în domeniul vaccinurilor al CIOMS/OMS, termenii *imunizare* și *vaccinare* se folosesc alternativ, cu același sens¹³).

*Vezi și **Reacție adversă, Farmacovigilența în domeniul vaccinurilor, Vaccinare***

Reacție asociată cu un defect de calitate a vaccinului

Eveniment advers post-imunizare a cărui apariție este cauzată sau precipitată de unul sau mai multe defecte de calitate ale vaccinului, inclusiv de dispozitivul de administrare a acestuia, în forma furnizată de fabricant (vezi CIOMS-OMS¹³).

În contextul acestei definiții, termenul *imunizare* se referă la utilizarea (manipularea, prescrierea și administrarea) unui vaccin în scopul imunizării persoanelor (vezi CIOMS-OMS¹³), pentru care, în Uniunea Europeană, se preferă termenul de „*vaccinare*” (în Raportul Grupului de lucru pe probleme de farmacovigilență în domeniul vaccinurilor al CIOMS/OMS, termenii *imunizare* și *vaccinare* se folosesc alternativ, cu același sens¹³).

În scopul acestei definiții, defectul de calitate al vaccinului se definește ca deviere de orice natură de la specificațiile de calitate stabilite pentru vaccinul fabricat.

*Vezi și **Reacție adversă, Farmacovigilența în domeniul vaccinurilor***

Reacție asociată cu vaccinul

Eveniment advers post-imunizare a cărui apariție este cauzată sau precipitată de un vaccin din cauza uneia sau mai multor proprietăți inerente ale acestuia (vezi CIOMS-OMS¹³).

În contextul acestei definiții, termenul *imunizare* se referă la utilizarea (manipularea, prescrierea și administrarea) unui vaccin în scopul imunizării persoanelor (vezi CIOMS-OMS¹³) pentru care, în Uniunea Europeană, se preferă termenul de *vaccinare* (în Raportul Grupului de lucru pe probleme de farmacovigilență în domeniul vaccinurilor al CIOMS/OMS, termenii *imunizare* și *vaccinare* se folosesc alternativ, cu același sens¹³).

Recomandare a unui audit

Prezentarea cursului de acțiune recomandat conducerii, în vederea corectării condițiilor pierdute de sub control și diminuării aspectelor deficitare ale sistemelor de control al managementului (Sawyer LB *ș.a.*, 2003¹⁴).

Recomandările unui audit trebuie să fie cât se poate de pozitive și de precise și să stabilească persoana care urmează să le pună în aplicare (Sawyer LB *ș.a.*, 2003).

*Vezi și **Audit***

Registru

Sistem organizat care utilizează metode observaționale, în vederea colectării de date omogene referitoare la rezultate specificate la nivelul unui grup de populație, cu o anumită boală, afecțiune sau supusă unei anumite expuneri.

Respectarea cerințelor de calitate

Îndeplinirea sarcinilor și responsabilităților conform cerințelor de calitate [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 art. 8(3)]

*Vezi și **Cerințe de calitate***

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

Parte componentă a autorizației de punere pe piață a unui medicament, în care se prezintă poziția agreată a medicamentului conform rezultatelor obținute în cursul evaluării, care cuprinde informația descrisă în art. 708 al Legii 95/2006. Acesta constituie informația de bază pentru profesioniștii din domeniul sănătății referitoare la modalitatea de utilizare a medicamentului în condiții de siguranță și eficacitate. Rezumatul caracteristicilor produsului constituie fundamentul pe baza căruia se elaborează Prospectul [pe baza Ghidului privitor la

¹⁴ Sawyer LB, Dittenhofer MA. Sawyer's Internal Auditing. Ed. a 5a, Altamonte Springs, FL: The IIA Research Foundation; 2003.

Rezumatul caracteristicilor produsului, Volumul 2C al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

Riscuri asociate cu utilizarea medicamentului

Orice risc pentru sănătatea pacientului sau pentru sănătatea publică, legat de calitatea, siguranța sau eficacitatea medicamentului și orice risc de apariție a unor efecte nedorite asupra mediului [Legea 95/2006 art. 695(28)].

Risc identificat

Eveniment nedorit pentru care există dovada adecvată a unei asocieri cu medicamentul implicat [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

Exemple:

- reacțiile adverse demonstrate corespunzător în studii non-clinice și confirmate de date clinice;
- reacțiile adverse observate în studii clinice sau epidemiologice bine concepute, la care mărimea diferenței între valorile unui anumit parametru de interes față de grupul comparator sugerează existența unei legături cauzale;
- reacțiile adverse sugerate de o serie de rapoarte spontane bine susținute cu documente, pentru care legătura de cauzalitate este solid susținută de relația temporală și plauzibilitatea biologică, precum reacțiile anafilactice sau reacțiile de la locul de administrare a medicamentului [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)];

Într-un studiu clinic, comparatorul poate fi placebo, o substanță activă sau lipsa de expunere.

Se consideră că reacțiile adverse cuprinse la punctul 4.8 al Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) fac și acestea parte din categoria riscurilor identificate, cu excepția situațiilor în care constituie reacții de clasă terapeutică menționate în RCP, dar a căror apariție nu este prezentată ca fiind, în mod specific, asociată cu medicamentul respectiv (și care sunt, de obicei, considerate riscuri posibile).

*Vezi și **Riscuri asociate cu utilizarea medicamentului, Risc important identificat și Risc important potențial, Informație absentă, Reacție adversă neașteptată***

Risc important identificat și Risc important potențial

Risc identificat sau risc potențial care poate afecta raportul beneficiu-risc al medicamentului ori sănătatea publică [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

Natura unui risc important depinde de mai mulți factori, printre care impactul asupra individului, gravitatea riscului și impactul asupra sănătății publice. De obicei, se consideră importante toate riscurile cu probabilitate de includere la punctele referitoare la contraindicații sau atenționări și precauții din Informațiile despre medicament. [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

*Vezi și **Raport beneficiu-risc, Risc identificat, Risc potențial, Problemă de siguranță***

Risc important potențial

*Vezi **Risc important identificat și Risc important posibil***

Risc potențial

Eveniment nedorit pentru care există o oarecare suspiciune a unei asocieri cu medicamentul în cauză, asociere neconfirmată însă [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

Exemple:

- Constatări toxicologice non-clinice neobservate sau nesoluționate în studiile clinice;
 - Evenimente adverse observate în studii clinice sau epidemiologice la care mărimea diferenței între valorile unui anumit parametru de interes față de grupul comparator (placebo sau substanță activă ori grup ne-expus) conduce la suspectarea existenței unei legături cauzale, fără a fi însă suficient de marcată pentru a sugera existența acesteia;
 - Semnal care decurge din sistemul de raportare spontană a reacțiilor adverse;
 - Eveniment cu asociere cunoscută cu alte substanțe active din aceeași clasă sau a cărui apariție poate fi anticipată pe baza proprietăților medicamentului [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].
- Vezi și **Eveniment advers**, **Semnal***

Scopuri ilegale

*Vezi **Utilizare greșită în scopuri ilegale**.*

Semnal

Informație provenită dintr-una sau mai multe surse, inclusiv observații și experiențe, care sugerează o nouă asociere cauzală posibilă sau un nou aspect al unei asocieri cunoscute între o anumită intervenție și apariția unui eveniment sau grup de evenimente aflate în legătură, în avantajul sau dezavantajul pacientului, considerate cu grad suficient de probabilitate astfel încât să justifice întreprinderea unor acțiuni de verificare [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 art. 19(1)].

În scopul monitorizării informației din baza de date EudraVigilance, nu se au în vedere decât semnalele asociate cu apariția unei reacții adverse [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 art. 19(1)]

În ceea ce privește Raportul periodic de evaluare beneficiu-risc, capitolului 16.2, semnalele sunt asociate cu efectele adverse [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

*Vezi și **Semnal validat**, **Semnal nou identificat**, **Semnal închis**, **Semnal continuat**, **Proces de gestionare a semnalului**, **Reacție adversă***

Semnal continuat

În contextul rapoartelor periodice de evaluare beneficiu-risc, un semnal rămas în curs de evaluare la termenul de încheiere a primirii informațiilor [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Definiția se aplică și rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță.

*Vezi și **Semnal**, **Termenul de încheiere a primirii informațiilor***

Semnal închis

În rapoartele periodice de evaluare beneficiu-risc, un semnal pentru care s-a finalizat o evaluare în cursul intervalului de raportare [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Definiția se aplică și Rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță.

*Vezi și **Semnal***

Semnal nou identificat

În rapoartele periodice de evaluare beneficiu-risc, un semnal identificat pentru prima oară în cursul intervalului de raportare și care sugerează necesitatea altor acțiuni de evaluare [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Definiția se poate aplica și unui semnal anterior închis, în raport cu care apar date noi în perioada de raportare și care determină acțiuni sau evaluări ulterioare [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Definiția se aplică și Rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță
*Vezi și **Semnal**, **Semnal închis***

Semnal validat

Semnal în cazul căruia procesul de validare a semnalului, care presupune evaluarea datelor de susținere a semnalului depistat, a verificat și confirmat caracterul suficient de solid al dovezilor reieșite din documentația avută la dispoziție, astfel încât să sugereze existența unei noi asocieri cauzale posibile sau a unui nou aspect al unei relații cauzale cunoscute, justificând prin aceasta continuarea evaluării semnalului [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012, art. 25(1)].

*Vezi și **Semnal***

Sistem de farmacovigilență

Sistem utilizat de deținătorul autorizației de punere pe piață și de statele membre ale Uniunii Europene pentru a îndeplini sarcinile și responsabilitățile enumerate la cap. X, Titlul XVII Medicamentul, al Legii 95/2006 și conceput să monitorizeze siguranța medicamentelor autorizate și să detecteze orice modificare a raportului beneficiu-risc [Legea 95/2006, art. 695 (28¹) c)].

În general, sistemul de farmacovigilență este un sistem utilizat de către o organizație în vederea îndeplinirii atribuțiilor și responsabilităților sale în domeniul farmacovigilenței și conceput în vederea monitorizării siguranței medicamentelor autorizate și a depistării modificărilor apărute în raportul beneficiu-risc specific acestora.

Sistem de management al riscului

Set de activități de farmacovigilență și intervenții menite să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să reducă la minimum riscurile în legătură cu un medicament, inclusiv evaluarea eficienței acestor activități și intervenții [Legea 95/2006, art. 695 (28¹) a)].

Sistemul calității sistemului de farmacovigilență

Structura organizațională, responsabilitățile, procedurile, procesele și resursele sistemului de farmacovigilență, precum și resursele corespunzătoare de gestionare, managementul conformității și gestionarea evidențelor [Regulamentul de punere în aplicare (UE) 520/2012 art. 10(2)].

Sistemul calității este parte integrantă a sistemului de farmacovigilență.

*Vezi și **Sistem de farmacovigilență** și **Calitatea sistemului de farmacovigilență***

Studiu clinic

Orice investigație efectuată asupra subiecților umani, în vederea descoperirii sau confirmării efectelor clinice, farmacologice și/sau a altor efecte farmacodinamice ale unui ori mai multor medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru identificarea oricărei reacții adverse la unul ori mai multe medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru a studia absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea unui ori mai multor medicamente pentru investigație clinică în vederea evaluării siguranței și/sau eficacității acestora. Definiția se referă la studiile clinice realizate într-un centru unic ori în centre multiple, în unul sau mai multe state membre [OMSP 904/2006, art. 21 a)].

*Vezi și **Studiu clinic în desfășurare**, **Studiu clinic finalizat**, **Medicament pentru investigație clinică***

Studiu clinic finalizat

Studiu pentru care există un raport final de studiu clinic [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

*Vezi și **Studiu clinic***

Studiu clinic în desfășurare

Studiu pentru care a început înrolarea de participanți, indiferent dacă este temporar întrerupt sau dacă i s-a finalizat analiza, dar pentru care nu există raport de studiu final [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

*Vezi și **Studiu clinic**, **Studiu clinic finalizat***

Studiu de siguranță post-autorizare (Post-authorisation safety study – PASS)

Orice studiu referitor la un medicament autorizat, desfășurat în scopul identificării, caracterizării sau cuantificării riscului din punct de vedere al siguranței, confirmând profilul de siguranță al medicamentului, sau în scopul de a măsura eficiența măsurilor de management al riscului [Legea 95/2006, art. 695(14)].

Studiul de siguranță post-autorizare poate fi un studiu clinic intervențional sau se poate conforma unui proiect de studiu observațional, non-intervențional.

*Vezi și **Studiu clinic**, **Studiu non-intervențional***

Studiu non-intervențional; sinonim: Studiu clinic non-intervențional

Studiu în care medicamentul sau medicamentele sunt prescrise, în mod obișnuit, în concordanță cu termenii autorizației de punere pe piață. Desemnarea pacientului pentru o anumită strategie terapeutică nu este decisă în avans prin protocolul studiului, ci se face conform cu practicile curente, iar prescrierea medicamentului este, în mod clar, separată de decizia de includere a pacientului în studiu. Pacienților nu li se aplică proceduri de diagnosticare sau monitorizare suplimentare, iar pentru analiza datelor colectate se utilizează metode epidemiologice [art. 21 lit. c) din OMSP 904/2006].

Astfel, studiul este non-intervențional dacă îndeplinește, cumulativ, următoarele cerințe:

- Medicamentul este prescris în maniera obișnuită, în concordanță cu termenii autorizației de punere pe piață;
- Desemnarea pacientului către o anumită strategie terapeutică nu este decisă în avans prin protocolul studiului, ci conform cu practicile curente, iar prescrierea medicamentului este, în mod clar, separată de decizia de includere a pacientului în studiu; și
- Pacienților nu li se aplică proceduri de diagnosticare sau monitorizare suplimentare, iar pentru analiza datelor colectate se utilizează metode epidemiologice [vezi Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU), Întrebări și răspunsuri, Versiunea 10.0].

Studiile non-intervenționale se definesc prin abordarea metodologică și nu prin obiectivele științifice. În categoria studiilor non-intervenționale pot fi incluse cercetările în vederea alcătuirii de baze de date sau analiza registrelor de înscriere a tuturor evenimentelor deja apărute (de exemplu, studiile caz-control, transversale, de cohortă și alte modele de studii care folosesc utilizarea secundară a datelor). Studiile non-intervenționale includ și studiile care presupun colectarea de date primare (de exemplu, studiile observaționale și realizarea de registre în care se colectează date provenite din îngrijirile clinice de rutină), cu condiția îndeplinirii condițiilor menționate mai sus. În astfel de studii, interviurile, chestionarele și prelevarea de probe de sânge se poate realiza în cadrul rutinei clinice normale.

Studiilor non-intervenționale nu li se aplică prevederile OMSP 904/2006.

Substanță

Orice materie, indiferent de originea acesteia, care poate fi umană (de exemplu, sânge uman și produse derivate din sângele uman), animală (de exemplu, microorganisme, animale întregi, părți de organe, secreții animale, toxine, extracte, produse derivate din sânge), vegetală (de exemplu, microorganisme, plante, părți din plante, secreții vegetale, extracte) sau chimică (de exemplu, elemente, substanțe chimice naturale și produși chimici obținuți prin transformare chimică sau sinteză) [Legea 95/2006, art. 695(2)].

Supradozaj

Administrarea unei cantități dintr-un medicament în cadrul unei administrări unice sau cumulativ, care depășește doza maximă recomandată, conform versiunii autorizate a Informațiilor despre medicament. Întotdeauna se impune efectuarea unei evaluări clinice.

Surse solicitate pentru rapoartele individuale de caz privind siguranța

Sisteme organizate de colectare a datelor, printre care se pot enumera studiile clinice, registrele, programele post-autorizare pentru utilizarea de către un anumit pacient, alte programe de sprijin pentru pacienți și de control al bolilor, chestionare aplicate pacienților sau profesioniștilor din domeniul sănătății ori informații strânse privitor la eficacitate sau conformitatea cu pacientul. În scopul raportării în domeniul siguranței, rapoartele solicitate nu trebuie considerate rapoarte spontane, ci intră în categoria Rapoartelor individuale de caz privind siguranța din studii clinice, trebuind astfel să beneficieze de o evaluare corespunzătoare a cauzalității, efectuată de un profesionist din domeniul sănătății sau de deținătorul autorizației de punere pe piață (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2D).

*Vezi și **Studiu clinic**, **Studiu de siguranță post-autorizare**, **Studiu non-intervențional***

Termenul de încheiere a primirii informațiilor

În cazul unui Raport periodic actualizat referitor la siguranță - RPAS (Periodic Safety Update Report – PSUR), termenul desemnat ca dată de încheiere a primirii de informații care urmează a fi incluse în RPAS.

În cazul unui Raport periodic de evaluare beneficiu-risc (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report - PBRER), termenul desemnat ca dată de încheiere a primirii de informații care urmează a fi incluse în PBRER, pe baza datei internaționale de naștere (a unui medicament) [vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C(R2)].

Pentru Raportul actualizat referitor la siguranța unui medicament în dezvoltare (Development Safety Update Report - DSUR), termenul desemnat ca dată de încheiere a primirii de informații care urmează a fi incluse în DSUR, pe baza datei internaționale de începere a dezvoltării medicamentului [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

Data se referă inclusiv la precizarea zilei și a lunii [vezi Ghidul ICH-E2F, Volumul 10 al Reglementărilor privitoare la medicament în Uniunea Europeană (Rules Governing Medicinal Products in the EU)].

*Vezi și **Raport periodic actualizat referitor la siguranță**, **Raport actualizat referitor la siguranța unui medicament în dezvoltare**, **Data internațională de naștere**, **Data internațională de începere a dezvoltării farmaceutice a medicamentului***

Utilizare compasională a medicamentului

Punerea unui medicament, din considerente de compasiune, la dispoziția unui grup de pacienți care suferă de boli cronice, debilitante sau care se consideră a le periclita viața și care nu pot fi tratați, în mod satisfăcător, cu un medicament autorizat (medicamentul care face obiectul utilizării compasionale trebuie să constituie, fie obiectul unei cereri de autorizare prin procedură centralizată, fie al unui studiu clinic aflat în desfășurare) [art. 83(2) al Reg. CE 726/2004].

Utilizare greșită a unui medicament

Situații de utilizare intenționată și necorespunzătoare a unui medicament, în care nu se respectă versiunea autorizată a Informațiilor despre medicament.

*Vezi și **Utilizare greșită a unui medicament în scopuri ilegale***

Utilizare greșită a unui medicament în scopuri ilegale

Utilizare greșită a unui medicament în scopuri ilegale se definește ca utilizarea greșită cu conotația suplimentară referitoare la existența unei intenții de utilizare greșită în scopul producerii de efecte asupra unei alte persoane. Aceasta se referă, printre altele, la vânzarea către alte persoane a medicamentelor în vederea utilizării în scopuri recreaționale și utilizarea unui medicament în scop de atac asupra unei persoane.

*Vezi și **Utilizare greșită a unui medicament***

Utilizare în afara indicațiilor științifice autorizate („Off-label”)

Situații în care medicamentul este utilizat, în mod intenționat, într-un scop medical neconform cu versiunea autorizată a Informațiilor despre medicament.

Utilizarea în afara indicațiilor științifice autorizate include utilizarea la categoriile de vârstă pediatrică pentru care nu există autorizare. În afara solicitărilor exprese, termenul nu se referă la utilizarea în afara UE într-o indicație autorizată pe teritoriul respectiv, dar neautorizată în UE.

Vaccin

*Vezi și **Medicament imunologic***

Vaccinare

Administrarea unui vaccin în vederea producerii unui răspuns imun.

*Vezi și **Imunizare***

Validarea semnalului

Proces de evaluare a datelor de susținere a unui semnal detectat, în vederea verificării caracterului suficient al informației conținute în documentația disponibilă pentru susținerea existenței unei noi asocieri cauzale posibile sau a unui nou aspect al unei asocieri cunoscute și prin urmare, justifică o evaluare suplimentară a semnalului [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012, art 21(1)].

*Vezi și **Semnal validat***

HOTĂRÂREA

Nr. 6/05.06.2014

de aprobare a Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, în conformitate cu Regulamentul de organizare și funcționare a Consiliului științific al ANMDM, art. 8 alin. (1), adoptă prin procedura scrisă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă Reglementările privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă următoarele:

- HCS Nr. 29/16.12.2010, referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România;
- HCS Nr. 26/13.12.2011 de aprobare a modificării Hotărârii Consiliului Științific nr. 29/16.12.2010 referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România;

- HCS nr. 8/17.04.2012 de aprobare a modificării și completării Anexei la Hotărârea Consiliului științific nr. 29/16.12.2010 referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România.

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

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

REGLEMENTĂRI
privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor
Medicale
a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor
Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în
România

CAPITOLUL I
Principii generale

Art. 1. - (1) Studiile clinice care se efectuează pe teritoriul României sunt autorizate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) în conformitate cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările și completările ulterioare, Hotărârea de Guvern nr. 734/21.07.2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare și Ordinul Ministrului Sănătății Publice (OMSP) nr. 904/2006 pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman.

(2) Fac excepție de la prevederile alin. (1) studiile nonintervenționale, așa cum sunt definite în OMSP nr. 904/2006, care se notifică la ANMDM.

Art. 2. - Studiile clinice trebuie efectuate cu respectarea tuturor reglementărilor în vigoare referitoare la studiile clinice.

CAPITOLUL II
Procedura de autorizare a studiilor clinice

Art. 3. - (1) În vederea începerii procedurii de autorizare a unui studiu clinic, solicitantul plătește tariful de autorizare a studiilor clinice, stabilit prin ordinul ministrului sănătății în vigoare privind tarifele practicate de ANMDM.

(2) Pentru efectuarea plății, solicitantul depune la ANMDM, cu cel puțin 2 săptămâni în avans față de depunerea cererii pentru autorizarea studiului clinic, o scrisoare de intenție privind plata tarifului studiului clinic însoțită de formularul de plată al tarifului pentru studii clinice completat.

(3) Plata se efectuează în conturile ANMDM (publicate pe website).

(4) Solicitantul este informat prin e-mail despre confirmarea plății în cadrul ANMDM.

Art. 4. - (1) După confirmarea plății, solicitantul poate depune la ANMDM, o cerere de autorizare în formatul prezentat în HCS nr. 22/2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, aprobarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic în România.

(2) Împreună cu cererea, solicitantul trebuie să înainteze și o scrisoare de intenție semnată în format tipărit pe hârtie, prevăzută de HCS nr. 22/2010.

(3) La cerere se anexează documentele prevăzute în anexa nr. 1 care face parte integrantă din prezentele reglementări, care vor fi transmise în format electronic pe CD sau DVD, structurate conform anexei 2.

Art. 5. - Perioada de evaluare începe odată cu depunerea documentației (ziua 0).

Art. 6. - (1) ANMDM verifică existența tuturor documentelor solicitate conform anexei nr. 1 (validare) și transmite solicitantului în termen de 10 zile calendaristice o scrisoare de informare privind validitatea cererii.

(2) Dacă documentația prezentată de solicitant este completă, cererea este considerată validă și se continuă perioada de evaluare.

(3) Dacă documentația prezentată de solicitant conține documentele esențiale ale studiului, dar sunt necesare completări ale acestor documente, se transmit solicitări de completare a documentației; perioada de evaluare se întrerupe până la data depunerii completărilor solicitate.

(4) Dacă documentația nu conține documentele esențiale ale studiului, cererea de autorizare este respinsă.

Art. 7. - Documentele prevăzute la art. 4 alin. (3) se întocmesc în conformitate cu prevederile HCS nr. 22/2010.

Art. 8. - Documentația se prezintă în limba engleză sau română.

Art. 9. – (1) Modelul etichetei medicamentelor utilizate în studiile clinice se prezintă în limba română și în limba engleză (numai pentru uzul ANMDM, pentru a putea fi verificată traducerea);

(2) În cazul în care sponsorul este român, modelul etichetei se prezintă doar în limba română;

(3) Eticheta medicației care se utilizează în studiile clinice desfășurate în România va fi numai în limba română.

Art. 10. Se recomandă să nu se transmită modificări importante la documentația de bază a studiului după 50 de zile de la confirmarea plății; în cazul în care se transmit astfel de modificări este posibil ca timpul de evaluare a documentației să se prelungească.

Art. 11. - Examinarea unei cereri de autorizare în formă corectă și corespunzătoare de către ANMDM, este finalizată cât mai repede posibil, în termenul prevăzut în OMSP nr. 904/2006.

Art. 12. - În cazul în care documentația este întocmită conform reglementărilor în vigoare și este suficient de fundamentată, ANMDM transmite autorizația pentru efectuarea studiului clinic în formatul prevăzut în anexa nr. 3 care face parte integrantă din prezentele reglementări.

Art. 13. - (1) În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că sunt necesare informații suplimentare sau clarificări **de fond** la documentația studiului, ANMDM informează în scris solicitantul.

(2) Perioada de evaluare până la autorizarea/respingerea autorizării studiului clinic se prelungește față de termenul prevăzut în OMSP nr. 904/2006 cu intervalul de timp scurs de la primirea adresei cu solicitări de către solicitant și până la primirea de către ANMDM a informațiilor solicitate.

Art. 14. - În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că aceasta nu este întocmită conform reglementărilor în vigoare și nu este suficient de fundamentată, în termenul prevăzut în OMSP 904/2006, solicitantul este informat de către ANMDM în legătură cu respingerea autorizării, care este însoțită de un raport justificativ.

Art. 15. - (1) Solicitantul poate să ceară revizuirea deciziei de respingere în maximum 30 de zile de la emiterea deciziei de către ANMDM; solicitarea de revizuire trebuie însoțită de documentație de susținere.

(2) ANMDM analizează solicitarea și își formulează punctul de vedere asupra acesteia în maximum 30 de zile.

Art. 16. - (1) Autorizația este valabilă pentru perioada de desfășurare a studiului, aprobată de ANMDM; studiul începe într-un interval de cel mult 1 an de la data aprobării, în caz contrar, autorizația își pierde valabilitatea și cererea trebuie redepusă.

(2) Solicitantul informează ANMDM despre data începerii studiului în România (data includerii primului pacient/subiect).

(3) La încheierea studiului, solicitantul depune notificarea închiderii studiului în formatul prezentat în HCS nr. 22/2010 și informează ANMDM despre numărul de subiecți înrolați în România.

Art. 17. - Solicitantul depune la ANMDM copia Opiniei Comisiei Naționale de Bioetică pentru Medicamente și Dispozitive Medicale (CNBMDM) sau a Comisiei Instituționale de Etică de îndată ce devine disponibilă.

Art. 18. - Un studiu clinic poate începe numai dacă ANMDM a autorizat desfășurarea studiului clinic și CNBMDM (în cazul studiilor multicentrice) sau Comisia Instituțională de Etică (în cazul studiilor unicentrice) a formulat o opinie favorabilă.

CAPITOLUL III

Procedura de notificare a amendamentelor

Art. 19. - Conform OMS nr. 904/2006, după începerea studiului clinic, sponsorul poate să facă amendamente la documentația studiului clinic.

Art. 20. - (1) Notificarea este obligatorie numai în cazul amendamentelor importante (conform HCS nr. 22/2010).

(2) Nu este necesară notificarea sau depunerea imediată a unor amendamente non-importante

(conform OMSP nr. 904/2006).

Art. 21. - (1) În vederea începerii procedurii de autorizare a unui amendament important, solicitantul plătește tariful de evaluare a amendamentelor, stabilit prin ordinul ministrului sănătății în vigoare privind tarifele practicate de ANMDM.

(2) Pentru efectuarea plății, solicitantul depune la ANMDM, cu cel puțin 2 săptămâni în avans față de depunerea cererii pentru autorizarea amendamentului important, o scrisoare de intenție însoțită de formularul de plată al tarifului pentru amendamente completat.

(3) Solicitantul este informat prin e-mail despre confirmarea plății în cadrul ANMDM.

Art. 22. - (1) După confirmarea plății, solicitantul depune la ANMDM, o notificare în formatul prezentat în HCS nr. 22/2010.

(2) Împreună cu cererea, solicitantul înaintează și o scrisoare de intenție semnată.

(3) La cerere se anexează documentele prevăzute în HCS nr. 22/2010, cap III.7 Formularul și conținutul notificării

Art. 23. - (1) Perioada de evaluare a amendamentelor începe odată cu depunerea documentației (ziua 0).

(2) ANMDM răspunde notificării unui amendament în termen de 35 de zile calendaristice de la data primirii unei notificări valide.

Art. 24. - (1) ANMDM verifică validitatea notificării.

(2) Dacă se consideră că depunerea amendamentului nu a fost validă (de exemplu, dosarul nu conține documentația necesară, conform HCS nr. 22/2010), ANMDM informează solicitantul în termen de 10 zile calendaristice ale perioadei de 35 de zile menționate mai sus, cu precizarea motivelor acestei decizii.

Art. 25. - În cazul în care documentația este întocmită conform reglementărilor în vigoare și este suficient de fundamentată, ANMDM transmite adresa de aprobare a amendamentului.

Art. 26 - (1) În cazul în care, după evaluarea documentației, ANMDM constată că sunt necesare informații suplimentare sau clarificări **de fond** la documentația depusă informează în scris solicitantul.

(2) Perioada de evaluare până la aprobarea/respingerea amendamentului se prelungește față de termenul prevăzut, cu intervalul de timp scurs de la primirea adresei cu solicitări de către solicitant și până la primirea de către ANMDM a informațiilor solicitate.

Art. 27. - În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că aceasta nu este întocmită conform reglementărilor în vigoare și este insuficient fundamentată, aceasta conduce la respingerea amendamentului propus

Art. 28. - (1) Solicitantul poate să ceară revizuirea deciziei de respingere în maximum 30 de zile de la emiterea deciziei de către ANMDM; solicitarea de revizuire este însoțită de o documentație de susținere.

(2) ANMDM analizează solicitarea și își formulează punctul de vedere asupra acesteia în maximum 30 de zile.

Art. 29. - Un amendament poate fi implementat numai dacă:

- ANMDM a transmis aprobarea amendamentului și CNBMDM și-a exprimat opinia favorabilă (în cazul în care amendamentul necesită atât aprobarea ANMDM cât și opinia CNBMDM);
- ANMDM a transmis aprobarea amendamentului (în cazul în care amendamentul necesită numai aprobarea ANMDM);
- CNBMDM și-a exprimat opinia favorabilă (în cazul în care amendamentul necesită numai opinia CNBMDM).

CAPITOLUL IV

Importul medicamentelor pentru investigație clinică

Art. 30. - Avizarea importului medicamentelor pentru investigație clinică (MIC) se efectuează în conformitate cu legislația în vigoare.

CAPITOLUL V

Analiza probelor biologice

Art. 31. - Analiza probelor biologice recoltate în cursul studiilor clinice poate fi efectuată în laboratoare certificate sau acreditate din România sau din alte țări.

Art. 32. - În cazul în care analiza probelor biologice nu se efectuează în România, trimiterea acestora în alte state membre/exportul în țări terțe se face în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

CAPITOLUL VI

Inspecția pentru buna practică în studiul clinic

Art. 33. - Inspecția pentru buna practică în studiul clinic se desfășoară în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

CAPITOLUL VII

Cerințe referitoare la modalitățile de recrutare a subiecților

Art. 34. – (1) Recrutarea subiecților pentru studiile clinice care se efectuează în România se face prin intermediul profesioniștilor din domeniul sănătății (medici și farmaciști), cu excepția voluntarilor sănătoși care pot fi recrutați și prin alte mijloace.

(2) Pentru recrutare nu se folosesc mijloace mass-media.

CAPITOLUL VIII

Raportarea reacțiilor adverse semnalate în cadrul studiilor clinice

Art. 35. - Sponsorul are obligația de a raporta la ANMDM reacții adverse și alte informații conform prevederilor HCS nr. 27/2011 referitoare la aprobarea Ghidului detaliat privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor evenimentelor/reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman.

CAPITOLUL IX

Cerințe referitoare la calificarea investigatorilor

Art. 36. - Pentru a îndeplini prevederile art. 13 din OMSP nr. 904/2006 și ale art. 37 și 39 ale HCS nr. 39/2006 referitoare la calificarea și instruirea investigatorilor, precum și la cunoașterea și respectarea regulilor de bună practică în studiul clinic (BPSC) și a reglementărilor legale în domeniu, cererea de autorizare a unui studiu clinic este însoțită de documentele prevăzute în anexa nr. 1 care face parte integrantă din prezentele reglementări.

CAPITOLUL X

Cerințe referitoare la centrele în care se pot desfășura studiile clinice

Art. 37. – Studiile clinice se pot desfășura numai în unități autorizate de ANMDM, în conformitate cu prevederile HCS nr. 2/22.04.2014 privind aprobarea Reglementărilor pentru autorizarea unităților care pot efectua studii clinice în domeniul medicamentelor de uz uman.

Art. 38. – Autorizația este emisă de ANMDM la solicitarea unității interesate, în conformitate cu reglementările în vigoare.

Art. 39. – (1) Amendamentele referitoare la centrele de investigație clinică fac parte din categoria amendamentelor privind documentele inițiale depuse în sprijinul cererii de autorizare a desfășurării unui studiu clinic descrise la Secțiunea III.4.4 din HCS nr. 22/2010.

(2) În continuare, se prezintă o listă fără caracter exhaustiv a acestor amendamente considerate în mod tipic importante:

- adăugarea de noi centre;
- schimbarea investigatorului principal de la un centru deja aprobat;
- schimbarea locului de investigație de la un centru deja aprobat (a clinicii/unității medicale).

CAPITOLUL XI

Procedura de notificare a studiilor nonintervenționale

Art. 40. - Notificarea studiilor nonintervenționale constă în depunerea de către propunător la ANMDM a unei adrese de notificare, întocmită conform prevederilor anexei nr. 6 care face parte integrantă din prezentele reglementări, însoțită de următoarele documente:

- copia proiectului studiului;
- lista centrelor în care se va desfășura studiul;
- informații privind durata studiului și numărul de pacienți care vor fi înrolați;
- lista investigatorilor care să cuprindă numele și prenumele investigatorilor și locul de muncă.
- 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.

Art. 41. - Propunătorul studiului are obligația de a transmite către ANMDM rezultatele studiului nonintervențional, ca și interpretarea și semnificația statistică a rezultatelor în termen de 1 an de la terminarea studiului.

Art. 42. - În cazul studiilor nonintervenționale, ANMDM nu percepe nici un tarif pentru activitatea prestată.

Art. 43. - ANMDM menține o bază de date separată referitoare la studiile nonintervenționale în care se vor regăsi și rezultatele studiilor nonintervenționale efectuate în România.

Art. 44. - ANMDM informează în scris propunătorul despre acceptarea, respingerea sau necesitatea completării documentației în 60 de zile calendaristice de la depunerea notificării.

DOCUMENTELE
care însoțesc cererea de autorizare a unui studiu clinic de către ANMDM

DOCUMENTE ESENȚIALE

1. Informații generale

- 1.1. Scrisoare de intenție
- 1.2. Formularul de cerere
- 1.3. Confirmarea primirii numărului EudraCT
- 1.4. Dacă solicitantul nu este sponsorul, scrisoare de autorizare care să împuternicească solicitantul să acționeze în numele sponsorului

2. Informații referitoare la protocol

- 2.1. Protocolul cu toate amendamentele
- 2.2. Rezumatul protocolului (în limba română)
- 2.3. Opinia investigatorului principal/coordonator asupra aspectelor etice ale studiului

3. Broșura investigatorului sau documentul care înlocuiește BI, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.6 din HCS 22/2010

4. Dosarul medicamentului pentru investigație clinică (DMIC)/versiunea simplificată a DMIC,

conform conținutului stabilit la subcapitolul II.7 și secțiunea II.7.3 a HCS nr. 22/2010

Dosarul medicamentului pentru investigație clinică (DMIC) trebuie să includă:

- Dovezi ale respectării BPF
- Exemple de etichete în limba română și engleză

5. Dosarul MNI, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.8 din HCS nr. 22/2010

6. Informații referitoare la personal și facilități

- Facilitățile puse la dispoziția studiului:
 - Autorizația unității sanitare pentru efectuarea de studii clinice,
 - Acordul managerului unității sanitare privind desfășurarea studiului clinic
 - CV-urile investigatorului principal și subinvestigatorilor;
 - CV-ul investigatorului coordonator în România (pentru studiile multicentrice), dacă este desemnat;
 - copie după ordinul de confirmare în specialitate pentru investigatorul principal;
 - formularul privind calificarea investigatorului principal care conține lista subinvestigatorilor,
- dintre care cel puțin unul trebuie să fie medic;
- dovada absolvirii unui curs de BPSC pentru toți investigatorii și subinvestigatorii;
 - orice alte documente care atestă calificarea și instruirea investigatorilor în acord cu specialitatea în care se desfășoară studiul.

7. Confirmarea plății

DOCUMENTE SUPLIMENTARE

- 1. Copia opiniei Comisiei Naționale de Bioetică pentru Medicamente și Dispozitive Medicale, când devine disponibilă**
- 2. Copia/rezumatul oricărei consilieri științifice, dacă există**
- 3. Copie a deciziei EMA privitoare la acordul exprimat referitor la PIP, precum și opinia Comitetului Pediatric, dacă există**
- 4. Lista autorităților competente (AC) din UE la care a fost înaintată cererea de autorizare și detalii ale deciziilor acestora**
- 5. Informații despre toate studiile clinice active cu același MIC**

- ▣ 1. Informații generale
- ▣ 2. Informații referitoare la protocol
- ▣ 3. Broșura investigatorului sau documentul care înlocuiește BI
- ▣ 4. Dosarul medicamentului pentru investigație clinică (DMIC) /versiunea simplificată a DMIC
- ▣ 5. Dosarul MNI
- ▣ 6. Informații referitoare la personal și facilități
- ▣ 7. Documente suplimentare

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1
011478 București
Tel.: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.97

AUTORIZAȚIE
pentru desfășurarea studiului clinic

Agencia Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, în baza art. 4 alin. (2) lit. d) din HG nr. 734/21.07.2010 cu modificările și completările ulterioare și a art. 37 din OMSP nr. 904/2006, autorizează desfășurarea studiului clinic conform Protocolului nr.:

Nr. EudraCT:

Titlul:

Sponsor:

Investigatori:

Centrul de desfășurare a studiului clinic:

Observații:

PREȘEDINTE,

.....

FORMULAR
de raportare a reacției adverse grave neașteptate suspectate

Reacția adversă suspectată

Protocol nr.

Nr. Înștiințare

Medicamentul pentru investigație clinică

Pacient nr.

I. Informații privind reacția adversă

1. Inițialele pacientului	1. Țara	2. Data nașterii			2.a. Vârsta	3. Sex	4-6 Manifestarea RA.			
		Ziua	Luna	Anul			Ziua	Luna	Anul	8-12
7. Descrierea reacției (inclusiv teste/rezultate relevante de laborator)										Marcați corespunzător ☐ Deces ☐ Punerea în pericol a vieții pacientului ☐ Spitalizare/Prelungirea spitalizării ☐ Handicap/incapacitate importante sau durabile ☐ Anomalie/malformație congenitală

II. Informații privind Medicamentul pentru investigație clinică suspectat

14. Denumirea medicamentului pentru investigație clinică		20. R.A. s-a remis după întreruperea administrării ☐ Da ☐ Nu
15. Doza zilnică	16. Calea de administrare	21. A reapărut R.A. după readministrarea medicamentului pentru investigație clinică ☐ Da ☐ Nu
17. Indicația(iile) de administrare		
18. Perioada de administrare (de /la până la)	19. Durata administrării	

III. Medicație concomitentă și istoric

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

IV Informații despre sponsor și investigator

24.a. Numele și adresa sponsorului		24.b. Numele investigatorului
24.c. Data primirii de către Sponsor	25.a. Tip de informare ☐ Inițial ☐ Secvențial	25.b. Modul de informare a sponsorului
Data informării	Data primirii	☐ Se anexează informații suplimentare

Semnătura sponsorului

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

Medicamentul pentru investigație clinică Protocol nr.....

Numele investigatorului principal/coordonator

Adresa locului de investigație

.....

Curriculum vitae/sumar: Atașat DA []

Calificare (profesie)

Experiență în studiu clinic:

Experiență cu alte medicamente cu relevanță pentru studiul propus

.....

Responsabilități obișnuite:

Implicare în alte studii clinice:

Timpul necesar pentru prezentul protocol:

Disponibilitate pentru subiecții potriviți studiului clinic:

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

Consimt să permit controlul tuturor documentelor:

Consimt să permit accesul la documentele de bază:

Consimt să semnez formularul de angajament și să desfășor studiul conform protocolului aprobat, conform Declarației drepturilor omului de la Helsinki revizuită și bune practici în studiul clinic din România.

În cursul studiului vor participa ca subinvestigatori:

Semnătura

Data.....

(zi/lună/an)

Titlu

Monitor

(Nume)

NOTIFICARE
privind efectuarea unui studiu nonintervențional în România

Către

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

PROPUNĂTOR **SPONSOR** ☐ **INVESTIGATOR** ☐ **OCC*** ☐

Nume și prenume

Profesia

Instituția

Adresa

Tel./Fax

*) Organizație de cercetare prin contract

Prin prezenta vă notificăm efectuarea în România a unui studiu nonintervențional pentru un medicament cu autorizație de punere pe piață în România

- Titlul studiului este:

Informații privind medicamentul pentru investigație clinică

- Denumirea comercială/cod
- Substanța activă
- Cod ATC
- Forma farmaceutică
- Doze
- Calea de administrare
- Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață
- Țara

Prezenta notificare este însoțită de:

- ☐ Copia proiectului studiului
- ☐ Obiectivele studiului
- ☐ Lista centrelor în care se va desfășura studiul;
- ☐ Informații privind durata studiului și numărul de pacienți care vor fi înrolați.
- ☐ Lista investigatorilor care să cuprindă numele și prenumele investigatorilor și locul de muncă

HOTĂRÂRE
Nr.1/25.06.2014
referitoare la avizarea Raportului de activitate
al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
pe anul 2012

Consiliul de Administrație al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, numit prin OMS nr.652/04.06.2014, întrunit în ședința din 25 iunie 2014;

Văzând necesitatea avizării Raportului de activitate al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pe anul 2012;

În temeiul art. 10 lit. f) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1 - Avizează Raportul de activitate al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pe anul 2012, în forma și conținutul Anexei ce face parte integrantă din prezenta hotărâre, care va fi publicat în Monitorul Oficial al României – Partea a III-a.

Art. 2 – Prezenta hotărâre se comunică spre informare ministrului sănătății.

PREȘEDINTELE
Consiliului de administrație al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Dr.Marius SAVU

**RAPORT DE ACTIVITATE AL
AGENȚIEI NAȚIONALE A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
în anul 2012**

INTRODUCERE

Anul 2012 a însemnat pentru Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale-ANMDM aceeași activitate susținută pentru atingerea obiectivelor impuse de misiunea prioritară a agenției, respectiv de evaluare a documentației de autorizare, în vederea punerii pe piață a unor medicamente de uz uman de bună calitate, sigure și eficiente și de supraveghere a siguranței medicamentelor de uz uman aflate în circuitul terapeutic, prin activitatea de inspecție și farmacovigilență.

Ca și în alți ani, realizările ANMDM în domeniul medicamentului de uz uman, s-au bazat pe eforturile depuse de specialiștii Agenției din departamentele științifice (Departament procedură națională-DPN, Departament proceduri europene-DPE, Departament inspecție farmaceutică-DIF, Departament control și calitate medicamentului-DCCM, Departament evaluare și control produse biologice-DECPB, Departament politici și strategii-DPS), susținute continuu de departamentele suport (Departament logistică, informatică și gestionare electronică a datelor-DLIGED, Departament resurse umane și salarizare-DRUS, Departament economic-DE, Departament administrație generală-DAG). Prin abordarea unei strategii de comunicare adecvate, ANMDM a urmărit în permanență să-și întărească credibilitatea în fața partenerilor pentru a fi un adevărat protector și promotor al sănătății publice în România.

Pentru ANMDM, ca de altfel pentru toate autoritățile competente în domeniul medicamentului de uz uman din întreaga Uniune Europeană, unul dintre cele mai importante obiective este crearea unei legături eficiente cu toate părțile interesate care includ: profesioniștii din domeniul sănătății, cercetării și industriei, pacienții și publicul larg, mass-media. Toți specialiștii ANMDM, farmaciști, medici, biologi, fie că desfășoară o activitate de evaluare a documentației de autorizare, de control, de inspecție și/sau de farmacovigilență își aduc practic aportul și la implementarea strategiei de comunicare a ANMDM prin implicarea efectivă în elaborarea răspunsurilor solicitate de mass-media și/sau de orice parte interesată, în identificarea de noi necesități ale partenerilor agenției, în organizarea și participarea efectivă la întâlnirile cu aceștia. Deschiderea sporită spre eficientizarea comunicării cu toți partenerii din domeniu s-a materializat în întâlniri cu deținătorii de autorizații de punere pe piață (Departament de Autorizare de Punere pe Piață-DAPP), cu asociații ale producătorilor de medicamente (internaționali și români), ale pacienților, cu asociațiile companiilor coordonatoare de studii clinice, cu asociațiile distribuitorilor de medicamente, etc.

Evaluarea rezultatelor obținute în 2012 denotă faptul că ANMDM și-a onorat atribuțiile și obligațiile de autoritate națională competentă în domeniul medicamentului de uz uman, eforturile depuse de angajații agenției fiind cu atât mai mari cu cât deficitul acut de personal de specialitate s-a menținut și în acest an. Chiar și în aceste condiții, agenția și-a atins obiectivele țintă și a continuat, în al șaselea an de la aderarea la Uniunea Europeană (UE), să desfășoare activități de referință, în afara activității curente privind autorizarea de punere pe piață, activitatea de inspecție, control al calității medicamentului și de farmacovigilență, dintre care se evidențiază următoarele:

- **Participări active la reuniunile bilunare/lunare/semestriale ale comitetelor științifice și grupurilor de lucru ale organismelor europene coordonatoare în domeniul medicamentului de uz uman (European Medicines Agency-EMA, Heads of Medicines Agencies-HMA, European Directorate for the Quality of Medicines-EDQM, Comisia Europeană).**

Toate departamentele științifice ale ANMDM au asigurat participarea, prin reprezentanții desemnați, la ședințele comitetelor științifice și grupurilor de lucru ale organismelor europene, pe diferitele aspecte ale reglementării și procedurilor europene în domeniul medicamentului, de remarcat fiind participarea activă la :

- la CHMP al EMA (Comitetul pentru medicamente de uz uman) cu nominalizări ca și coraportor în cadrul procedurilor de reexaminare;
- la PDCO al EMA (Comitetul pediatric)- evaluare de PIP (plan investigație pediatrică), participare la întocmirea Raportului anual pediatric 2012 pentru România cu transmitere la EMA/PDCO pentru Comisia Europeană și participare la teleconferințe și reuniunile lunare/bilunare ale subgrupurilor de lucru (de Extrapolare a eficacității și siguranței în dezvoltarea medicamentului pediatric și Formulare farmaceutică – participare activă cu întocmirea de rapoarte de evaluare);
- la Comitetul pentru coordonarea procedurilor MRP și DCP-CMDh și la reuniunile Grupurilor de lucru pentru variații și Dosarul standard al substanței active. România este acum Stat Membru de Referință în 16 proceduri de autorizare descentralizată;
- la Comitetul pentru medicamente din plante, RO fiind raportor/evaluator pentru unele monografii comunitare;
- la Grupul de lucru pentru farmacovigilență și din iulie 2012, la nou-înființatul Comitet de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC)
- la Grupul de lucru pentru medicamente și dispozitive medicale al Consiliului UE, cu participare la dezbaterile în vederea elaborării și armonizării, în toate statele membre, a legislației referitoare la studii clinice. În iulie 2012, a fost lansată o nouă propunere legislativă de introducere a Regulamentului pentru studii clinice, în vederea abrogării Directivei 2001/20/CE referitoare la reglementarea studiilor clinice; ANMDM este instituția desemnată de Ministrul Sănătății pentru participare la dezbaterile asupra noului Regulament pentru studii clinice. Astfel, ANMDM, și-a dovedit calitatea de participant activ la dezbateri, exprimându-și poziția referitoare la:
 - acordul și necesitatea susținerii propunerii Comisiei Europene de modificare a cadrului legislativ anterior referitor la studiile clinice;
 - dezacordul privind:
 - alegerea Statului Membru Raportor (SMRap) de către sponsor, considerând că alegerea acestuia trebuie să aparțină Statelor Membre participante, care să țină seamă de numărul cererilor de autorizare a studiilor clinice;
 - autorizarea tacită a studiilor clinice, având în vedere obligația autorității competente de protecție a subiecților înrolați în studii, obligație care nu se poate respecta decât prin evaluarea riguroasă a documentației de către Statul Membru respectiv.
- formularea următoarelor observații/rezerve privind:
 - abordarea aspectelor etice, solicitând menționarea explicită în text a necesității menținerii/existenței Comisiei de Etică (CE), organism implicat în evaluare, și a condiționării începerii studiului clinic de opinie favorabilă a CE (practice, se solicită respectarea Declarației de la Helsinki);
 - termenele propuse pentru evaluarea documentației, pe care le consideră prea scurte, având în vedere necesitatea, uneori, a opiniei unor experți (ca de pildă în cazul studiilor clinice cu medicamente pentru terapii avansate) și riscul ca SMRap să nu aibă timpul suficient pentru prelucrarea comentariilor/solicitărilor de clarificare sau completare din partea Statelor Membre Interesate.

- necesitatea introducerii posibilității de retragere (“opt-out”) și pe motive științifice, unicul obiectiv al studiilor clinice fiind evaluarea eficacității și siguranței medicamentelor investigate și nu evaluarea comparativă a practicilor clinice între diferitele SM;
- asigurarea funcționalității portalului UE, ca o condiție obligatorie a desfășurării procedurii de autorizare a studiilor clinice.

- **Activitatea de transpunere în legislația națională a prevederilor Directivei UE 2010/84 privind noul mod de abordare a farmacovigilenței și ale Directivei UE 2011/62 privind evitarea pătrunderii medicamentelor falsificate în lanțul autorizat de aprovizionare cu medicamente în UE.**

Activitate intensă a două grupuri de lucru desemnate de președintele ANMDM, activitatea de transpunere în legislația națională a prevederilor Directivei 2010/84/UE și Directivei 2011/62/UE, s-a materializat prin emiterea a două Ordonanțe de Urgență ale Guvernului României (OUG 35/iulie 2012 și OUG 91/decembrie 2012, care modifică Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, în ceea ce privește farmacovigilența și respectiv, prevenirea intrării în lanțul autorizat de distribuție a medicamentelor falsificate.

- **Activitatea de reglementare și acordare de suport tehnic la solicitarea Ministerului Sănătății.**

Consiliul științific al ANMDM a aprobat în iulie 2012 Hotărârea Consiliului științific (HCS) referitoare la aprobarea obligativității raportării lunare a punerii pe piață din România, respectiv a vânzărilor medicamentelor de uz uman de către distribuitorii angro/importatorii/fabricanții autorizați. Această HCS al ANMDM cu caracter normativ urmează a fi aprobată prin ordin al ministrului sănătății.

ANMDM răspunde solicitărilor MS privind:

- asigurarea suportului tehnic pentru întocmirea listelor în vederea licitațiilor naționale pentru necesarul de medicamente în secțiile din spitale și pentru Programele naționale (realizarea anexelor la OMS privind medicamentele implicate în programele naționale de sănătate);
- asigurarea suportului tehnic pentru întocmirea trimestrială a CANAMED (catalogul național de prețuri), pe baza actualizării Nomenclatorului de medicamente.

- **Participare la reuniuni/workshop-uri/ședințe informale cu părțile interesate pe probleme de legislație și proceduri.**

- participarea activă la “Workshop-ul de Farmacovigilență” organizat de Colegiul Farmaciștilor din România în colaborare cu ARPIM și APMGR, București, 31 august 2012.

- participare la reuniuni informale cu Asociația Română a producătorilor internaționali de medicamente (ARPIM), Asociația producătorilor de medicamente generice din România (APMGR) și deținătorii de autorizații de punere pe piață (DAPP) independenți pentru dezbateră aspectelor legate de:

- implementarea noii legislații de farmacovigilență,
- lista medicamentelor scutite de la existența elementelor de siguranță pe ambalaj,
- alte reglementări în domeniul medicamentului (aprobarea variațiilor la APP, aprobarea studiilor clinice, etc.).

- întâlniri cu conducerea Institutului Cantacuzino pentru găsirea unor soluții de deblocare a situației existente.

- **Auditul efectuat de reprezentanți ai Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)**

În perioada 9-12 octombrie 2012, în cadrul ANMDM s-a desfășurat auditul OMS cu tema „Consolidarea Autorității Naționale Competente”, care a avut ca obiectiv principal evaluarea statusului sistemului național de reglementare (SNR) în domeniul vaccinurilor, incluzând 6 funcții:

- autorizarea de punere pe piață,
- farmacovigilența,
- eliberarea oficială a seriei,
- accesul la laboratoare,
- inspecția farmaceutică,
- studiile clinice.

Diferitele funcții auditate au întrunit punctaje de implementare, de la 94% la 100%.

În cadrul raportului emis de echipa de audit, au fost evidențiate următoarele puncte forte:

- sistem de prevederi legale bine documentat și bine stabilit,
- eliberarea seriei garantată pentru vaccinurile produse în țară (testare și analiză documente) și importate (procedură de recunoaștere mutuală),
- sistemul de management al calității bine stabilit, cu control eficient asupra documentelor,
- același personal implicat în activități de evaluare, control și inspecții, ceea ce permite formarea unei imagini complete asupra calității vaccinurilor.

Pentru funcția care a vizat laboratoarele de control s-au enumerat, printre altele, următoarele puncte forte:

- Personal conștient de responsabilitățile care îi revin
- Nivel superior de expertiză tehnică
- Sistemul de management al calității bine stabilit

Pentru activitatea de autorizare de punere pe piață, au fost evidențiate următoarele puncte forte:

- Existența prevederilor legale
- Implementarea legislației europene
- Proximitate față de organismele competente de reglementare (EMA / Autorități competente naționale din Europa)
- Existența unei game largi de nivele de experiență
- Cerințe și instrucțiuni detaliate publice (website), la dispoziția tuturor solicitanților.

- **Participare cu lucrări de specialitate la diferite evenimente științifice:**

- **Forum Farmacist.ro**, București, aprilie 2012
- **Forumul Industriei Farmaceutice**, București, iunie 2012
- **Romania and Bulgaria HealthCare & Medical Investments Conference**, București, iulie 2012
- **Conferința Națională de Farmacie**, București, noiembrie 2012

Analizând activitățile curente ale ANMDM, activitatea de evaluare și autorizare poate fi ilustrată prin câteva cifre semnificative. În anul 2012, au avut loc 24 ședințe de lucru, defalcate pe cele 3 comisii pentru autorizarea de punere pe piață/reînnoirea APP (CAPP-Procedură Națională, CAPP-Proceduri Europene, CAPP-Reînnoire APP), în care s-au discutat rapoarte de evaluare, în vederea luării deciziei privind autorizarea de punere pe piață a diferitelor medicamente pentru care s-a depus cerere. Comisiile au decis emiterea a 1125 autorizații de punere pe piață (APP), dintre care 914 prin procedurile europene (descentralizată, de recunoaștere mutuală, recunoaștere mutuală-repeat-use) și 211 prin procedură națională.

Baza de date asigurată de Nomenclatorul medicamentelor de uz uman a fost completată cu informațiile despre APP: denumire comercială, deținător de APP (DAPP), responsabil cu eliberarea seriei, ambalaje, Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP), prospect.

S-a asigurat, de asemenea, actualizarea informațiilor despre medicamentele din Nomenclator, astfel încât să poată fi accesate de către utilizatorii externi, de pe website-ul ANMDM.

Activitatea Departamentului de inspecție farmaceutică (DIF) s-a concretizat, printre altele, în 24 inspecții pentru verificarea respectării regulilor de bună practică de fabricație (BPF) în vederea autorizării de fabricație/import/certificare BPF, 6 inspecții privind bună practică de laborator (BPL) la laboratoare care realizează studii de bioechivalență, 4 inspecții privind bună practică de laborator analitic (BPLA) în vederea autorizării unităților independente de control al calității medicamentelor, 3 inspecții de autorizare la importatorii de medicamente, 6 inspecții pentru verificarea respectării regulilor de bună practică în studiul clinic (BPSC), 2 inspecții de farmacovigilență la DAPP români și la reprezentanțele din România ale DAPP, 110 inspecții de autorizare. S-au efectuat 3 inspecții de urmărire, pentru verificarea activității de fabricație și a modului în care s-au aplicat măsurile corective propuse în planurile de măsuri transmise la ANMDM în vederea autorizării; s-au efectuat 13 inspecții de urmărire, pentru verificarea activității de distribuție și a modului în care s-au aplicat măsurile corective propuse în planurile de măsuri transmise la ANMDM în vederea autorizării; s-au avizat declarații de export pentru 1855 medicamente fabricate/comercializate în România.

Din luna aprilie 2012, DIF a preluat activitatea de evaluare a documentației depuse în vederea avizării donațiilor de medicamente, conform legislației în vigoare; până la sfârșitul anului 2012 au fost eliberate 81 de avize de donație.

În ceea ce privește activitățile legate de „importul paralel”, menționăm eliberarea a 52 autorizații de import paralel (AIP) pentru piața farma din România.

Activitățile privind „exportul paralel” s-au concretizat în elaborarea a 560 de răspunsuri la solicitările de informații primite din partea a 19 autorități competente din UE (la care se adaugă încă aproximativ 120 răspunsuri de clarificare și completare a informațiilor trimise inițial), pentru eliberarea de către acestea a autorizației de import paralel pentru statele membre respective. Se poate constata astfel, că „importul paralel” este încă timid în raport cu „exportul paralel”, dat fiind numărul mare de solicitări ale celor 19 agenții competente omoloage din UE de a li se furniza informații despre APP emise în România, fără de care agenția respectivă nu poate emite autorizația de import paralel în țara sa. Se știe că „exportul paralel” reprezintă de fapt un comerț intracomunitar desfășurat în spațiul UE, asupra căruia, chiar dacă nu se poate interveni, ar fi de dorit ca autoritățile în domeniu să cunoască adevărata dimensiune a fenomenului. De aceea, a fost adoptată Hotărârea Consiliului Științific (HCS) al ANMDM nr. 9/10 iulie 2012 privind aprobarea obligativității raportării lunare a punerii pe piață din România, respectiv a vânzărilor medicamentelor de uz uman de către distribuitorii angro/importatorii/fabricanții autorizați, cu caracter normativ, trimisă spre aprobare prin ordin al ministrului sănătății (OMS). Este o urmare a identificării de către inspectorii ANMDM a unor aspecte necorespunzătoare în activitatea de distribuție angro, legate de nerespectarea de către toți cei vizați a obligativității de raportare lunară a punerii pe piață din România, respectiv a vânzărilor medicamentelor de uz uman, în conformitate cu HCS nr. 5/2011 și respectiv HCS nr. 17/2011 referitoare la prorogarea termenului prevăzut de art. 4 al HCS nr.5/2011, stabilit astfel pentru 01.11.2011.

Studiile clinice, desfășurate în conformitate cu reglementările europene în vigoare, demonstrează eficacitatea clinică și siguranța medicamentelor propuse spre autorizare. Pentru autorizarea unui medicament sunt necesare multe studii clinice, numărul acestora fiind diferit de la medicament la medicament și de la o etapă de dezvoltare la alta. În general, pentru un medicament trebuie parcurse toate cele patru faze ale studiilor clinice. În 2012, numărul de cereri pentru autorizarea desfășurării studiilor clinice este practic constant față de 2011 și în ușoară scădere în raport cu anii precedenți, după cum rezultă din compararea numărului de cereri primite anual (248 în 2012, 246 cereri în 2011, față de 266 în 2010, 253 în 2009, sau 275 în 2008).

Ariile terapeutice pentru care s-a solicitat autorizarea de studii clinice în anul 2012 au fost și în acest an reprezentate de: psihiatrie, neurologie, oncologie, diabetologie, reumatologie, gastroenterologie, pneumologie, boli infecțioase, hematologie, cardiologie, endocrinologie.

În cursul anului 2012, ANMDM a emis 221 autorizații pentru desfășurarea de studii clinice, în cea mai mare parte pentru studii clinice de fază III (146) și de fază II (60).

De asemenea, după evaluarea, în cadrul Serviciului de evaluare procedura națională, a protocolului studiilor clinice de bioechivalență, s-au emis 73 autorizații pentru desfășurarea acestora.

De precizat este faptul că 2012 a însemnat participarea ANMDM prin reprezentanții săi la întâlnirile grupurilor de lucru ale organismelor europene în domeniul medicamentului în care s-a început dezbateră în vederea propunerii de modificare a legislației UE referitoare la studiile clinice.

Referitor la domeniul farmacovigilenței, gestionat de Serviciul de farmacovigilență și managementul riscului, care face parte din Departamentul proceduri europene, anul 2012 demonstrează că medicii români au devenit mult mai responsabili în ceea ce privește raportarea de reacții adverse (RA). Dacă, de exemplu, în anul 2004 s-a înregistrat un număr de 280 raportări spontane, în anul 2009 a fost raportat un număr de 525 de reacții, iar în anul 2010, un număr de 939 reacții adverse (grave și non-grave). În 2011 au fost transmise la ANMDM 1011 reacții adverse (448 non-grave și 563 grave), direct de către medici (105 reacții non-grave și 83 reacții adverse grave) și de către DAPP (343 reacții non-grave și 480 reacții grave), care la rândul lor le-au primit de la medicii din teritoriu. În afara transmiterii către Agenție, DAPP au obligația de a transmite reacțiile adverse grave direct în baza europeană de date referitoare la reacții adverse la medicamente (EudraVigilance). Anul 2012 a însemnat raportarea către ANMDM a 1272 RA (719 reacții adverse grave și 553 non-grave).

Sunt cifre în continuă creștere, care denotă importanța din ce în ce mai crescută pe care medicii o acordă siguranței pacientului, dar, trebuie să o recunoaștem, se așteaptă încă o implicare sporită din partea profesioniștilor în acest sens.

Noua legislație europeană (transpusă în legislația românească prin OUG 35/2012 pentru modificarea și completarea unor acte normative în domeniul sanitar), a însemnat modificarea, la capitolul *Farmacovigilență*, a Legii 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, responsabilizând și alte categorii de profesioniști în afara medicilor și chiar și pacienții în raportarea către autoritate/deținătorul APP a reacțiilor adverse la medicamente. Fiecare caz de apariție de RA, transmis în baza de date europeană, EudraVigilance sau în baza de date a Organizației Mondiale a Sănătății reprezintă un pas înainte în cunoașterea mai aprofundată a medicamentelor.

S-a introdus prin lege chiar posibilitatea raportării de RA de o categorie numită „consumer/consumator”, reprezentată, pe lângă pacient, de juriști, aparținătorii pacientului, vecini. Pentru confirmarea unui eveniment/reacție adversă raportată de cineva din categoria sus-menționată Serviciul de Farmacovigilență din cadrul ANMDM va solicita consimțământul raportorului de a contacta medicul prescriptor pentru confirmarea reacției adverse (conform recomandărilor Ghidului european de bună practică în farmacovigilență).

Se așteaptă astfel, ca prin efortul unit medic-farmacist-asistent-consumator, să se poată determina la un nivel cât mai ridicat profilul de siguranță al medicamentelor.

Astfel, trebuie menționat că în 2012 s-au făcut deja primii pași în implementarea noii abordări a farmacovigilenței. Din 1272 RA, medicii au transmis 1003 RA, farmaciștii 12 RA, asistenții 60 RA, iar consumatorii 32 RA.

În contextul activității de finalizare a transpunerii în legislația națională a Directivei 2011/62/UE privind prevenirea intrării în lanțul legal de aprovizionare a unor medicamente falsificate și de creare a cadrului de aplicare a noilor prevederi, unul din obiectivele principale l-a constituit stabilirea cadrului general pentru cooperarea bilaterală și schimbul de informații în domeniul falsificării medicamentelor de uz uman, cu Inspectoratul General al Poliției Române.

Principalele direcții ale colaborării ANMDM cu Inspectoratul General al Poliției Române au fost următoarele:

- respectarea legislației în domeniul medicamentelor de uz uman;
- schimbul de informații, în vederea îndeplinirii atribuțiilor legale ce revin ambelor instituții;
- supravegherea funcționării piețelor în vederea identificării situațiilor de încălcare a legislației naționale și/sau comunitare în materie de falsificare a medicamentelor și a prevederilor legale în domeniul medicamentelor de uz uman, pentru luarea măsurilor necesare de către cele două autorități, potrivit competențelor fiecăruia și corelarea acestora;
- mediatizarea și informarea populației și a agenților economici, care activează pe piețele medicamentelor de uz uman, cu privire la măsurile luate în cazurile de încălcare a legislației naționale și/sau comunitare în materie de falsificare a medicamentelor;
- sprijinirea reciprocă în vederea asigurării funcționării eficiente și a securității sectorului medicamentelor de uz uman, inclusiv în ceea ce privește modificările legislative necesare.

ANMDM este, de la crearea sa în 2010, prin fuziunea ANM cu Oficiul Tehnic de Dispozitive Medicale singura instituție abilitată și capabilă să evalueze performanțele și securitatea dispozitivelor medicale aflate în utilizare.

În anul 2012 s-a desfășurat o activitate de control care a constat din verificarea periodică a dispozitivelor medicale și a vizat toate dispozitivele medicale montate și puse în funcțiune, cu un grad de risc ridicat, la toți utilizatorii de dispozitive medicale, atât din domeniul public, cât și din cel privat și constă în evaluarea performanțelor și securității dispozitivelor medicale aflate în utilizare, buletinul de verificare periodică fiind unul din documentele necesare încheierii contractului de servicii medicale încheiat între casele de asigurări de sănătate și cabinet/spitale/centre medicale.

În martie 2012 s-a desfășurat o acțiune de supraveghere a laboratoarelor de verificări și încercări dispozitive medicale din cadrul Departamentului tehnic laboratoare (DTL) și Unității nucleare (UN) de către RENAR, în care s-a urmărit modul de efectuare a încercărilor pe teren. Rezultatele au fost corespunzătoare.

În anul 2012, cu eforturi deosebite, s-a reușit revizuirea listei dispozitivelor medicale supuse controlului prin verificări periodice, astfel încât să fie cuprinse în această listă doar dispozitivele medicale cu cel mai mare grad de risc asupra pacienților și utilizatorilor. În acest fel, se urmărește înlocuirea OMS nr.1662/2007, privind controlul prin verificare periodică a dispozitivelor medicale, cu modificările ulterioare.

Cu un efectiv redus de salariați, Departamentul Evaluare Unități Tehnico-Medicale trebuie să acopere activitatea de avizare a unităților de tehnică medicală (optică medicală, service dispozitive medicale și protezare auditivă, ortopedică, alte tipuri) la nivelul întregii țări, efectuând atât evaluarea inițială a organizațiilor în vederea obținerii avizului de funcționare, evaluările de supraveghere la fiecare 2 ani, cât și constatarea și sancționarea contravențiilor conform Legii nr.176/2000, privind dispozitivele medicale, cu modificările și completările ulterioare.

ACTIVITĂȚI DESFĂȘURATE DE ANMDM ÎN 2012

1. Activitatea Consiliului științific (CS) al Agenției Naționale a Medicamentului/Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

În anul 2012, Consiliul științific a adoptat 9 hotărâri ale CS al ANMDM (HCS), dintre care 4, cu caracter normativ au fost supuse aprobării prin Ordin al ministrului sănătății (OMS), care se vor publica în Monitorul Oficial al României, Partea I; restul de 5 HCS, fără caracter normativ, au fost postate pe website-ul ANMDM și publicate în Buletinele Informative (BI) bilingve ale ANMDM aferente anului 2012.

În vederea implementării prevederilor Titlului XVII - Medicamentul din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I nr. 372/28.04.2006, și în conformitate cu prevederile HG 734/2010 privind organizarea și funcționarea ANMDM, Agenția elaborează norme, instrucțiuni și alte reglementări cu caracter obligatoriu, privind activitatea sa specifică în domeniul medicamentului de uz uman pe care, sub forma HCS cu caracter normativ, le supune aprobării Ministerului Sănătății prin ordin al ministrului sănătății, publicat ulterior în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Referitor la HCS cu caracter normativ (analizate pe larg la punctul 3 al prezentului raport „Activitatea de reglementare”, evidențiem faptul că prevederile HCS al ANMDM nr. 9/10 iulie 2012 cu caracter normativ, care instituie obligativitatea raportării lunare a punerii pe piața din România, respectiv a vânzărilor medicamentelor de uz uman de către distribuitorii angro/importatorii/fabricanții autorizați au ca scop final însăși asigurarea trasabilității medicamentelor pe tot lanțul, de la fabricație și/sau distribuție, până la nivel de farmacie comunitară, farmacie de spital, drogherie.

HCS fără caracter normativ au avut ca obiect:

- aprobarea Ghidului pentru utilizarea de către ANMDM a Procedurii administrative a Uniunii Europene privind eliberarea oficială a seriilor de produse biologice;
- aprobarea Reglementărilor privind modalitatea de gestionare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale pentru medicamentele de uz uman în raport cu denumiri ale suplimentelor alimentare, ale produselor cosmetice și ale dispozitivelor medicale;
- aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman;
- aprobarea modificării și completării Anexei la HCS nr. 29/16.12.2010 referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către ANMDM a studiilor clinice/notificarea la ANMDM a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România.

2. Activitatea Consiliului de administrație (CA) al ANMDM

În anul 2012, Consiliul de administrație (CA) a adoptat un număr de 5 hotărâri (HCA).

Ca tematică, hotărârile CA au acoperit probleme diverse ale activității curente, cum sunt modificarea Regulamentului de organizare și funcționare a CA, proiectul de modificare a OMS nr. 1369/2009 pentru aprobarea tarifelor practicate de (fostul) Oficiul Tehnic de Dispozitive Medicale, cu modificările și completările ulterioare, aprobarea listei de investiții și altele.

3. Activitatea de reglementare

Departamentul juridic împreună cu departamentele profesionale din cadrul ANMDM a întocmit documentațiile (proiectele de acte normative, notele de fundamentare) pentru promovarea prin intermediul ordonatorului principal de credite, Ministerul Sănătății a următoarelor acte normative:

- ordonanța de urgență cu privire la modificarea și completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății ce are ca obiect traspunerea Directivei 2010/84/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 15 decembrie 2010 de modificare, în ceea ce privește farmacovigilența, a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar al medicamentelor de uz uman, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene (JOCE) nr. L384/74 din 31 decembrie 2010;

- ordonanța de urgență cu privire la modificarea și completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății ce are ca obiect traspunerea Directivei 2011/62/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 8 iunie 2011 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman în ceea ce privește prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate în lanțul legal de aprovizionare, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene (JOCE) nr. L174/86 din 01.07.2011;

- ordinul de ministru pentru modificarea și completarea Ordinului Ministerului Sănătății nr.716/2009 privind aprobarea tarifelor și a valorii cotizației de menținere în vigoare a autorizației de punere pe piață, practicate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale;

- ordinul de ministru pentru modificarea și completarea Ordinului Ministerului Sănătății nr.1369/2009 pentru aprobarea tarifelor practicate de Oficiul Tehnic de Dispozitive Medicale pentru activitățile desfășurate, publicat în Monitorul Oficial partea I nr.752/04.11.2009.

În condițiile accentuării nivelului de complexitate a activității ANMDM ca autoritate națională membră a rețelei autorităților competente în domeniul medicamentului de uz uman din UE, activitatea CS al ANMDM de aprobare a unor HCS cu caracter normativ a continuat și în 2012.

Astfel, din totalul de 9 HCS adoptate, 4 HCS au fost supuse aprobării prin OMS. Acestea se refereau la:

- aprobarea procedurii ANMDM de radiere a cererilor de autorizare/reînnoire a autorizației de punere pe piață pentru medicamentele de uz uman ;

- aprobarea procedurii și a normelor de acreditare de către ANMDM a furnizorilor naționali de cursuri de instruire în regulile de bună practică în studiul clinic;

- modificarea HCS nr. 19/17.11.2008 referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de fabricație/import a producătorilor și importatorilor de medicamente de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică și acordarea certificatului de bună practică de fabricație în cazul fabricanților de medicamente și/sau substanțe active;

- aprobarea obligativității raportării lunare a punerii pe piață din România, respectiv a vânzărilor medicamentelor de uz uman de către distribuitorii angro/importatorii/fabricanții autorizați.

Respectarea obligativității de raportare a intrărilor/ieșirilor de către toți fabricanții/importatorii/distribuitorii angro ar însemna asigurarea trasabilității medicamentelor pe tot lanțul, de la fabricație și/sau distribuție până la nivel de farmacie comunitară, farmacie de spital, drogherie, dând posibilitatea ANMDM :

- de a verifica corectitudinea eliberării medicamentelor cu sau fără prescripție medicală,
- de a depista medicamentele falsificate și
- de a preveni pătrunderea acestora în rețeaua de distribuție autorizată,
- de a combate existența circuitelor paralele ilegale de vânzare a medicamentelor, respectiv

- de a garanta retragerea rapidă a seriilor de medicamente neconforme sau în cazuri de urgență sanitară.

4. Activitatea comisiilor ANMDM

4.1. Comisii de autorizare de punere pe piață (CAPP) ale ANMDM

În cadrul ședințelor celor 3 comisii pentru autorizarea de punere pe piață/reînnoirea APP (CAPP-Procedură Națională, CAPP-Proceduri Europene, CAPP-Reînnoire APP), înființate prin hotărâre a Consiliului de administrație al ANMDM, cu componența stabilită prin decizie a Președintelui, s-a continuat, în 2012, discutarea rapoartelor de evaluare, în vederea formulării opiniei agenției referitoare la autorizarea de punere pe piață a diferitelor medicamente pentru care există solicitare în acest sens, precum și a altor probleme legate de autorizarea de punere pe piață a medicamentelor de uz uman.

În anul 2012, au avut loc 24 ședințe de lucru, defalcate pe comisii.

Comisiile au decis emiterea a 1125 autorizații de punere pe piață, dintre care 914 prin procedurile europene (descentralizată, de recunoaștere mutuală, recunoaștere mutuală-repeat-use) și 211 prin procedură națională.

4.2. Comisia pentru inspecția de bună practică de fabricație (BPF), bună practică de distribuție (BPD), bună practică de laborator (BPL), bună practică de laborator analitic (BPLA), bună practică în studiul clinic (BPSC) și de farmacovigilență

Conform regulamentului propriu de organizare și funcționare aprobat prin hotărâre a Consiliului de administrație al ANMDM și cu componența stabilită prin decizie a Președintelui, această comisie și-a continuat activitatea și în anul 2012. Activitatea comisiei constă în discutarea rapoartelor de inspecție întocmite de inspectorii agenției, referitoare la modul în care unitățile inspectate respectă regulile de bună practică de fabricație, de bună practică de distribuție, de bună practică de laborator, de bună practică de laborator analitic, de bună practică în studiul clinic, în farmacovigilență și/sau alte probleme privind activitatea Departamentului inspecție farmaceutică.

Comisia își exercită funcția de mediere în caz de contestare de către unitatea inspectată a deciziei unui inspector.

În anul 2012 Comisia pentru inspecțiile BPF, BPD, BPL, BPLA, BPSC, farmacovigilență a luat în discuție 181 rapoarte de inspecție, dintre care:

- 34 rapoarte de inspecție privind respectarea regulilor de bună practică de fabricație;
- 123 rapoarte de inspecție privind respectarea regulilor de bună practică de distribuție;
- 6 rapoarte de inspecție privind respectarea regulilor de bună practică în studiul clinic;
- 6 rapoarte de inspecție inopinată privind respectarea regulilor de bună practică de distribuție;
- 6 rapoarte de inspecție privind respectarea regulilor de bună practică de laborator;
- 4 rapoarte de inspecție privind respectarea regulilor de bună practică de laborator analitic;
- 2 rapoarte de inspecție de farmacovigilență.

4.3. Comisia pentru verificarea modului în care personalul cu atribuții de inspector din ANMDM respectă codul profesional de etică și deontologie

Comisia își desfășoară activitatea în baza deciziei Președintelui ANMDM nr. 651/2009 și în conformitate cu propriul regulament de organizare și funcționare, aprobat prin hotărâre a Consiliului de administrație.

Obiectivul comisiei este de a verifica respectarea Codului de etică și deontologie al personalului agenției cu atribuții de inspector, aprobat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 160/2004.

În anul 2012 nu au existat solicitări de întrunire a Comisiei.

4.4 Comisia pentru gestionarea situațiilor de criză determinate de probleme în calitatea, siguranța și/sau eficacitatea medicamentelor

Comisia pentru gestionarea situațiilor de criză își desfășoară activitatea în baza Deciziei Președintelui ANMDM și în conformitate cu propriul regulament de organizare și funcționare, aprobat prin hotărâre a Consiliului de administrație.

În cursul anului 2012, nu au existat situații care să impună întrunirea Comisiei.

5. Activitatea de autorizare de punere pe piață și activități conexe

În anul 2012 s-a menținut, în mod evident, gradul înalt de complexitate al activității de evaluare a documentației depuse la ANMDM în vederea autorizării de punere pe piață și a reînnoirii APP, precum și al activității de supraveghere postautorizare a siguranței unui medicament, ca urmare a reglementării din ce în ce mai riguroase a activităților specifice unei autorități competente în domeniul medicamentului din Uniunea Europeană.

Desfășurate conform prevederilor specifice referitoare la procedura națională și procedurile europene (procedura de recunoaștere mutuală, procedura descentralizată, procedura de recunoaștere mutuală cu utilizare repetată), autorizarea de punere pe piață și activitățile conexe s-au realizat și în anul 2012 în aceeași formulă organizatorică ca în 2011, stabilită în anul 2010 și aprobată prin OMS privind reorganizarea și formarea Departamentului procedură națională și respectiv a Departamentului proceduri europene.

5.1. Autorizarea de punere pe piață prin procedură națională și proceduri europene

În anul 2012, s-a primit în total un număr de 1400 cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire, dintre care 402 cereri pentru procedura națională și 998 cereri pentru proceduri europene (procedura descentralizată - Decentralised Procedure-DCP), de recunoaștere mutuală (Mutual Recognition Procedure-MRP) și de utilizare repetată (*“repeat use”*).

Activitatea de evaluare desfășurată în cadrul Departamentului proceduri europene s-a concretizat prin eliberarea unui număr de 914 autorizații de punere pe piață și a anexelor 1-5, ceea ce reprezintă o creștere față de anul precedent (883).

În ceea ce privește activitatea de evaluare prin procedură națională, aceasta s-a finalizat cu eliberarea a 211 APP. Se remarcă scăderea numărului de solicitări de autorizare prin procedură națională, în favoarea procedurilor europene (PE).

La o analiză globală, reiese faptul că, în contextul ultimilor ani, numărul de APP emise de agenție în anul 2012 a fost mai mare. Astfel: APP prin PN și PE: 2009=927, 2010=813, 2011 = 1030 APP și 2012 = 1125.

O analiză comparativă a numărului de decizii de întrerupere a procedurii de autorizare/reînnoire, la solicitarea DAPP din rațiuni comerciale, evidențiază o situație aproape staționară în 2009 și 2011, respectiv: APP întrerupte: 2009=134 și 2011=131, față de 2010=202 și 2012=247.

5.2. Activitatea de evaluare a variațiilor la termenii Autorizației de punere pe piață (APP)

În anul 2011 ANMDM a primit un număr total de 6429 cereri de variații la termenii autorizației de punere pe piață pentru medicamente autorizate prin procedură națională și prin proceduri europene.

Dintre acestea, 3102 cereri variații de tip IA, IB, tip II la termenii autorizației de punere pe piață, notificări ale APP pentru medicamente autorizate prin procedură națională și 3327 cereri pentru variații de tip IA, IB, tip II la termenii APP, notificări ale APP prin proceduri europene.

Aceste cifre nu includ cererile de întrerupere variații (pentru medicamente care au autorizația de punere pe piață expirată și nu au fost depuse cereri pentru reînnoirea APP, pentru medicamente pentru care au fost emise decizii de întrerupere a autorizației de punere pe piață sau cereri de variații întrerupte la solicitarea firmei) și nici cererile de variații implementate conform HCS 30/2010 referitoare la aprobarea modalității de gestionare a implementării variațiilor de tip IA și IB care nu modifică termenii autorizației de punere pe piață pentru medicamente autorizate prin procedură națională.

5.2.1. În ceea ce privește activitatea postautorizare de evaluare a variațiilor la termenii autorizației de punere pe piață (APP) prin procedura națională, ANMDM a evaluat și aprobat un număr de:

- 3151 variații tip I;
- 596 variații tip II;
- 87 transferuri de APP;
- 226 modificări ale design-ului și inscripționării ambalajului;
- 969 variații privind eficacitatea și siguranța.

5.2.2. În ceea ce privește activitatea postautorizare de evaluare a variațiilor la termenii autorizației de punere pe piață (APP) prin proceduri europene, ANMDM a aprobat în anul 2012, pentru medicamente de uz uman autorizate prin procedura descentralizată/procedura de recunoaștere mutuală/procedura de recunoaștere mutuală cu utilizare repetată:

- 1994 variații tip IA pentru România-SMI; 7 variații tip IA pentru România-SMR;
- 2116 variații tip IB pentru România-SMI; 19 variații tip IB pentru România-SMR;
- 535 variații tip II pentru România-SMI;
- 80 transferuri ale APP pentru România-SMR;
- 42 notificări conform Art. 61 (3) din Directiva 2001/83/CE;
- 5 variații privind eficacitatea și siguranța.

5.3. Evaluarea cererilor și documentației pentru aprobarea studiilor clinice pentru medicamente de uz uman

În 2012, numărul de cereri pentru autorizarea desfășurării studiilor clinice este practic constant față de 2011 și în ușoară scădere în raport cu anii precedenți, după cum rezultă din compararea numărului de cereri primite anual (248 în 2012, 246 cereri în 2011, față de 266 în 2010, 253 în 2009, sau 275 în 2008).

Predomină studiile de fază III (158 cereri în 2012), acest lucru însemnând că medicamentele respective se află într-un stadiu avansat de cercetare, aproape de autorizarea de punere pe piață. Urmează ca frecvență studiile de fază II (75 cereri în 2012), studii de tatonare a celei mai eficace doze pentru medicamentele cu siguranța și tolerabilitatea dovedite.

Cererile pentru desfășurarea de studii de fază I sunt puține în România (4 cereri în 2012), pentru acestea fiind necesare condiții speciale de realizare.

Ariile terapeutice pentru care s-a solicitat autorizarea de studii clinice în anul 2012 au fost și în acest an reprezentate de: psihiatrie, neurologie, oncologie, diabetologie, reumatologie, gastroenterologie, pneumologie, boli infecțioase, hematologie, cardiologie, endocrinologie.

În cursul anului 2012, ANMDM a emis 221 autorizații pentru desfășurarea de studii clinice, în cea mai mare parte pentru studii clinice de fază III (146) și de fază II (60).

Totodată, s-au primit 50 notificări pentru desfășurarea de studii observaționale; pentru 25 studii observaționale evaluate s-a emis adresa de luare la cunoștință.

În anul 2012, la nivelul Serviciului studii clinice din cadrul DPN s-au aprobat 615 amendamente importante și 222 amendamente pentru noi locuri de investigație. De asemenea, după evaluarea, în cadrul Serviciului evaluare procedura națională, a protocolului studiilor clinice de bioechivalență, s-au emis 73 autorizații pentru desfășurarea acestora.

5.4. Monitorizarea și controlul publicității pentru medicamentele de uz uman

În anul 2012 au fost evaluate 495 materiale publicitare pentru medicamente OTC, destinate publicului larg, fiind de asemenea evaluate în vederea reînnoirii vizei, 465 materiale publicitare pentru medicamente OTC.

Pentru 16 materiale publicitare nu s-au eliberat vize de publicitate și s-au transmis solicitanților adrese de respingere a vizei de publicitate.

În ceea ce privește evaluarea materialelor publicitare destinate programelor educaționale, s-au evaluat și avizat 139 de astfel de materiale.

În anul 2012, s-a acordat aceeași importanță deosebită activității de monitorizare și control al publicității pentru medicamentele de uz uman, ca în ultimii 2 ani. Astfel, în rubrica specială, intitulată „Publicitate” de pe website-ul Agenției, au continuat să se posteze anunțuri referitoare la unele medicamente pentru care s-a solicitat retragerea de la difuzarea în presă destinată profesioniștilor din domeniul sănătății a machetelor de presă privind acestea, ca urmare a nerespectării reglementărilor privind publicitatea prevăzute în Ghidul privind evaluarea materialelor publicitate, aprobat prin HCS al ANMDM nr. 21/2011.

5.5. Activitatea de farmacovigilență

Serviciul de farmacovigilență și managementul riscului, care face parte din Departamentul proceduri europene și a cărei activitate se desfășoară în conformitate cu Legea 95/2006 și ghidurile europene specifice, gestionează siguranța medicamentelor autorizate în România.

Așa cum o confirmă și preocupările recente tot mai accentuate de reglementare în domeniu, farmacovigilența se caracterizează printr-un grad superior de dinamică și presupune interacțiune, fiind dezvoltată de-a lungul timpului ca o necesitate pentru protecția pacientului. Conform documentelor publice ale Comisiei Europene, farmacovigilența se poate defini ca „știința detectării, evaluării și prevenirii efectelor adverse la medicamente și toate activitățile care derivă din acestea”.

Farmacovigilența, ca activitate definitivă în cadrul autorizării de punere pe piață a medicamentului de uz uman are deja un istoric de referință în România, ilustrat în detaliu în raportul de activitate al ANMDM în 2010.

Baza legislativă a activității de farmacovigilență desfășurate în ANMDM o constituie legislația europeană de profil, transpusă în legislația națională. Activitatea de farmacovigilență include, printre altele, evaluarea și transmiterea de reacții adverse în sistemul EudraVigilance (rețeaua europeană de procesare și gestionare a datelor de farmacovigilență), evaluarea Rapoartelor Periodice Actualizate referitoare la Siguranță (RPAS), a Sistemelor de farmacovigilență ale companiilor deținătoare de autorizații de punere pe piață, evaluarea Planurilor de Management al Riscului, armonizarea Rezumatelor Caracteristicilor Produsului (RCP), prin implementarea deciziilor Comisiei Europene pe baza recomandărilor Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA).

În cadrul activității de farmacovigilență se aprobă comunicările directe către profesioniștii din domeniul sănătății referitoare la atenționări speciale privind siguranța medicamentelor, se efectuează traducerea în vederea postării pe website-ul ANMDM a comunicatelor de presă și a documentelor cu întrebări și răspunsuri ale EMA, care reprezintă de fapt informări și recomandări rezultate din ședințele lunare ale CHMP. Domeniul farmacovigilenței în România acoperă și răspunsul la informațiile non-urgente precum și la cele care apar prin sistemul de alertă rapidă european și internațional.

În scopul protejării sănătății publice, în conformitate cu reglementările europene în vigoare, toate tipurile de informații disponibile referitoare la siguranța medicamentului sunt în mod curent publicate pe website-ul ANMDM.

În vederea creșterii gradului de conștientizare de către medici a importanței raportării de reacții adverse, medicilor li se adresează un apel la raportarea reacțiilor adverse (RA) spontane suspectate atât prin intermediul comunicărilor directe adresate profesioniștilor din domeniul sănătății cât și al simpozioanelor, conferințelor și congreselor naționale.

În acest context, s-a continuat demersul Agenției, în colaborare cu Colegiul Medicilor din România și respectiv cu Colegiul Farmaciștilor din România după intrarea în vigoare a OUG 35/iulie 2012, de stimulare a raportării RA și care constă din acordarea de credite de Educație Medicală Continuă (EMC) și Educație Farmaceutică Continuă (EFC) pentru medicii și farmaciștii raportori.

În ultimii ani se poate constata că medicii români au dovedit că sunt din ce în ce mai conștienți de importanța raportării RA pentru siguranța pacientului.

Astfel, dacă, de exemplu, în anul 2004 s-a înregistrat un număr de 280 raportări spontane, în anul 2009 a fost raportat un număr de 525 de reacții, în anul 2010 un număr de 938 reacții, în 2011 un număr de 1011 RA (grave și non-grave).

Activitatea de farmacovigilență din anul 2012 s-a concretizat, în principal, în:

a) gestionarea datelor de siguranță provenite din raportarea spontană:

- validări/confirmări raportări reacții adverse (RA) în baza europeană de date de reacții adverse Eudravigilance (ICSR și SUSAR) - 1750

- reacții adverse spontane

▪ non-grave: 554 (din care 95 de la medici)

▪ grave: 978 transmise în EudraVigilance (din care 109 de la medici)

▪ 345 rapoarte de urmărire (follow-up)

- transmițeri electronice de reacții adverse în VigiFlow, baza de date OMS (Uppsala Monitoring Centre) - 323

- scrisori de confirmare a primirii Fișelor de raportare a RA de la medicii din rețea: 198

- scrisori de informare medici despre acordarea de credite Educație Medicală Continuă: 388

- răspunsuri la solicitările DAPP privitor la reacțiile adverse transmise la ANMDM privind medicamentele autorizate în România: 252

- scrisori de răspuns la solicitările DAPP în legătură cu aspecte legate de farmacovigilență: 158.

b) colectarea, validarea și arhivarea a 2218 rapoarte periodice actualizate privind siguranța medicamentelor (RPAS) (Periodic Safety Updated Reports = PSUR): pentru medicamente autorizate prin procedura națională sau prin procedurile europene DCP/MRP/MRP-Repeat Use.

- rapoarte de evaluare a RPAS pentru medicamentele în proces de reînnoire a APP prin procedura națională: 1

c) activități de farmacovigilență în sistemul autorităților naționale europene sub coordonarea EMA:

- Comunicate de presă EMA și Documente cu întrebări și răspunsuri - documente pentru informare, gestionarea și verificarea traducerii, trimitere spre publicare pe website-ul ANMDM: 74

- Direcții de acțiune propuse (Lines to take) aprobate de EMA

- gestionarea documentelor (înregistrare, arhivare, informare ofițer de presă), informarea Serviciului de farmacovigilență și managementul riscului pentru furnizarea unui răspuns la potențialele solicitări de informații: 52

- aprobări și gestionări documente tip “Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății” (DHPC) referitoare la aspecte de siguranță a medicamentelor: 50

- scrisori de informare pentru Comisii (Casa Națională, Ministerul Sănătății, Colegiul Medicilor din România, Colegiul Farmaciștilor din România): 152

- activități de informare a DAPP în privința necesității armonizării RCP –ului și prospectului ca urmare a procedurilor de arbitraj, la solicitarea PhWWP/CHMP/CMDh pentru medicamente sau grupe de medicamente: 13

d) activități de farmacovigilență în cadrul acțiunilor prin sistemul de alertă rapidă/informații nonurgente (AR/INU):

- situații ca răspuns (INU) la solicitările de informații ale unor autorități din state membre ale UE cu privire la informații despre anumite medicamente sau clase de medicamente, alte informații legate de măsurile de implementare a legislației de farmacovigilență: 23

e) evaluarea respectării cerințelor privind descrierea detaliată a sistemului de farmacovigilență al solicitantului de APP:

- rapoarte de evaluare a rezumatului sistemului de farmacovigilență al solicitantului de APP privitor la cerințele descrierii detaliate a sistemului de farmacovigilență (DDSF) pentru autorizare prin procedurile descentralizată/procedura de recunoaștere mutuală/procedura de recunoaștere mutuală cu utilizare repetată:

- România ca Stat Membru Interesat: 1612 rapoarte

- România ca Stat Membru de Referință: 5 rapoarte

- rapoarte de evaluare a rezumatului sistemului de farmacovigilență al solicitantului de APP privitor la cerințele descrierii detaliate a sistemului de farmacovigilență (DDSF) pentru autorizare prin procedura națională: pentru 174 medicamente de la 65 DAPP/solicitanți.

- rapoarte de evaluare a cererilor de variații ale rezumatului sistemului de farmacovigilență al solicitantului de APP privitor la cerințele descrierii detaliate a sistemului de farmacovigilență (DDSF) pentru autorizare

✓ cereri validate pentru procedura națională:30

✓ cereri evaluate pentru procedura națională:63

✓ cereri evaluate pentru proceduri DCP/MRP/MRP-RU:73

✓ cereri procedură de import paralel: 80

f) evaluarea și aprobarea materialelor educaționale cuprinse în Planul de management al riscului (RMP) pentru medicamentele autorizate centralizat în baza Deciziei Comisiei Europene în conformitate cu Art. nr. 127a din Directiva (CE) 2001/83

- 51 dosare finalizate conținând 92 materiale educaționale;
- 14 dosare în lucru (17 materiale educaționale).

5.6. Alte activități

- Gestionarea bazei de date reprezentate de Nomenclatorul medicamentelor de uz uman și care constă din introducerea noilor medicamente autorizate prin procedură națională, proceduri europene și procedură centralizată, operarea modificărilor APP pentru medicamentele deja autorizate, introducerea variațiilor la APP emise, evidențierea medicamentelor aflate în procedura de reînnoire a APP, decizii de retragere/întrerupere APP. Astfel, în anul 2012, Departamentul procedură națională (cu sprijinul specialiștilor IT din cadrul DLIGED pentru operarea pe site-ul Agenției) a asigurat:

a) menținerea bazei de date privind medicamentele autorizate de punere pe piață:

- completarea cu 945 produse (autorizate prin procedurile: națională /europeană/centralizată) – se introduc informațiile privind APP emisa: denumire comercială, DAPP, responsabil cu eliberarea seriei, ambalaje și se crează *link*-uri pentru RCP, ambalaje, prospecte și APP;
- completarea cu 4950 variații la APP emise prin procedurile: națională /europeană/centralizată (se introduc informațiile despre modificări ale termenilor

APP emise: denumire comercială, DAPP, responsabil cu eliberarea seriei, ambalaje, etc.);

- crearea de *link*-uri pentru RCP, ambalaje, prospecte și etichetare – cu informații actualizate, astfel încât să poată fi accesate Anexele 1,2,3 de către utilizatorii externi ai Nomenclatorului de pe site-ul ANMDM;
- emiterea a 247 decizii de retragere/întrerupere APP (retragerea unei APP naționale atunci când pentru același medicament se eliberează o APP printr-o procedură europeană; întreruperea unei APP valide la solicitarea firmei);
- operarea datelor privind taxa de menținere în vigoare a APP: pentru 4230 medicamente;
- verificarea Catalogului Național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România (trimestrial și ori de câte ori se solicită de către MS) din punctul de vedere al codurilor CIM și al datelor tehnice de identificare;
- transmiterea Nomenclatorului către CNAS în formatul convenit pentru preluare SIUI (sistem informatic unic integrat), trimestrial și ori de câte ori se solicită de către CNAS);
- au fost publicate pe site-ul ANMDM, prin interfața nomenclatorului în formă web, un număr de 24425 fișiere pdf, reprezentând forma curentă a anexelor I, II și III, pentru medicamentele precizate mai sus.

b) diverse adrese de răspuns la solicitările MS, CNAS, alte instituții, persoane juridice, persoane fizice); 97.

În ceea ce privește activitățile legate de „importul paralel”, menționăm eliberarea a 52 autorizații de import paralel (AIP).

În acest sens, s-au elaborat 74 de solicitări de informații (la care se adaugă încă 30 solicitări de clarificare și completare a informațiilor primite) adresate către 9 autorități competente din statele membre UE, necesare eliberării AIP, precum și pentru operarea de modificări ale AIP emise (s-au eliberat 13 variații la AIP);

Activitățile privind „exportul paralel” s-au concretizat în:

- elaborarea a 560 de răspunsuri la solicitările de informații primite din partea a 19 autorități competente din UE (la care se adaugă încă aproximativ 120 răspunsuri de clarificare și completare a informațiilor trimise inițial), pentru eliberarea de către acestea a autorizației de import paralel pentru statele membre respective;

Totodată, s-au continuat activitățile privind:

- gestionarea răspunsurilor primite, în aplicarea art. 729 și 730 din Legea nr. 95/2006, respectiv anunțarea punerii efective pe piață a medicamentelor, a întreruperii temporare sau permanente a punerii pe piață (“*sunset clause*”).

Referitor la “*sunset clause*” trebuie menționată activitatea de verificare a bazei de date întocmite pe baza documentelor depuse de către DAPP. S-au primit aproximativ 115 raportări din partea firmelor/reprezentanțelor (dosare și formate electronice) în numele a 194 DAPP. Finalizarea activității cu privire la aplicarea clauzei se va realiza în primul trimestru al anului 2013.

- gestionarea bazei de date referitoare la medicamentele autorizate de EMA în baza art. 127a din Directiva 2001/83/CE și monitorizarea modului de îndeplinire a condițiilor și restricțiilor impuse DAPP de către Comisia Europeană;

- gestionarea deciziilor Comisiei Europene (CE) referitoare la procedurile de arbitraj (*Referrals*), redactarea scrisorilor către DAPP implicați, pentru solicitarea transmiterii cererilor de variație la termenii APP, pentru implementarea Deciziei CE.

6. Activitatea de inspecție de bună practică de fabricație (BPF), bună practică de distribuție (BPD), bună practică de laborator (BPL), bună practică de laborator analitic (BPLA), bună practică în studiul clinic (BPSC), de farmacovigilență și de supraveghere a pieții

Activitatea Departamentului inspecție farmaceutică (DIF) s-a desfășurat și în anul 2012 conform prevederilor legislației specifice (Legea nr. 95/2006 - Titlul XVII Medicamentul și legislația secundară de implementare a acesteia), precum și în conformitate cu *procedurile standard de operare (PSO)* ale departamentului, personalul depunând eforturi susținute în scopul rezolvării sarcinilor specifice, cu eficacitate și la termenele prevăzute de lege.

În cadrul activității Serviciului administrarea proceselor DIF au fost întocmite și eliberate:

- 30 certificate de bună practică de fabricație (BPF) (pentru producătorii români și străini);
- 54 autorizații de fabricație, inclusiv anexele acestora;
- 49 autorizații de import, inclusiv anexele acestora;
- 7 certificate de bună practică de laborator (BPL);
- 18 certificate de persoană calificată;
- 1 autorizație pentru unități independente de control al medicamentului;
- s-au creat și gestionat 150 dosare pentru unitățile inspectate, respectiv pentru unitățile care au solicitat actualizări ale anexelor la autorizațiile de fabricație/import;
- s-au soluționat 147 cereri de exceptare de la prevederile legale privind ambalarea/etichetarea medicamentelor;
- s-au administrat bazele de date referitoare la codificarea inspecțiilor, lista unităților de fabricație autorizate/certificate, a importatorilor autorizați, a medicamentelor pentru care s-au avizat declarații de export, a persoanelor calificate.

Activitatea de inspecție de bună practică de fabricație (BPF), bună practică de laborator (BPL), bună practică de laborator analitic (BPLA), bună practică în studiul clinic (BPSC) și de farmacovigilență în anul 2012 a constatat în:

- 24 inspecții BPF în România, de autorizare de fabricație;
- 3 inspecții de urmărire, pentru verificarea activității de fabricație și a modului în care s-au aplicat măsurile corective propuse în planurile de măsuri transmise la ANMDM în vederea autorizării
- 3 inspecții de autorizare la importatorii de medicamente;
- 1 inspecție de certificare a conformității cu BPF la companii farmaceutice din țări terțe;
- 6 inspecții BPL la laboratoare care realizează studii de bioechivalență;
- 4 inspecții BPLA la unități independente de control al calității medicamentelor;
- 6 inspecții pentru verificarea respectării regulilor BPSC;
- 2 inspecții de farmacovigilență la DAPP români și la reprezentanțele în România ale DAPP, conform planului anual de inspecții al DIF.

În lunile februarie și martie 2012, un inspector din ANMDM – DIF a participat, alături de un inspector al Agenției Franceze de Securitate Sanitară a Produselor pentru Sănătate, respectiv alături de inspectori ai Institutului de Stat pentru Controlul Medicamentelor din Cehia, la 2 inspecții solicitate de Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA), privind reconfirmarea respectării BPF de către 2 fabricanți din Statele Unite ale Americii, pentru medicamente autorizate centralizat.

În luna iunie 2012 un inspector din ANMDM – DIF a condus inspecția la un fabricant din România, organizată în cadrul programului PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) de Joint visit, la care au participat și 2 inspectori BPF din Franța și Polonia.

În cadrul activității de inspecții de bună practică de distribuție (BPD), în anul 2012:

- s-au efectuat 110 inspecții de autorizare;

- s-au eliberat 243 autorizații de distribuție angro, inclusiv anexele acestora;
- s-au efectuat 13 inspecții de urmărire, pentru verificarea activității de distribuție și a modului în care s-au aplicat măsurile corective propuse în planurile de măsuri transmise la ANMDM în vederea autorizării;

- împreună cu reprezentanți ai Ministerului sănătății (Corpul de control al ministrului sănătății), ai Gărzii Financiare și ai Inspectoratelor de Poliție locale s-au întreprins 6 inspecții inopinate la mai multe puncte de lucru ale unei unități de distribuție angro autorizată de ANMDM, în timpul cărora nu s-au constatat deficiențe critice privind activitatea desfășurată.

- s-au efectuat 4 inspecții de supraveghere a calității medicamentelor distribuite, care au constatat în verificarea trasabilității medicamentelor achiziționate/comercializate de către distribuitorii angro și, respectiv, de către o farmacie. Această acțiune s-a soldat cu aplicarea de sancțiuni contravenționale în cazul a 3 unități și suspendarea autorizației de distribuție angro pentru o unitate inspectată;

- s-au creat și gestionat 149 dosare pentru unitățile inspectate, respectiv pentru unitățile care au solicitat actualizări ale anexelor la autorizațiile de distribuție angro;

- s-a verificat documentația pentru 372 de solicitări de avizare a declarațiilor de export, în urma cărora s-au avizat declarații de export pentru 1855 medicamente fabricate/comercializate în România.

În cadrul activității de certificare a persoanei calificate, s-a verificat și evaluat documentația pentru solicitările de emitere a Certificatului care atestă calitatea de persoană calificată, eliberându-se un număr de 18 asemenea Certificate.

Din luna aprilie 2012, DIF a preluat activitatea de evaluare a documentației depuse în vederea avizării donațiilor de medicamente, conform legislației în vigoare; până la finalul lui 2012 au fost eliberate 81 de avize de donație, cu anexele aferente.

Și în 2012 DIF a colaborat cu departamentul responsabil cu avizarea materialelor publicitare pentru medicamentele de uz uman (DLIGED), verificând aspectele sesizate în legătură cu nerespectarea, de către deținătorii de APP, a legislației privind publicitatea medicamentelor de uz uman.

În acord cu prevederile HCS 4/22.02.2011 privind aprobarea criteriilor pe baza cărora ANMDM acceptă furnizarea de mostre gratuite de medicamente, în cursul anului 2012 s-au primit și s-au evaluat 75 de solicitări de furnizare mostre, pentru 80 de medicamente autorizate, din care DIF a aprobat furnizarea mostrelor pentru 64 de medicamente; s-au primit și au fost evaluate, de asemenea, raportări privind situația mostrelor distribuite profesioniștilor în domeniul sănătății, din care au fost acceptate 19, transmise de 16 DAPP sau reprezentanți ai acestora. S-a administrat bază de date privind gestionarea de către DAPP a furnizării de mostre medicale gratuite.

Activitatea de supraveghere a calității medicamentelor și de gestionare a alertelor rapide s-a concretizat prin:

- a) îndeplinirea planului anual de prelevare în vederea supravegherii calității medicamentelor:

- din cele 32 de produse propuse s-au prelevat 27, restul de 5 nefiind identificate în rețeaua de distribuție;

- 26 probe prelevate au fost declarate corespunzătoare, în urma analizelor de laborator efectuate; 1 probă prelevată a fost declarată necorespunzătoare, produsul fiind retras de pe piață și distrus.

Suplimentar față de planul de prelevare, în cursul anului 2012 au mai fost prelevate următoarele probe:

- 3 medicamente prelevate la solicitarea Departamentului de control calitatea medicamentului, cu scopul participării la Studiile de supraveghere a calității medicamentelor autorizate prin proceduri europene (mutuală și descentralizată); probele prelevate au fost declarate corespunzătoare;

- 12 medicamente au fost prelevate în vederea rezolvării unor sesizări privind calitatea medicamentelor; toate medicamentele prelevate au fost declarate corespunzătoare din punct de vedere calitativ;

- 5 medicamente prelevate din unități de distribuție în cadrul programului coordonat de EMA/EDQM pentru supravegherea produselor autorizate centralizat; testarea acestor produse a fost efectuată de laboratoarele altor autorități competente din UE, rezultatele fiind conforme.

b) inspecții de urmărire a calității produselor medicamentoase în rețeaua de distribuție (depozite, farmacii):

- s-au efectuat 308 inspecții tematice în 2025 unități de distribuție angro și en detail.

c) inspecții privind verificarea calității oxigenului utilizat în unitățile spitalicești:

- s-au efectuat 200 inspecții în spitalele din toată țara, în scopul stopării utilizării oxigenului neautorizat (oxigenul lichid provine de la producători certificați BPF, iar oxigenul comprimat din 13 spitale (6,5%), în scădere față de anul precedent, provine încă de la producători neautorizați, situația fiind transmisă spre informare Ministerului Sănătății).

d) colaborarea cu alte organisme, în vederea soluționării unor probleme legate de legislația în domeniul medicamentelor și/sau calitatea unor produse care se comercializează în România:

- 8 acțiuni comune cu organele locale de specialitate, efectuate de inspectorii teritoriali (1 Cluj, 2 Târgu Mureș, 3 Galați, 2 Bacău).

e) rezolvarea sesizărilor privind posibile neconformități de calitate a medicamentelor de uz uman:

- s-au primit 28 de sesizări care au fost toate soluționate; din cele 28 reclamații soluționate, 20 s-au clasat fără urmări, 6 s-au dovedit a fi întemeiate și s-au soldat cu retragerea din teritoriu a medicamentelor (4), cu solicitarea depunerii unei variații (1) sau cu sancționarea unei unități de distribuție angro (1). 2 sesizări au fost redirectionate deoarece soluționarea lor nu intra în sfera de competență a ANMDM. Este de remarcat că majoritatea sesizărilor primite (20) au provenit de la inspectorii din teritoriu ai ANMDM și s-au referit la inscripționarea necorespunzătoare a ambalajului primar, secundar sau la redactarea prospectului unor medicamente. Restul sesizărilor primite au provenit de la pacienți sau de la profesioniști în domeniul sănătății.

f) retragerea de pe piață a medicamentelor care prezintă neconformități de calitate: în 2012, ANMDM a impus retragerea sau au fost decise voluntar retrageri pentru 60 medicamente, în creștere față de anul precedent, dintre care:

- 34 medicamente identificate cu neconformități de calitate intrinsecă au fost propuse pentru distrugere (4 ca urmare a unor reclamații, 23 din alertă rapidă/nerespectări ale BPF, 7 retrageri voluntare ale producătorilor);

- 3 medicamente cu neconformități privind inscripționarea ambalajului/redactarea prospectului pentru care s-a propus fie remedierea neconformității, fie distrugerea;

- 19 medicamente retrase în baza ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005.

- 4 medicamente retrase ca urmare a retragerii autorizațiilor de punere pe piață

g) sistemul de alertă rapidă:

- în cursul anului 2012 s-au primit și rezolvat 112 de alerte rapide emise în cadrul sistemului de Alertă Rapidă EMA, PIC/S. Dintre acestea, 8 au vizat produse autorizate și importate/distribuite în România; în anul 2012 ANMDM nu a emis Alerte Rapide.

h) colaborarea cu organisme: EMA, Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor (EDQM), autorități competente europene, privind supravegherea calității materiilor prime/produselor finite fabricate în țări terțe:

- 14 cazuri raportate privind nerespectarea regulilor de bună practică de fabricație de către fabricanți de substanțe farmaceutice active sau medicamente din țări terțe, pentru care s-au făcut demersurile în acord cu hotărârile comune luate de autorități;

- 12 certificate de conformitate cu prevederile Farmacopeei Europene, suspendate/retrase de către EDQM, pentru care s-au făcut demersurile în sensul schimbării furnizorilor respectivi de substanțe active.

i) crearea și actualizarea bazelor de date pentru toate serviciile DIF, actualizarea informațiilor de pe website-ul ANMDM și introducerea în baza de date EudraGMP a datelor referitoare la activitatea ANMDM de autorizare de fabricație/import/certificare BPF.

j) coordonarea activității Unităților Teritoriale de inspecție (UTI) din punct de vedere al supravegherii calității medicamentelor.

În cursul lunii octombrie 2012, activitatea departamentului de inspecție farmaceutică a fost auditată de către reprezentanții Organizației Mondiale a Sănătății, ca parte a misiunii de audit în România, care a avut drept scop evaluarea activităților de reglementare desfășurate de ANMDM în legătură cu vaccinurile de uz uman. Auditul s-a încheiat cu concluzii favorabile privind activitatea DIF și cu recomandări de îmbunătățire a acesteia.

În cursul lunii decembrie 2012 un inspector din ANMDM – DIF a participat, în calitate de facilitator, alături de inspectorii PIC/S din Belgia și Singapore, la workshop-ul organizat de Organizația Mondială a Sănătății pentru instruirea inspectorilor BPF (GMP) din China.

În anul 2012, activitatea DIF de armonizare a legislației în domeniul inspecției cu cea a Uniunii Europene s-a concretizat prin participare la lucrările de transpunere a Directivei 2011/62, care modifică și completează Directiva 2001/83. Noile reglementări au fost aprobate prin Ordonanța de Urgență a Guvernului nr. 91/2012.

7. Activitatea de control al calității medicamentului

Activitatea de control al calității medicamentului se înscrie în politica generală a agenției și are ca scop susținerea Agenției în politică privind controlul calității, siguranței și eficacității medicamentului, prin analize de laborator.

Această activitate se desfășoară în cadrul a două departamente: Departamentul de control calitatea medicamentului (DCCM) și Departamentul de evaluare și control produse biologice (DECPB).

Activitățile ambelor departamente de control sunt realizate prin abordarea bazată pe proces, în conformitate cu cerințele standardului *SR EN ISO 9001/2008* și ale standardului *SR EN ISO 17025/2005*.

Ambele departamente de control ale ANMDM sunt integrate în rețeaua europeană a laboratoarelor oficiale de control al medicamentelor (Official Medicines Control Laboratories = OMCL), coordonată de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentului (EDQM) și participă la toate activitățile specifice.

7.1. Principalele tipuri de analize practicate în DCCM sunt: analize fizico-chimice, instrumentale, analize farmacotoxicologice, analize microbiologice și radiofarmaceutice.

Activitățile de bază care s-au desfășurat în anul 2012 au avut ca obiect:

a) Controlul calității medicamentelor non-biologice (chimice) și biologice.

În anul 2012, din totalul de 58 medicamente primite pentru analiza în DCCM (27 -în cadrul Planului anual de prelevare și testare, 15 - produse reclamate, 16 - colaborări internaționale) au fost finalizate 47, iar un nr. de 10 sunt în diferite faze de analiză. Medicamentele în curs de analiză, au fost analizate parțial (microbiologic și farmacotoxicologic). Nu au fost finalizate în 2012, din motive obiective (se așteaptă de la producător completarea documentației analitice privind puritatea produsului, termen de finalizare aprilie 2013 conform termenului cerut prin procedura MRP, etc.)

Conform procedurilor, pentru fiecare medicament testat s-a efectuat, în funcție de specificul sau, un set de analize specifice (parametrii individuali).

Pentru cele 47 medicamente testate în DCCM, în anul 2012, au fost analizați 410 parametri individuali, pe baza tehnicilor descrise în Farmacopeea Europeană, sau în dosarele farmaceutice ale producătorului.

Dintre tehnicile analitice cu frecvență mare, dar și cu grad ridicat de complexitate, utilizate în 2012, în controlul de calitate al medicamentelor, menționăm: HPLC, pH-metria, Karl Fischer, spectrofotometria (IR, UV-Vis), teste farmacotehnice (dizolvare, rezistență mecanică), dozări volumetrice, determinări punct de topire substanțe, determinări densități lichide, determinări indice de refracție, dozări microbiologice antibiotice, sterilități (medicamente parenterale) și contaminări microbiologice (soluții oftalmice, siropuri și soluții pediatrice unele comprimate și capsule), determinări de endotoxine (test LAL).

Produsele incluse în Planul de prelevare și testare, prelevate de Departamentul de inspecție farmaceutică (DIF) au fost analizate, după caz, din punct de vedere fizico-chimic farmacologic, microbiologic sau radiofarmaceutic.

Investigațiile de laborator, pentru medicamentele din această categorie, nu au evidențiat deficiențe de calitate, decât la un singur produs, pentru care s-a emis Certificat de analiză necorespunzător și a fost retras din consum.

Deși au corespuns calitativ, pentru unele medicamente s-a solicitat deținătorilor de APP actualizarea specificațiilor și a metodelor de analiză în concordanță cu monografiile din FE, prin depunere de cerere de aprobare variații la APP.

În ceea ce privesc medicamentele reclamate, ca urmare a unor sesizări primite de la pacienți sau de la unele unități sanitare, DIF a solicitat efectuarea analizelor de laborator (fizico-chimice, farmacologice sau microbiologice, după caz), pentru 15 medicamente primite/prelevate din teritoriu, fiind suspicionate pentru deficiențe de calitate. Dintre acestea, doar pentru un singur produs, reclamația s-a dovedit a fi întemeiată, celelalte 14 încadrându-se în prevederile de calitate aprobate.

În anul 2012, ca și în anii precedenți, DCCM a continuat colaborarea cu instituțiile europene, în domeniul controlului calității medicamentului, prin participarea la studii inițiate de EDQM și Federația Internațională Farmaceutică (FIP).

- Studiile inițiate și coordonate de EDQM sunt:

- studii PTS - Proficiency Testing Scheme - studii interlaboratoare de măsurare a performanței profesionale, pe bază de protocoale analitice transmise de EDQM.

În anul 2012 DCCM a participat la 3 studii interlaboratoare.

Aprecierea performanțelor, respectiv, a abilităților laboratoarelor în a rezolva aspecte cu grad ridicat de dificultate în controlul medicamentelor, are la bază interpretarea rezultatelor obținute de fiecare laborator, în funcție de mai mulți operatori statistici (media determinărilor, abaterea standard, abaterea relativă standard).

Prin prelucrarea acestor operatori se obține o valoare integrată denumită „scor Z”, care este expresia capacității și abilității profesionale pentru fiecare laborator și este considerat ca indicator de performanță, atunci când, valoarea acestuia este ≤ 2 .

Din datele comunicate de EDQM, în cele 3 studii efectuate, pentru cele 6 probe analizate în DCCM, valorile obținute se înscriu în criteriul de performanță enunțat, scorul Z având valori mai mici decât 2.

- studii CRS-Chemical reference substances - 1 probă, analizată în scopul verificării tehnicii de laborator, descrisă în monografia din FE, cu privire la evaluarea activității antifungice a substanței analizate, prin metoda de dozare microbiologică. EDQM a apreciat rezultatele obținute ca fiind conforme, rezultatele declarate urmând a fi valorificate la următoarea revizuire a monografiei substanței respective.
- studii MRP de supraveghere a calității medicamentelor autorizate prin procedurile europene - 1 probă

Sunt teste interlaboratoare pentru testarea medicamentelor autorizate prin procedurile europene, în acord cu documentul PA/PH/OMCL(06)116 7R – “Cooperarea în supravegherea postautorizare a calității medicamentelor autorizate prin procedura de recunoaștere mutuală și descentralizată”.

Prin analizele de laborator efectuate în DCCM pentru proba respectivă, s-a constatat că metodologia de control, care stă la baza documentației aprobate, este reproductibilă și medicamentul se încadrează în limitele de acceptanță calitativă. Rezultatele obținute au fost transmise la EDQM și înscrise, conform procedurii, în baza de date electronică a EDQM-MRP data-base.

- Studii interlaboratoare inițiate de Federația Internațională Farmaceutică (FIP)

S-au efectuat studii PTS interlaboratoare (o dozare HPLC, determinarea pH-ului prin metoda potențiometrică, a doua probe necunoscute, stabilirea purității prin determinarea punctului de topire pentru o probă).

Toate aceste teste s-au încadrat în exigențele analitice impuse de laboratoarele FIP, conform documentelor evaluative transmise.

b) Activitatea de evaluare a documentației chimico-farmaceutice (DSSA, produse finite, studii clinice)

Această activitate, conexa activităților de control, a fost abordată în DCCM, începând cu anul 2005.

În anul 2012, în DCCM s-au efectuat:

- evaluarea Dosarelor Standard ale Substanțelor Active (DSSA- Active Substance Master file - ASMF) prin proceduri europene;
- evaluări calitate - proceduri europene;
- evaluarea DSSA/ASMF prin procedură națională;
- evaluări calitate - procedură națională;
- evaluări documentație studii clinice.

În anul 2012, din numărul total de 711 evaluări pentru medicamente aflate în procedură de autorizare, evaluarea DSSA (642, adică 90.3%).

În ceea ce privește evaluarea documentației privind studiile clinice, s-au evaluat 26 studii de calitate complete (substanțe active, medicamente pentru investigație clinică-MIC) toate pentru procedura VHP (Voluntary Harmonisation Procedure), care reprezintă o procedură de evaluare armonizată voluntară a studiilor clinice multinaționale în UE, precum și 8 amendamente la documentația pentru MIC.

7.2. Activitatea Departamentului de evaluare și control produse biologice (DECPB) acoperă următoarele aspecte:

a) Activitatea de control curent de laborator a parametrilor de calitate a produselor biologice de uz uman autohtone și din import

În anul 2012 nu au existat solicitări de testare a unor serii de produse biologice. Acest fapt a fost cauzat în principal de suspendarea activității de fabricație a producătorului intern INCDMI “Cantacuzino” (ale cărui produse sunt testate în regim de “serie de serie” în cadrul DECPB pentru procedura de eliberarea seriei).

Conform cerințelor de asigurarea calității și a recomandărilor auditurilor externe, pentru menținerea manualității operatorilor în lipsa solicitărilor de testare, s-au planificat și efectuat exerciții de manualitate.

Astfel, s-a considerat necesară efectuarea unui exercițiu de manualitate pentru personalul din Laboratorul de determinări prin teste serologice (LDTS) în ceea ce privește controlul vaccinurilor și în special controlul vaccinului gripal. Au fost efectuate exerciții de manualitate pentru 2 metode de testare (dubla difuzie, imunodifuzie radială simplă) conform PSO specifice LDTS.

Au fost analizate rezultatele obținute și au fost comparate cu cele obținute anterior.

În Laboratorul Determinări Fizico-Chimice și Imunochimie (LDFCI) s-au efectuat în principal următoarele activități de laborator:

- validări de metodă : *Determinarea potențiometrică a pH-ului*; întocmirea și redactarea raportului de validare
- efectuarea de calibrări și determinări în vederea verificării funcționării adecvate a titratorului volumetric Karl-Fischer nou achiziționat
- efectuarea de determinări în vederea menținerii manualității și verificării cunoașterii metodelor de lucru

b) Activitatea de control de laborator a parametrilor de calitate ai produselor biologice de uz uman în vederea obținerii APP/ reînnoirii APP

În anul 2012 nu au fost transmise solicitări și în consecință nu au fost testate probe de produse biologice depuse în cadrul procedurii de autorizare/reînnoire a APP.

c) Activitatea de supraveghere postmarketing prin înregistrarea tuturor produselor biologice importate

În cadrul activității de supraveghere postmarketing s-au primit din partea DAPP, date privind 185 serii de produse biologice. Datele primite au fost evaluate de specialistul desemnat și menținute pe suport electronic.

d) Activitatea de evaluare a documentațiilor depuse pentru obținerea APP/ reînnoire APP a produselor autohtone/ import sau pentru aprobarea variațiilor de tip I/II sau aprobarea unor cereri de transfer APP/modificări design sau aprobarea cererilor de desfășurare a studiilor clinice, activități urmate de redactarea de Rapoarte de evaluare a calității pentru produse biologice, Rapoarte de susținere a variațiilor sau a altor modificări

Începând cu luna ianuarie 2012, în cadrul DECPB se desfășoară și activitatea de validare a cererilor de variații la termenii APP (tip IB și tip II), pentru produsele biologice (responsabil biol. Adina Chende-Roman).

În cursul anului 2012, această activitate s-a concretizat în:

- 138 validări de cereri de variație de tip IB și de tip II
- 6 invalidări de cereri de variație de tip IB și de tip II.

În cadrul DECPB s-au evaluat în anul 2012 un număr de 2 produse depuse pentru autorizare prin procedură națională pentru care a fost elaborat 1 raport cu solicitări de completări și, respectiv, 62 produse depuse pentru reînnoirea APP prin procedură națională (58 produse străine și 4 produse autohtone), pentru care s-au elaborat 86 rapoarte:

- 46 rapoarte cu solicitare de completări, 33 rapoarte cu propunere de aprobare APP; 7 rapoarte de evaluare a completărilor postautorizare.

În cadrul DECPB au fost evaluate, de asemenea, documentațiile de susținere pentru variații / modificări design / transfer APP, depuse prin procedură națională, pentru care au fost elaborate 486 rapoarte, după cum urmează:

- 122 rapoarte pentru variații tip IA
- 99 rapoarte pentru variații tip IB
- 236 rapoarte pentru variații tip II
- 24 rapoarte pentru cereri de modificare design
- 5 rapoarte pentru cereri de transfer APP.

În decursul anului 2012 s-a continuat evaluarea documentației de calitate pentru produsele depuse prin procedura de recunoaștere mutuală, dar și prin procedura descentralizată, activitatea de acest tip finalizându-se cu predarea la termenele prevăzute a rapoartelor de evaluare, după cum urmează:

Procedura de recunoaștere mutuală

Pentru 23 produse, s-au elaborat 33 rapoarte:

- 4 rapoarte cu propunere de autorizare
- 8 rapoarte condițiile de autorizare
- 6 rapoarte cu propunere de reînnoire APP
- 15 rapoarte cu condiții de reînnoire APP

În cadrul DECPB au fost evaluate, de asemenea, documentațiile de susținere pentru variații depuse prin procedură de recunoaștere mutuală, pentru care au fost elaborate 95 rapoarte, dintre care: 29 rapoarte de evaluare pentru variații tip IB și 66 rapoarte de evaluare pentru variații tip II).

Procedură descentralizată

Pentru 9 produse propuse pentru autorizare, s-au elaborat 12 rapoarte:

- 1 raport final
- 4 rapoarte de evaluare în vederea autorizării, cu solicitare de completări
- 7 rapoarte cu condițiile de autorizare.

În decursul anului 2012, în cadrul DECPB a fost evaluată și documentația de calitate depusă în vederea aprobării cererilor de desfășurare a studiilor clinice pentru 19 produsele biologice, fiind elaborate 25 rapoarte de evaluare, dintre care:

- 17 rapoarte cu solicitări privind completarea documentației de calitate
- 8 rapoarte finale (pozitive) de evaluare a documentației de calitate

În ceea ce privește activitatea de modificare a termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele biologice de uz uman, ca urmare a aprobării unor variații de tip I sau II sau ca urmare a unor corecturi editoriale, în cursul anului 2012 în DECPB au fost efectuate 47 de modificări în APP.

8. Asigurarea comunicării și transparenței în activitate

ANMDM acordă o atenție deosebită asigurării unei bune informări și comunicări cu mass-media și alte părți interesate, în conformitate cu prevederile Legii nr. 544/2001 privind liberul acces la informațiile de interes public și ale Legii 95/2006 - în Titlul XVII – Medicamentul, referitor la transparența în activitatea autorităților competente în domeniul medicamentului din UE.

8.1. Comunicarea externă

În spiritul *strategiei sale de comunicare pentru 2011-2015*, în anul 2012 Agenția a asigurat:

- comunicarea internă și externă, respectiv luări de poziție, comunicarea cu presa scrisă și TV (telefonice, prin e-mail, interviuri televizate), relații cu alte instituții specializate în domeniu din România și din afara țării;

- liberul acces la informațiile de interes public în conformitate cu prevederile Legii 544/2001, din oficiu și/sau la solicitare, atât pentru reprezentanții mass-media, cât și pentru orice persoană interesată, oferind acestora informații privind activitatea ANMDM sau informații privind siguranța medicamentelor de uz uman;

- colaborarea tuturor departamentelor pentru asigurarea transparenței în activitatea Agenției în sensul asigurării accesibilității/disponibilității publice, respectiv a transparenței pasive prin asigurarea informației reactive după solicitare;

- culegerea datelor de la departamentele științifice și sistematizarea informațiilor solicitate în vederea elaborării și redactării răspunsului solicitat de părțile interesate;
- informarea reprezentanților mass-media și/sau a altor solicitanți în termenele prevăzute de normele în vigoare, în cazul în care informația solicitată este deja comunicată din oficiu în una dintre formele precizate la art. 5 din Legea nr. 544/2001, indicând și locația unde informația solicitată poate fi găsită;
- informarea solicitantului, în termenele prevăzute de normele în vigoare, în cazul în care informația solicitată este identificată ca fiind exceptată de la accesul liber;
- difuzarea către mass-media a comunicatelor oficiale și a luărilor de poziție ale ANMDM.

Agenția asigură o informare corectă a partenerilor instituției cu privire la activitățile desfășurate în toate domeniile care alcătuiesc obiectul său de activitate.

ANMDM publică trimestrial, pe website, Buletine Informative (BI) bilingve, care sunt o oglindă a activității de reglementare legislativă în domeniul medicamentului, în concordanță cu legislația europeană, precum și a altor activități prioritare ale Agenției. În cuprinsul BI ale ANMDM sunt publicate:

- Legi, Ordonanțe, Hotărâri de Guvern în domeniul medicamentelor de uz uman sau din alte domenii de interes pentru ANMDM;
- Ordine ale ministrului sănătății de aprobare a hotărârilor Consiliului științific al ANMDM și Ordine ale ministrului sănătății care privesc alte domenii de interes pentru ANMDM;
- Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM;
- Hotărâri ale Consiliului de administrație al ANMDM;
- Lista trimestrială a cererilor de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM;
- Lista trimestrială a medicamentelor noi autorizate prin procedură centralizată de către EMA, pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în limba română;
- Lista trimestrială a medicamentelor autorizate de punere pe piață de către ANMDM;
- Lista trimestrială a seriilor de medicamente retrase de ANMDM din cauza unor neconformități de calitate.

ANMDM elaborează și publică pe website Nomenclatorul medicamentelor de uz uman, în care sunt cuprinse toate medicamentele cu drept de circulație pe piața farmaceutică din România, cu date despre denumirea comercială, denumirea comună internațională (DCI), deținătorul autorizației de punere pe piață, forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, forma de ambalare, modul de eliberare etc. În anul 2012, s-a continuat implementarea, pentru fiecare medicament, a versiunilor electronice ale rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP), prospectului și ale informațiilor privind etichetarea și inscripționarea.

ANMDM dezvoltă și actualizează permanent informațiile care pot fi găsite pe website-ul bilingv al agenției. În acest spirit, pe website-ul ANMDM au fost publicate și actualizate continuu următoarele informații și documente:

- comunicate de presă referitoare la siguranța medicamentelor;
- comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății;
- anunțuri în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață (DAPP) sau a altor părți interesate în legătură cu probleme de interes pentru acestea;
- informații privind medicamentele autorizate prin procedură centralizată;
- RCP pentru medicamentele autorizate în România prin procedură de recunoaștere mutuală și procedură descentralizată;
- RCP pentru medicamentele autorizate în România prin procedură națională;
- lista angajaților ANMDM desemnați ca titulari sau înlocuitori în Consiliul de Administrație, comitetele științifice și grupurile de lucru ale Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA)

- lista experților EMA nominalizați de ANMDM.

La rubrica „Inspecție farmaceutică” sunt publicate și actualizate continuu următoarele informații:

- lista fabricanților români de medicamente și substanțe farmaceutice active;
- lista fabricanților din țări terțe, certificați de ANMDM;
- lista importatorilor români de medicamente;
- lista distribuitorilor români de medicamente;
- lista laboratoarelor de control al medicamentului;
- lista seriilor de medicamente retrase;
- lista persoanelor calificate certificate de ANMDM;

precum și datele de contact pentru transmiterea unei sesizări privind calitatea unui medicament.

Pentru a veni în sprijinul partenerilor externi implicați în procedurile europene de autorizare de punere pe piață a medicamentelor de uz uman, există pe website-ul ANMDM două rubrici dedicate acestor proceduri, rubrici preluate și de website-ul nou:

- <CP> (procedură centralizată);
- <MRP și DCP> (procedură de recunoaștere mutuală și procedură descentralizată) care cuprind persoanele de contact și o serie de informații utile pentru autorizarea de punere pe piață prin aceste proceduri.

De mare interes pentru utilizatorii externi ai website-ului ANMDM s-au dovedit a fi rubricile cuprinzând:

a) legislația în domeniul medicamentului, structurată în funcție de tipul actului normativ:

- Legi, Ordonanțe, Hotărâri de Guvern;
- Ordine ale ministrului sănătății;
- Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM;
- Hotărâri ale Consiliului de administrație al ANMDM.

b) Nomenclatorul medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piață farmaceutică din România.

c) Anunțurile importante și Comunicatele de presă ale EMA și ANMDM.

Dovada interesului crescut manifestat de părțile interesate față de informațiile publicate de ANMDM pe website o constituie numărul mare de vizitatori ai acestuia, de peste 100 000 vizitatori/an.

În anul 2012, ANMDM a continuat să informeze părțile interesate în legătură cu activitatea desfășurată și prin intermediul altor publicații decât propriul Buletin Informativ, Respectiv au fost publicate articole referitoare la diverse aspecte ale activității agenției, în reviste de specialitate românești („Farmacist.ro”, „Medical Business”, „Medica Academica”, „Pharma Business”).

Reprezentanți ai ANMDM au participat cu lucrări de specialitate la numeroase manifestări științifice/profesionale organizate în țară și în străinătate.

8.2. Comunicarea internă

În anul 2012 s-a continuat completarea și actualizarea informațiilor pe care salariații agenției le pot găsi pe intranet, în scopul unei cât mai bune și rapide informări în domeniul profesional și/sau sub aspect organizatoric.

Următoarele informații pot fi găsite pe intranet de către angajații ANMDM:

- instrucțiuni ale Președintelui ANMDM;
- politici ANMDM în domeniul calității;
- regulamente ale ANMDM;
- glosar privind asigurarea calității;
- planurile de activități ale departamentelor;
- formulare utile;

- informații ale Serviciului Farmacopee;
- informații privind cursuri de instruire organizate de ANMDM/firme specializate;
- rapoarte întocmite de persoanele care au participat la instruiți atât în țară cât și în străinătate;
- situația instruirii personalului;
- rezultatele sondajului referitor la motivarea personalului;
- informații utile;
- adrese utile etc.

9. Activitatea de management al calității

Activitățile desfășurate de BAC au ca scop stabilirea, documentarea, implementarea, menținerea și îmbunătățirea continuă a eficacității sistemului de management al calității (SMC) în ANMDM.

Având în vedere politica referitoare la calitate și obiectivele calității, stabilite de managementul de la cel mai înalt nivel, precum și procesele identificate și aplicate, mărimea și structura ANMDM și principiile *SR EN ISO 9001* și *9004* în vigoare, BAC a participat și în anul 2012, alături de celelalte structuri organizatorice, la implementarea, dezvoltarea și îmbunătățirea SMC în organizație (ANMDM).

Activitățile abordate s-au desfășurat astfel:

- Procesul de audit intern al calității s-a desfășurat conform Programului de audit intern al calității pentru anul 2012, aprobat de Președintele organizației;

Constatările și concluziile auditurilor interne ale calității, care au avut ca obiective stabilirea conformității cu *PSO specifice* proceselor auditate, sunt stabilite în conformitate cu *PSO*, codul: ANMDMAC/G/005, în vigoare.

Alte procese desfășurate în BAC:

- Acordarea de consultanță în domeniul sistemului de management al calității (SMC) diferitelor structuri organizatorice din cadrul ANMDM, pentru pregătirea dovezilor obiective, referitoare la Auditul extern efectuat de echipa OMS, în octombrie 2012.

Observație: Echipa de audit OMS a solicitat copii ale: *Manualului Calității - ANMDM (MC-ANMDM)*, *PSO*, codurile: ANMDMAC/G/ 003 și 005, în vigoare, precum și ale paginilor de gardă ale celorlalte *PSO generale* (001...015), aplicabile la nivel de organizație (ANMDM).

Nu au fost detectate/comunicate neconformități de către echipa de auditori externi OMS.

- Elaborarea documentelor solicitate de către MS privind stadiul implementării sistemului de control intern/managerial la data de: 25.01, 23.07.2012 [împreună cu Biroul de audit (public) intern].

- Reactualizarea declarațiilor de interese/angajamentelor de confidențialitate/fișelor de post neindividualizate și individualizate.

- Constituirea/actualizarea bazelor de date specifice BAC (suport electronic).

- Urmărirea/îmbunătățirea stării de sănătate a personalului.

Programul de activitate BAC pe anul 2012, aprobat de Președintele organizației, a fost respectat.

ANMDM are un SMC bine stabilit, care se bazează pe *standardele* internaționale *9001*, *9004*, *17025*, *19011* etc., în vigoare.

Situația *PSO* la nivelul structurilor organizatorice/departamentelor se prezintă astfel:

PSO generale: 15

PSO specifice: 290

PSO interdepartamentale: 16

Total PSO/departamente ANMDM: 321

Managementul de la cel mai înalt nivel al organizației (ANMDM) este implicat în activitățile legate de SMC, fiind preocupat de implementarea abordării bazate pe proces

10. Dispozitive medicale

10.1 Activitatea de control prin verificare periodică a dispozitivelor medicale

ANMDM este, de la crearea sa în 2010, prin fuziunea ANM cu Oficiul Tehnic de Dispozitive Medicale singura instituție abilitată și capabilă să evalueze performanțele și securitatea dispozitivelor medicale aflate în utilizare.

În anul 2012 s-a desfășurat o activitate de control care a constat din verificarea periodică a dispozitivelor medicale și a vizat toate dispozitivele medicale montate și puse în funcțiune, cu un grad de risc ridicat, la toți utilizatorii de dispozitive medicale, atât din domeniul public, cât și din cel privat și constă în evaluarea performanțelor și securității dispozitivelor medicale aflate în utilizare, buletinul de verificare periodică fiind unul din documentele necesare încheierii contractului de servicii medicale încheiat între casele de asigurări de sănătate și cabinet/spitale/centre medicale.

Activitatea colectivului Departamentului tehnic laboratoare și Unității nucleare în anul 2012 s-a concretizat în:

- Total cereri înregistrate: 1037
- Total buletine de verificare periodică emise: 1938
- Total avize de utilizare emise: 231
- Total dispozitive medicale verificate: 6430
- Total rapoarte de încercări emise: 6079
- Total rapoarte de încercări negative (dispozitive medicale respinse): 92

În luna martie 2012 s-a desfășurat o acțiune de supraveghere, de urmărire a laboratoarelor de verificări și încercări dispozitive medicale din cadrul DTL și UN de către RENAR, în care s-a urmărit modul de efectuare a încercărilor pe teren. Rezultatele au fost corespunzătoare.

În anul 2012, cu eforturi deosebite, s-a reușit revizuirea listei dispozitivelor medicale supuse controlului prin verificări periodice, astfel încât să fie cuprinse în această listă doar dispozitivele medicale cu cel mai mare grad de risc asupra pacienților și utilizatorilor. În acest fel, se urmărește înlocuirea OMS nr.1662/2007, privind controlul prin verificare periodică a dispozitivelor medicale, cu modificările ulterioare.

În ciuda dificultăților întâmpinate în desfășurarea activității (personal insuficient, probleme de natură financiară) DTL și UN au facut eforturi deosebite pentru ca activitatea să se desfășoare cu cât mai puține sincope, dată fiind necesitatea menținerii dispozitivelor medicale aflate în utilizare la un nivel acceptabil de performanță și securitate.

10.2 Activitatea de inspecție și evaluare unități tehnico-medice

Departamentul evaluare unități tehnico-medice, își desfășoară activitatea în baza Legii nr.176/2000, privind dispozitivele medicale cu modificările și completările ulterioare și a Ordinului 1636/2004 de aprobare a Normelor metodologice de aplicare a Legii 176/2000, privind dispozitivele medicale, cu modificările ulterioare, referitoare la avizarea unităților de tehnică medicală. Activitatea constă în evaluarea capacității organizațiilor de a presta serviciile pentru care solicită avizul Ministerului Sănătății. Activitățile evaluate sunt cele de optică medicală, service dispozitive medicale și protezare (auditivă, ortopedică, alte tipuri).

Cu un efectiv redus de salariați, acest departament trebuie să acopere activitatea la nivelul întregii țări, efectuând atât evaluarea inițială a organizațiilor în vederea obținerii avizului de funcționare, evaluările de supraveghere la fiecare 2 ani, cât și constatarea și sancționarea contravențiilor conform Legii nr.176/2000, privind dispozitivele medicale, cu modificările și completările ulterioare.

Situația lucrărilor departamentului se prezintă astfel:

- număr solicitări de evaluare înregistrate: 156
 - număr lucrări de evaluare, finalizate, cu emitere raport :79
 - număr lucrări aflate în curs de evaluare:30
 - număr lucrări de evaluare anulate (nu s-a depus dosar în vederea evaluării):16
 - număr lucrări de evaluare anulate (organizația nu desfașoară decât activitate de comercializare):19
 - număr lucrări de evaluare aflate în curs de finalizare:12
 - număr lucrări evaluare supraveghere: 376
 - număr lucrări evaluare supraveghere, finalizate, cu emitere raport: 183
 - număr lucrări evaluare supraveghere, în curs de evaluare: 92
 - număr lucrări evaluare supraveghere, în curs de finalizare: 55
 - număr lucrări evaluare supraveghere, la care s-a constatat încetarea activității sau pentru care s-a suspendat avizul de funcționare:46
 - delegații în vederea efectuării lucrărilor de evaluare și supraveghere: 83
- S-au efectuat 6 acțiuni de control și s-au aplicat 3 amenzi contavenționale.

11. Relații internaționale

În anul 2012 au continuat participările specialiștilor ANMDM la activitățile diverselor instituții și organisme europene cu care întreține relații de colaborare:

11.1. Participarea la activitățile Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA)

ANMDM a participat activ prin reprezentanții săi, încă din anul 2003, la inițiativa Agenției Europene a Medicamentului, ca observatori activi la grupurile de lucru, comitetele științifice și grupurile pentru implementarea tehnologiei informației dedicate medicamentelor de uz uman.

Această participare a reprezentat și continuă să reprezinte mijlocul cel mai eficient de a menține agenția conectată la activitățile europene în domeniul medicamentului.

Membri cu drepturi depline, începând cu anul 2007, la comitetele științifice și grupurile de lucru ale EMA, experții ANMDM au participat în 2011 la peste 100 de reuniuni ale acestora, respectiv la următoarele Comitete științifice și grupuri de lucru ale EMA:

- Comitetul pentru medicamente de uz uman (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP);
- Comitetul pentru medicamente orfane (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP);
- Comitetul pentru medicamente din plante (Committee for Herbal Medicinal Products - HMPC);
- Comitetul pentru medicamente de uz pediatric (Paediatric Committee - PDCO);
- Comitetul pentru terapii avansate (Committee for Advanced Therapies - CAT);
- Grupul de lucru al CHMP pentru siguranță (CHMP Safety Working Party);
- Grupul de lucru al CHMP pentru farmacovigilență (CHMP Pharmacovigilance Working Party – PhWP), care urmează a-și înceta activitatea odată cu intrarea în vigoare a Directivei de modificare și completare, în domeniul farmacovigilenței, a Directivei 2001/83, la începutul lunii iulie 2012, când va fi înlocuit de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC);
- Grupul de lucru al CHMP pentru produse din sânge (CHMP Blood Products Working Party);
- Grupul de lucru al CHMP pentru produse biologice (CHMP Biologics Working Party);

- Grupul de lucru al CHMP pentru vaccinuri (CHMP Vaccines Working Party);
- Grupul de lucru comun CHMP/CVMP pe probleme de calitate (CHMP/CVMP Quality Working Party);
- Grupul de lucru pentru inspectorii GMP/GDP (GMP/GDP Inspectors Working Group);
- Subgrupul de lucru pentru baza de date EudraGMP (EudraGMP database sub-working group);
- Grupul de lucru pentru inspectorii GCP (GCP Inspectors Working Group);
- Grupul de lucru pentru inspectorii GLP (GLP Inspectors Working Group);
- Grupul de lucru pentru inspectorii de farmacovigilență (Pharmacovigilance Inspectors Working Group);
- Grupul de lucru pentru baza de date a medicamentelor autorizate în UE (EudraPharm TIG);
- Grupul de lucru pentru baza de date de reacții adverse (EudraVigilance TIG) ;
- Grupul de lucru pentru baza de date europeană pentru studii clinice (EudraCT Clinical trials TIG);
- Grupul de lucru pentru rețeaua informatică europeană (EudraNet TIG);
- Grupul de lucru pentru transmisia electronică a documentelor (e-Submission TIG);
- Grupul de lucru pentru termenii controlați (European Union Telematics Controlled Terms - EUTCT);
- Grupul de lucru pentru managementul informațiilor privind medicamentul (Product Information Management = PIM);
- Grupul de lucru pentru verificarea calității traducerii informațiilor privind medicamentul (Quality Review Documents = QRD);
- Grupul de lucru pentru revizuirea denumirilor inventate (Invented Name Review Group).

11.2. Participarea la activitățile organismului „Șefii Agențiilor Medicamentului”

Reprezentanții ANMDM participă activ, de asemenea, la întâlnirile organismului european denumit „Șefii Agențiilor Medicamentului (Hheads of Medicines Agencies-HMA)”, precum și la reuniunile grupurilor de lucru ale acestui organism. Acestea sunt:

- Grupul de coordonare a procedurilor de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamente de uz uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human - CMD-h);
- Grupul de lucru al managerilor de calitate (HMA Working Group of Quality Managers);
- Grupul de lucru pentru legislație (EMACOLEX - European Medicines Agencies Cooperation on Legal Issues);
- Grupul de lucru al profesioniștilor în domeniul comunicării (Working Group of Communication Professionals - WGCP);
- Grupul de lucru pentru aplicarea legislației/combateră falsificării medicamentelor (Working Group of Enforcement Officers - WGEO);
- Grupul de lucru pentru facilitarea studiilor clinice (Clinical Trials Facilitation Group (CTFG);
- Grupul de lucru pentru medicamente homeopate (Homeopathic Medicinal Products Working Group - HMPWG).

11.3. Participarea la activitățile Consiliului Uniunii Europene și Comisiei Europene (CE)

În anul 2012, experții ANMDM au fost prezenți la întâlnirile Consiliului Uniunii Europene și Comisiei Europene (CE), printre care Grupul de lucru pentru medicamente și dispozitive medicale al Consiliului UE, la care s-au dezbătut propunerile de amendare a Directivei 84/2010/UE în domeniul farmacovigilenței, precum și propunerile pentru un nou Regulament privind studiile clinice în vederea abrogării Directivei 20/2001/CE referitoare la studiile clinice în UE, Comitetul Permanent pentru medicamente de uz uman (Standing Committee), Comitetul Farmaceutic (Pharmaceutical Committee), Recomandări pentru solicitanți (Notice to Applicants), Grupul de lucru organizat de UNICRI (United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute) pentru Proiectul „SAVEmed Microstructure secured and self-verifying medicines”.

11.4. Participarea la activitățile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)

ANMDM este membru al Schemei OMS pentru certificarea calității medicamentelor care circulă pe piața internațională.

În anul 2012, Agenția a eliberat Certificatul medicamentului în format OMS, pentru un număr de 529 medicamente ale producătorilor români care au intenționat autorizarea acestora în alte țări.

11.5. Participarea la activitățile Consiliului Europei

În anul 2012, reprezentantul ANMDM a participat la două întâlniri ale Grupului de lucru privind clasificarea pentru eliberare a medicamentelor.

11.6. Participarea la activitățile Comisiei Farmacopeei Europene

Reprezentantul desemnat de ANMDM, cu statut de membru al Comisiei Farmacopeei Europene, a participat la Sesiunile de lucru ale acestora din anul 2012, precum și la întrunirea anuală a secretarilor Farmacopeilor naționale din țările membre ale Convenției pentru elaborarea Farmacopeii Europene.

Totodată, s-a continuat colaborarea cu Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor (EDQM), în elaborarea și reactualizarea „Termenilor standard românești”, în concordanță cu cei adoptați de Comisia Farmacopeei Europene.

11.7. Participarea la activitățile Schemei de cooperare în domeniul inspecțiilor farmaceutice (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme = PIC/S)

Activitatea ANMDM ca membru PIC/S s-a concretizat prin participarea prin reprezentanții săi la cele 2 întâlniri anuale ale Comitetului Oficialilor PIC/S, participarea la o inspecție comună organizată de inspectoratul din Polonia, precum și la seminarul anual de instruire a inspectorilor, organizat de PIC/S, cu tema „Bună practică de inspecție”.

11.8. Participarea la activitățile Rețelei europene a laboratoarelor oficiale de control al medicamentelor (Official Medicines Control Laboratories = OMCL)

Aceste activități sunt prezentate la pct. 7.1 c) și 7.2 d).

12. Activitatea de logistică, informatică și gestionarea electronică a datelor

Departamentul de logistică, informatică și gestionarea electronică a datelor și-a exercitat și în 2012 rolul de a menține la parametri optimi canalele de comunicare cu EMA și de a asigura un schimb de informații în timp real între agenție și colaboratorii externi (DAPP, distribuitori, profesioniști din domeniul sănătății, pacienți, organizații și asociații);

În anul 2012 s-a continuat întreținerea, modificarea și actualizarea bazei de date a Nomenclatorului de medicamente de uz uman. De asemenea, s-au extras periodic date din Nomenclatorul de medicamente de uz uman pentru întocmirea de rapoarte cu caracter statistic, la cererea Ministerului Sănătății, Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, a Președintelui ANMDM sau a diverselor departamente din cadrul Agenției.

În ceea ce privește relația cu alte instituții, la solicitarea EMA s-au formulat răspunsuri la diverse chestionare privind tehnologia informației, s-a administrat baza de date cu expertii ANMDM și s-au actualizat informațiile privind aceștia prin intermediul aplicației puse la dispoziție de EMA, s-au făcut demersuri privind accesul la baza de date a experților externi gestionată de către EMA, s-a asigurat participarea în cadrul grupurilor de lucru EudraPharm, EudraNet și EUTCT conform nominalizărilor din cursul anului 2012 (8 deplasări internaționale).

În cadrul activității de administrare, configurare și reparații echipamente locale, s-a asigurat, printre altele, monitorizarea conectivității EudraNet (EudraCT, EudraLink, EudraMail, EudraPharm, EudraVigilance, PIM, CTS, EPITT).

De-a lungul întregului an s-a asigurat mentenanța website ANMDM (www.anm.ro) și a altor aplicații software (întreținerea, modificarea și actualizarea pe website a motoarelor de căutare (Nomenclator, căutare după anumite cuvinte cheie, administrare medicamente retrase, administrare unități GMP), a interfaței „Sugestii”, a secțiunii „Contrafacere” (proiect în derulare – www.crimemedicine.ro); totodată, s-au efectuat numeroase activități legate de actualizare pe website a diferitelor secțiuni (Buletine Informative, Formulare, Hotărâri ale Consiliului Științific al ANMDM, Legi și ordonanțe, Ordine de ministru, Comunicate de presă, Întrebări și răspunsuri, Anunțuri importante, Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății, etc.), precum și activități de întreținere, modificare și actualizare a website-ului de intranet al ANMDM.

S-a asigurat întreținerea și administrarea serverelor ANMDM (server de fișiere, server web-intranet, server internet cu mai multe servicii, server de contabilitate).

Totodată, s-a creat și configurat un server EMAIL pe platforma Linux pentru noul domeniu anmdm.ro, cu conturile aferente viitorilor utilizatori.

S-a asigurat întreținerea și depanarea software și hardware a echipamentelor existente și instalarea și configurarea calculatoarelor aflate în folosința salariaților. S-au întreținut și administrat programul antivirus NOD 32 și programe de securitate pe serverele ANMDM.

Serviciul de management al datelor și documentelor asigură intrarea documentelor în agenție și repartizarea acestora către serviciile și birourile aferente, eliberarea tuturor documentelor din Agenție către colaboratorii externi și facilitează circulația cât mai rapidă a documentelor între departamentele Agenției.

S-a asigurat redactarea și eliberarea a 1125 Autorizații de punere pe piață și a anexelor acestora, emise în 2012, din care 914 prin proceduri europene și 211 prin procedură națională.

De asemenea, s-a asigurat tehnoredactarea a:

- 529 certificate ale medicamentului în format OMS pentru medicamente românești;
- 182 adrese pentru 666 medicamente, de confirmare a statutului medicamentului ca aflat în curs de reînnoire a Autorizației de punere pe piață, cu mențiunea „poate fi comercializat”;
- 596 adrese de informare a producătorilor privind eliberarea APP conform instrucțiunilor Președintelui și arhivarea unei copii la dosarul produsului.

S-a efectuat primirea, verificarea din punct de vedere administrativ, înregistrarea în registrul de intrări – ieșiri și introducerea în bazele de date: „Registratura A” și baza de date „produse în lucru” a unui număr de :

- 402 cereri de autorizare/reînnoire APP prin procedură națională;
- 998 cereri de autorizare/reînnoire APP prin procedură DCP/MRP;
- 3102 cereri de variații tip IA, IB, tip II, notificări ale APP prin procedură națională;
- 3327 cereri de variații tip IA, IB, tip II, notificări ale APP prin procedură DCP/MRP;
- 7718 intenții însoțite de formularul de plată în vederea emiterii facturii pentru autorizare/reînnoire APP și variații prin procedură MRP/DCP, procedură națională și studii clinice;
- 27473 documente (răspunsuri la solicitările ANMDM pentru documentația de autorizare/reînnoire APP, variații, studii clinice, publicitate, semnalări de reacții adverse, etc.);

S-a participat la cele 24 ședințe ale Comisiilor de autorizare de punere pe piață, cu discutarea a 1003 dosare de medicamente.

S-a efectuat actualizarea server-ului ANMDM cu cele 1125 Autorizații de punere pe piață emise în 2012 și respectiv cu cele 5 anexe aferente, referitoare la prospect, rezumatul caracteristicilor produsului, ambalaj, date privind compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului, date privind fabricația medicamentului .

13. Asigurarea implementării politicilor și strategiilor ANMDM

În anul 2012, Departamentul politici și strategii (DPS) a participat, alături de celelalte departamente la implementarea *Strategiei organizaționale a ANMDM 2011 – 2015*, aducându-și contribuția la:

- consolidarea statutului de autoritate națională de referință în domeniul medicamentului de uz uman, pe segmentul de activitate care îi revine consolidare a statutului de sursă expertă și de încredere de informații exacte în domeniul medicamentului de uz uman, furnizate în timp util către părțile interesate,
- participând activ și prioritar la implementarea *Strategiei de comunicare* a agenției 2011-2015, pe plan intern și extern, urmărind permanent identificarea de domenii și modalități de îmbunătățire a acesteia, precum și adaptarea la noile solicitări și la dinamica modificărilor din planul legislativ și socio-economic..

Anul 2012 a însemnat o activitate intensă de transpunere în legislația românească a două noi directive europene, cea referitoare la o nouă abordare a farmacovigilenței (Directiva 2010/84/UE) și cea privind prevenirea intrării în lanțul legal de aprovizionare a unor medicamente falsificate (Directiva 2011/62/UE), directive care au modificat Directiva 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar în domeniul medicamentului de uz uman.

Activitatea de transpunere, verificare a transpunerilor și de redactare a proiectelor de ordonanță de urgență s-a desfășurat în cadrul a două grupuri de lucru, desemnate prin decizii ale Președintelui ANMDM, precum și prin colaborare cu Ministerul Sănătății și Ministerul Justiției.

DPS i-a revenit ca sarcină transpunerea directivei referitoare la farmacovigilență (Directiva 2010/84/UE), dar a participat la ambele grupuri de lucru, precum și la discuțiile purtate cu Ministerul Sănătății și Ministerul Justiției pentru finalizarea actelor normative de transpunere.

Aceste activități s-au materializat prin emiterea a două ordonanțe de urgență (OUG 35/iulie 2012 și OUG 91/dec 2012), care modifică Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, în ceea ce privește farmacovigilența și prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate în lanțul legal de aprovizionare cu medicamente.

DPS a participat, alături de celelalte departamente profesionale, la gestionarea bunei funcționări a ANMDM în cadrul rețelei europene a autorităților competente în domeniul medicamentului, îndeplinind rolul de placă turnantă între Agenție și autoritățile europene și internaționale din domeniu prin:

- gestionarea și monitorizarea participării angajaților agenției desemnați ca titulari sau înlocuitori la comitetele științifice și grupurile de lucru ale EMA, ale HMA, ale EDQM, ale Consiliului Europei, ale Consiliului UE, ale Comisiei Europene, ale Schemei de Cooperare în domeniul Inspecțiilor Farmaceutice (PIC/S)

- actualizarea periodică a Listei angajaților ANMDM desemnați ca titulari sau înlocuitori la comitetele științifice și grupurile de lucru, în conformitate cu deciziile Președintelui și postarea acestora pe website-ul ANMDM;

- asigurarea comunicării cu EMA pentru nominalizarea experților agenției titulari/înlocuitori

- verificarea/centralizarea formularelor completate de experții ANMDM;

- comunicarea cu secretariatele grupurilor de lucru/comitetelor științifice ale organismelor enumerate pentru transmiterea formularelor;

- evidența electronică a documentelor primite în versiunea pe hârtie de la OMS, EDQM, OMCL etc. și repartizarea lor departamentelor spre informare sau exprimarea opiniei; DPS a elaborat Raportul anual de activitate a ANMDM pentru anul 2011 prin coroborarea datelor din rapoartele de activitate ale departamentelor ANMDM.

DPS a asigurat și în 2012 activitatea de secretariat științific al Consiliului științific (CS) al ANMDM și respectiv de pregătire (în conformitate cu *PSO interdepartamentală*) a ședinței CS prin:

- gestionarea și centralizarea a 9 hotărâri ale Consiliului Științific (HCS), de la faza de proiect până la publicare, în conformitate cu *PSO interdepartamentală*, dintre care 4 cu caracter normativ;

- întocmirea ordinii de zi a ședinței CS, trimiterea documentelor membrilor consiliului științific în versiune electronică/hârtie;

- asigurarea activității de secretariat științific pentru 1 ședință a consiliului științific în anul 2012 și pentru aprobarea de 2 proiecte de HCS prin procedură scrisă;

- întocmirea documentației pentru proiectele de OMS de aprobare a HCS cu caracter normativ;

- elaborarea procesului-verbal al ședinței CS;

- gestionarea, în directoare dedicate ședințelor Consiliului științific, a versiunilor electronice ale hotărârilor consiliului științific (HCS) de la faza de proiect până la publicare (atât în Monitorul Oficial al României, Partea I, în cazul HCS aprobate prin ordin de ministru, cât și pe website-ul ANMDM, la “Legislație” și “Buletin informativ”),

- actualizarea evidenței coordonatelor de contact ale membrilor CS

- întocmirea situației sinoptice a hotărârilor aprobate de CS în 2012, cu menționarea, după caz, a stadiului de aprobare prin OMS/ OMS de aprobare a HCS, data publicării în MO Partea I și BI în care au fost publicate.

S-a continuat elaborarea Buletinelor Informative (BI) ale ANMDM, care au fost postate pe website-ul agenției, respectiv:

- 4 BI în limba română (nr. 4/2011; nr. 1/2012; nr. 2/2012; nr. 3/2012)

- 7 BI în limba engleză (nr. 4/2010; nr. 1/2011; nr. 2/2011; nr. 3/2011; nr. 4/2011; nr. 1/2012; nr. 2/2012).

DPS a participat la realizarea interfeței dintre ANMDM și părțile interesate prin actualizarea și îmbunătățirea informațiilor cuprinse pe website-ul ANMDM, în colaborare cu celelalte departamente ale instituției, prin gestionarea postării:

- a 65 documente legislative, anunțuri în versiunea în limba română și engleză;

- a 24 completări, modificări, abrogări, corecturi;

- Buletinelor Informative ale ANMDM în limba română și limba engleză;

- datelor actualizate referitoare la declarațiile de interese ale membrilor CS;
- Listei actualizate a angajaților ANMDM desemnați ca titulari sau înlocuitori la comitetele științifice și grupurile de lucru ale Agenției Europene a Medicamentului (EMA), precum și a Listei experților pentru EMA nominalizați de ANMDM.

DPS a asigurat de asemenea:

- traducerea în limba engleză a 7 Buletine Informativ trimestriale ale ANMDM/2010 și 2011(nr. 4/2010; nr. 1/2011; nr. 2/2011; nr. 3/2011; nr. 4/2011; nr. 1/2012; nr. 2/2012);
- verificarea traducerii a 159 Comunicate de presă ale EMA, documente EMA cu întrebări și răspunsuri, Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății, direcții de acțiune propuse de EMA („Lines to take”), materiale educaționale etc.;
- urmărirea în scopul asigurării conformității terminologiei cu terminologia europeană, în special a website-urilor EMA și EUDRA;
- accesarea altor site-uri pentru documentare în vederea identificării de informații pentru diferite prezentări;
- traducerea/asigurarea consultanței în traducerea a 11 de HCS;
- asigurarea consultanței pentru verificarea traducerii a 13 RCP și prospecte, a corespondenței și comunicării în limba engleză cu organisme europene;
- verificarea traducerii a 4 rapoarte de evaluare și a documentelor în limba engleză, în cadrul procedurii de recunoaștere mutuală, ;
- asigurarea consultanței lingvistice pentru elaborarea a aprox. 514 de articole de corespondență și comunicare și diferite organisme internaționale și reprezentanți ai firmelor sau industriei farmaceutice, din partea Departamentului economic și DLIGED;
- actualizarea versiunii în limba engleză a website-ului ANMDM prin traducerea actelor normative, a anunțurilor și comunicatelor ANMDM:
- traducerea și/sau asigurarea consultanței pentru verificarea traducerii a 2 lucrări, în limba engleză prezentate în străinătate de specialiști ai ANMDM;
- traducerea a 25 documente și materiale de prezentare în vederea auditului OMS din decembrie 2012, precum și a tuturor materialelor legate de desfășurarea vizitei;
- traducerea manualelor de calitate ale ANMDM, DECPB și al Serviciului Farmacovigilență;
- traducerea a 7 CV-uri solicitate de reprezentanții ANMDM la grupurile de lucru EMA;
- traducerea, la solicitarea diferitelor departamente, a 95 de adrese și comunicări specifice.

În spiritul *Strategiei de comunicare a ANMDM pentru 2011-2015*, în anul 2012 DPS a asigurat:

- comunicarea internă și externă, respectiv luări de poziție, comunicarea cu presa scrisă și TV (telefonice, prin e-mail, interviuri televizate), relații cu alte instituții specializate în domeniu din România și din afara țării;
- liberul acces la informațiile de interes public în conformitate cu prevederile Legii 544/2001, din oficiu și/sau la solicitare, atât pentru reprezentanții mass-media, cât și pentru orice persoană interesată, oferind acestora informații privind activitatea ANMDM sau informații privind siguranța medicamentelor de uz uman;
- colaborarea cu toate departamentele ANMDM pentru asigurarea transparenței în activitatea agenției în sensul asigurării accesibilității/disponibilității publice, respectiv a transparenței pasive prin asigurarea informației reactive după solicitare;
- culegerea datelor de la departamentele științifice și sistematizarea informațiilor solicitate în vederea elaborării și redactării răspunsului solicitat de părțile interesate;
- informarea reprezentanților mass-media și/sau a altor solicitanți în termenele prevăzute de normele în vigoare, în cazul în care informația solicitată este deja comunicată din oficiu în una dintre formele precizate la art. 5 din Legea nr. 544/2001, indicând și locația unde informația solicitată poate fi găsită;

- informarea solicitantului, în termenele prevăzute de norme în vigoare, în cazul în care informația solicitată este identificată ca fiind exceptată de la accesul liber;
- întocmirea/verificarea și difuzarea către mass-media a comunicatelor oficiale și a luărilor de poziție ale ANMDM;
- participarea la redactarea și transmiterea corespondenței cu partenerii interni și externi, pe probleme specifice activității ANMDM;
- monitorizarea zilnică a mass-media (presa TV și presa scrisă) în domeniul sănătății.

Asigurarea comunicării cu Reprezentanța permanentă a României la UE/Bruxelles s-a realizat prin:

- monitorizarea/gestionarea în evidențe electronice a tuturor e-mail-urilor (peste 500 de mesaje e-mail) primite de la Reprezentanța permanentă a României la UE și/sau Ministerul Sănătății, referitoare la participarea angajaților ANMDM desemnați ca titulari sau înlocuitori în Consiliul de administrație, comitetele științifice și grupurile de lucru ale EMA, ale HMA, ale EDQM, ale Consiliului European, ale Consiliului Uniunii Europene, ale PIC/S și ale Comisiei Europene și redirecționarea acestora către experții ANMDM desemnați;
- coordonarea și monitorizarea participării experților ANMDM desemnați la întâlnirile grupurilor de lucru/comitetelor menționate anterior și asigurarea corespondenței cu Reprezentanța, referitor la acest aspect, după caz;
- coordonarea și participarea la monitorizarea/gestionarea în evidențe electronice a 49 de Decizii ale Comisiei Europene (CE) referitoare la: medicamente autorizate cu condiționări (în baza art. 127a din Directiva 2001/83/CE), la suspendarea/retragerea/modificarea APP (în baza art. 107, 29, 31 din Directiva 2001/83/CE) și redirecționarea acestora către specialiștii ANMDM desemnați pentru implementarea acestora.

DPS a asigurat de asemenea efectuarea activităților referitoare la Farmacopee prin coordonarea activităților tehnico-științifice rezultate în urma aderării României la „Convenția pentru elaborarea Farmacopeii Europene” din cadrul Consiliului European, respectiv prin:

- participarea, prin reprezentantul desemnat, la Sesiunile anuale ale Comisiei Farmacopeii Europene, în calitate de membru al acesteia;
- centralizarea și analiza documentației transmise de Comisia Farmacopeii Europene/EDQM în versiune electronică.

14. Activitatea juridică a ANMDM

Activitățile profesionale ale Departamentului juridic (DJ) au avut în vedere în principal asigurarea îndeplinirii atribuțiilor cuprinse în Regulamentul de organizare și funcționare (ROF) al ANMDM, aprobat prin OMS nr.1031/2011, dar și alte activități.

Pentru a prezenta un tablou cât mai exact al activităților desfășurate în anul 2012 și sub aspect statistic menționăm:

- acordarea avizului cu privire la legalitatea măsurilor ce urmează a fi luate, precum și a oricăror acte care pot angaja răspunderea patrimonială a instituției;
- acordarea avizului cu privire la interpretarea corectă a actelor normative cu aplicabilitate în sectorul de activitate al ANMDM;
- întocmirea proceselor-verbale și ale hotărârilor Consiliului de administrație al ANMDM;
- participarea prin reprezentanții desemnați de conducerea ANMDM la ședințele comitetelor științifice și grupurilor de lucru ale EMA, la alte grupuri de lucru ale autorităților competente în domeniul medicamentului; în acest sens este de menționat participarea a doi reprezentanți ai DJ la Grupul de lucru pentru legislație (EMACOLEX - European Medicines Agencies Cooperation on Legal and Legislative Issues) desfășurat la Copenhaga, Danemarca în martie 2012;
- gestionarea activităților legate de asigurarea corespondenței referitoare la soluționarea petițiilor în condițiile Ordonanței nr.27/30.01.2002 privind reglementarea activității de soluționare a petițiilor;

- redactarea și avizarea unui număr de 196 de decizii ale Președintelui ANMDM.
- alte activități:
 - *gestionarea activităților structurii de securitate a instituției;*
 - participarea în calitate de membri, în componența comisiilor de evaluare a procedurilor de achiziții de bunuri și servicii;
 - participarea în comisiile anuale de inventariere a patrimoniului;
 - participarea la activități de consultanță la solicitarea departamentelor;
 - asigurarea vizei de control financiar preventiv a documentelor financiar contabile ale instituției;
 - întocmirea documentelor necesare pentru deplasările externe ale personalului ANMDM la ședințele comitetelor științifice și ale grupurilor de lucru ale EMA sau altor organisme europene sau internaționale în domeniul medicamentului.

De asemenea, DJ, alături de alte departamente, a contribuit la activitatea de combatere a falsificării medicamentelor, motiv pentru care și în cursul anului 2012 a continuat colaborarea inițiată anterior prin încheierea, în martie 2010, a protocolului de cooperare cu Inspectoratul General al Poliției Române, care are ca obiectiv principal stabilirea cadrului general pentru cooperarea bilaterală și schimbul de informații în domeniul falsificării medicamentelor de uz uman, în conformitate cu atribuțiile și competențele specifice prevăzute de legislația în vigoare.

Remarcabil pentru anul 2012 în domeniul combaterii falsificării medicamentelor este demararea proiectului ”SAVEmed Microstructure secured and self-verifying medicines”, inițiat de UNICRI (United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute), la doua din întâlnirile în care s-a dezbătut proiectul participând și reprezentantul DJ al ANMDM în lunile martie și noiembrie 2012. Pentru România, proiectul și-a propus două obiective principale:

- implementarea unui sistem SPOC (single point of control=un singur punct de control) în România cu punct de contact la nivel național Parchetul General al României;
- elaborarea, în colaborare cu cele 15 țări participante, a unui ghid al bunei practici în comunicare între sectoarele public și privat în vederea facilitării schimbului de informații privind prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate.

De menționat este faptul că o astfel de obligație (implementarea unui sistem SPOC) este instituită în mod expres de Directiva 2011/62/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 8 iunie 2011 de modificare a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, în ceea ce privește prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate în lanțul legal de aprovizionare, transpusă în legislația națională prin OUG nr.91/2012.

În urma analizei sistemului legislativ din România s-a ajuns la concluzia că ceea ce se poate aplica în România este un sistem (similar altor State Membre UE) care presupune în principal:

- în primă etapă - semnarea unor protocoale de colaborare/memorandumuri între instituțiile statului implicate, respectiv: Parchetul General, Inspectoratul General al Poliției, Poliția de Frontieră, Autoritatea Vamală, Ministerul Sănătății, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale;
- în etapa a doua – crearea unui sistem de date având ca unic punct de contact la nivel național Parchetul General al României.

Prin aceste demersuri se crează cadrul de aplicare a prevederilor Directivei 2011/62/UE, transpusă în legislația națională prin OUG nr.91/decembrie 2012.

15. Activitatea privind managementul resurselor umane

15.1. Politica de resurse umane

Evident, în anul 2012, se mențin principalele obiective ale activității Departamentului de resurse umane, salarizare din cadrul ANMDM și anume:

- asigurarea resurselor umane pentru structurile ANMDM, cu precădere în zonele în care analizele desfășurate la nivel de departament și de conducere la cel mai înalt nivel au relevat existența unui deficit de personal calificat, cu pregătire superioară, în special medico-farmaceutică, astfel încât să se acopere în mod corespunzător posturile din departamentele de specialitate, și prin care se asigură, practic, realizarea obiectului de activitate al agenției.

- dezvoltarea resurselor umane prin formarea și perfecționarea salariaților, respectiv prin:

- formarea și perfecționarea personalului de specialitate, pentru asigurarea unui nivel de specialitate de înaltă calificare precum și a capacității de soluționare a problemelor specifice întregii sfere de sarcini și atribuții derivate din obiectul de activitate al ANMDM;

- planificarea, implementarea și evaluarea procesului de instruire și perfecționare a personalului ANMDM; în acest context, se remarcă faptul că activitatea sa de instruire se planifică anual la nivel departamental, pe baza activității specifice și pregătirii fiecărui angajat. Se efectuează instruirea la angajare, urmărindu-se continuarea sistematică a instruirii profesionale, atât pe plan intern cât și, în funcție de posibilitățile de finanțare ale ANMDM, pe plan extern, de către instituții specializate pe domenii, în domenii precum: managementul asigurării calității (ISO 9001 și 9004), instruirea specifică activității de inspecție farmaceutică, farmacovigilență, evaluare și autorizare studii clinice, legislație financiar contabilă etc.

În plus, trebuie remarcate:

- participările active, cu lucrări la diferite simpozioane, congrese cu tematică în domeniul medicamentului ca și participarea susținută și profesionistă a specialiștilor ANMDM la grupurile de lucru ale organismelor europene și internaționale din domeniul medicamentului;

- găsirea unor modalități de motivare a personalului, în contextul în care, în cursul anului 2012, aceasta nu s-a putut realiza prin compensații salariale (prime, sporuri etc.) potrivit meritelor profesionale deosebite. Astfel, printre soluțiile găsite se pot enumera:

- numirea în funcții de conducere a persoanelor selectate pentru competență dovedită în realizarea sarcinilor și responsabilităților circumscrise unor astfel de posturi;

- consolidarea unui sistem adecvat de evaluare a performanțelor.

15.2. Activitatea de asigurare a resurselor umane în cadrul structurilor ANMDM

Activitățile de personal s-au desfășurat în cursul anului 2012 în cadrul Departamentului resurse umane, salarizare (DRUS). În ceea ce privește realizarea obiectivului esențial al activităților acestui departament, asigurarea de specialiști cu înaltă calificare, trebuie menționat faptul că aceasta a fost evident îngreunată de menținerea cadrului legislativ creat prin OUG 34/2009 cu privire la rectificarea bugetară pe anul 2009 și reglementarea unor măsuri financiar-fiscale („Măsuri privind cheltuielile publice”, prin care se stipulează „suspendarea ocupării prin concurs sau examen a posturilor vacante din autoritățile și instituțiile publice”).

În concluzie, deficitul de personal înregistrat încă din 2009 s-a menținut, în condițiile în care singurele posturi care au putut fi valorificate/utilizate temporar, cu acordul Ministerului Sănătății, au fost cele ale căror titulari au avut contractele individuale de muncă suspendate pentru perioade strict determinate în timp.

15.3. Dezvoltarea resurselor umane prin formarea și perfecționarea salariaților

Implicarea continuă a Agenției în luarea deciziilor la nivel european, prin participări active la comitetele științifice și grupurile de lucru europene, cu propuneri de soluții viabile care să contribuie la modificarea legislației actuale în domeniul medicamentului de uz uman, presupune un înalt nivel de competență al specialiștilor ANMDM. Este un obiectiv care nu poate fi atins fără un program de instruire continuă, specifică pentru dezvoltarea profesională, la sediul Agenției, dar mai ales fără participarea la instruiți organizate pe plan național sau internațional de către diferitele autorități și organisme de profil.

În măsura suportării cheltuielilor de către organismele europene și a posibilităților financiare limitate ale instituției, o parte din specialiștii ANMDM au putut beneficia de instruire. De menționat sunt, pentru anul 2012, participări de referință, unele cu prezentări de lucrări de specialitate, la următoarele acțiuni de formare și perfecționare profesională în țară:

- „Workshop-ul de Farmacovigilență” - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products - Gestionarea și raportarea reacțiilor adverse la medicamente”, organizat de Colegiul Farmaciștilor din România, București, 31 august 2012;
- reuniuni informale cu ARPIM, APMGR și DAPP independenți pentru prezentarea aspectelor legate de implementarea noii legislații de farmacovigilență;
- Seminarul “Spectrometrie de masă și Spectrometrie de emisie atomică” organizat de Viola – Shimadzu Romania, 27 martie 2012, București,
- Seminarul național de „Cromatografie Ionica” organizat de Metrohm, Romania, 29 martie 2012, București,
- Seminarul “Bucharest User Forum - United States Pharmacopeia” organizat de Chromaktiv SRL, 19 aprilie 2012, București,
- Simpozionul "Fascinating by Analytics - reliable and reproducible HPLC analysis with Merck-Millipore" organizat de Merck-Millipore, 26 aprilie 2012, București,
- Conferința de Medicină Nucleară “Actualități și perspective în medicina nucleară” organizată în cadrul Expomedica 2012, 8 iunie 2012, Palatul Parlamentului - București,
- Cursul „Sartorius Single Use Systems School” organizat de Compania Sartorius, 5 septembrie 2012, București,
- Seminarul “Steritest School” organizat de Merk Millipore Romania, 24 octombrie 2012, București,
- Seminarul “PHARMA – Etaloane, materiale de referință și impurități” organizat de LGC Standards, 22 Noiembrie 2012, București,
- cursul “Estimarea incertitudinii de masurare și validarea metodelor de testare conform SR ISO 15189:2007”, organizat de CALILAB(Asociația pentru Calitate în Laboratoare) la Facultatea de Biologie, 19-20 octombrie 2012, București,
- A VIII-a Conferință Națională a Ordinului Biologilor, Biochimiștilor și Chimiciștilor în Sistemul Sanitar din România (OBBCSSR), Facultatea de Biologie, 21 octombrie 2012, București ,
- Conferința Națională de Farmacie, conferință interdisciplinară farmacist-medic organizată de Colegiul Farmaciștilor din România, 15-17 noiembrie 2012.
- cursul de „Asistent relații publice și comunicare“, susținut de SC Tak Education Group SRL, 11-13 mai 2012, Sinaia.
- în străinătate:
 - cursul pentru evaluatori clinici de eficacitate a medicamentelor orfane cu titlul „Workshop on significant benefit of orphan drugs”, organizat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), Londra, 12.01.2012.
 - cursul pentru evaluatori clinici de eficacitate referitor la evaluarea datelor pediatrice, sediul EMA, Londra, 22-23 octombrie 2012

- cursul de instruire „HMPC Assessors Training on non-European Traditional Medicines”, Londra, 25 septembrie 2012
- cursul pentru evaluatori clinici referitor la calitatea opiniei Comitetelor științifice organizat de EMA prin Teleconferință Adobe Connect
- Conferința: „Strategii de formulare pentru produse farmaceutice” Berlin, 21-22 martie 2012,
- EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) Training for National Competent – curs de instruire, Londra, 13 aprilie 2012.
- Întâlnirea anuală pentru medicamentele autorizate centralizat și procedura mutuală/descentralizată, organizată și sponsorizată de EDQM, 15-16 noiembrie 2012, Sofia,
- Instruirea „Controlul de calitate al vaccinului gripal (testul „Controlul endotoxinelor bacteriene”- LAL), organizată de către Organizația Mondială a Sănătății și NIBSC, 14-18 mai 2012, la South Mimms, Hertfordshire,
- simpozionul de instruire “Eliberarea seriei pentru medicamentele derivate din sânge uman și plasmă: principii, proceduri și instrumente”, organizat de către EDQM, Strasbourg, 10-11 mai 2012,
- “A 5-a întâlnire cu parteneri internaționali privind posibilitatea transferului de tehnologie pentru vaccinul gripal către producătorii de vaccin din țările în curs de dezvoltare” - 27-29 martie 2012, Belgrad,
- Întâlnirea anuală a Rețelei Europene a Laboratoarelor Oficiale de Control al Medicamentului (OMCL), organizată de EDQM, Copenhaga, Danemarca, 11-15 iunie 2012,
- susținerea și promovarea examenului pentru obținerea gradului de specialist – specialitatea Microbiologie – sesiunea mai 2012 – de către biol. Daniela Motounu
- curs Farmacopeea Europeană, organizat de EDQM în cadrul Întâlnirii Grupului de lucru pentru produse biologice EMA, 12 septembrie 2012, Londra
- curs pentru evaluarea produselor medicamentoase biologice similare conținând anticorpi monoclonali, organizat de EMA, 23 octombrie 2012, Londra.

16. Activitatea economică

În anul 2012 Departamentul economic a elaborat și gestionat un buget de venituri și cheltuieli de la bugetul de stat în valoare de 17.736.000 lei, din care volumul cheltuielilor a fost de 17.205.505 lei.

Structura acestora poate fi detaliată astfel: cheltuieli de personal în valoare de 12.731.418 lei, cheltuieli cu bunuri și servicii – 3.389.004 lei și cheltuieli de capital – 1.085.083 lei.

Toate cheltuielile s-au încadrat la nivelul bugetului aprobat pe anul 2012, cu respectarea prevederilor legale privind disciplina economico-financiară.

Toate activitățile financiare s-au realizat în cadrul Departamentului economic (DE).

De remarcat este faptul ca Bugetul anului 2012 a fost aprobat sub nivelul solicitat de ANMDM, astfel că au existat neconcordanțe față de necesitățile reale ale instituției.

17. Activitatea de administrație generală

Ca și în anii precedenți Departamentul Administrație Generală (DAG) a reușit să-și îndeplinească obiectivele propuse și să răspundă prompt și eficient solicitărilor din partea structurilor ANMDM.

Astfel, cele mai importante realizări ale DAG au constat în derularea și definitivarea unor achiziții de lucrări privind dotarea și renovarea clădirilor ANMDM (*sediul central al ANMDM, sediul din Sos. Titulescu nr. 58 și sediul din Str. Demostene nr. 20*), lucrări ce au avut ca scop reducerea costurilor la utilități și amenajarea unui spațiu optim și funcțional în vederea îmbunătățirii gradului de confort și ambient.

De asemenea, Serviciul achiziții publice a organizat și a finalizat întreg procesul de achiziții publice necesar bunei desfășurări a activității ANMDM, în concordanță cu necesitățile obiective ale acesteia și cu bugetul aprobat răspunzând unui număr de 420 de solicitări (referate de necesitate).

18. Activitatea de audit intern

Structura de audit intern constituită la nivelul ANMDM este subordonată Președintelui ANMDM, asigurându-se astfel independența necesară desfășurării activității de audit intern, în scopul evaluării obiective a disfuncționalităților constatate la departamentele agenției supuse auditării și formularea unor recomandări adecvate soluționării acestora.

În anul 2012 au fost efectuate 4 misiuni de audit intern, respectiv:

- Evaluarea activităților din Departamentul resurse umane;
- Evaluarea activităților din Departamentul politici și strategii;
- Evaluarea activităților din Departamentul procedură națională;
- Evaluarea activităților din Departamentul Tehnic – Laboratoare, Departamentul evaluare unități tehnico-medicale și Unitatea nucleară.

Obiectivele stabilite în cadrul misiunilor efectuate la structurile auditate au fost următoarele:

- Forma de organizare și funcționare a activităților din structurile auditate;
- Modul de derulare a activităților din cadrul structurilor auditate;
- Încadrarea în valorile și termenele stabilite prin BVC; Programele de lucru de la nivelul structurilor auditate.

Dintre riscurile cu un potențial impact asupra activității desfășurate de ANMDM în perioada analizată se pot enumera: riscurile de organizare, riscurile operaționale, riscurile legislative și riscurile financiare.

Principalele recomandări formulate se pot sintetiza în respectarea legislației în vigoare și respectarea Regulamentului de Organizare și Funcționare al ANMDM.

În ceea ce privește urmărirea recomandărilor, trebuie precizat ca toate recomandările făcute de Biroul Audit Intern structurilor auditate se face conform notificărilor făcute odată cu Raportul de Audit Public Intern.

Pentru consolidarea și îmbunătățirea activității de audit intern, se propune întocmirea și publicarea de Ghiduri procedurale, de către specialiștii din Ministerul Sănătății – privind auditul public intern al activităților din sistemul sanitar.

19. Dificultăți întâmpinate

În desfășurarea activităților sale, ANMDM s-a confruntat cu mai multe dificultăți, dintre care se remarcă în primul rând dificultatea atragerii de personal de specialitate și menținerea acestuia în agenție, lipsa posibilităților financiare pentru asigurarea unei permanente instruirii a personalului și conectarea acestuia la cele mai noi evoluții științifice și de specialitate, caracterul limitat al bazelor de date.

20. Priorități pentru anul 2013

Ca în fiecare an, ANMDM și-a formulat la sfârșitul anului 2012 prioritățile pentru anul următor, 2013, respectiv:

- consolidarea personalului științific al Agenției, posibilă după deblocarea posturilor din sănătate;
- întărirea rolului Agenției în ceea ce înseamnă politica medicamentului - modificarea legislației în sensul stabilirii responsabilității publice față de cetățean a producătorului și a distribuitorului de medicamente și a rolului Agenției de a putea sancționa, în cazul în care această responsabilitate nu este respectată;

- transpunerea în realitate a legislației legate de trasabilitatea și de controlul pe care să-l poată desfășura Agenția pe întreg circuitul medicamentului, pentru a putea într-adevăr evita intrarea în lanțul autorizat de aprovizionare cu medicamente a populației, a unor medicamente falsificate;

- formularea și trimiterea la Ministerul Sănătății a unor propuneri de modificare a legislației în zona studiilor clinice, în sensul clarificării definiției *organizațiilor de cercetare prin Contract (OCC) = Contract Research Organization (CRO)* a regulilor pe care trebuie să le respecte un monitor clinic, investigatorii și structurile care efectuează studiile clinice, respectiv care sunt responsabilitățile acestora față de spital, față de medicii investigatori, etc.,

- implicarea Agenției, din ce în ce mai mult, în deciziile care se iau la nivel european, prin participări active la grupurile de lucru europene, prin propunerea de soluții viabile care să modifice legislația actuală în domeniul medicamentului de uz uman, prin sporirea gradului de integrare a ANMDM în problematica medicamentului la nivel european prin activitatea raportorilor, a evaluărilor de farmacovigilență, a unei activități de evaluare a documentației de autorizare la un înalt nivel de competență științifică în cazul atribuirii rolului de Stat Membru de Referință în cadrul procedurii descentralizate de autorizare de punere pe piață.

- implicarea Agenției în finalizarea proiectului "SAVEmed Microstructure secured and self-verifying medicines", (inițiat de UNICRI -United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute, la două din întâlnirile în care s-a dezbătut proiectul participând și reprezentantul DJ al ANMDM în lunile martie și noiembrie 2012), prin atingerea celor două obiective principale pentru țara noastră:

- implementarea unui sistem SPOC (single point of control=un singur punct de control) în România cu punct de contact la nivel național Parchetul General al României;
- elaborarea, în colaborare cu cele 15 țări participante, a unui ghid al buneii practici în comunicare între sectoarele public și privat în vederea facilitării schimbului de informații privind prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate.

- continuarea participării unor reprezentanți ai conducerii ANMDM la întrunirile de lucru cu reprezentanții tuturor părților interesate și implicate în piața farma (producători, distribuitori) în vederea demersului legislativ de implementare în România a unui sistem de trasabilitate a medicamentului, a identificării tuturor elementelor care să poată constitui un punct de plecare în găsirea unor soluții viabile pentru realizarea acestuia;

- participarea la reuniunile diferitelor asociații de pacienți cu susținerea de prezentări pe diferite teme de interes cum ar fi: medicamentul generic versus medicamentul inovator, clarificarea termenului de medicament falsificat, tema referitoare la semnificația studiilor clinice și la importanța acestora pentru pacienții, înrolați ca subiecți într-un studiu clinic, tema utilizării *off-label* a medicamentelor în viziunea ANMDM, a importanței raportării reacțiilor adverse suspectate la medicamente atât de profesioniștii din sănătate, cât și de pacienți, în lumina noii abordări comunitare a farmacovigilenței transpusă în legislația națională în iulie 2012 și eventual, altele.

- revizuirea OMS nr. 1369/2009 pentru aprobarea tarifelor practicate de (fostul) Oficiul Tehnic de Dispozitive Medicale, cu modificările și completările ulterioare, astfel încât să fie clarificate unele aspecte legate de cheltuielile de deplasare și efectuarea de demersuri pentru ca la nivel de ordonator principal de credite să fie înțeleasă necesitatea completării personalului pentru a se putea controla mai eficient modul de aplicare, la nivel național, al Legii nr. 176/2000 privind dispozitivele medicale, cu modificările ulterioare.

CONCLUZII

În procesul de autoevaluare, ANMDM este pe deplin conștientă de importanța definirii obiectivelor sale, a unui număr adecvat de opțiuni pregătite în mod corespunzător; ANMDM este conștientă de importanța desfășurării activității de monitorizare și evaluare a politicii sale de protejare și promovare a sănătății publice.

ANMDM își evaluează continuu activitatea pentru a se asigura că reflectă în mod adecvat nevoile părților interesate (profesioniștii din domeniul sănătății, industria farmaceutică, pacienții, publicul larg, mass-media), pentru a se asigura că are capacitatea de a duce o politică de reglementare eficientă, orientată în direcția îndeplinirii obiectivului principal al Agenției, de protejare a sănătății publice.

Anul 2012 a însemnat pentru ANMDM:

- participări active la dezbateri, în cadrul reuniunilor bilunare/lunare/semestriale ale comitetelor științifice și grupurilor de lucru ale organismelor europene coordonatoare în domeniul medicamentului de uz uman (Agenția Europeană a Medicamentului- EMA, Șefii Agențiilor Medicamentului- HMA, Directoratul European pentru Calitatea Medicamentului- EDQM, Comisia Europeană);
- activitatea de transpunere în legislația națională a prevederilor Directivei UE 2010/84 privind noul mod de abordare a farmacovigilenței și ale Directivei UE 2011/62 privind evitarea pătrunderii medicamentelor falsificate în lanțul autorizat de aprovizionare cu medicamente în UE;
- activitatea de reglementare prin adoptarea de hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM și acordarea de suport tehnic la solicitarea Ministerului Sănătății;
- continuarea implementării strategiilor ANMDM: organizațională și de comunicare pentru perioada 2011-2015;
- continuarea participării la reuniuni/workshop-uri/conferințe/ședințe informale cu părțile interesate cu dezbaterile diferitelor aspecte ale problematicei medicamentului de uz uman;
- desfășurarea, în cadrul ANMDM, a auditului OMS cu tema „Consolidarea Autorității Naționale Competente”, care a avut ca obiectiv principal evaluarea statusului sistemului național de reglementare (SNR) în domeniul vaccinurilor;
- participarea reprezentanților Agenției, cu lucrări de specialitate, la diferite evenimente științifice, dovedind deschidere spre comunicare și transparență în activitate.

ANMDM are un SMC bine stabilit, care se bazează pe *standardele* internaționale 9001, 9004, 17025, 19011 etc., în vigoare.

Managementul de la cel mai înalt nivel al organizației (ANMDM) este implicat în activitățile legate de SMC, fiind preocupat de implementarea abordării bazate pe proces.

Au fost identificate dificultățile întâmpinate în desfășurarea activității și anume: subfinanțarea, resursele umane insuficiente, instruirea insuficientă a personalului, blocaje de comunicare, nemotivarea personalului.

Pentru asigurarea îmbunătățirii SMC, echipa de audit extern a OMS a recomandat, în octombrie 2012, finanțarea corespunzătoare, în vederea asigurării resurselor umane necesare desfășurării proceselor specifice organizației, resurse loiale acestora, cu înalt grad de specializare, cerințe asigurate prin instruire continuă și prin motivare.

Proiecte:

- întărirea rolului său în ceea ce înseamnă politica medicamentului - modificarea legislației în sensul stabilirii responsabilității publice față de cetățean a producătorului și a distribuitorului de medicamente și a rolului Agenției de a putea sancționa, în cazul în care această responsabilitate nu este respectată;
- aprofundarea problematicii studiilor clinice;
- continuarea participării unor reprezentanți ai conducerii ANMDM la întrunirile de lucru cu reprezentanții tuturor părților interesate și implicate în piața farmă (producători, distribuitori, pacienți);
- revizuirea OMS nr. 1369/2009 pentru aprobarea tarifelor practicate de Oficiul Tehnic de Dispozitive Medicale, cu modificările și completările ulterioare, astfel încât să fie clarificate unele aspecte legate de cheltuielile de deplasare;
- efectuarea de demersuri pentru ca la nivel de ordonator principal de credite să fie înțeleasă necesitatea completării personalului pentru a se putea controla mai eficient modul de aplicare, la nivel național, al Legii nr. 176/2000 privind dispozitivele medicale, cu modificările ulterioare.
- implicarea Agenției, din ce în ce mai mult, în luarea deciziilor la nivel european, prin participări active la grupurile de lucru europene, prin propunerea de soluții viabile care să modifice legislația actuală în domeniul medicamentului de uz uman , prin sporirea gradului de integrare a ANMDM în problematica medicamentului la nivel european prin activitatea raportorilor, a evaluărilor de farmacovigilență, a unei activități de evaluare a documentației de autorizare la un înalt nivel de competență științifică în cazul atribuirii rolului de Stat Membru de Referință în cadrul procedurii descentralizate de autorizare de punere pe piață.
- implicarea Agenției în finalizarea proiectului "SAVEmed Microstructure secured and self-verifying medicines", inițiat, în 2012, de UNICRI (United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute), prin contribuția la atingerea celor două obiective principale pentru țara noastră:
 - implementarea unui sistem SPOC (single point of control=un singur punct de control) în România cu punct de contact la nivel național Parchetul General al României;
 - elaborarea, în colaborare cu cele 15 țări participante, a unui ghid al bunei practici în comunicare între sectoarele public și privat în vederea facilitării schimbului de informații privind prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate.

Sunt proiecte pentru care Agenția ar avea nevoie de mai mulți specialiști de înaltă calificare în domeniul medicamentului de uz uman și al dispozitivelor medicale, ar avea nevoie de mai multă flexibilitate în angajare, ar avea nevoie (eventual prin revenirea la autofinanțare), de un buget care să-i permită o competiție directă cu celelalte autorități competente în domeniul medicamentului de uz uman din Uniunea Europeană.

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II/2014

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
1	PANADOL EXTRA	comprimate filmate		combinații	SmithKline Dungavan Ltd, Irlanda /GSK Consumer Healthcare, Marea Britanie	110471, 110952, 120054, 120283, 120447, 120550, 120867	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației la APP nr. 5550/2005/01-07 din data de 01.03.2012 (inscripționarea în format Braille a denumirii comerciale)	Retragere voluntară și distrugere	03.04.2014
2	COLDREX MAXGRIP LEMON	pulbere pentru suspensie orală (cutie x 10 plicuri)		combinații	SmithKline Beecham/GSK Consumer Healthcare S.R.L.	1030, 1031, 1036, 1037, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1063, 1064, 1065, 1068, 1069, 1071, 2001, 2010, 2011, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2029, 2030, 2031, 2032, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației la APP nr. 3868/2003/02 din data de 06.03.2012 (inscripționarea în format Braille a denumirii comerciale)	Retragere voluntară și distrugere	03.04.2014
3	COLDREX MAXGRIP LEMON	pulbere pentru suspensie orală (cutie x 5 plicuri)		combinații	SmithKline Beecham, Spania/ SmithKline Beecham, Marea Britanie	1018, 1043, 2009, 2028	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației la APP nr. 3868/2003/02 din data de 06.03.2012 (inscripționarea în format Braille a denumirii comerciale)	Retragere voluntară și distrugere	03.04.2014

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Ațiune propusă	Data retragerii
4	COLDREX LEMON	pulbere pentru suspensie orală		combinații	SmithKline Beecham, Spania/ SmithKline Beecham, Marea Britanie	1069, 1070, 1071, 1072, 1089, 1090, 2006, 1050, 1051, 1063, 1064, 1065, 1068, 1069, 1071, 2001, 2010, 2011, 2017, 2007, 2015, 2016, 2017, 2018, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2034, 2035, 2036, 2042, 2043, 2044	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației la APP nr. 7276/2006/01-02 din data de 06.03.2012 (inscripționarea în format Braille a denumirii comerciale)	Retragere voluntară și distrugere	03.04.2014
5	COLDREX JUNIOR HOTREM	pulbere pentru suspensie orală		combinații	SmithKline Beecham, Spania/GSK Consumer Healthcare S.R.L.	1020, 1032, 1052, 2002, 2007, 2017	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației la APP nr. 8193/2006/01-02 din data de 01.03.2012 (inscripționarea în format Braille a denumirii comerciale)	Retragere voluntară și distrugere	03.04.2014
6	PANADOL RAPIDE	cpr filmate	500 mg	paraceta-molum	GSK Dungavan Ltd, Irlanda/GSK Consumer Healthcare, Marea Britanie	110316, 110364, 110938, 120351	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației la APP nr. 3843/2003/01 din data de 01.03.2012 (inscripționarea în format Braille a denumirii comerciale)	Retragere voluntară și distrugere	03.04.2014
7	GONAL-F 900 UI/1,5 ml	Sol. inj. în stilou injector	66 µg/ 1,5 ml	follitropinum alfa	Merck Serono, Italia/Merck Serono Europe Ltd	BA016315	Posibilă contaminare microbiană	Retragere și distrugere	14.04.2014
8	SOLPADEINE	cpr. efervescente		combinații	GSK Dungarvan Ltd, Irlanda/Hipocrate	105096, 105118, 115080, 125016,	Expirarea termenului de 1 an de la data transferului	Retragere voluntară și	22.04.2014

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Ațiune propusă	Data retragerii
					România	125072	APP-ului de la GSK Consumer Healthcare, Marea Britanie la S.C. Hipocrate 2000 S.R.L.	distrugere	
9	TOPAMAX	comprimate	25 mg	topiramatum	Janssen-Cilag SPA, Italia/Johnson & Johnson	BKS2N00, BIS3Q00	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după reautorizare	Retragere voluntară și distrugere	24.04.2014
10	TOPAMAX	comprimate	50 mg	topiramatum	Janssen-Cilag SPA, Italia/Johnson & Johnson	BJS0700	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după reautorizare	Retragere voluntară și distrugere	24.04.2014
11	TOPAMAX	comprimate	100 mg	topiramatum	Janssen-Cilag SPA, Italia/Johnson & Johnson	BKS3000, BHS4G00	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după reautorizare	Retragere voluntară și distrugere	24.04.2014
12	SEROXAT	comprimate	20 mg	paroxetinum	SmithKline Beecham Consumer Healthcare, Marea Britanie/GSK Consumer Healthcare S.R.L.	603, 604, 605,	Contaminare pe parcursul procesului de obținere a substanței active	Retragere voluntară și distrugere	25.04.2014
13	VIMPOCETIN	capsule	5 mg	vimpocetinum	S.C. Vimspectrum S.R.L.	09 017	Produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după reautorizarea în 27.04.2012 (APP nou: nr. 2012/01-02)	Retragere voluntară și distrugere	25.04.2014
14	THIOGAMMA 600 INJEKT	conc. pt. sol. perfuzabilă	600 mg	acidum thiocticum	Solupharm Pharmatzeutische GmbH, Germania/Worwag Pharma GmbH, Germania	Toate seriile	Prezența de particule în soluție (observată în timpul studiilor de stabilitate)	Retragere și distrugere	07.05.2014
15	MST CONTINUS	cpr cu elib modif	10 mg	morphinum	Mundipharma GmbH, Germania/Mundipharma GES.M.B.H, Austria	162720, 167035, 168039	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Ațiune propusă	Data retragerii
							variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)		
16	MST CONTINUS	cpr cu elib modif	30 mg	morphinum	Mundipharma GmbH, Germania/Mundipharm a GES.M.B.H, Austria	167090, 168040, 169892	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014
17	MST CONTINUS	cpr cu elib modif	60 mg	morphinum	Mundipharma GmbH, Germania/Mundipharm a GES.M.B.H, Austria	167039, 168041, 169461	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014
18	MST CONTINUS	cpr cu elib modif	100 mg	morphinum	Mundipharma GmbH, Germania/Mundipharm a GES.M.B.H, Austria	166509, 167433, 168397	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014
19	MST CONTINUS	cpr cu elib modif	200 mg	morphinum	Mundipharma GmbH, Germania/Mundipharm a GES.M.B.H, Austria	163155, 167096	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014
20	SEVREDOL	cpr film	10 mg	morphinum	Bard Pharmaceuticals Ltd., Marea Britanie/ Mundipharma GES.M.B.H, Austria	166911, 168401, 169884	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Ațiune propusă	Data retragerii
							fabricație (din 08.05.2012)		
21	SEVREDOL	cpr film	20 mg	morphinum	Bard Pharmaceuticals Ltd., Marea Britanie/ Mundipharma GES.M.B.H, Austria	166858, 167262, 168404, 169003	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014
22	OXYCONTIN	cpr cu elib modif	10 mg	morphinum	Bard Pharmaceuticals Ltd., Marea Britanie/ Mundipharma GES.M.B.H, Austria	167495, 166400, 168422, 168753, 169847	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014
23	OXYCONTIN	cpr cu elib modif	20 mg	morphinum	Bard Pharmaceuticals Ltd., Marea Britanie/ Mundipharma GES.M.B.H, Austria	165286, 166519, 168746, 170244	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014
24	OXYCONTIN	cpr cu elib modif	40 mg	morphinum	Bard Pharmaceuticals Ltd., Marea Britanie/ Mundipharma GES.M.B.H, Austria	163425, 170122	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014
25	OXYCONTIN	cpr cu elib modif	80 mg	morphinum	Bard Pharmaceuticals Ltd., Marea Britanie/ Mundipharma GES.M.B.H, Austria	163925, 168112, 170126	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației privind schimbarea locului de fabricație (din 08.05.2012)	Retragere voluntară și distrugere	27.05.2014

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Ațiune propusă	Data retragerii
26	CLARITINE	comprimate	10 mg	loratadinum	Schering Plough Labo NV, Belgia/Merck Sharp & Dohme Romania SRL	2RXFA07002, 2RXFA09006, 2RXFA10006, 2RXFA18004, 2RXFA20001, 3RXFA20003, 3RXFA28001, 3RXFA33003	Produs care a fost distribuit având inscripționat pe ambalajul secundar termenul anterior de valabilitate și după expirarea perioadei de 6 luni pentru implementarea variației aprobate de ANMDM privind schimbarea perioadei de valabilitate	Retragere voluntară și distrugere	12.06.2014
27	DIPROSALIC	unguent		combinații	Schering Plough Labo NV, Belgia/Merck Sharp & Dohme Romania SRL	1EKDA23003, 2EKDA04002, 2EKDA08002, 2EKDA17001, 2EKDA32004, 3EKDA03001	Produs care a fost distribuit având inscripționat pe ambalajul secundar termenul anterior de valabilitate și după expirarea perioadei de 6 luni pentru implementarea variației aprobate de ANMDM privind schimbarea perioadei de valabilitate	Retragere voluntară și distrugere	12.06.2014
28	VANCOMICINA ACTAVIS	Pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	1000 mg	vancomycinu m	Actavis Nordic A/S, Danemarca/Actavis Group PTC ehf, Islanda	5001070, 5001136, 5001210	Posibila prezență a unor particule străine în flacoanele cu produs	Retragere și distrugere	23.06.2014
29	PANADOL BABY	suspensie orală	120 mg/ 5 ml	combinații	Farmaclair Franța/ GSK Consumer Healthcare, Marea Britanie	J183, J184 J185, J202 J221, J223 J205, J207 J220, K014 K015, K016 K033,K034K048 K049 K050 K072 K073,K074K075, K076 K101,K102K100, K124 K125, K126	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației la APP nr. 8154/2006/01-02 din data de 07.06.2012 (inscripționarea în format Braille a denumirii comerciale a acestuia)	Retragere voluntară și distrugere	23.06.2014

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Ațiune propusă	Data retragerii
						K158, K159 K160, K162 K164, K191 K192, K204K205, K206K207			
30	COLDREX JUNIOR	comprimate		combinații	Famar Franța/GSK Consumer Healthcare, Marea Britanie	1034, 1071 2038, 2016	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației la APP nr. 5687/2005/01-02 din data de 30.05.2012, referitoare la actualizarea informațiilor din prospect privind etichetarea produsului	Retragere voluntară și distrugere	23.06.2014

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 2014

În trimestrul I 2014 s-au primit 233 cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A02 - Medicamente pentru tulburări determinate de hiperaciditate

A04 – Antiemetice

A07 – Antidiareice antiinflamatoare/antiinfecțioase intestinale

A09 – Preparate enzimatice

A10 – Terapia antidiabetică

A12 – Suplimente minerale

B01 – Antitrombotice

B02 – Antihemoragice

B03 – Antianemice

B05 – Substituenți de sânge și soluții perfuzabile

C01 – Terapia cordului

C03 – Diuretice

C08 – Blocante selective ale canalelor de calciu

C09 – Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină

C10 – Hipolipemiente

D01 – Antifungice de uz dermatologic

D06 – Antibiotice și chimioterapice de uz dermatologic

G01 – Antiinfecțioase și antiseptice ginecologice

G03 - Hormonii sexuali și modulatorii aparatului genital

G04 - Medicația aparatului urinar

H05 – Medicamente pentru homeostazia calciului

J01 - Antibiotice de uz sistemic

J02 – Antimicotice

J05 – Antivirale de uz sistemic

L01 – Antineoplazice

L02 – Terapia endocrină

M01 - Medicamente antiinflamatoare și antireumatice

M02 – Medicamente topice pentru dureri articulare și musculare

M05 – Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase

N01 – Anestezice

N02 – Analgezice

N03 – Antiepileptice

N04 – Antiparkinsoniene

N05 – Psiholeptice

N06 – Psihoanaleptice

N07 – Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos

P02 – Medicamente antiparazitare, insecticide și similare

R01 – Medicamente nazale

R03 – Medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii

R05 – Medicamente pentru tratamentul tusei și răcelii

S01 – Preparate oftalmologice

V03 – Alte preparate terapeutice

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. I 2014

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
ACECLOFENACUM	AFLAMIL 100mg	compr. film.	100mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6250	2014	02
ACETYLCYSTEINUM	ACC 600 mg COMPRIMATE EFERVESCENTE	compr. eff.	600mg	HEXAL AG	GERMANIA	6175	2014	01
ACETYLCYSTEINUM	ACC JUNIOR 20 mg/ml	sirop	20mg/ml	HEXAL AG	GERMANIA	6174	2014	02
ACICLOVIRUM	ACICLOVIR-RICHTER 200 mg	compr.	200mg	GEDEON RICHTER ROMANIA SA	ROMÂNIA	6158	2014	01
ACICLOVIRUM	ACICLOVIR-RICHTER 50mg/g	crema	50mg/g	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6168	2014	02
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ROMPIRIN E 100 mg	compr. gastrorez.	100mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	6267	2014	03
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	MIO-ASS 75 mg	compr. gastrorez.	75mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	6107	2014	02
ACIDUM IBANDRONICUM	ACID IBANDRONIC AUROBINDO 150 mg	compr. film.	150mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	6313	2014	02
ACIDUM RISEDRONICUM	RISEDRONAT SODIC SANDOZ 35 mg	compr. film.	35mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6129	2014	16
ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)	THIOSSEN 600 mg (vezi A16AX01)	compr. film.	600mg	AAA - PHARMA GmbH	GERMANIA	6103	2014	03
ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)	THIOSSEN 600 mg (vezi N07XN03)	compr. film.	600mg	AAA - PHARMA GmbH	GERMANIA	6103	2014	03
ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM	ACID URSODEOXYCHOLIC STRIDES 250 mg	caps.	250mg	STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LIMITED	MAREA BRITANIE	6191	2014	08
ACIDUM ZOLEDRONICUM	FAYTON 4 mg/100 ml	sol. perf.	4mg/100ml	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O	REPUBLICA CEHĂ	6130	2014	04

ACIDUM ZOLEDRONICUM	ZERLINDA 4 mg/100 ml	sol. perf.	4mg/100ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	6135	2014	02
ALANIL-GLUTAMINA	DIPEPTIVEN 200mg/ml	conc. pt. sol. perf.	200mg/ml	FRESENIUS KABI AB	SUEDIA	6104	2014	02
ALBUMINUM HUMANUM	ALBIOMIN 50g/l	sol. perf.	50g/l	BIOTEST PHARMA GMBH	GERMANIA	6150	2014	01
ALBUMINUM HUMANUM	ALBIOMIN 200g/l	sol. perf.	200g/l	BIOTEST PHARMA GMBH	GERMANIA	6151	2014	02
ALBUMINUM HUMANUM	ALBUNORM 50g/l	sol. perf.	50g/l	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	6085	2014	05
ALBUMINUM HUMANUM	ALBUNORM 200g/l	sol. perf.	200g/l	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	6086	2014	04
ALBUMINUM HUMANUM	ALBUNORM 250 g/l	sol. perf.	250g/l	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	6087	2014	02
ALFUZOSINUM	ALFURAN MR 10 mg	compr. elib. prel.	10mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	6310	2014	01
ALPRAZOLAMUM	ALPRAZOLAM LPH 0,25 mg	compr.	0,25mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	6154	2014	03
ALPRAZOLAMUM	ALPRAZOLAM LPH 0,5 mg	compr.	0,5mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	6155	2014	03
ALPRAZOLAMUM	ALPRAZOLAM LPH 1 mg	compr.	1mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	6156	2014	03
ALPRAZOLAMUM	XANAX XR 0,5 mg	compr. elib. prel.	0,5mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	6253	2014	02
ANASTROZOLUM	ANASTROZOL TERAPIA 1 mg	compr. film.	1mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	6222	2014	08
ANASTROZOLUM	ANASTROZOL MEDISON PHARMA 1 mg	compr. film.	1mg	MEDISON PHARMA SRL	ROMÂNIA	6160	2014	03
ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN BEXIMCO PHARMA 10 mg	compr. film.	10mg	BEXIMCO PHARMA UK LTD.	MAREA BRITANIE	6296	2014	04
ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN BEXIMCO PHARMA 20 mg	compr. film.	20mg	BEXIMCO PHARMA UK LTD.	MAREA BRITANIE	6297	2014	04
ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN BEXIMCO PHARMA 40 mg	compr. film.	40mg	BEXIMCO PHARMA UK LTD.	MAREA BRITANIE	6298	2014	04
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA TORRENT 10 mg	compr. film.	10mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	GERMANIA	6289	2014	017

ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA TORRENT 20 mg	compr. film.	20mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	GERMANIA	6290	2014	017
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA TORRENT 40 mg	compr. film.	40mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	GERMANIA	6291	2014	017
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA TORRENT 80 mg	compr. film.	80mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	GERMANIA	6292	2014	07
BENDAMUSTINUM	BENDINFUS 2,5 mg/ml	pulb. pt. susp. perf.	2,5mg/ml	HELM AG	GERMANIA	6223	2014	06
BENDAMUSTINUM	RHOMUSTIN 2,5 mg/ml	pulb. pt. susp. perf.	2,5mg/ml	HELM AG	GERMANIA	6225	2014	06
BENDAMUSTINUM	BENDAMUSTINA HELM 2,5 mg/ml	pulb. pt. susp. perf.	2,5mg/ml	HELM AG	GERMANIA	6224	2014	06
BETAHISTINUM	VERTISAN 24 mg	compr.	24 mg	HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO.KG	GERMANIA	6133	2014	08
BISOPROLOLUM	BISOBLOCK 5 mg	compr.	5mg	ACTAVIS GROUP PTC ehf	ISLANDA	6073	2014	02
BISOPROLOLUM	BISOBLOCK 10 mg	compr.	10mg	ACTAVIS GROUP PTC ehf	ISLANDA	6074	2014	02
BISOPROLOLUM	CONCOR 5 mg	compr. film.	5mg	MERCK KGAA	GERMANIA	6251	2014	01
BISOPROLOLUM	CONCOR 10 mg	compr. film.	10mg	MERCK KGAA	GERMANIA	6252	2014	01
BISOPROLOLUM	CONCOR COR 5 mg	compr. film.	5mg	MERCK KGAA	GERMANIA	6095	2014	04
BISOPROLOLUM	CONCOR COR 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	MERCK KGAA	GERMANIA	6094	2014	04
BISOPROLOLUM	CONCOR COR 10 mg	compr. film.	10mg	MERCK KGAA	GERMANIA	6096	2014	04
BISOPROLOLUM	SOBYC 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6210	2014	10
BISOPROLOLUM	SOBYC 5 mg	compr. film.	5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6211	2014	10
BISOPROLOLUM	SOBYC 10 mg	compr. film.	10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6212	2014	10
CANDESARTANUM CILEXETIL	ATACAND 8 mg	compr.	8mg	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	6232	2014	017
CANDESARTANUM CILEXETIL	ATACAND 16 mg	compr.	16mg	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	6233	2014	017
CANDESARTANUM CILEXETIL	ATACAND 32 mg	compr.	32mg	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	6234	2014	017

CARVEDILOLUM	TALLITON 6,25 mg	compr.	6,25mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	6237	2014	01
CARVEDILOLUM	TALLITON 25 mg	compr.	25mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	6239	2014	01
CARVEDILOLUM	TALLITON 12,5 mg	compr.	12,5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	6238	2014	01
CARVEDILOLUM	CARVEDIGAMMA 3,125 mg	compr. film.	3,125mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	6204	2014	03
CARVEDILOLUM	CARVEDIGAMMA 6,25 mg	compr. film.	6,25mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	6205	2014	03
CARVEDILOLUM	CARVEDIGAMMA 12,5 mg	compr. film.	12,5mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	6206	2014	03
CARVEDILOLUM	CARVEDIGAMMA 25 mg	compr. film.	25mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	6207	2014	03
CARVEDILOLUM	GLADYCOR 6,25 mg	compr.	6,25mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	6181	2014	01
CARVEDILOLUM	GLADYCOR 12,5 mg	compr.	12,5mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	6182	2014	01
CARVEDILOLUM	GLADYCOR 25 mg	compr.	25mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	6183	2014	01
CEFAZOLINUM	CEFAZOLIN IPP 2 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	2g	IPP INTERNATIONAL PHARMA PARTNERS GMBH	GERMANIA	6314	2014	06
CEFTAZIDIMUM	CEFTAMIL 1 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	1g	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	6072	2014	03
CEFTRIAXONUM	CEFORT 500 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	500mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	6269	2014	08
CEFTRIAXONUM	CEFORT 2 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	2g	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	6271	2014	08
CEFTRIAXONUM	CEFORT 250 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	250mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	6268	2014	08
CEFTRIAXONUM	CEFORT 1 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	1g	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	6270	2014	012
CEFUROXIMUM	CEFUROXIMA ATB 250 mg	compr.	250mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	6287	2014	02
CEFUROXIMUM	CEFUROXIMA ATB 500 mg	compr.	500mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	6288	2014	02
CELECOXIBUM	ACLEXA 100 mg	caps.	100mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6148	2014	08

CELECOXIBUM	ACLEXA 200 mg	caps.	200mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6149	2014	08
CELECOXIBUM	CALIDEM 100 mg	caps.	100mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	6197	2014	08
CELECOXIBUM	CALIDEM 200 mg	caps.	200mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	6198	2014	08
CELECOXIBUM	CELETOR 100 mg	caps.	100mg	TORRENT PHARMA SRL	ROMÂNIA	6218	2014	013
CELECOXIBUM	CELETOR 200 mg	caps.	200mg	TORRENT PHARMA SRL	ROMÂNIA	6219	2014	013
CILOSTAZOLUM	PLADIZOL 100 mg	compr.	100mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	6134	2014	01
CILOSTAZOLUM	CILOSTAZOL TEVA 100 mg	compr.	100mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	6192	2014	012
CILOSTAZOLUM	VELYN 50 mg	compr.	50mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	6275	2014	010
CILOSTAZOLUM	VELYN 100 mg	compr.	100mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	6276	2014	010
CINOLAZEPAMUM	GERODORM 40 mg	compr.	40mg	GEROT PHARMAZEUTIKA G.M.B.H	AUSTRIA	6228	2014	012
CLONAZEPAMUM	RIVOTRIL 0,5 mg	compr.	0,5mg	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	6229	2014	01
COMBINAȚII	NEODOLPASSE 0,30 mg+0,12 mg/ml	sol. perf.	0,30mg+0,12mg/ml	FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	AUSTRIA	6185	2014	03
COMBINAȚII	MILGAMMA 100+100 mg	draj.	100+100 mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	6226	2014	03
COMBINAȚII	CALCIU D3 FORTE 1000 mg/800 UI	compr. mast.	1000mg/800UI	TAKEDA NYCOMED AS	NORVEGIA	6110	2014	014
COMBINAȚII	SOLUTIE CONTRA AFTELOR BUCALE 2,425 mg/21,34 mg/ml	pic. bucofaringiene sol.	2,425mg/21,34mg/ml	MEDUMAN S.A.	ROMÂNIA	6209	2014	01
COMBINAȚII	STREPSILS MENTA	pastile		RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LTD.	MAREA BRITANIE	6311	2014	02

COMBINAȚII (BECLOMETASONUM+ FORMOTEROLUM)	FOSTER NEXTHALER 100/6 micrograme pe doza	pulb. de inhal.	100/6micrograme pe doza	CHIESI PHARMACEUTICALS GMBH	AUSTRIA	6161	2014	03
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDISIL 8 mg/12,5 mg	compr.	8mg/12,5mg	LABORATORIOS LICONSA, S.A.	SPANIA	6115	2014	014
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDISIL 16 mg/12,5 mg	compr.	16mg/12,5mg	LABORATORIOS LICONSA, S.A.	SPANIA	6116	2014	014
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDISIL 32 mg/12,5 mg	compr.	32mg/12,5mg	LABORATORIOS LICONSA, S.A.	SPANIA	6117	2014	014
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDISIL 32 mg/25 mg	compr.	32mg/25mg	LABORATORIOS LICONSA, S.A.	SPANIA	6118	2014	014
COMBINAȚII (DIENOGESTUM+ ETINILESTRADIOLUM)	SIBILLA ZILNIC 2 mg/0,03 mg (vezi G03HB)	compr. film.	2mg/0,03 mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6202	2014	03
COMBINAȚII (DIENOGESTUM+ ETINILESTRADIOLUM)	SIBILLA ZILNIC 2 mg/0,03 mg (vezi G03AA)	compr. film.	2mg/0,03 mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6202	2014	03
COMBINAȚII (GESTODENUM+ ETINILESTRADIOLUM)	MINELLA 60 micrograme/15 micrograme	compr. film.	60micrograme/ 15micrograme	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	6266	2014	03
COMBINAȚII (IBUPROFENUM+ CODEINUM)	IBUPROFEN/CODEINA FOSFAT ROCKSPRING 400 mg/30 mg	compr. film.	400mg/30mg	ROCKSPRING HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	6147	2014	01
COMBINAȚII (INDAPAMIDUM+ AMLODIPINUM)	NATRIXAM 1,5 mg/5 mg	compr. cu elib. modificată	1,5mg/5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	6125	2014	06
COMBINAȚII (INDAPAMIDUM+ AMLODIPINUM)	NATRIXAM 1,5 mg/10 mg	compr. cu elib. modificată	1,5mg/10mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	6126	2014	06
COMBINAȚII (INDAPAMIDUM+ AMLODIPINUM)	FLUDEXAM 1,5 mg/5 mg	compr. cu elib. modificată	1,5mg/5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	6127	2014	06
COMBINAȚII (INDAPAMIDUM+ AMLODIPINUM)	FLUDEXAM 1,5 mg/10 mg	compr. cu elib. modificată	1,5mg/10mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	6128	2014	06

COMBINAȚII (LIPIDE)	SMOFlipid 200 g/1000 ml	emulsie perf.	200g/1000ml	FRESENIUS KABI AB	SUEDIA	6105	2014	06
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	CO-AMLESSA 2 mg/5 mg/0,625 mg	compr.	2mg/5mg/ 0,625mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6141	2014	09
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	CO-AMLESSA 4 mg/10 mg/1,25 mg	compr.	4mg/10mg/ 1,25mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6142	2014	09
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	CO-AMLESSA 4 mg/1,25 mg/10 mg	compr.	4mg/1,25mg/ 10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6143	2014	09
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	CO-AMLESSA 8 mg/5 mg/2,5 mg	compr.	8mg/5mg/2,5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6144	2014	09
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	CO-AMLESSA 8 mg/10 mg/2,5 mg	compr.	8mg/10mg/ 2,5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6145	2014	09
COMBINAȚII (SPIRONOLACTONUM+ FUROSEMIDUM)	DIOCOR 50 mg/20 mg	caps.	50mg/20mg	SANIENCE S.R.L.	ROMÂNIA	6255	2014	03
COMBINAȚII (TELMISARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	TELMISARTAN/HIDROCLOR OTIAZIDA TERAPIA 80 mg/12,5 mg	compr.	80mg/12,5mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	6067	2014	021
COMBINAȚII (TELMISARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	TELMISARTAN/HIDROCLOR OTIAZIDA TERAPIA 80 mg/25 mg	compr.	80mg/25mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	6068	2014	021
COMBINAȚII (TELMISARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	TELMISARTAN/HIDROCLOR OTIAZIDA TERAPIA 40 mg/12,5 mg	compr.	40mg/12,5mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	6066	2014	021
COMBINAȚII (TRAMADOLUM+ PARACETAMOLUM)	TRAUMOBOL 37,5mg/325mg	caps.	37,5mg/325mg	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMÂNIA	6078	2014	02
COMPLEX DE FER (III) IZOMALTOZAT	DIAFER 50 mg/ml	sol. inj.	50 mg/ml	PHARMACOSMOS A/S	DANEMARCA	6263	2014	04

DEXLANSOPRAZOLUM	DEXILANT 30 mg	caps. elib. modif.	30mg	TAKEDA PHARMA A/S	DANEMARCA	6090	2014	02
DEXLANSOPRAZOLUM	DEXILANT 60 mg	caps. elib. modif.	60mg	TAKEDA PHARMA A/S	DANEMARCA	6091	2014	02
DEXLANSOPRAZOLUM	DEXLANSOPRAZOL TAKEDA 30 mg	caps. elib. modif.	30mg	TAKEDA PHARMA A/S	DANEMARCA	6092	2014	02
DEXLANSOPRAZOLUM	DEXLANSOPRAZOL TAKEDA 60 mg	caps. elib. modif.	60mg	TAKEDA PHARMA A/S	DANEMARCA	6093	2014	02
DICLOFENACUM	DICLOFENAC SINTOFARM 12,5 mg	supoz.	12,5 mg	SINTOFARM S.A.	ROMÂNIA	6077	2014	02
DIDANOSINUM	DIDANOZINA AUROBINDO 250 mg	caps. gastrorez.	250mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	6164	2014	04
DIDANOSINUM	DIDANOZINA AUROBINDO 400 mg	caps. gastrorez.	400mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	6165	2014	05
DIVERSE	APA PENTRU PREPARATE INJECTABILE B. BRAUN	solv. pt. uz parent.		B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	6248	2014	03
DONEPEZILUM	DONEPEZIL TEVA 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	TEVA PHARMACEUTICAL S S.R.L.	ROMÂNIA	6079	2014	010
DONEPEZILUM	DONEPEZIL TEVA 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	TEVA PHARMACEUTICAL S S.R.L.	ROMÂNIA	6080	2014	010
DOXAZOSINUM	DOXAZOSIN PFIZER 4 mg	compr. elib. prel.	4mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	6193	2014	012
EPINEPHRINUM	EPIPEN 150 micrograme	sol inj. in stilou preumplut	150micrograme	MEDA PHARMA GMBH & CO.KG	GERMANIA	6111	2014	02
EPINEPHRINUM	EPIPEN 300 micrograme	sol inj. in stilou preumplut	300micrograme	MEDA PHARMA GMBH & CO.KG	GERMANIA	6112	2014	02
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL LABORMED 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	6220	2014	03
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL LABORMED 40 mg	compr. gastrorez.	40mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	6221	2014	03
ETHAMBUTOLUM	ETAMBUTOL ARENA 250 mg	caps.	250mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	6121	2014	01

ETONOGESTRELUM	NEXPLANON 68 mg	implant	68mg	N.V. ORGANON	OLANDA	6256	2014	01
EXEMESTANUM	AROMASIN 25 mg	draj.	25mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	6157	2014	01
EZETIMIBUM	EZETROL 10 mg	compr.	10mg	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	6315	2014	03
EZETIMIBUM	LIPOBON 10 mg	compr.	10mg	EGIS PHARMACEUTICAL S PLC.	UNGARIA	6213	2014	03
EZETIMIBUM	EZETIMIB SANDOZ 10 mg	compr.	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6261	2014	029
FACTOR VIII DE COAGULARE	HAEMOCTIN SDH 250	pulb+solv. pt. sol. inj.	50UI/ml	BIOTEST PHARMA GMBH	GERMANIA	6199	2014	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	HAEMOCTIN SDH 500	pulb+solv. pt. sol. inj.	50UI/ml	BIOTEST PHARMA GMBH	GERMANIA	6200	2014	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	HAEMOCTIN SDH 1000	pulb+solv. pt. sol. inj.	100UI/ml	BIOTEST PHARMA GMBH	GERMANIA	6201	2014	01
FENOFIBRATUM	FENOFIBRAT TEVA 160 mg	compr. film.	160mg	TEVA PHARMACEUTICAL S S.R.L.	ROMÂNIA	6099	2014	012
FLECAINIDUM	JUNEFLECAD 50 mg	caps. elib. prel.	50mg	LABORATORIOS LICONSA, S.A.	SPANIA	6186	2014	02
FLECAINIDUM	JUNEFLECAD 100 mg	caps. elib. prel.	100mg	LABORATORIOS LICONSA, S.A.	SPANIA	6187	2014	02
FLECAINIDUM	JUNEFLECAD 150 mg	caps. elib. prel.	150mg	LABORATORIOS LICONSA, S.A.	SPANIA	6188	2014	02
FLECAINIDUM	JUNEFLECAD 200 mg	caps. elib. prel.	200mg	LABORATORIOS LICONSA, S.A.	SPANIA	6189	2014	02
FLUCONAZOLUM	DIFLUCAN 2mg/ml	sol. perf.	2mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	6166	2014	012
GEMCITABINUM	GEMCITABINA EBEWE 200 mg	pulb. pt. sol. perf.	200mg	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	6264	2014	02
GEMCITABINUM	GEMCITABINA EBEWE 1000 mg	pulb. pt. sol. perf.	1000mg	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	6265	2014	02
GEMCITABINUM	GEMCITABINA SUN 200 mg	pulb. pt. sol. perf.	200mg	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.	OLANDA	6277	2014	01

GEMCITABINUM	GEMCITABINA SUN 1 g	pulb. pt. sol. perf.	1g	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.	OLANDA	6278	2014	01
GEMCITABINUM	GEMCITABINA TEVA 200 mg	pulb. pt. sol. perf.	200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	6169	2014	03
GEMCITABINUM	GEMCITABINA TEVA 1000 mg	pulb. pt. sol. perf.	1000mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	6170	2014	03
GEMCITABINUM	GEMCITABINA TEVA 2000 mg	pulb. pt. sol. perf.	2000mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	6171	2014	03
GLICLAZIDUM	ESQUEL 80 mg	compr.	80mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6075	2014	01
GRANISETRONUM	GRANISETRON TEVA 1mg/1ml	conc. pt. sol. perf./inj.	1mg/1ml	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	6088	2014	06
GRANISETRONUM	GRANISETRON TEVA 3mg/3ml	conc. pt. sol. perf./inj.	3mg/3ml	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	6089	2014	06
IBUPROFENUM	ALGIN BABY 100 mg/5 ml	susp. orala	100mg/5ml	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	6254	2014	02
IBUPROFENUM	REUPROFEN 200 mg	compr. film.	200mg	AC HELCOR S.R.L.	ROMÂNIA	6113	2014	02
IBUPROFENUM	REUPROFEN 400 mg	compr. film.	400mg	AC HELCOR S.R.L.	ROMÂNIA	6114	2014	01
IBUPROFENUM	NUROFEN IMMEDIA ULTRA 400 mg	draj.	400mg	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LTD.	MAREA BRITANIE	6139	2014	06
IBUPROFENUM	NUROFEN EXPRESS 200 mg	draj.	200mg	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LTD.	MAREA BRITANIE	6140	2014	010
IBUPROFENUM	IBUPROFEN BANNER PT. COPII PESTE 7 ANI 100 mg	caps. moi masticabile	100mg	BANNER PHARMACAPS EUROPE B.V.	OLANDA	6146	2014	016

INDAPAMIDUM	INDAPAMID LPH 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	6303	2014	02
INDAPAMIDUM	INDAPAMID LPH 1,5 mg	compr. elib. prel.	1,5mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	6302	2014	02
INDAPAMIDUM	INDAPAMIDA SOPHARMA 1,5 mg	compr. cu elib. prel.	1,5mg	SOPHARMA PLC	BULGARIA	6065	2014	01
INTERFERONUM ALFA 2a	ROFERON-A 3 milioane UI/0,5 ml	sol. inj.	3milioaneUI/0,5ml	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	6285	2014	01
INTERFERONUM ALFA 2a	ROFERON-A 9 milioane UI/0,5 ml	sol. inj.	9milioaneUI/0,5ml	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	6286	2014	01
IRBESARTANUM	IRBESARTAN HF 150 mg	compr. film.	150mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	6299	2014	09
IRBESARTANUM	IRBESARTAN HF 300 mg	compr. film.	300mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	6300	2014	011
IRBESARTANUM	IRBESARTAN TERAPIA 150 mg	compr. film.	150mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	6306	2014	09
IRBESARTANUM	IRBESARTAN TERAPIA 300 mg	compr. film.	300mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	6307	2014	09
IRBESARTANUM	IRBESARTAN SANDOZ 150 mg	compr. film.	150mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6308	2014	030
IRBESARTANUM	IRBESARTAN SANDOZ 300 mg	compr. film.	300mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6309	2014	030
KETOPROFENUM	PROFENID LP 200 mg	compr. elib. prel.	200mg	LABORATOIRE AVENTIS	FRANȚA	6215	2014	01
KETOPROFENUM	PROFENID 100 mg intramuscular	pulb. + solv. pt. sol. inj.	100mg	LABORATOIRE AVENTIS	FRANȚA	6214	2014	01
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACIN KABI 5 mg/ml	sol. perf.	5mg/ml	FRESENIUS KABI ROMANIA SR.L.	ROMÂNIA	6167	2014	010
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACINA ARENA 250 mg	compr. film.	250mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	6179	2014	02
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACINA ARENA 500 mg	compr. film.	500mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	6180	2014	02
LINEZOLIDUM	PNEUMOLID 2 mg/ml	sol. perf.	2mg/ml	ALVOGEN IPCO S.A.R.L	LUXEMBURG	6301	2014	012
LOPINAVIRUM+ RITONAVIRUM	LOPINAVIR/RITONAVIR TERAPIA 200mg/50 mg	compr. film.	200mg/50mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	6293	2014	04
LORATADINUM	SYMPHORAL 10 mg	compr.	10mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6076	2014	01

MEMANTINUM	MEMANTINA POLIPHARMA 10 mg	compr. film.	10 mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	6069	2014	015
MEMANTINUM	MEMANTINA POLIPHARMA 5mg+10mg+15mg+20mg	compr. film.	5mg/10mg/ 15mg/20mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	6071	2014	01
MEMANTINUM	MEMANTINA POLIPHARMA 20 mg	compr. film.	20 mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	6070	2014	015
MEMANTINUM	MEMANTINA CHANELLE 10 mg/ml	sol. orala	10mg/ml	CHANELLE MEDICAL	IRLANDA	6190	2014	06
MEMANTINUM	MEMANTINA LANNACHER HEILMITTEL 20 mg	compr. film.	20mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	6295	2014	014
MEMANTINUM	MEMANTINA LANNACHER HEILMITTEL 10 mg	compr. film.	10mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	6294	2014	014
MEROPENEMUM	MEROPENEM SANDOZ 500 mg	pulb. pt. sol. inj. sau perf.	500 mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6172	2014	02
MEROPENEMUM	MEROPENEM SANDOZ 1g	pulb. pt. sol. inj. sau perf.	1g	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6173	2014	02
METAMIZOLUM NATRIUM	CENTRALGIN 500 mg	compr.	500mg	CENTROFARM S.A.	ROMÂNIA	6153	2014	01
METHYLFENIDATUM	MEDIKINET EM 10 mg	caps. elib. modif.	10mg	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO.KG	GERMANIA	6241	2014	02
METHYLFENIDATUM	MEDIKINET EM 20 mg	caps. elib. modif.	20mg	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO.KG	GERMANIA	6242	2014	02
METHYLFENIDATUM	MEDIKINET EM 30 mg	caps. elib. modif.	30mg	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO.KG	GERMANIA	6243	2014	02
METHYLFENIDATUM	MEDIKINET EM 40 mg	caps. elib. modif.	40mg	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO.KG	GERMANIA	6244	2014	02
METOCLOPRAMIDUM	METOCLOPRAMID ARENA 10 mg	compr.	10mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	6216	2014	01

MISOPROSTOLUM	MISODEL 200 micrograme	sistem cu cedare vaginală	200micrograme	FERRING GMBH	GERMANIA	6162	2014	03
MOMETASONUM	KALMENTE 50 micrograme/doza	spray naz., susp.	50micrograme/ doza	ALVOGEN IPCO S.AR.L.	LUXEMBURG	6257	2014	03
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST MYLAN 4 mg	compr. mast.	4 mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	6272	2014	019
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST MYLAN 5 mg	compr. mast.	5 mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	6273	2014	019
MOXIFLOXACINUM	MOFIL 400 mg	compr. film.	400mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	6159	2014	09
MOXIFLOXACINUM	MOXIFLOXACINA PHARMATHEN 5 mg/ml	pic. oft., sol.	5mg/ml	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	6203	2014	01
NALOXONUM	NEXODAL 0,4 mg/ml	sol. inj.	0,4mg/ml	ORPHA-DEVEL HANDELS UND VERTRIEBS GMBH	AUSTRIA	6064	2014	01
NEBIVOLOLUM	NEBIVOLOL TEVA 5 mg	compr.	5mg	TEVA PHARMACEUTICAL S S.R.L.	ROMÂNIA	6132	2014	016
OFLOXACINUM	ZANOCIN 200 mg	compr. film.	200mg	RANBAXY (U.K.) LIMITED	MAREA BRITANIE	6230	2014	01
OLOPATADINUM	OLOPATADINA ZENTIVA 1 mg/ml	pic. oft., sol.	1mg/ml	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	6260	2014	01
OMEPRAZOLUM	OMEZ 40 mg	pulb. pt. sol. perf.	40mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	6227	2014	01
OXACILLINUM	OXACILINA ATB 500 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	500mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	6119	2014	03
OXACILLINUM	OXACILINA ATB 1000 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	1000mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	6120	2014	03
OXALIPLATINUM	XOPLAN 5 mg/ml	pulb. pt. sol. perf.	5mg/ml	NEOLA PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	6136	2014	02
OXYBUPROCAINI HYDROCHLORIDUM	OFTACAIN 4 mg/ml	pic. oft., sol.	4mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMÂNIA	6178	2014	01
OXYCODONUM	OXIDOLOR 5 mg	compr. elib. prel.	5mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	6280	2014	09

OXYCODONUM	OXIDOLOR 10 mg	compr. elib. prel.	10mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	6281	2014	09
OXYCODONUM	OXIDOLOR 20 mg	compr. elib. prel.	20mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	6282	2014	09
OXYCODONUM	OXIDOLOR 40 mg	compr. elib. prel.	40mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	6283	2014	09
OXYCODONUM	OXIDOLOR 80 mg	compr. elib. prel.	80mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	6284	2014	09
PANCREATINUM	MEZYM 25000	caps. cu mini- compr. gastrorez.	356,100mg	BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)	GERMANIA	6106	2014	03
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL CIPLA 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	CIPLA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	6083	2014	01
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL CIPLA 40 mg	compr. gastrorez.	40mg	CIPLA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	6084	2014	01
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL MACLEODS 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	MACLEODS PHARMA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	6217	2014	01
PANTOPRAZOLUM	NOLPAZAL 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6312	2014	03
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL CENTROFARM 500 mg	compr.	500mg	CENTROFARM S.A.	ROMÂNIA	6152	2014	02
PARACETAMOLUM	PANADOL ARTRO 665 mg	compr. elib. prel.	665mg	GLAXOSMITHKLIN E EXPORT LIMITED	MAREA BRITANIE	6231	2014	04
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SANDOZ 10 mg/ml	sol. perf.	10mg/g	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6274	2014	02
PARICALCITOLUM	PARICALCITOL SANDOZ 2 micrograme/ml	sol inj.	2micrograme/ml	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6258	2014	02
PARICALCITOLUM	PARICALCITOL SANDOZ 5 micrograme/ml	sol inj.	5micrograme/ml	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6259	2014	02
PERINDOPRILUM	PRINDEX 4 mg	compr.	4mg	GLENMARK PHARMACEUTICAL S S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	6108	2014	06

PERINDOPRILUM	PRINDEX 8 mg	compr.	8mg	GLENMARK PHARMACEUTICAL S S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	6109	2014	06
PHENYLBUTAZONUM	FENILBUTAZONA FITERMAN 40mg/g	crema	40mg/g	FITERMAN PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	6184	2014	02
PIMECROLIMUS	ELIDEL 10 mg/g	crema	10mg/g	MEDA PHARMA GMBH & CO.KG	GERMANIA	6063	2014	05
PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	PIPERACILLIN/TAZOBACTAM KABI 2g/0,25 g	pulb. pt. sol. perf.	2g/0,25g	S.C. FRESENIUS KABI S.R.L.	ROMÂNIA	6097	2014	06
PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	PIPERACILLIN/TAZOBACTAM KABI 4g/0,50 g	pulb. pt. sol. perf.	4g/0,50g	S.C. FRESENIUS KABI S.R.L.	ROMÂNIA	6098	2014	03
PIRACETAMUM	PIRACETAM-RICHTER 800 mg	compr. film.	800mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6123	2014	01
PIRACETAMUM	PIRACETAM-RICHTER 400 mg	compr. film.	400mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6122	2014	01
PIROXICAMUM	HOTEMIN	sol. inj.	20mg/ml	EGIS PHARMACEUTICAL S PLC	UNGARIA	6208	2014	01
RETINOLUM	VITAMINA A FORTE BIOFARM 50000 UI	caps. moi	50000ui	BIOFARM SA	ROMÂNIA	6249	2014	01
SALMETEROLUM	AIRFLUSAL FORSPIRO 50 micrograme/ 500 micrograme/doza	pulb. unidoza de inhal.	500micrograme/ 500micrograme/ doza	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6124	2014	07
SERTRALINUM	SERTRALINA CEFT 50 mg	compr. film.	50mg	CEFT LIMITED	MAREA BRITANIE	6176	2014	013
SERTRALINUM	SERTRALINA CEFT 100 mg	compr. film.	100mg	CEFT LIMITED	MAREA BRITANIE	6177	2014	013
TAFLUPROSTUM	SAFLUTAN 15 micrograme/ml	pic. oft., sol., fiola unidoza	15micrograme/ ml	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	6131	2014	02
TOPIRAMATUM	TORLEPTA 25 mg	compr. film.	25mg	GLENMARK PHARMACEUTICAL S s.r.o.	REPUBLICA CEHĂ	6194	2014	022
TOPIRAMATUM	TORLEPTA 50 mg	compr. film.	50mg	GLENMARK PHARMACEUTICAL S s.r.o.	REPUBLICA CEHĂ	6195	2014	022

TOPIRAMATUM	TORLEPTA 100 mg	compr. film.	100mg	GLENMARK PHARMACEUTICAL S s.r.o.	REPUBLICA CEHĂ	6196	2014	022
TOXINA BOTULINICA DE TIP A	XEOMIN 100 UNITATI LD50	pulb. pt. sol. inj.	100UNITATI	MERZ PHARMACEUTICAL S GMBH	GERMANIA	6236	2014	05
TOXINA BOTULINICA DE TIP A	XEOMIN 50 UNITATI LD50	pulb. pt. sol. inj.	50UNITATI	MERZ PHARMACEUTICAL S GMBH	GERMANIA	6235	2014	04
TRAMADOLUM	TRAMADOL RETARD 150 mg	compr. cu elib. prel.	150mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	6137	2014	01
TRAMADOLUM	TRAMADOL RETARD 200 mg	compr. cu elib. prel.	200mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	6138	2014	01
VACCIN HEPATITIC A INACTIVAT	VAQTA 50 U/ml VACCIN HEPATITIC A INACTIVAT	susp. inj.	50 U/ml	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	6305	2014	04
VACCIN HEPATITIC A INACTIVAT	VAQTA 25 U/0,5 ml VACCIN HEPATITIC A INACTIVAT	susp. inj.	25 U/0,5 ml	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	6305	2014	04
VALGANCICLOVIRUM	VALCYTE 450 mg	compr. film.	450mg	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	6279	2014	01
VORICONAZOLUM	VORICONAZOL SANDOZ 200 mg	pulb. pt. sol. perf.	200 mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	6262	2014	03

**Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA)
pentru care s-a stabilit un preț de comercializare în România în trim. I 2014**

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
BEDAQUILINUM	SIRTURO 100 mg	compr.	100mg	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV	BELGIA	901	2014	01
RIOCIGUAT	ADEMPAS 0,5mg	compr. film.	0,5mg	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	907	2014	01
RIOCIGUAT	ADEMPAS 2,5mg	compr. film.	2,5mg	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	907	2014	13
RIOCIGUAT	ADEMPAS 1mg	compr. film.	1mg	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	907	2014	04
RIOCIGUAT	ADEMPAS 1,5mg	compr. film.	1,5mg	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	907	2014	07
RIOCIGUAT	ADEMPAS 2mg	compr. film.	2mg	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	907	2014	10