

Directivele europene în vigoare aplicabile în domeniului cercetărilor medicale

- **Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de armonizare a legislației și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunei practici în efectuarea studiilor clinice cu medicamente de uz uman.**
- **Directiva 2005/28/CE a Comisiei din 8 aprilie 2005 de stabilire a principiilor și a orientărilor detaliate privind aplicarea bunei practici în studiile clinice efectuate cu medicamentele pentru investigație clinică de uz uman, precum și a cerințelor pentru acordarea autorizației de fabricație sau de import pentru astfel de produse.**

DIRECTIVA 2001/20/CE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI

- cuprinde un număr de 24 de articole
- stabilește dispozițiile speciale privind desfășurarea studiilor clinice, inclusiv a studiilor clinice multicentrice, pe subiecți umani și cu privire la produsele medicamentoase, în special în ceea ce privește aplicarea bunelor practici clinice.
- nu se aplică studiilor observaționale

- Bunele practici clinice constituie un ansamblu de cerințe privind calitatea în domeniul etic și științific, recunoscute pe plan internațional, care trebuie respectate în timpul planificării, realizării, înregistrării și notificării studiilor clinice la care participă subiecți umani.
- Respectarea acestor bune practici garantează protecția drepturilor, siguranței și confortului participanților la studiile clinice, precum și credibilitatea rezultatelor studiilor clinice.

- Un studiu clinic poate fi efectuat numai în cazul în care:
 - riscurile și inconveniente previzibile au fost evaluate cu privire la beneficiul așteptat pentru subiectul participant la studiu și pentru alți pacienți actuali sau viitori.
 - studiul clinic poate fi inițiat numai în cazul în care comitetul de etică și autoritatea competentă hotărăsc că beneficiile așteptate în plan terapeutic sau în folosul sănătății publice justifică riscurile și poate continua numai în cazul în care este urmărită în permanență respectarea acestei cerințe;

- subiectul participant la studiul clinic sau, în cazul în care această persoană nu este în măsură să își dea consimțământul în deplină cunoștință de cauză, reprezentantul său legal a avut posibilitatea, prin intermediul unei discuții prealabile cu investigatorul sau cu un membru al echipei de cercetare, să înțeleagă obiectivele, riscurile și inconvenientele, studiului precum și condițiile în care acesta se va realiza și a fost, de asemenea, informat asupra dreptului său de a se retrage din studiul clinic în orice moment;

- dreptul participantului la respectarea integrității sale fizice și mintale, dreptul participantului la viața privată, precum și la protecția datelor care îl privesc în conformitate cu Directiva 95/46/CE sunt garantate;
- subiectul participant la studiul clinic sau, în cazul în care această persoană este în incapacitate de a-și da consimțământul în deplină cunoștință de cauză, reprezentantul său legal și-a dat consimțământul în formă scrisă după ce a fost informat asupra naturii, duratei, consecințelor și riscurilor studiului clinic; în cazul în care persoana implicată nu poate scrie, aceasta își poate da consimțământul oral în prezența a cel puțin unui martor, în cazuri excepționale prevăzute de legislația internă;

- participantul poate, în orice moment și fără angajarea vreunui prejudiciu în sarcina acestuia, să se retragă din studiu ca urmare a revocării consimțământul în deplină cunoștință de cauză;
- există dispoziții privind asigurarea sau indemnizația de acoperire a responsabilității investigatorului sau a sponsorului.

- Articolele 4 și 5 cuprind prevederi legate de **Studiile clinice pe minori și Studiile clinice pe persoanele majore aflate în incapacitate de a-și da consimțământul legal în deplină cunoștință de cauză.**

Comitetul de etică

- Pentru realizarea studiilor clinice, statele membre adoptă măsurile necesare pentru instituirea și funcționarea comitetului de etică.
- Comitetul de etică trebuie să își dea avizul înainte de inițierea oricărui studiu clinic în privința căruia a fost solicitat.

- Comitetul de etică își formulează avizul ținând seama, în special, de următoarele elemente:
 - relevanța studiului clinic și a concepției acestuia;
 - caracterul satisfăcător al evaluării beneficiilor și riscurilor anticipate și caracterul întemeiat al concluziilor;
 - protocolul;
 - aptitudinea investigatorului și a colaboratorilor;
 - broșura investigatorului;
 - calitatea instalațiilor;
 - calitatea adecvată și completă a informațiilor scrise, precum și procedura de urmat în vederea obținerii consimțământului în deplină cunoștință de cauză și justificarea cercetării privind persoane aflate în incapacitate de a-și da consimțământul în deplină cunoștință de cauză;
 - dispozițiile în vederea despăgubirii sau a compensației, în caz de vătămare sau deces imputabile studiului clinic;
 - toate asigurările sau indemnizațiile de acoperire a responsabilității investigatorului și a sponsorului;
 - valoarea și, după caz, normele de retribuire sau compensare eventuală a investigatorilor și participanților la studiu, precum și elementele relevante ale oricărui contract prevăzut între sponsor și unitatea în care se desfășoară studiul clinic;
 - modalitățile de recrutare a participanților.

- Comitetul de etică dispune de un termen de cel mult 60 de zile, începând cu data primirii cererii în formă legală, pentru a comunica solicitantului precum și autorității competente a statului membru implicat avizul său motivat.
- În timpul perioadei de examinare a cererii de avizare, comitetul de etică nu poate formula decât o singură cerere de informare în completarea datelor deja furnizate de către solicitant.

Avizul unic

- Pentru studiile clinice multicentrice limitate la teritoriul unui singur stat membru, statele membre definesc o procedură care prevede, fără a aduce atingere numărului comitetelor de etică, formularea unui aviz unic pentru respectivele state membre.
- În cazul studiilor clinice multicentrice efectuate simultan în mai multe state membre va exista un aviz unic pentru fiecare stat membru implicat în studiul clinic.

- Articolele 9, 10, 11 și 12 se referă la **inițierea și desfășurarea unui studiu clinic, schimbul de informații, suspendarea studiului sau încălcări ale dispozițiilor.**
- Articolele 16 și 17 abordează problema **notificării evenimentelor adverse și a reacțiilor adverse grave.**

- **Comunicare a Comisiei privind orientarea cu privire la câmpurile de date conținute în baza de date privind studiile clinice prevăzută la articolul 11 din Directiva 2001/20/CE care urmează să fie incluse în baza de date a medicamentelor prevăzută la articolul 57 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004**

Directiva 2005/28/CE privind aplicarea bunelor practici clinice în ceea ce privește medicamentele experimentale de uz uman

- Prezenta directivă stabilește dispozițiile următoare, care trebuie aplicate medicamentelor experimentale de uz uman:
 - principiile de bună practică clinică și orientările detaliate în conformitate cu aceste principii, menționate la articolul 1 alineatul (3) din Directiva 2001/20/CE
 - cerințele pentru autorizarea fabricației sau a importului de aceste produse
 - orientările detaliate, prevăzute la articolul 15 alineatul (5) din Directiva 2001/20/CE, privind documentația referitoare la studiile clinice, arhivare, calificările inspectorilor și procedurile de inspecție

Capitolul 2

BUNELE PRACTICI CLINICE PENTRU PROIECTAREA, EFECTUAREA, ÎNREGISTRAREA ȘI COMUNICAREA REZULTATELOR STUDIILOR CLINICE

- **SECȚIUNEA 1 BUNE PRACTICI CLINICE (1)**
 - (1) Drepturile, siguranța și confortul participanților la studiu au prioritate față de interesele științei și ale societății.
 - (2) Fiecare individ implicat în efectuarea unui studiu are un nivel de studii, formare și experiență adecvate pentru îndeplinirea sarcinilor care îi revin.
 - (3) Studiile clinice sunt fundamentate științific și au la bază principii etice sub toate aspectele lor.
 - (4) Procedurile necesare pentru asigurarea calității fiecărui aspect al studiilor sunt respectate.

SECȚIUNEA 1 BUNE PRACTICI CLINICE (2)

- Informațiile clinice și neclinice disponibile privind medicamentele experimentale sunt adecvate pentru susținerea studiului clinic propus.
- Studiile clinice se efectuează cu respectarea Declarației de la Helsinki privind principiile etice aplicabile cercetărilor medicale care implică subiecți umani, adoptată de adunarea generală a Asociației medicale mondiale (1996).

SECȚIUNEA 1 BUNE PRACTICI CLINICE (2)

- Protocolul menționat la articolul 2 litera (h) din Directiva 2001/20/CE furnizează definiția includerii și excluderii participanților la un studiu clinic, a monitorizării și a regimului de publicare.
- Investigatorul și sponsorul țin seama de toate indicațiile relevante cu privire la lansarea și efectuarea unui studiu clinic.
- Toate informațiile referitoare la studiul clinic se înregistrează, prelucrează și arhivează astfel încât să permită comunicarea, interpretarea și verificarea cu precizie a acestora, protejând în același timp confidențialitatea datelor privind participanții la studiu.

SECȚIUNEA 2 **COMITETUL DE ETICĂ**

- (1) Fiecare comitet de etică instituit în conformitate cu articolul 6 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE adoptă normele relevante de procedură necesare pentru punerea în aplicare a cerințelor stabilite de directiva menționată, în special la articolele 6 și 7.
- (2) Comitetele de etică păstrează, în fiecare caz, documentele esențiale referitoare la un studiu clinic, menționate în articolul 15 alineatul (5) din Directiva 2001/20/CE, **timp de cel puțin trei ani** de la definitivarea studiului respectiv. Comitetele de etică păstrează documentele pentru o durată mai îndelungată în cazul în care se impune acest lucru de către alte cerințe aplicabile.
- (3) Comunicarea informațiilor între comitetele de etică și autoritățile competente ale statelor membre se asigură prin sisteme corespunzătoare și eficiente.

SECȚIUNEA 3 SPONSORII

- Un sponsor poate delega o parte sau totalitatea funcțiilor sale legate de studiu unei persoane, unei societăți, unei instituții sau unei organizații.
- Cu toate acestea, în aceste cazuri, sponsorul veghează în continuare ca efectuarea studiilor și datele finale obținute din studiile respective să fie conforme cu dispozițiile Directivei 2001/20/CE, precum și ale prezentei directive.
- Investigatorul și sponsorul pot fi aceeași persoană.

SECȚIUNEA 4 BROȘURA PENTRU INVESTIGATOR

- Informațiile din broșura pentru investigator, menționată la articolul 2 litera (g) din Directiva 2001/20/CE, se prezintă într-o formă concisă, simplă, obiectivă, echilibrată și nepromoțională care să permită unui medic sau unui eventual investigator să o înțeleagă și să efectueze o evaluare imparțială a oportunității studiului clinic propus pe baza raportului dintre riscuri și beneficii.
- Primul paragraf se aplică, de asemenea, oricărei actualizări a broșurii pentru investigator.
- În cazul în care există o autorizație de introducere pe piață pentru medicamentul experimental, se poate utiliza rezumatul caracteristicilor produsului în locul broșurii pentru investigator.
- Sponsorul validează și actualizează broșura pentru investigator cel puțin o dată pe an.

DOSARUL DE BAZĂ AL STUDIULUI ȘI ARHIVAREA (1)

- Documentația menționată la articolul 15 alineatul (5) din Directiva 2001/20/CE sub formă de dosar de bază al studiului cuprinde documente esențiale care permit evaluarea atât a desfășurării studiului clinic, cât și a calității datelor obținute. Aceste documente indică dacă investigatorul și sponsorul au respectat principiile și orientările de bună practică clinică și cerințele în vigoare, în special cele din anexa I la Directiva 2001/83/CE.
- Dosarul de bază al studiului furnizează documentele care servesc ca bază pentru auditul efectuat de un auditor independent al sponsorului și pentru inspecția efectuată de autoritatea competență.
- Conținutul documentelor esențiale respectă specificitățile fiecărei faze a studiului clinic.
- Comisia va publica orientări suplimentare pentru a specifica conținutul documentelor menționate.

DOSARUL DE BAZĂ AL STUDIULUI ȘI ARHIVAREA (2)

- Sponsorul și investigatorul păstrează documentele esențiale referitoare la studiul clinic **timp de cel puțin cinci ani** de la definitivarea acestuia.
- Sponsorul și investigatorul păstrează documentele pentru o durată mai îndelungată în cazul în care acest lucru este impus de alte cerințe aplicabile sau de un acord între sponsor și investigator.
- Documentele esențiale se arhivează într-un mod care să asigure punerea rapidă a acestora la dispoziția autorităților competente, la cererea acestora.
- Fișele medicale ale participanților la studiu se păstrează în conformitate cu legislația internă și în conformitate cu termenul maxim autorizat de către spital, instituție sau cabinet privat.

DOSARUL DE BAZĂ AL STUDIULUI ȘI ARHIVAREA (3)

- Orice transfer de proprietate asupra datelor sau documentelor se consemnează în scris. Noul proprietar își asumă responsabilitatea pentru păstrarea și arhivarea datelor.
- Sponsorul desemnează persoanele responsabile de arhive în organizația sa.
- Accesul la arhive se limitează la persoanele desemnate responsabile de arhive.
- Suporturile utilizate pentru păstrarea documentelor esențiale sunt de natură să le garanteze că integralitatea și lizibilitatea pe toată durata de păstrare necesară și să permită punerea la dispoziția autorităților competente, la cerere.
- Poate fi urmărită orice modificare a înregistrărilor.

INSPECTORII

- Inspectorii, numiți de statele membre în conformitate cu articolul 15 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE, sunt conștienți de necesitatea păstrării confidențialității informațiilor la care au acces în cadrul inspecțiilor referitoare la bunele practici clinice în conformitate cu cerințele comunitare, dreptul intern sau acordurile internaționale în vigoare.
- Statele membre se asigură ca inspectorii să fi absolvit studii universitare sau să aibă o experiență echivalentă în medicină, farmacie, farmacologie, toxicologie sau alte domenii relevante.
- Statele membre iau măsurile necesare pentru ca inspectorii să urmeze cursuri de formare corespunzătoare, necesitățile de formare ale acestora să fie evaluate cu regularitate și să se adopte măsurile adecvate pentru menținerea și perfecționarea nivelului de competență al acestora.

INSPECTORII

- Statele membre iau, de asemenea, măsurile necesare pentru ca inspectorii să cunoască principiile și procesele în domeniul elaborării medicamentelor și al cercetării clinice. De asemenea, este necesar ca inspectorii să cunoască legislația comunitară și internă în vigoare, precum și orientările aplicabile în efectuarea studiilor clinice și acordarea autorizațiilor de introducere pe piață.
- Inspectorii cunosc procedurile și sistemele de înregistrare a datelor clinice, precum și organizarea și reglementarea sistemelor de sănătate din statele membre în cauză și, după caz, din țările terțe.
- Statele membre țin la zi dosarele privind calificările, formarea și experiența fiecărui inspector.
- Fiecare inspector primește un document în care sunt specificate procedurile standard de funcționare și care precizează obligațiile, responsabilitățile și cerințele de formare continuă. Aceste proceduri se actualizează în permanență.

INSPECTORII

- Inspectorilor li se pun la dispoziție mijloace corespunzătoare de identificare.
- Fiecare inspector semnează o declarație cu privire la existența oricăror legături financiare sau de altă natură cu părțile pe care urmează să le inspecteze. Se ține seama de această declarație atunci când inspectorii urmează să fie desemnați pentru o inspecție specifică.
- În vederea asigurării competențelor necesare pentru inspecții specifice, statele membre pot desemna echipe de inspectori și experți care dețin calificările și experiența corespunzătoare pentru a îndeplini colectiv cerințele necesare pentru efectuarea inspecției.

PROCEDURILE DE INSPECȚIE

- Inspecțiile cu privire la bunele practici clinice pot avea loc cu oricare din ocaziile următoare:
 - înainte, în timpul sau după efectuarea studiilor clinice;
 - în cadrul verificării cererilor de autorizație de introducere pe piață;
 - în cadrul monitorizării ulterioare acordării autorizației.
- Statele membre publică pe teritoriul lor documentele referitoare la adoptarea principiilor de bună practică clinică.
- Statele membre stabilesc cadrul juridic și administrativ în care funcționează inspecțiilor lor referitoare la bunele practici clinice, care cuprinde definirea competențelor inspectorilor pentru a putea avea acces la locurile în care se desfășoară studii clinice și la date. Acestea fiind îndeplinite, statele membre garantează că, la cerere sau după caz, inspectorii autorității competente din celelalte state membre au, de asemenea, acces la locurile și datele studiilor clinice.

PROCEDURILE DE INSPECȚIE

- Statele membre păstrează dosarele inspecțiilor naționale și, după caz, ale celor internaționale, inclusiv a datelor privind situația respectării bunelor practici clinice și a urmăririi acestora.
- Statele membre stabilesc toate normele necesare pentru a asigura respectarea confidențialității de către inspectori și alți experți.

Declaratia de I Helsinki asupra principiilor etice ale cercetarii care implica subiecti umani

- **Declaratia de la Helsinki a Asociatiei Medicale Internationale 1964** – a introdus pentru prima data principiile etice pentru medici in cercetarea pe subiecti umani; aceste ghiduri au fost revizuite ultima data in octombrie 2008

Principii

- Cercetarea pe subiecti umani trebuie sa se bazeze pe ***principii stiintifice acceptate si pe dovezile obtinute prin experimente de laborator si pe animale***
- Fiecare studiu trebuie descris intr-un ***protocol si trebuie aprobat de o Comisie de Etica***
- Studiile clinice trebuie conduse de personal calificat si supervizate de un ***medic care are responsabilitatea finala***
- ***Importanta cercetarii trebuie sa justifice riscul la care este supus subiectul***

- ***Interesele subiectului trebuie sa fie puse intotdeauna inaintea intereselor societatii***
- Trebuie acordata o atentie deosebita pastrarii ***confidentialitatii***
- Cercetarea trebuie realizata numai dupa ce ***riscurile la care sunt supusi subiectii au fost evaluate in comparatie cu beneficiile asteptate***
- Consimtamantul informat trebuie exprimat ***liber si obtinut preferabil in scris, dupa ce subiectul a fost informat asupra scopului, metodelor, beneficiilor si riscurilor care pot fi anticipate***

- Subiectii ***nu trebuie sa fie dependenti de medicul care realizeaza cercetarea***
- In cazul subiectilor care nu isi pot exprima acordul din cauza unor deficiente fizice sau mentale, consimtamantul trebuie obtinut de la ***apartinatorii legali***
- Cand un subiect ***copil poate sa inteleaga, consimtamantul lui trebuie obtinut impreuna cu*** cel al reprezentantului legal

- Intotdeauna ***protocolul trebuie sa contina o declaratie etica in care sa fie stipulat ca*** principiile Declaratiei de la Helsinki vor fi urmate in timpul cercetarii clinice
- Pot fi ***publicate doar rezultatele obtinute din studii realizate in conformitate cu Declaratia de la Helsinki; medicul este obligat sa publice rezultatele corecte obtinute din cercetare clinica.***