Dimensiunile morale ale responsabilității juridice în cercetare

ORDIN nr. 904 din 25 iulie 2006
pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de buna practica în desfăşurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman

MOF nr. 671 din 4 august 2006

Normele transpun **Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European şi a Consiliului din 4 aprilie 2001** privind *armonizarea legislaţiei, reglementărilor şi măsurilor administrative ale statelor membre*, referitoare la implementarea *regulilor de buna practica în desfăşurarea studiilor clinice* efectuate pe medicamente de uz uman, publicată în **Jurnalul Oficial al Comunităţilor Europene nr. L 121 din 1 mai 2001.**

- ART. 3
- (1) Principiile de baza recunoscute pentru desfăşurarea studiilor clinice la om se ~~bazează pe **protecţia drepturilor omului şi a demnităţii umane**~~, vizând aplicarea în domeniul medicinei şi biologiei, asa cum este specificat, de exemplu, în versiunea din 1996 a Declaraţiei de la Helsinki.
- (2) Protecţia participanţilor la un studiu clinic este asigurată printr-o evaluare a riscurilor bazată pe **rezultatele testelor toxicologice prealabile** oricărui studiu clinic, prin
  - controlul exercitat de comisiile de etică
  - de Agenţia Natională a Medicamentului,
  - precum şi prin regulile de protecţie a datelor personale.

- ART. 4
- (1) Trebuie protejate în special persoanele care nu sunt capabile sa îşi exprime consimţământul legal în cunoştinţă de cauză pentru participarea la studiile clinice.
- (2) Agenţia Nationala a Medicamentului stabileşte reglementări în acest sens.
- (3) *Asemenea persoane nu pot fi incluse în studii clinice, dacă aceleaşi rezultate se pot obţine folosindu-se persoane capabile sa isi exprime consimţământul în cunostinta de cauza.*
- (4) În mod normal, aceste persoane nu trebuie sa fie incluse în studii clinice decât dacă exista speranta ca administrarea medicamentului i-ar aduce pacientului un beneficiu direct mai mare decât riscurile la care este expus prin experiment.

- (5) În acelaşi timp este indispensabilă realizarea de studii clinice în care sunt implicaţi **copii**, pentru a se îmbunătăţi tratamentele existente pentru aceştia.
- (6) Copiii constituie o populaţie vulnerabilă care prezintă diferenţe de dezvoltare psihologică şi fiziologică faţă de adulţi, de aceea este foarte importantă şi în beneficiul lor cercetarea legată de vârstă şi de dezvoltare.
- (7) Medicamentele destinate copiilor, inclusiv vaccinurile, trebuie să fie testate în mod ştiinţific înainte de a fi utilizate în terapeutică; acest lucru nu se poate realiza decât prin asigurarea ca medicamentele care ar putea avea o valoare clinica importanta la copii sunt studiate integral.
- (8) Studiile clinice cerute în acest scop trebuie să fie efectuate protejându-se subiecţii în mod optim; este deci necesar să se impună criterii de protecţie a copiilor în timpul studiilor clinice.

- ART. 5
- (1) În cazul celorlalte persoane incapabile să îşi exprime consimţământul legal în cunoştinţă de cauză, cum ar fi persoanele care suferă de demenţă, pacienţii supuşi unui tratament psihiatric etc., includerea lor în studii clinice trebuie să pornească de la o bază chiar şi mai restrictivă.
- (2) Medicamentele testate nu pot fi administrate acestor persoane decât dacă există motive să se creadă că rezultatul va fi un beneficiu direct pentru pacient mai mare decât riscurile posibile.
- (3) Pe de altă parte, în asemenea cazuri, **consimţământul scris al reprezentantului legal al pacientului, dat împreună cu medicul pacientului,** este indispensabil înainte de participarea la oricare studiu clinic.

- ART. 7
- (1) Pentru a asigura o protecţie optimă a sănătăţii, nu vor fi efectuate în România teste (analize) depăşite sau repetitive.
- (2) Armonizarea cerinţelor tehnice aplicabile în dezvoltarea medicamentelor trebuie să se desfăşoare, în consecinţă, într-un cadru potrivit, în special cel oferit de Conferinţa Internatională pentru Armonizare.
- ART. 8
- În cazul desfăşurării unui studiu clinic în România, Agenţia Nationala a Medicamentului trebuie să dispună de informaţii privind conţinutul, începutul şi terminarea studiului;
  - în cazul unui studiu multicentric, este necesar ca toate autorităţile implicate sa aibă acces la aceleaşi informaţii, cu respectarea regulilor privind confidenţialitatea.

- ART. 14
- (1) Este necesar ca participanţii la studiu să **consimtă ca informaţiile personale** care îi privesc să fie examinate în cursul inspectiilor de ANM şi persoanele autorizate în acest scop.
- (2) Informaţiile personale vor fi tratate ca date strict confidenţiale şi nu vor fi făcute publice.
- ART. 15
- Prezentele norme se aplică fără să contravină prevederilor Legii nr. 677/2001 pentru protecţia persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal şi libera circulaţie a acestor date, Legii drepturilor pacientului nr. 46/2003.
- ART. 16
- Este, de asemenea, necesar să existe prevederi referitoare la monitorizarea reactiilor adverse care se produc în cursul studiilor clinice, care trebuie să fie efectuată prin respectarea măsurilor de supraveghere a medicamentelor prevăzute în titlul XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006.

- ART. 17
- (1) Prezentele norme stabilesc prevederi specifice referitoare la desfăşurarea studiilor clinice, inclusiv a studiilor multicentrice, efectuate pe fiinţe umane folosindu-se medicamente, asa cum sunt definite la art. 695 din Legea nr. 95/2006, în special în ceea ce priveşte aplicarea Regulilor de buna practica în studiul clinic.
- (2) Prezentele norme nu se aplică studiilor nonintervenţionale.
- ART. 18
- (1) Regulile de bună practică în studiul clinic constituie un ansamblu de cerinţe de calitate în domeniile etic şi ştiinţific, recunoscute pe plan internaţional, care trebuie respectate în cursul planificării, execuţiei, înregistrării şi raportării studiilor clinice la om.
- (2) Respectarea acestor reguli garantează protejarea drepturilor, siguranţei şi confortului participanţilor la studii clinice, precum şi credibilitatea rezultatelor studiilor clinice.
- ART. 20
- Toate **studiile clinice, inclusiv studiile de biodisponibilitate şi bioechivalenţă**, trebuie să fie concepute, executate şi raportate conform Regulilor de buna practica în studiul clinic.

- **Definiţii**
- ART. 21
- În cadrul prezentelor norme se aplica următoarele definiţii:
- a) studiu clinic - orice investigatie efectuată asupra subiectilor umani pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice şi/sau alte efecte farmacodinamice ale unuia ori mai multor medicamente pentru investigatie clinica şi/sau pentru a identifica orice reactie adversa la unul ori mai multe medicamente pentru investigatie clinica şi/sau pentru a studia absorbtia, distribuţia, metabolismul şi eliminarea unuia ori mai multor medicamente pentru investigatie clinica în vederea evaluării siguranţei şi/sau eficacitatii lor; sunt incluse studiile clinice realizate într-un centru unic ori în centre multiple, în una sau mai multe tari;
- b) studiu clinic multicentric

c) *studiu nonintervenţional - studiul în cadrul căruia medicamentul sau medicamentele sunt prescrise în mod obişnuit în concordanţă cu termenii autorizaţiei de punere pe piaţă;*

- folosirea pentru pacient a unei strategii terapeutice date nu este fixată dinainte printr-un protocol de studiu, ci se supune practicii curente, iar decizia de a prescrie medicamentul este în mod clar separată de aceea de a include pacientul în studiu;
- nu trebuie aplicată pacienţilor nicio procedură suplimentară de diagnostic sau de supraveghere, iar pentru analiza datelor culese sunt folosite metode epidemiologice;

d) medicament pentru investigaţie clinică - forma farmaceutica a unei substanţe active sau placebo, care se testeaza ori se utilizează ca referinta într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele având deja autorizaţie de punere pe piata, dar care sunt utilizate, prezentate sau ambalate diferit în raport cu forma autorizata or care sunt utilizate pentru o indicaţie neautorizata sau în vederea obţinerii de informaţii mai ample asupra formei autorizate;

e) sponsor - persoana, instituţie sau organizaţie responsabilă de iniţierea, managementul şi/sau finanţarea unui studiu clinic;

f) investigator - un medic sau o persoana care exercita o profesiune agreată în România în vederea desfăşurării studiilor clinice, pe baza cunoştinţelor ştiinţifice şi a experienţei în domeniul îngrijirii pacientilor pe care le necesita aceasta; investigatorul este responsabil de desfăşurarea studiului clinic într-un centru, iar dacă într-un centru studiul este realizat de o echipa, investigatorul este conducătorul echipei şi poate fi numit investigator principal;

- g) brosura investigatorului - ansamblu de date clinice sau nonclinice privind medicamentul ori medicamentele pentru investigatie clinica şi care sunt relevante pentru studiul efectului acestor medicamente la om;
- h) protocol - document care descrie obiectivul/obiectivele, concepţia, metodologia, aspectele statistice şi organizarea studiului; termenul protocol acoperă protocolul, versiunile sale succesive şi amendamentele la acesta;
- i) subiect - persoana care participă la un studiu clinic, fie ca primeşte medicamentul pentru investigaţie clinică, fie că are rol de martor;

j) consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză - decizia, care trebuie să fie scrisă, datată şi semnată,

- de a participa la un studiu clinic, luată de bunăvoie şi după ce au fost primite toate informaţiile necesare despre natura, semnificaţia, consecinţele şi riscurile posibile, precum şi documentaţia necesară de către o persoană capabilă să îşi dea consimţământul sau, dacă este vorba despre o persoana care nu este în măsură să o facă, de către reprezentantul sau legal;
- dacă persoana implicată nu este capabilă să scrie, ea poate să îşi dea, în cazuri excepţionale prevăzute de legislaţia naţională, consimţământul verbal în prezenţa a cel puţin unui martor;

- k) comisie de etica - organ independent, compus din profesionisti din domeniul sănătăţii şi din membri care nu sunt medici, **însărcinat cu protejarea drepturilor, siguranţei şi stării de bine a participanţilor la un studiu şi** cu asigurarea publicului cu privire la aceasta protecţie, în special prin formularea unei opinii asupra protocolului studiului, aptitudinilor investigatorilor şi adecvarii facilităţilor, precum şi asupra metodelor şi documentelor care ar trebui utilizate pentru informarea participanţilor la studiu, în vederea obţinerii consimţământului lor exprimat în cunostinta de cauza;
- l) inspecţie - activitate desfasurata de Agenţia Nationala a Medicamentului, care consta în verificarea oficială a documentelor, facilităţilor, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calităţii şi a oricărui alt element care, în opinia Agenţiei Naţionale a Medicamentului, are legatura cu studiul clinic şi care poate sa aibă loc în centrul unde se desfăşoară studiul, în localurile sponsorului şi/sau ale organizaţiei de cercetare prin contract sau în oricare alta locatie unde Agenţia Nationala a Medicamentului considera necesară o inspecţie;

- m) **eveniment advers** - orice manifestare nocivă apărută la un pacient sau participant la un studiu clinic, căruia i s-a administrat un medicament şi care nu are neapărat legatură cauzală cu acest tratament;
- n) **reacţie adversă** - orice răspuns nociv şi nedorit la un medicament pentru investigaţie clinică, oricare ar fi doza administrată;
- o) **eveniment advers grav sau reacţie adversă gravă** - orice eveniment sau reacţie adversă care, oricare ar fi doza, cauzează moartea, pune în pericol viaţa participantului, necesită o spitalizare sau o prelungire a spitalizării, provoacă o dizabilitate ori o incapacitate, importante sau durabile, ori provoacă o anomalie sau o malformatie congenitală;
- p) **reacţie adversă neaşteptată** - o reacţie adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informaţiile despre medicament, de exemplu broşura investigatorului pentru un medicament pentru investigaţie clinică neautorizat ori rezumatul caracteristicilor produsului în cazul unui medicament autorizat.

- **Protecţia subiectilor studiului clinic**
- ART. 22
- ANM trebuie să elaboreze reguli detaliate în vederea protejării de abuzuri a persoanelor care sunt incapabile să îşi exprime consimţământul în cunoştinţă de cauză.
- ART. 23
- Un studiu clinic poate fi început numai dacă:
- a) riscurile şi inconvenientele previzibile au fost apreciate comparativ cu beneficiul anticipat pentru subiectul studiului şi pentru alţi pacienti actuali şi viitori;
  - un studiu clinic poate sa înceapă numai în cazul în care comisia de etica şi ANM au ajuns la concluzia că beneficiile anticipate pe plan terapeutic şi în domeniul sănătăţii publice justifică riscurile şi poate fi continuat numai dacă respectarea acestei exigenţe este monitorizata permanent;
- b) subiectul studiului sau, atunci când acesta nu este capabil să îşi exprime consimţământul în cunoştinţă de cauză, reprezentantul său legal a avut posibilitatea ca, urmare a unei discuţii prealabile cu investigatorul ori cu un membru al echipei de investigare, sa înţeleagă obiectivele, riscurile şi inconvenientele studiului, precum şi condiţiile în care acesta va fi efectuat şi, de asemenea, a fost informat asupra drepturilor sale de a se retrage din studiu în orice moment;

- c) sunt garantate drepturile participantului la integritate fizica şi mintală, la intimitate şi la protecţia datelor care îl vizează, conform prevederilor Legii nr. 677/2001, cu modificările ulterioare, şi ale Legii nr. 46/2003;
- d) subiectul studiului sau, dacă acesta nu este capabil să îşi exprime consimţământul în cunoştinţă de cauză, reprezentantul său legal şi-a dat consimţământul scris după ce a fost informat despre natura, amploarea, consecinţele şi riscurile studiului clinic; în cazuri excepţionale, prevăzute de legislaţia nationala, dacă persoana respectiva nu este capabilă sa scrie, isi exprima consimţământul verbal în prezenta a cel puţin unui martor;
- e) subiectul poate să se retragă din studiul clinic în orice moment, prin revocarea consimţământului scris şi fără a avea de suferit vreun prejudiciu ca urmare a acestui fapt;
- **f) s-au luat măsuri ca asigurarea sau compensarea să acopere răspunderea investigatorului şi a sponsorului.**

- **Studii clinice pe minori**
- ART. 26
- a) a fost obţinut consimţământul în cunoştinţă de cauza al părinţilor sau al reprezentantului legal; acest consimţământ trebuie să exprime vointa prezumată a minorului şi poate fi retras în orice moment, fără ca acesta sa aibă de suferit;
- b) **minorul a primit informaţii, în funcţie de capacitatea sa de înţelegere**, din partea unui personal medico-sanitar cu experienta în lucrul cu minorii, cu privire la studiu, riscuri şi beneficii;
- c) dorinta explicita a unui minor, capabil sa isi formeze o opinie şi sa evalueze aceste informaţii, de a refuza sa participe la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment, este luată în considerare de către investigator ori, acolo unde este cazul, de către investigatorul principal;
- d) **nu se acordă niciun stimulent sau avantaj financiar în afară de compensaţii;**

- e) **se obţin din studiul clinic anumite beneficii directe** pentru grupul de pacienti şi numai în cazul în care aceste cercetări sunt esenţiale pentru validarea datelor obţinute prin studii clinice asupra unor persoane capabile să îşi exprime consimţământul în cunoştinţă de cauză sau prin alte metode de cercetare; pe lângă aceasta, astfel de cercetări trebuie sa fie legate direct de o situaţie clinică a minorului respectiv ori să fie de aşa natură încât să se poată efectua numai pe minori;
- f) au fost urmate ghidurile ştiinţifice corespunzătoare ale ANM;
- g) a fost astfel conceput încât sa reducă la minimum durerea, disconfortul, teama şi orice alt risc previzibil legat de boala şi de nivelul de dezvoltare; atât pragul de risc, cat şi nivelul de afectare trebuie sa fie definite în mod expres şi monitorizate constant;
- h) **protocolul a fost adoptat de o comisie de etică** cu competente în pediatrie sau după consultarea pe probleme clinice, etice şi psihosociale în domeniul pediatriei;
- i) interesele pacientului primeaza întotdeauna asupra celor ale ştiinţei şi societăţii.

- **Studii clinice efectuate asupra persoanelor majore cu incapacitate care nu sunt în măsură să îşi exprime consimţământul legal în cunoştinţă de cauză**
- ART. 27
- (1) Toate cerinţele relevante enumerate pentru persoanele capabile să îşi exprime consimţământul legal în cunoştinţă de cauză se aplica şi persoanelor care nu sunt în măsura să îşi exprime un astfel de consimţământ, denumite în continuare **persoane majore cu incapacitate.**
- (2) Participarea la un studiu clinic a persoanelor majore cu incapacitate nu este posibila decât dacă:
- a) a fost obţinut consimţământul în cunostinta de cauza al reprezentantului legal; acest consimţământ trebuie sa exprime vointa prezumată a pacientului şi poate fi anulat în orice moment, fără ca acesta sa aibă de suferit;
- b) persoana care nu este în măsură să îşi exprime consimţământul legal în cunostinta de cauza a primit informaţii, în funcţie de capacitatea sa de înţelegere, cu privire la studiu, riscuri şi beneficii;
- c) dorinţa explicită a unui subiect, capabil să îşi formeze o opinie şi să evalueze aceste informaţii, de a refuza să participe la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment, este luată în considerare de către investigator/investigatorul principal;
- d) nu se acorda niciun stimulent sau avantaj financiar în afară de compensaţii;

- e) asemenea cercetări sunt esenţiale pentru validarea datelor obţinute în studii clinice asupra unor persoane capabile să îşi exprime consimţământul în cunoştinţă de cauză sau prin alte metode de cercetare şi se raportează direct la o condiţie clinică ce pune în pericol viaţa ori determină debilitatea de care suferă persoana majoră cu incapacitate în cauză;
- f) studiile clinice au fost astfel concepute încât să reducă la minimum durerea, disconfortul, teama şi orice alt risc previzibil legat de boală şi de nivelul de dezvoltare; atât pragul de risc, cât şi nivelul de afectare trebuie să fie definite în mod expres şi monitorizate constant;
- g) protocolul a fost adoptat de o comisie de etica cu competente în ceea ce priveşte boala şi populaţia în cauza sau după consultarea pe probleme clinice, etice şi psihosociale legate de boala şi populaţia în cauza;
- h) interesele pacientului primeaza asupra celor ale ştiinţei şi societăţii;
- i) există speranţa justificată că administrarea medicamentului care trebuie testat oferă un beneficiu mai mare decât riscul pentru pacientul în cauză sau nu prezintă niciun risc.

Comisia de etică

- ART. 28
- (1) Vor fi înfiinţate şi făcute funcţionale comisii de etică.
- (2) Comisia de etică are obligaţia de a-şi formula opinia înaintea începerii oricărui studiu clinic pentru care a fost solicitată.
- (3) Comisia de etica îşi formulează opinia ţinând cont în special de următoarele elemente:
- a) relevanţa studiului clinic şi proiectul acestuia;
- b) o evaluare satisfăcătoare a beneficiilor/riscurilor
- c) protocolul;
- d) calificarea adecvată a investigatorului şi a personalului ajutator;
- e) broşura investigatorului;
- f) calitatea facilităţilor;
- g) caracterul adecvat şi complet al informaţiilor, procedura de urmat pentru obţinerea consimţământului exprimat în cunostinta de cauza; justificarea cercetării la persoane incapabile;
- h) prevederea de indemnizaţii sau compensaţii cu caracter reparatoriu în caz de prejudicii sau deces, imputabile studiului clinic;
- i) orice asigurare sau indemnizaţie care acoperă responsabilitatea investigatorului şi a sponsorului;
- j) sumele/modalităţile de retribuire/compensare a investigatorilor şi subiectilor studiului clinic şi elementele relevante ale oricărui contract prevăzut între sponsor şi locul studiului;
- k) modalităţile de recrutare a subiecţilor.

- ART. 29
- Comisia de etică dispune de un termen maxim de 60 de zile de la data primirii cererii în forma corecta şi corespunzătoare, pentru a-şi comunica opinia motivată solicitantului, precum şi ANM.
- ART. 30
- (1) În timpul perioadei de examinare a cererii, comisia de etică nu poate formula decât o singură cerere pentru informaţii suplimentare la informaţiile deja furnizate de solicitant.
- ART. 31
- (1) Nu poate fi acordată nicio prelungire a perioadei de 60 de zile, decât în cazul unor studii care implică medicamente pentru terapie genică şi terapie celulară somatică sau medicamente care conţin OMG. (30 de zile).
- (2) Pentru aceste medicamente, perioada de 90 de zile poate fi prelungită cu 90 de zile suplimentare în cazul în care se consultă un grup sau un comitet de experţi.
- (3) Nu exista limitare a termenului de autorizare pentru terapia celulară xenogenică.

- **Începerea unui studiu clinic**
- ART. 35
- ANM trebuie să ia măsurile necesare pentru ca începerea unui studiu clinic să se facă urmându-se procedura prevăzută de prezentul capitol.
- ART. 36
- (1) Sponsorul nu poate începe un studiu clinic decât după emiterea unei opinii favorabile de către comisia de etica şi dacă ANM nu a transmis sponsorului obiecţii motivate.
- (2) Procedurile care vizează luarea acestor decizii pot să se deruleze în paralel, conform opţiunii sponsorului.
- ART. 37
- Înainte de începerea oricărui studiu clinic, sponsorul este obligat să prezinte ANM o cerere de autorizare într-o formă corectă şi corespunzătoare, prin care să îşi exprime intenţia de a desfăşura studiul clinic.

- ART. 42
- (1) **Autorizaţia scrisă** este necesară înaintea începerii studiilor clinice care implică medicamente pentru terapie genică, terapie celulară somatică, inclusiv pentru terapie celulară xenogenică, precum şi pentru toate medicamentele care conţin organisme modificate genetic.
- (2) Nu poate fi realizat niciun studiu pentru terapie genetică care are ca rezultat modificarea identităţii genetice a subiectului studiului.
- ART. 43
- Aceasta autorizaţie trebuie emisă fără să contravină prevederilor legislaţiei naţionale cu privire la utilizarea restrânsă a microorganismelor modificate genetic şi la diseminarea voluntară de organisme modificate genetic în mediul înconjurător.

- **Fabricarea şi importul medicamentelor pentru investigaţie clinică**
- ART. 48
- (1) ANM trebuie să ia toate măsurile necesare pentru ca fabricarea şi importul medicamentelor pentru investigaţie clinică să fie posibile numai pe baza deţinerii unei autorizaţii.
- (2) În vederea obţinerii acestei autorizaţii, solicitantul şi ulterior deţinătorul autorizaţiei vor trebui să satisfacă prevederile titlului XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006.
- ART. 49
- ANM ia toate măsurile adecvate pentru ca deţinătorul autorizaţiei să dispună permanent şi continuu de cel puţin o persoană calificată, responsabilă avizată asupra cerinţelor ANM.

- **Etichetarea**
- **Notificarea evenimentelor adverse**
- **Notificarea reacţiilor adverse grave**
- **Ghiduri cu privire la modul de raportare a reacţiilor adverse**

- **Schimbul de informaţii cu Comunitatea Europeană**
- ART. 66
- (1) ANM introduce într-o bază de date europeană, cu acces limitat, următoarele informaţii:
- a) extrase din cererea de autorizare prevăzută la art. 37;
- b) orice modificări ale cererii
- c) orice modificări ale protocolului,
- d) opinia favorabilă a comisiei de etică;
- e) declaraţia privind închiderea studiului clinic;
- f) o referire la inspecţiile efectuate cu privire la conformitatea cu buna practică clinică.
- (4) ANM publică ghidurile prevăzute la alin. (3). www.anm.ro