

## 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 <sup>(1)</sup>,

după consultarea Comitetului Regiunilor,

hotărând în conformitate cu procedura legislativă ordinară <sup>(2)</sup>,

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 <sup>(3)</sup> 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 special desfășurarea unui

<sup>(1)</sup> JO C 44, 15.2.2013, p. 99.

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

<sup>(3)</sup> 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).

studii clinice intervenționale în mai multe state membre. 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 <sup>(1)</sup>, 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. Respectiv studiile 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.

<sup>(1)</sup> 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).

- (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 („relevanța”), 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 efectele 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 în cadrul 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 revizuirii 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 cazute 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 nespécialist 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 <sup>(1)</sup>. 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 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 spitale, 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 <sup>(2)</sup>, ca regulă generală nu ar trebui să fie necesară o etichetare suplimentară pentru studiile clinice intervenționale care nu presupun procedul 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 rețele 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

<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(2)</sup> 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).

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.
- (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 eficientă 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 Eudravigilance 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 <sup>(1)</sup>.
- (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.

<sup>(1)</sup> 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).

- (76) Directiva 95/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(1)</sup> 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 <sup>(2)</sup> se aplică prelucrării datelor cu caracter personal efectuate de Comisie și agenție în cadrul prezentului regulament, sub supravegherea Autorității Europene pentru Protecția Datelor. Respectivul 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.
- (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 necomerțiali. Sponsorii necomerțiali 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 necomerțiali 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.

<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(2)</sup> 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).

- (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 aviz <sup>(1)</sup> 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:

## 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 unuia 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 unuia 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;

<sup>(1)</sup> JO C 253, 3.9.2013, p. 10.

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 <sup>(1)</sup>;
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;

<sup>(1)</sup> 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).

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;
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. „încetarea 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 statul 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 <sup>(1)</sup>;
      - 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.

<sup>(1)</sup> 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).

(5) Pentru studiile clinice intervenționale care implică mai mult de un stat membru, procesul de evaluare se desfășoară în trei faze:

- (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 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.

#### Articolul 14

##### **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.

*Articolul 23***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.

#### Articolul 24

### Persoanele care evaluează cererea privind o modificare substanțială

Articolul 9 se aplică evaluărilor efectuate în temeiul prezentului capitol.

#### CAPITOLUL IV

### DOSARUL DE CERERE

#### Articolul 25

### 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 bune practice 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 CONȘIȚĂMÂNTUL 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 inconveniente preconizate, iar respectarea acestor condiții este monitorizată în mod constant;
  - (b) subiectul sau, dacă acesta nu are posibilitatea de a-și da conștientul 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, reprezentantul 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 reprezentantul 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, reprezentantul 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 reprezentantul 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 nevoie 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 aflate 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 inconveniente implicare; 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, fetoși sau copii, care depășesc riscurile și inconveniente implicare; sau
- (b) dacă nu aduce niciun beneficiu direct pentru femeile gravide sau pentru femeile care alăptează în cauză, sau pentru embrioni, fetoși 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, fetoși 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, fetoși 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 acută care pune în pericol viața sau de o altă afecțiune acută 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 a participa 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 reînțeleperii 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 Eudragilance”).

(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 beneficiar 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 și 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 autorizare 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

**DEFĂȘURAREA UNUI STUDIU CLINIC INTERVENȚIONAL, SUPRAVEGHEREA DE CĂTRE SPONSOR, FORMAREA ȘI EXPERIENȚA, MEDICAMENTE AUXILIARE***Articolul 47***Respectarea protocolului și a buneii 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 buneii 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 închiderea 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 niciunui 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 revizuește 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 respectul 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 ONTROALELE 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 șapte zile.
- (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 necomerțiali 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 <sup>(1)</sup>, Directivei 96/29/Euratom a Consiliului <sup>(2)</sup>, Directivei 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(3)</sup>, Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(4)</sup>, Directivei 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(5)</sup>, Directivei 2010/53/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(6)</sup> și Directivei 2009/41/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(7)</sup>.

<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(2)</sup> 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).

<sup>(3)</sup> 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).

<sup>(4)</sup> 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 distribuția țesuturilor și a celulelor umane (JO L 102, 7.4.2004, p. 48).

<sup>(5)</sup> 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 distribuția sângelui uman și a componentelor sanguine și de modificare a Directivei 2001/83/CE (JO L 33, 8.2.2003, p. 30).

<sup>(6)</sup> 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).

<sup>(7)</sup> 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 INIȚIALĂ**

## 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 ÎNSOȚIRE

6. Scrisoarea de însoțire 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 însoțire 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 însoțire 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) trimiteri 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 distribuția 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 nenesitând 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 faptic 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 studii 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<sub>max</sub>), 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; — în afara condițiilor din RCP; — după modificare (de exemplu în procedeu orb).	RCP		
	RCP	După caz	După caz
	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; — este furnizată de alt fabricant.	RCP+M+I	Da	Da
	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; — sunt disponibile date noi de la ultima actualizare a cererii de autorizare a studiului clinic intervențional; — este utilizat în condiții diferite.	Trimitere la cererea anterioară		
	Date noi	Date noi	Date noi
	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.

---

## ANEXA II

**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 oricărui aspect special privind modificarea și indicarea locului din dosarul de cerere inițial unde se găsesc informațiile sau textul relevant;
  - (e) specificarea oricărui 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.
-

## ANEXA III

## 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, inclusiv 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 declassată 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. Procedul 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 cele 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.
  25. 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.
-

## ANEXA IV

**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 pediatrice (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 conexe;
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 procedeele orb; medicamentele pentru investigație clinică utilizate);
2. perioada anterioară repartizării;
3. perioadele ulterioare repartizării.

**C. CARACTERISTICI DE REFERINȚĂ:**

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

**D. CRITERII FINALE DE EVALUARE:**

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

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

## 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 înaintea cererea privind corectitudinea informațiilor prezentate.
-

## ANEXA V

**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.

---

## ANEXA VI

## 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 anexे);
  - (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 procedeele 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 procedeele 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)

Directiva 2001/20/CE	Prezentul regulament
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	—