

LBRIS

We know
books

ION FULGA

**Bazele
FARMACOLOGIEI CLINICE**



EDITURA MEDICALĂ
București, 2022

Cuprins

<i>Cuvânt înainte Prof. Dr. Dinu M. Antonescu</i>	9
<i>Punctul de vedere al profesorului meu de filosofie Florian Georgescu</i>	11
<i>Introducere</i>	13
1. Definiția farmacologiei clinice	15
2. Dezvoltarea medicamentelor	23
2.1. Reglementări în domeniul medicamentului	24
2.2. Descoperirea medicamentelor	26
2.3. Cercetarea reglementată a medicamentelor	29
2.4. Autorizarea medicamentelor	31
2.5. Evoluția medicamentelor după autorizare	38
3. Studiul clinic	41
4. Etica cercetării clinice în domeniul medicamentului	49
5. Organizarea studiilor clinice	57
6. Modelele de studii clinice	59
7. Criteriile de includere a bolnavilor în studiul clinic	65
8. Criteriile de neincluere în studiul clinic	67
9. Criteriile de excludere din studiul clinic	69
10. Parametrii utilizați în studiile clinice	71
11. Prelucrarea statistică a rezultatelor	75
12. Factorii de deviere a rezultatelor	85
12.1. Evoluția naturală a bolilor	86
12.2. Medicamentele asociate medicamentului de cercetat	88
12.3. Tratamentele nemedicamentoase asociate medicamentului de cercetat	92
12.4. Efectul placebo	93
12.5. Secretizarea și randomizarea studiilor clinice	98
12.6. Aderența bolnavilor la tratament	100
12.7. Alți factori de deviere a rezultatelor	101
13. Cercetarea eficacității clinice a medicamentelor	103
14. Cercetarea siguranței clinice a medicamentelor	111
15. Farmacocinetica clinică	121
16. Evaluarea studiilor clinice	137
ANEXA 1 DECLARAȚIA UNIVERSALĂ A DREPTURILOR OMULUI	145
ANEXA 2 DECLARAȚIA DE LA HELSINKI	151
ANEXA 3 Ghidul privind buna practică în studiul clinic	153
<i>Bibliografie</i>	207

1. Definiția farmacologiei clinice

În esență, farmacologia clinică poate fi definită drept știința care studiază interacțiunile dintre medicamente și organismul uman prin studii clinice.

Termenul de farmacologie clinică a fost introdus în literatura științifică de către Dr. Harry Gold în 1952 și întărit de Gaddum JH (1954), care afirma că s-a decis să utilizeze termenul farmacologie clinică (*clinical pharmacology*) atunci când a constatat că Dr. Harry Gold a utilizat aceleași cuvinte pentru a descrie aceleași fapte. Faptele la care se referă Gaddum sunt legate de experimentarea clinică a medicamentelor.

După cum arată Gaddum, preocupările legate de experimentarea clinică a medicamentelor sunt însă mult mai vechi și au început probabil cu dorința oricărui medic terapeut de a constata dacă medicamentele utilizate de el au sau nu efect asupra pacienților săi. Dacă definim, în general, farmacologia drept știința care studiază interacțiunile dintre medicamente și sistemele biologice, atunci, în mod evident, efectul unui medicament asupra unui subiect uman este, prin definiție, un efect farmacologic, iar studiul efectelor farmacologice asupra ființelor umane în condiții clinice poate face obiectul unei științe care poate fi numită farmacologie clinică.

Preocupările privind studiile clinice controlate sunt mult mai vechi decât termenul de farmacologie clinică. Unul din primele studii clinice controlate datează din anul 1747, când James Lind (citat de Gaddum JH 1954) a demonstrat printr-un studiu clinic controlat efectuat pe 12 pacienți că lămâile și portocalele sunt eficiente în tratamentul scorbutului, pe când alte tratamente utilizate la vremea respectivă sunt lipsite de eficacitate.

În Occident, farmacologia clinică s-a dezvoltat **dinspre medicii terapeuți** care, așa cum spunea Gaddum, au simțit nevoia să cerceteze dacă medicamentele utilizate de ei în terapie sunt într-adevăr eficiente la bolnavii pe care îi tratează. Această dorință a lor a fost întărită de faptul că experiența celei de-a doua jumătăți a secolului XX a arătat că datele preclinice nu sunt întotdeauna extrapolabile în clinică.

Spre exemplu, cobaiul este o specie de animal foarte sensibilă la histamină. Dacă se plasează un cobai într-o atmosferă cu aerosoli de histamină, cobaiul face un bronhospasm atât de sever, încât se sufocă și moare. Antihistaminicele blocante ale receptorilor H1 împiedică acest bronhospasm. Efectul lor este atât de intens, încât în anii '50 intensitatea de acțiune a antihistaminicelor se măsoară prin numărul de doze letale de histamină față de care protejează. Spre exemplu, prometazina (romergan) protejează față de 1.200 de doze letale de histamină. Un asemenea medicament ar fi de așteptat să fie foarte eficient în tratamentul astmului bronșic la om, boală caracterizată, înainte de orice, prin bronhospasm. Cu toate acestea, antihistaminicele

nu sunt eficace în tratamentul astmului bronșic la om. Explicația o cunoaștem: sistemul histaminergic nu este implicat în patogenia astmului bronșic la om.

Un alt asemenea exemplu îl reprezintă istoria beta-blocanților. În 1957, dorindu-se sinteza de noi simpatomimetice beta-selective pe modelul izoprenalinei, au fost înlocuiți oxidrilii fenolici ai izoprenalinei cu 2 atomi de clor, rezultând diclorizoprenalina, care era un blocant al receptorilor beta-adrenergici (primul beta-blocant). Diclorizoprenalina nu a putut fi introdusă în terapie, dar foarte repede a fost sintetizat pronetalolul, comercializat sub denumirea comercială de alderlin. Alderlinul a fost scos de pe piață în 1960, deoarece producea cancer de timus la șoricei, dar, între timp, apăruse propranololul, cel mai vechi beta-blocant în uz și cap de serie al medicamentelor beta-blocante. În 1960 s-a constatat clinic că propranololul scade tensiunea arterială. A fost o surpriză totală, deoarece propranololul blochează receptorii beta₂-adrenergici, a căror stimulare determină vasodilatație. În anii '60 erau profesori de farmacologie care le spuneau studenților în amfiteatru că nu este posibil ca propranololul să scadă tensiunea arterială, precis s-au înșelat clinicienii. Nu, clinicienii nu s-au înșelat, astăzi beta-blocanții sunt una din cele mai importante clase de medicamente antihipertensive.

Aceste preocupări legate de riscul extrapolării datelor preclinice în clinică erau atât de importante, încât în 1986 un farmacolog pe nume *Raynold Spector* publica o carte de farmacologie clinică, care avea un capitol intitulat *Medicamente care nu au efect*. Un astfel de capitol într-o carte de farmacologie arăta o anume preocupare. Autorul a avut însă ce scrie în acest capitol: antihistaminicele în astmul bronșic, papaverina în hipertensiunea arterială, prenilamina în angina pectorală, dipiridamolul care chiar agravează angina aterosclerotică etc.

Toate acestea au convins farmacologii clinicieni că este nevoie de dovezi pentru a utiliza un medicament în terapie. Astfel a apărut conceptul de medicină bazată pe dovezi (*evidences based medicine*, în limba engleză).

Dovezile pot avea însă diverse niveluri de probă, unele fiind mai credibile, altele mai puțin credibile. Se apreciază însă că cele mai credibile sunt faptele. Faptele se desfășoară în mod obiectiv după legile lor, nu după teoriile noastre. Noi trebuie să găsim teorii care să explice faptele petrecute, nu să obligăm faptele să se deruleze conform teoriilor noastre. Aceasta a făcut ca în limba franceză termenul de *evidences based medicine* să fie tradus prin *médecine factuelle*, adică medicina bazată pe fapte.

Fiind o știință, farmacologia clinică a considerat că cele mai credibile fapte sunt cele rezultate în urma unor cercetări științifice. Aceasta a apropiat foarte mult farmacologia clinică de gândirea lui *Karl Popper*. *Karl Popper* este un filozof născut la Viena, care a profesat la Londra și care a trăit între 1902 și 1994. Este un filozof al secolului XX, filozof al științelor, adversar al gândirii intuitive.

În acord cu gândirea acestui filozof, un adevăr științific este o deducție logică bazată pe fapte reale, care a fost confruntată cu realitatea obiectivă printr-un experiment științific specific. Simpla deducție, chiar dacă se bazează pe fapte adevărate, nu este un adevăr științific. Dacă o persoană a văzut numai lebede albe, nu are dreptul să spună că *toate lebedele sunt albe*. Acea persoană trebuie să se limiteze la afirmația: *eu*

nu am văzut decât lebede albe. Toate lebedele sunt albe este o deducție logică ce trebuie să fie considerată numai o ipoteză. O asemenea ipoteză trebuie confruntată cu realitatea obiectivă în experimente specifice capabile să o infirme. Dacă o asemenea ipoteză a trecut printr-un experiment capabil să o infirme și nu a fost infirmată, ipoteza devine credibilă. Cu cât ipoteza trece prin mai multe asemenea experimente capabile să o infirme fără să fi putut fi infirmată, cu atât o asemenea ipoteză devine mai credibilă. În felul acesta ne apropiem din ce în ce mai mult de adevăr fără să avem niciodată pretenția că îl atingem.

Un imbold în dezvoltarea farmacologiei clinice îl constituie dezvoltarea **reglementărilor în domeniul medicamentului** și necesitatea ca indicațiile terapeutice și reacțiile adverse ale medicamentelor să fie convingător demonstrate din punct de vedere științific. Evoluția gândirii farmacologiei clinice s-a apropiat foarte mult de gândirea juridică. Și în știința dreptului este nevoie de dovezi, și în știința dreptului faptele și dovezile științifice sunt mai importante decât dovezile testimoniale, și în știința dreptului se vorbește de un adevăr juridic care se apropie din ce în ce mai mult de adevăr, fără să aibă pretenția că îl atinge.

După inventarea (descoperirea) unui medicament, pentru ca acesta să poată fi autorizat de punere pe piață, el trebuie să urmeze o serie de cercetări științifice rigurose reglementate de legislația în vigoare și care se împart în două mari etape, o etapă de studii pe animale de laborator și pe sisteme izolate, numită etapa de farmacologie preclinică sau non-clinică, și o etapă de cercetări efectuate la om, numită etapa de farmacologie clinică. În etapa de farmacologie non-clinică se evaluează proprietățile farmacodinamice, farmacocinetice și toxicologice ale respectivelor substanțe. În cazul în care cercetările preclinice demonstrează avantaje previzibile care depășesc riscurile previzibile la om, se poate trece la etapa de farmacologie clinică, care are trei faze înaintea autorizării medicamentului, numite faza I, faza II și faza III. Dacă toate cercetările non-clinice și clinice demonstrează că substanța prezintă avantaje care depășesc riscurile în tratamentul unor boli, substanța poate fi autorizată ca medicament pentru tratamentul bolilor în care s-a demonstrat un raport risc/beneficiu favorabil. După autorizare, studiile de farmacologie clinică pot continua. Se pot face studii de eficacitate și siguranță a medicamentului autorizat pentru indicații neautorizate încă, numite studii de fază IIIB, studii suplimentare de eficacitate și siguranță clinică a medicamentului autorizat pentru indicații autorizate, numite studii de fază IV, studii observaționale care evaluează medicamentul în utilizare clinică obișnuită fără să se intervină în niciun fel asupra deciziilor terapeutice ale medicului terapeut etc. (a se vedea capitolul 2, Dezvoltarea medicamentelor).

În termenii filozofiei lui *Karl Popper*, datele de farmacocinetică preclinică devin date științifice numai în măsura în care au fost demonstrate prin cercetări de farmacocinetică clinică. Datele de toxicologie preclinică devin reacții adverse demonstrate științific numai în măsura în care au fost demonstrate prin studii clinice de siguranță. Datele de eficacitate bazate pe faptul că în cercetările preclinice medicamentul studiat interferează mecanismul principal implicat în producerea bolii devin ipoteze preliminare care trebuie studiate prin cercetări clinice de fază II, iar, în măsura în care

aceste ipoteze se confirmă prin cercetări clinice de fază II, devin ipoteze care trebuie verificate prin studii clinice ulterioare. Toate aceste cercetări sunt în măsură să infirme astfel de ipoteze. Cu cât astfel de cercetări nu infirmă acest fel de ipoteze, cu atât respectivele ipoteze sunt mai credibile.

În ceea ce privește demonstrarea științifică a unei indicații terapeutice, aceasta trebuie să se bazeze pe demonstrarea prin studii clinice a unui raport beneficiu/risc favorabil, adică beneficiile administrării medicamentului în boala respectivă să depășească riscurile expunerii bolnavului la acel medicament. Acest raport beneficiu/risc este numit în general eficiență clinică (*effectiveness*, în limba engleză; *bénéfice clinique*, în limba franceză). În general, sub acest aspect, studiile sunt de două tipuri, respectiv, studii explicative (*explanatory*, în limba engleză) și studii pragmatice. Studiile explicative sunt cercetări care demonstrează, spre exemplu, mecanismul de acțiune a medicamentului sau farmacocinetica medicamentului. Toate studiile preclinice sunt studii explicative. Și studiile clinice de fază I și fază II sunt considerate tot studii explicative. Studiile pragmatice sunt cele care confruntă medicamentul cu realitatea obiectivă și numai acestea sunt în măsură să spună dacă un medicament este indicat sau nu în tratamentul unei anume boli. Studiile clinice pragmatice pot conține și obiective secundare explicative. Studiile clinice explicative nu pot conține niciodată obiective secundare pragmatice.

În farmacologia clinică nu se afirmă niciodată că un anume medicament nu are un anume efect terapeutic, ci că efectul terapeutic al acelui medicament nu a fost demonstrat sau că acel medicament nu are studii clinice. Un fapt negativ, o lipsă nu pot fi demonstrate. Numai faptele pozitive pot fi demonstrate. Dacă un anume medicament nu are studii clinice, afirmarea eficacității acelui medicament nu este însă considerată un adevăr științific.

În afara studiilor clinice efectuate de producător, există adesea și studii academice. Acestea nu au, de obicei, nicio legătură cu producătorul, deoarece în universități funcționează libertatea academică, ce le permite universitarilor să efectueze orice cercetări științifice consideră ei că sunt interesante. Astfel de cercetări pot convinge că un anume medicament este eficient pentru o anume indicație terapeutică pentru care medicamentul nu a fost autorizat. Autorizarea medicamentului pentru o asemenea indicație terapeutică este practic puțin posibilă, deoarece, conform legii, un medicament se autorizează la cererea producătorului pe baza cercetărilor științifice efectuate de producător. Utilizarea unui medicament pentru indicații neautorizate se numește **utilizare off label**. Utilizarea *off label* nu este ilegală. Un medic trebuie să prescrie un medicament unui bolnav în interesul bolnavului și în acord cu propria conștiință a medicului.

În toate aceste condiții, farmacologia clinică apare ca o **știință bine conturată**, cu un obiect de activitate bine definit, cu o metodă de cercetare științifică proprie și cu o bază de date științifice bine definită pe care o gestionează și o pune la dispoziția altor beneficiari interesați de aceste date.

Obiectul de activitate al farmacologiei clinice îl constituie medicamentul. Metoda de cercetare științifică proprie farmacologiei clinice este studiul clinic al medica-

mentului. Baza de date științifice gestionată de farmacologia clinică rezultă din totalitatea datelor științifice obținute prin aplicarea propriei sale metode de cercetare științifică asupra obiectului său de activitate, date care sunt puse la dispoziția utilizatorilor interesați de asemenea date, cum ar fi, în primul rând, terapeuțica medicală, dar și alte domenii, cum ar fi industria de medicamente, autoritățile statului în domeniul autorizării și supravegherii medicamentelor sau structurile de asigurări de sănătate și autoritățile de sănătate publică.

Din considerente de ordin etic, farmacologia clinică nu poate studia prin propria metodă orice interacțiune a medicamentului cu organismul uman. În general, nu este etic să se studieze la om, spre exemplu, mecanismele de acțiune a medicamentelor, desigur cu unele excepții. În aceste condiții, farmacologia clinică studiază în principal eficacitatea clinică, siguranța clinică și farmacocinetica clinică a medicamentelor.

În România, farmacologia clinică s-a dezvoltat dinspre profesorii de farmacologie de la facultățile de medicină, dezvoltarea farmacologiei clinice fiind legată în principal de numele profesorului *Valentin Stroescu*, profesor la Facultatea de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie *Carol Davila* din București.

Profesorul *Valentin Stroescu* a fost un mare pasionat și promotor al farmacologiei clinice. El a efectuat primele studii clinice controlate din România pe poliartrita reumatoidă la *Spitalul Colentina* din București și are importante contribuții în studierea și definirea efectului *nocebo*. Arăta Profesorul *Stroescu* cum, dacă se continuă tratamentul, efectul *nocebo* se atenuază, pe când reacția adversă se agravează. În domeniul medicinei sportive (a fost vicepreședinte al Comisiei Naționale Anti-doping), a inventat medicamente pentru susținerea efortului fizic în sportul de performanță. Medicamentul *polimineralizant*, inventat de Profesorul *Stroescu* și care conține săruri minerale în proporția în care se elimină prin sudoare (cu excepția clorurii de sodiu), este practic un precursor al actualelor preparate izotone de reechilibrare electrolică în sportul de performanță. În 1972 Profesorul *Stroescu* publica prima carte în limba română intitulată *Farmacologie clinică* (în 1952 se pronunța pentru prima dată în lume formula *clinical pharmacology*).

Profesorul *Stroescu* a introdus farmacologia clinică în programa de învățământ a studenților în medicină. Întrucât învățământul clinic de medicină în București este organizat în sistem modular, cursurile de farmacologie clinică erau ținute în cadrul modulelor cardio-vascular, digestiv și respirator. Nu erau examene specifice de farmacologie clinică. În cadrul examenelor la modulele corespunzătoare, studenții primeau și întrebări de farmacologie clinică. Unele din cursuri erau interactive. Cursurile de farmacocinetică clinică a aminofilinei erau întotdeauna interactive și presupuneau rezolvarea de către studenți a unor probleme de farmacocinetică clinică a aminofilinei cu mare caracter de exemplaritate.

După pensionarea Profesorului *Stroescu* (anul 2000), cursurile de farmacologie clinică au fost ținute de Profesorul *Ion Fulga* în aceeași manieră. Ulterior, cursurile de farmacologie clinică au fost preluate de Profesorul *Victor Voicu*. Profesorul *Voicu* a separat învățământul de farmacologie clinică al studenților de modulele descrise mai

sus și a introdus, de asemenea, stagii practice de farmacologie clinică. Învățământul de farmacologie clinică practicat (susținut) de Profesorul *Voicu* era practic un învățământ de terapeutică medicală farmacologică. După pensionarea Profesorului *Voicu*, farmacologia clinică în Facultatea de Medicină din București a fost predată, în aceeași manieră, de Profesorul *Radu Alexandru Macovei*. Și alți profesori de farmacologie din țară au introdus în universitățile lor cursuri de farmacologie clinică, Profesor *Ostin Costel Mungiu* la Iași, Profesor *Anca Dana Buziuanu* la Cluj etc., dar prin farmacologie clinică înțelegeau, în general, terapeutică medicală farmacologică (medicamentoasă). Alți profesori de farmacologie au înțeles să promoveze în mod special studiile de bioechivalentă, fără discuție un domeniu al farmacologiei clinice, cum sunt profesorii *Sorin Leucuța* la Cluj, *Victor Voicu* și *Constantin Mircioiu* la București, *Ostin Costel Mungiu* la Iași ș.a.

Una din direcțiile de dezvoltare a farmacologiei clinice a fost inițiată de OMS și numită prescrierea rațională a medicamentelor, care presupunea prescrierea medicamentelor în funcție de eficacitate, reacții adverse, boli asociate și prețul de cost. Această direcție a fost inițiată de Profesorul *Stroescu* și preluată de toți profesorii care predau farmacologie clinică în România. În niciuna din lucrările publicate în România nu sunt abordate problemele dezbătute în această lucrare. Nici în cartea profesorului *Stroescu*, intitulată *Farmacologie clinică*, nu sunt abordate asemenea probleme.

În anul 2000, la solicitarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului (Profesorul *Ion Fulga*), Ministrul Sănătății (*Hajdu Gabor*) a emis un ordin de ministru prin care a înființat Comisia de Farmacologie Clinică a Ministerului Sănătății. Din această comisie făceau parte toți profesorii de farmacologie de la facultățile de medicină din țară (cu excepția Profesorului *Fulga* care, fiind președintele Agenției Naționale a Medicamentului – ANM – a fost considerat incompatibil), iar președinte al acestei comisii a fost desemnat Profesorul *Stroescu*. Această comisie există în continuare și astăzi, dar sub un nume ușor modificat, respectiv, *Comisia de farmacologie clinică, toxicologie clinică și farmacodependențe*. În numele acestei comisii, Profesorul *Stroescu* a solicitat președintelui ANM înființarea specialității de farmacologie clinică. Era un moment potrivit. Apăruseră două legi importante, promovate de profesorul *Fulga*, prima lege a medicamentului (OG 152/1999) și legea de înființare a ANM (OU 125/1998). Acestea confereau stabilitate domeniului. Până atunci domeniul medicamentului era reglementat prin ordine de ministru emise în baza Legii Sănătății publice nr. 3/1978. O lege este mult mai greu de modificat decât un ordin de ministru. Aceste legi erau armonizate cu legislația europeană a vremii (Directiva europeană 65/65 înlocuită ulterior cu Directiva 83/2001). În plus, fusese înființată, de către Profesorul *Fulga*, ANM (*de jure* la 1 ianuarie 1999, *de facto* la 6 ianuarie 1999), instituție responsabilă cu aplicarea și supravegherea aplicării legii (în domeniul medicamentului de uz uman). Acestea asigurau o bună credibilitate. Se adăuga și faptul că România este o țară mare (a doua ca mărime după Polonia dintre țările invitate să adere la UE după 1989), cu specialiști performanți în domeniul sănătății. Toate acestea stimulasera deja investițiile marilor producători internaționali de medicamente în desfășurarea de studii clinice în România. Președintele ANM a întocmit documentația

necesară, iar Ministrul Sănătății a decis înființarea acestei specialități. Toți profesorii de farmacologie de la facultățile de medicină din țară au sărbătorit cu șampanie evenimentul la sediul ANM. Toți erau încântați de această realizare a lor. Era ultimul mare vis profesional pe care și-l împlinea Profesorul *Stroescu*. În anul următor (2001) avea să ne părăsească (într-un tragic accident de automobil împreună cu toată familia).

În ultima vreme au apărut și alte preocupări mai largi care sunt introduse de unii autori în domeniul farmacologiei clinice, dar care sunt considerate de alți autori ca științe separate. Astfel, este farmaco-epidemiologia, care studiază influențele medicamentelor asupra bolilor în populație, farmacologia socială, care studiază influențarea consumului de medicamente în populație de către factori nemedicali, dar și altele. Aceste aspecte nu fac însă obiectul prezentei lucrări.

2. Dezvoltarea medicamentelor

Acest capitol este o preluare, cu multe adăugiri, a capitolului cu același nume din lucrarea *Ion Fulga, Farmacologie, ediția a II-a revizuită și adăugită, Editura Medicală, București, 2015*. Am considerat necesară reluarea acestui capitol pentru a fi cât mai clar locul farmacologiei clinice în acest proces extraordinar de complicat, de lung și de costisitor, care este drumul parcurs de medicamente de la idee până la punerea lor pe piață și, ulterior, după punerea lor pe piață până la stabilizarea locului lor în terapie. Drumul parcurs de medicamente de la idee până la introducerea lor pe piața farmaceutică a preocupat întotdeauna, cu atât mai mult cu cât, pe parcursul timpului, el a devenit din ce în ce mai complicat prin numeroasele reglementări impuse de forurile naționale și internaționale în acest domeniu.

Au fost dezbateri dacă să se vorbească, tradițional, despre descoperirea medicamentelor (*drug discovery*, în limba engleză) sau, tot mai agreat în ultima vreme, despre inventarea medicamentelor (*drug inventory*, în limba engleză). Din punct de vedere lingvistic, nu sunt mari dificultăți de interpretare, deoarece se descoperă ceea ce există și se inventează numai ceea ce nu exista înaintea invenției. Din punct de vedere juridic, lucrurile se complică într-o oarecare măsură, deoarece toate medicamentele primesc un brevet de invenție (sunt patentate), indiferent dacă au fost descoperite (existau deja ca substanțe, dar nu se știa că pot fi utilizate ca medicamente) sau au fost inventate (nu existau înainte). Asemenea raționamente îi fac pe mulți autori să prefere termenul de inventare a medicamentelor în locul termenului de descoperire a medicamentelor, mult mai utilizat altă dată. Pentru a evita o asemenea dispută, s-a preferat termenul de dezvoltare a medicamentelor.

Producerea unui medicament nou este un proces foarte complicat, care necesită foarte mari investiții, necesită foarte mult timp și trebuie să se desfășoare în acord cu o legislație extrem de complicată și de severă. Se apreciază, de pildă, că producerea unui medicament nou necesită investiții de peste 1 miliard de euro și durează cel puțin 10-15 ani de cercetări științifice, unele din ele extrem de riguros reglementate (a se vedea https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex_en).

În principiu, se apreciază că există trei mari etape în dezvoltarea medicamentelor, o etapă numită clasic etapa de descoperire a medicamentelor, care este complet nereglementată, și două etape riguros reglementate, etapa de farmacologie preclinică sau non-clinică și etapa de farmacologie clinică.

2.1. Reglementări în domeniul medicamentului

Domeniul medicamentului este, indiscutabil, un domeniu hiperreglementat. Se poate spune că domeniul medicamentului este reglementat la două niveluri, respectiv, la nivel național și la nivel internațional.

La nivel național, în țările dezvoltate în acest domeniu, medicamentul este reglementat prin legi aprobate de parlamentele țărilor respective și prin acte normative secundare acestor legi.

Există o anume **ierahie a actelor normative** care, de sus în jos, cuprinde constituția, legile, hotărârile de guvern, ordinele de ministru, alte acte normative ale altor autorități de reglementare. Aceste acte normative nu se pot încălca de jos în sus. Dacă un act normativ de ordin inferior încalcă un act normativ de ordin superior se cheamă că este nul de drept și nu se aplică. Pe de altă parte, un act normativ de ordin inferior nu poate fi emis decât dacă autoritatea emitentă a fost abilitată în acest sens printr-un act normativ de ordin superior. Spre deosebire de persoanele fizice, persoanele juridice nu au drepturi naturale, ci numai drepturi consacrate. Dacă un act normativ de ordin inferior a fost emis fără ca organizația emitentă să fie abilitată în acest sens printr-un act normativ de ordin superior, se cheamă că acel act normativ este lipsit de temei legal și nu se aplică.

Sistemul constituțional românesc prevede și existența ordonanțelor de guvern. Acestea sunt acte normative emise de guvern, dar cu putere de lege. Ele intră în vigoare la data publicării lor în Monitorul Oficial al României sau la data precizată în acel act normativ și, ulterior intrării în vigoare, sunt analizate de parlament, care le adoptă printr-o lege, le modifică printr-o lege sau le abrogă printr-o lege. Există ordonanțe simple (OG), pe care guvernul le emite în vacanțele parlamentare în baza unei legi care abilitază guvernul să emită asemenea ordonanțe, și ordonanțe de urgență (OU sau OUG), care pot fi emise oricând de guvern, cu condiția să aibă caracter de urgență.

În România, prima lege a medicamentului a fost Ordonanța de urgență (OU) nr. 152/1999 privind produsele medicamentoase de uz uman, înlocuită ulterior de titlul XVIII Medicamentul din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății. Responsabilitatea aplicării și supravegherii acestei legi revine Ministerului Sănătății și Agenției Naționale a Medicamentului, instituție înființată la 1 ianuarie 1999 prin reorganizarea fostului Institut pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetării Farmaceutice (ICSMCF) *Petre Ionescu Stoian*, în baza OG nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului (în argoul farmaceutic, prin controlul medicamentelor se înțelege evaluarea fizico-chimică a calității medicamentelor ca produse finite, deci o abordare foarte restrictivă). Agenția Națională a Medicamentului este autoritatea națională de reglementare în domeniul medicamentului în România, adică ceea ce în limbajul internațional se numește *Drug Regulatory Authority (DRA)*, numită adesea și autoritatea competentă (în domeniu).

Rezultă în mod evident că, în România, medicamentul este reglementat la cel mai înalt nivel, la nivel de lege.

Reglementarea la nivel internațional se referă la faptul că, în lume, există o serie de organizații internaționale constituite din țări care au convenit să promoveze în comun anumite reglementări în domeniul medicamentului. În esență, există două tipuri de asemenea organizații internaționale, organizații internaționale regionale și organizații internaționale globale.

Organizațiile internaționale regionale cuprind grupuri de țări din anumite zone geografice ale lumii care au convenit să promoveze în comun anumite reglementări în domeniul medicamentului (sau și în domeniul medicamentului, pe lângă alte domenii). Astfel este, spre exemplu, Uniunea Europeană (UE), care promovează Directivele Europene pe care toate țările membre se grăbesc să le transpună în legi naționale. Alte asemenea organizații sunt asociația țărilor foste sovietice, asociația țărilor africane (AFDRA), cu două componente, AFDRA de Nord francofonă și AFDRA de Sud anglofonă, asociația țărilor latino-americe (MERCADOR), asociația țărilor sud-est asiatice etc. O asemenea asociație foarte importantă pentru România a fost asociația țărilor central și est-europene invitate să adere la UE (*Colaborative Agreement of Drug Regulatory Authority from Central and East European Countries, CADREAC*), din care a făcut parte și România. CADREAC a avut ca obiectiv declarat armonizarea legislației din țările membre cu legislația UE în vederea aderării acestor țări la UE și și-a îndeplinit pe deplin acest obiectiv. CADREAC a fost o organizație foarte democratică. Limba de lucru a CADREAC era limba engleză, care nu era limba niciuneia din țările membre. CADREAC nu avea un șef. Avea numai un secretariat administrativ asigurat de țara care se oferea să găzduiască reuniunea anuală. Reprezentații CADREAC la Agenția Europeană a Medicamentului și la Comisia Europeană erau stabiliți proporțional cu populația țărilor membre. După înființarea CADREAC, UE a înființat o nouă organizație numită *Pan European Regulatory Forum (PERF)*, care avea un *Steering Committee* constituit din totalitatea președinților agențiilor medicamentului din țările membre UE și din țările membre CADREAC, organizație care a funcționat cu importante fonduri PHARE. Aceste organizații au avut o importanță majoră pentru armonizarea legislației României cu legislația UE.

Dintre **organizațiile internaționale globale** vom menționa numai două.

Una dintre aceste organizații este Conferința Internațională de Armonizare (*International Conference of Harmonization, ICH*). Aceasta este o organizație elitistă formată din UE, SUA și Japonia. ICH adoptă reglementări în domeniul medicamentului care sunt considerate cele mai riguroase, cele mai severe și cele mai greu de îndeplinit. ICH reprezintă vârful de lance în domeniul reglementărilor privind medicamentul.

O a doua organizație cu caracter global este Conferința Internațională a Autorităților de Reglementare în Domeniul Medicamentului (*International Conference of Drug Regulatory Authorities, ICDRA*). Această organizație cuprinde autoritățile de reglementare din toate țările membre ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), inclusiv România. Scopul ICDRA este armonizarea reglementărilor în domeniul medicamentului în toate țările lumii, fapt practic imposibil, deoarece din ICDRA fac parte țări din lumea a III-a, puțin dezvoltate în acest domeniu, alături de țări membre ICH. La conferințele ICDRA țările membre ICH prezintă cele mai riguroase și severe reglementări