

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

AUTORIZAȚIA DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CONFORMITATEA CU REGLEMENTĂRILE UE PRIVIND MEDICAMENTUL

Cuprins

INTRODUCERE PARTEA I STADIUL CUNOAȘTERII

1. Legislația farmaceutică din România în perioada de pre-aderare la Uniunea europeană
2. Reglementari naționale și europene privind medicamentul
3. Autorizarea de punere pe piață a medicamentului
 - 3.1. Cererea de autorizare de punere pe piață
 - 3.1.1. Cererea de autorizare în format electronic
 - 3.2. Documentația de autorizare de punere pe piață
 - 3.2.1. Cereri electronice
 - 3.2.2. PIM (managementul informațiilor produsului)
 - 3.2.3. EURS
 - 3.3. Procedura de autorizare
 - 3.3.1. Procedura națională
 - 3.3.2. Procedura de recunoaștere mutuală și procedura descentralizată
 - 3.3.3. Procedura centralizată
 - 3.3.4. Cooperări
 - 3.4. Autorizația de punere pe piață
 - 3.4.1. Nume de înregistrare
 - 3.4.2. Compoziția
 - 3.4.3. Deținătorul autorizației de punere pe piață
 - 3.4.4. Producător(i) responsabil(i) de eliberarea seriei de produs finit
 - 3.4.5. Clasificare ATC
 - 3.4.6. Mod de eliberare
 - 3.4.7. „Ambalaj” (tip și mărime)
 - 3.4.8. Termenul de valabilitate
 - 3.4.9. Condiții de păstrare
 - 3.5. Anexele autorizației de punere pe piață
 - 3.5.1. Prospectul (anexa 1 la autorizația de punere pe piață)
 - 3.5.2. Rezumatul caracteristicilor produsului
 - 3.5.3. Informații privind etichetarea
 - 3.5.4. Date privind compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului
 - 3.5.5. Datele privind fabricația medicamentului

PARTEA II CONTRIBUȚII PERSONALE

4. STUDIUL COMPARATIV AL CERERILOR ȘI AL AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ PENTRU MEDICAMENTE ÎN PERIOADA DE PREADERARE ȘI DE ADERARE LA STRUCTURILE EUROPENE

Ipoteza de lucru

Material și metoda

Rezultate și discuții

A. Perioada de preaderare la structurile europene

4.1. Proceduri, cereri și autorizații ale anului 2005

4.1.1. Proceduri de autorizare

4.1.2. Cereri de autorizare înregistrate în anul 2005

4.1.3. Autorizații de punere pe piață emise în anul 2005

4.2. Cereri și autorizații ale anului 2006

- 4.2.1. Cereri de autorizare înregistrate în anul 2006
 - 4.2.2. Autorizații de punere pe piață emise în anul 2006
- Concluzii rezultate în urma analizei perioadei de preaderare
- B. Perioada de aderare la structurile europene
- 4.3. Cereri și autorizații ale anului 2007
 - 4.3.1. Cereri de autorizare de punere pe piață primite de ANM în anul 2007
 - 4.3.2. Autorizații de punere pe piață emise în anul 2007
 - 4.4. Cereri și autorizații ale anului 2008
 - 4.4.1. Cereri de autorizare de punere pe piață primite de ANM în anul 2008
 - 4.4.2. Autorizații de punere pe piață emise în anul 2008

Concluzii

5. CERCETĂRI ASUPRA AUTORIZAȚIILOR DE IMPORT PARALEL EMISE DE ANM ÎN PERIOADA 2007- 2008

Ipoteza de lucru

Material și metoda

Rezultate și discuții

5.1. Autorizații de import paralel emise în anul 2007

5.2. Autorizații de import paralel emise în anul 2008

Concluzii

6. CERTIFICATE ÎN FORMAT OMS EMISE DE ANM ÎN PERIOADA 2005-2008

CONCLUZII

BIBLIOGRAFIE

Cuvinte cheie: *autorizația de punere pe piață, procedură de autorizare, Agenția Națională a Medicamentului, reglementări UE*

Obiectivul lucrării : problema autorizării de punere pe piață a medicamentului în perioada de preaderare la Uniunea Europeană 2005 - 2006 și după aderare 2007-2008, munca enormă depusă de Agenția Națională a Medicamentului pentru armonizarea legislației naționale cu legislația europeană

Teza de doctorat cuprinde : **introducere, parte teoretică (stadiul cunoașterii), parte experimentală (contribuții personale), concluzii generale, bibliografie.**

Partea teoretică a tezei de doctorat – „Stadiul cunoașterii”- cuprinde trei capitole și anume : „Legislația farmaceutică din România în perioada de preaderare la Uniunea Europeană”, „Reglementări naționale și europene privind medicamentul”, „Autorizarea de punere pe piață a medicamentului”.

Capitolul „Legislația farmaceutică din România în perioada de preaderare la Uniunea Europeană”,.

Legislația în domeniul medicamentului este în continuă perfecționare, pe de o parte, pentru a ține pasul cu progresele științifice și economice, și, pe de altă parte, pentru a fi îmbunătățite continuu procedurile și practicile existente. Agenția Națională a Medicamentului, conștientă de standardele ridicate ce trebuie atinse pentru a se alinia autorităților competente din Uniunea Europeană, și-a început drumul spre integrare prin armonizarea legislației cu cea europeană (încă de la începutul anului 2006) prin elaborarea unui număr mare de hotărâri ale

Consiliului Științific, multe din ele fiind aprobate prin ordine ale Ministrului Sănătății Publice și aplicate în prezent.

Până la apariția Legii nr. 95/2006, "Legea privind reforma în domeniul sănătății",

domeniul medicamentului a fost reglementat prin Ordonanța de urgență a Guvernului (OUG) nr. 152/1999 privind produsele medicamentoase de uz uman, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 336/2002, cu modificările și completările ulterioare.

Prin elaborarea Ordonanței de urgență a Guvernului (OUG) nr. 152/1999 privind produsele medicamentoase de uz uman, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 336/2002, cu modificările și completările ulterioare, s-a urmărit armonizarea legislației naționale cu legislația europeană în vigoare, armonizarea cu Directiva Europeană 2001/83/CE din 6 noiembrie 2001, instituind codul comunitar al medicamentelor de uz uman

Începând cu anul 2001 legislația Uniunii Europene a intrat într-un proces de revizuire și

actualizare în domeniul medicamentului finalizat prin apariția a patru noi Directive, directive care

au fost incluse în Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății .

Capitolul 2 Reglementări naționale și europene privind medicamentul", aduce informații referitoare la armonizarea legislației naționale cu cea europeană și informații referitoare la **telematicii** în sectorul farmaceutic. Telematica este definită ca o tehnică de transmitere și prelucrare automată a informației la mare distanță prin intermediul sateliților și a altor procedee moderne de comunicare. Telematica reprezintă o prioritate a Uniunii Europene datorită unei mai rapide comunicări între autoritățile competente și între autorități și industrie. Noile concepte acceptate la nivel european din prisma telematicii sunt:

EudraNet – rețeaua informatică europeană a autorităților competente în domeniul medicamentelor de uz uman și veterinar (European Union Drug Regulating Authorities Network);

EudraPharm – este baza de date a medicamentelor autorizate în Uniunea Europeană. (European Union Drug Regulating Authorities Pharmaceutical Database)

EudraVigilance - sistem de conectare al autorităților competente în domeniul medicamentului și al producătorilor de medicamente la baza de date europeană privind reacțiile adverse ale medicamentelor. (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance)

EudraCT - sistem de conectare al autorităților competente în domeniul medicamentului și a producătorilor de medicamente la baza de date europeană privind studiile clinice (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials),

EudraGMP - baza de date europeană a certificatelor de bună practică de fabricație, gestionată de EMEA

În **ultimul capitol** al primei părți este descrisă procedura de autorizare și punere pe piață a medicamentului cu prezentarea următoarelor etape: cererea de autorizare de punere pe piață, documentația medicamentului depusă la autorizare, procedura de evaluare a documentației, actul definitoriu: autorizația de punere pe piață.

De asemenea este prezentată și structura dosarului de autorizare-armonizată la nivel internațional pentru cele trei regiuni (SUA, UE, Japonia) .Formatul „Common Technical Document” (CTD) conține 5 module :modulul 1- datele administrative specifice României, modulul 2- rezumatele de calitate, nonclinice și clinice, modulul 3- informațiile chimice, farmaceutice și biologice, modulul 4-rapoartele nonclinice, modulul 5- rapoartele studiilor clinice. Cererile, pot fi de asemenea electronice, astfel luând naștere PIM (managementul informațiilor produsului – Product Information Management) sistem susținut de EMEA.Sistemul descrie modul de creare al documentelor astfel încât informația să fie validată, iar ulterior să poată exista schimb de informații între solicitant și autorități. este prezentată „Procedura de autorizare”.Aceasta se efectuează la inițiativa solicitantului.Procedurile de autorizare de punere pe piață pe care le poate urma un medicament sunt: procedura națională, procedura de recunoaștere mutuală, procedura descentralizată, procedura centralizată.

Autorizația de punere pe piață conține datele de identificare a medicamentului: nume de înregistrare, compoziție, detinatorul autorizației de punere pe piață, producătorul sau, după caz, producătorii responsabili de eliberarea seriei de produs finit, clasificarea ATC, mod de eliberare, ambalaj, termen de valabilitate, condiții de păstrare, numărul autorizației de punere pe

piață și este însoțită de 5 anexe: rezumatul caracteristicilor produsului, prospect, informații privind etichetarea, date privind compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului și date privind fabricația medicamentului.

Partea a doua a tezei de doctorat – „**Contribuții personale**” – partea cea mai consistentă a tezei este reprezentată de contribuțiile originale și cuprinde trei capitole.

Primul capitol din „Contribuții personale” constituie partea cea mai importantă a lucrării. Metoda de lucru a fost : analiza comparativă, analiza logică și analiza statistică. S-au luat în analiza următoarele date:

- ✓ Cererile de autorizare/reînnoire înregistrate la Agenția Națională a Medicamentului, lunar, în anul 2005, 2006, 2007 (cu România ca stat membru UE) și cererile înregistrate la Agenția Națională a Medicamentului, acumulând deja experiența structurilor caracteristice UE, lunar, în prima jumătate a anului 2008;

- ✓ Autorizațiile emise de autoritatea competentă în domeniul medicamentului din România (ANM) lunar pe parcursul anilor de preaderare 2005, 2006 și autorizațiile emise de ANM ca și autoritatea aliniată la structurile europene începând cu anul 2007 și cu autorizațiile emise în prima jumătate a anului 2008.

În anul **2005** ANM a primit un număr de 1167 de cereri de autorizare de punere pe piață. Din numărul total de 1167 de cereri, 892 au urmat procedura națională de evaluare a documentației, 192 au fost încadrate prin procedura descentralizată și 83 de cereri au fost înregistrate pentru autorizare de punere pe piață prin procedura centralizată. Se observă că numărul mare de cereri de autorizare au fost pentru procedura națională, urmată de procedura descentralizată și apoi de cea centralizată. Din totalul numărului de 1167 cereri de autorizare de punere pe piață un număr de 777 au fost cereri de autorizare și doar 390 de cereri au fost depuse în vederea reînnoirii autorizației de punere pe piață, ceea ce demonstrează interesul producătorilor de medicamente pentru introducerea pe piața farmaceutică românească a medicamentelor noi. De asemenea din 1167 de cereri autorizare/reînnoire numai 341 au fost solicitate de către deținători români restul de 826 au fost cu deținători străini (686 din țările membre UE, 19 cereri cu deținători de autorizație din Elveția, 3 cereri cu deținători din Spațiul Economic European și 118 pentru deținători din terțe țări .

Se observă numărul mare de cereri cu deținători străini ceea ce demonstrează că piața românească a medicamentelor a prezentat un mare interes datorită dezvoltării sectorului

farmaceutic și de viitoarea aliniere a României la țările Uniunii Europene (începând cu 1 ianuarie 2007).

Urmărind în continuare și numărul de autorizații de punere pe piață (APP) se observă că din numărul total de **1045 de APP** emise de ANM în anul 2005 , 827 au fost emise pentru procedura națională, 128 pentru medicamentele autorizate prin procedura simplificată nCADREAC (pentru medicamentele autorizate în EU prin procedura descentralizată) iar 90 de APP au fost emise pentru medicamentele autorizate de EMEA -procedura centralizată.

Din datele prezentate se poate vedea efortul depus de ANM pentru finalizarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele autorizate național.

De asemenea din numărul total de 1045 de APP au fost emise un număr de 960 de APP cu valabilitate pentru 5 ani, 85 de APP cu valabilitate de un an (83 pentru medicamentele care necesită studii de bioechivalență și 2 pentru produse medicamentoase originale vechi).

În anul **2006** (an premergător aderării României la UE) au fost înregistrate la Agenția Națională a Medicamentului un număr de 1037 de cereri de autorizare/reînnoire a medicamentului. 689 de cereri au fost depuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în procedura de autorizare și 348 de cereri pentru medicamentele aflate în procedura de reînnoire a autorizației de punere pe piață.

Din cele 1037 de cereri, 772 de medicamente au fost supuse evaluării prin procedura națională, 95 de cereri au fost depuse pentru evaluare prin procedura centralizată și 170 de cereri au urmat procedura descentralizată.

De asemenea din cele 1037 de cereri, 382 de cereri au fost depuse pentru medicamentele a căror țară deținătoare este România, 555 de cereri cu deținători UE, 33 de cereri cu deținători din Islanda și Elveția și 67 de cereri cu deținători din terțe țări (Croatia, Egipt, India, Iordania, Israel, Serbia și Muntenegru, Turcia, USA).

Dacă în anul 2005 pentru ANM cererile din terțe țări au prezentat un motiv de îngrijorare, în anul 2006 țările din UE deținătoare de APP au reprezentat provocarea, deoarece ANM era conștientă de obligativitatea emiterii în anul 2006 a tuturor autorizațiilor de punere pe piață pentru țările membre UE. Țările terțe urmau a aborda o altă strategie care în anul 2007 va fi obligatorie și anume: schimbarea deținătorului de autorizație de punere pe piață astfel încât noul deținător să fie dintr-o țară membră UE (îndeplinind condițiile impuse pentru un nou deținător de autorizație de punere pe piață). Pentru finalizarea evaluării atât a documentației de autorizare/reautorizare respectiv actualizare (fie ea pozitivă sau negativă) până la 31 decembrie 2006 a medicamentelor autorizate în Uniunea Europeană, s-au pus în practică diferite strategii,

strategii ce s-au bazat pe un calendar bine stabilit și pe seriozitatea personalului din cadrul autorității competente

Anul 2006 a fost un anul record privind numărul de APP emise de către ANM. În anul 2006 s-au emis numărul record de 2178 de autorizații de punere pe piață. Din totalul de autorizații emise 1164 au fost pentru medicamentele aflate în procedura de autorizare de punere pe piață și 1014 pentru medicamentele aflate în procedura de reînnoire. De asemenea 1695 APP au fost emise pentru medicamentele autorizate prin procedura națională ,133 APP pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată și un număr de 350 APP emise pentru procedura descentralizată nCADREAC. Se poate observa tendința ANM de a diminua numărul de autorizații emise cu valabilitatea de 1 an. Dacă în anul 2005 au fost emise un număr de 83 APP cu valabilitate de 1 an, în anul 2006 numărul acestora s-a diminuat și anume 51 de APP, și va continua să scadă și pe parcursul anului 2007, astfel încât în anul 2008 ANM va emite numai autorizații cu valabilitate de 5 ani sau cu valabilitate nelimitată.

Începând cu 1 ianuarie 2007 (data aderării României la Uniunea Europeană), armonizarea legislației românești la cea europeană a impus implementarea procedurilor europene în activitatea de evaluare, cele trei proceduri noi europene fiind procedura de Recunoaștere Mutuală, procedura Descentralizată și procedura „Repeat Use”.

Numarul cererilor primite pentru evaluarea prin procedurile europene a impus Agenției o atenție deosebită privind gestionarea și emiterea autorizațiilor în conformitate cu reglementările europene.

Din numărul de 1441 de cereri de autorizare/reînnoire înregistrate la ANM, 837 au fost pentru produse autorizate prin procedura națională și 604 cereri de autorizare prin proceduri europene. Dintre acestea 398 au fost cereri prin procedura descentralizată, 135 cereri pentru autorizare prin procedura de recunoaștere mutuală și 71 prin procedura „repeat-use”.

Urmărind în continuare și numărul de autorizații de punere pe piață (APP) se observă că din numărul total de 1441 de cereri, ANM a emis un număr de 503 autorizații pe parcursul anului 2007.

Studiul a fost realizat până la jumătatea anului 2008 .Se observă că în primele 6 luni Agenția Națională a Medicamentului a primit un număr de 483 de cereri autorizare/reînnoire prin procedura națională din care 149 de cereri de autorizare de punere pe piață și 334 de cereri de reînnoire a autorizației de punere pe piață. Autorizațiile emise pe parcursul anului 2008 au urmat reglementările europene, specifice, aplicate încă din anul 2007. Având experiența acumulată în anul 2007 ca și țară membră a UE, anul 2008 a prezentat o creștere sistematică a numărului de autorizații de punere pe piață emise în prima jumătate a anului. Din graficele

prezentate se observă că în prima jumătate a anului 2008 au fost emise un număr de 360 de APP, care au fost repartizate astfel: 218 prin procedura națională (PN) , 80 prin procedura de recunoaștere mutuală (MRP) și 62 prin procedura descentralizată (DCP).

Cel de-al doilea capitol din „Contribuții personale”: studiază medicamentele exportate paralel. Ca urmare a aderării României la UE, libera circulație a mărfurilor a fost unul din termenii obligatorii de definiți și implementat. Astfel, că importul paralel a medicamentelor este reglementat prin două hotărâri ale consiliului Științific.

Importul paralel al unui medicament reprezintă o formă licită de comerț în cadrul Pieței Interne, pe temeiul art. 28 al Tratatului CE și sub rezerva derogărilor prevăzute de articolul 30 al Tratatului CE.

Până la mijlocul anului 2008, Agenției nu i s-a solicitat emiterea nici unei autorizații de import paralel. Cu toate acestea, autoritatea a realizat că acest domeniu este unul dinamic, în urma exportului paralel evidențiat, astfel că ANM a reglementat timpul maxim de 45 de zile necesar în vederea emiterii unei autorizații de import paralel.

Analizând numărul de medicamente exportate din România, s-a observat o creștere semnificativă a exportului de medicamente, fenomen care a luat amploare o dată cu intrarea în vigoare a ordinului privind modul de calcul al pretului pentru medicamentele puse pe piața în România, preturi care au atins pragul de minim european. Astfel se preconizează o creștere a exportului de medicamente, fenomen ce ar putea duce la lipsa accesului pacienților la medicamente.

Din analiza efectuată se observă că Marea Britanie este primul absorbant al medicamentelor puse pe piață în România, urmată de Germania, fapt ce confirmă avantajul pur economic.

Ultimul capitol al analizei emiterii certificatelor în format OMS. Analizând numărul de certificate emise, se observă o creștere a numărului de certificate emise în perioada 2005-2008. În anul 2005 au fost emise un număr de 103 certificate în format OMS, numărul a crescut la 284 certificate în anul 2006, 331 emise în anul 2007 și un număr de 189 certificate emise în prima jumătate a anului 2008.

Concluzii

Sectorul farmaceutic reprezintă o putere la nivel european și global. Datorită interesului mare pentru piața medicamentului, sectorul farmaceutic fiind unul dintre cele mai reglementate și dinamice sectoare.

Lucrarea prezintă schimbările legislative referitoare la medicament în perioada de pre-aderare și aderare la Uniunea Europeană, precum și drumul parcurs de Agenția Națională a Medicamentului în vederea alinierii la structurile competente din domeniu. Sunt abordate două

direcții și anume interesul companiilor pentru piața farmaceutică românească, subliniat prin numărul mare de cereri de autorizare de punere pe piață înregistrate în România și o altă direcție reprezentată de numărul autorizațiilor emise de ANM prin prisma aderării la Uniunea Europeană.

Este de remarcat faptul că sectorul farmaceutic românesc a ținut pasul dinamicilor legislative impuse de UE și s-a adaptat prevederilor legislației europene. Având în vedere faptul că potențialul de creștere a pieței este unul foarte mare, responsabilitatea Agenției Naționale a Medicamentului rămâne punerea pe piață a unor medicamente de bună calitate, sigure și eficiente.

Autorizația de punere pe piață, actul definitoriu pentru ca un medicament să fie comercializat a suferit modificări pentru a fi în conformitate cu reglementările UE. În perioada de pre-aderare autorizația avea un format mai redus, ca apoi accentul să fie pus pe calitatea medicamentului, a companiilor farmaceutice răspunzătoare de acesta și pe un limbaj medical comun

Curriculum vitae

Informatii personale

Nume/Prenume

Negru, Ancamaria, Mihaela

Adresa

Str. Stanescu IGheorghe, nr1, bloc 213, ap16, Sector 2, Bucuresti, Romania

Telefon

Mobil +40 744251171

E-mail

ancamaria.negru@ms.ro

Cetatenia

Română

Data nasterii

17.08.1977

Sex

Feminin

Locul de munca vizat /

Ministerul Sanatatii,

Aria ocupationala

Directia Generala Strategii si Politica Medicamentului

Experienta profesionala

Perioda	2009-prezent
Funcția sau postul ocupat	Director General
Principalele activități și responsabilități	Coordonare a activității desfășurate în Direcția Generală Strategii și Politică Medicamentului
Numele și adresa angajatorului	Ministerul Sănătății, Str. Cristian Popisteanu, nr.1-3, sector1, București Website: www.ms.ro
Tipul activității sau sectorul de activitate	Sectorul de activitate: Sănătate/specialități farmaceutice

Perioda	2003-2009
Funcția sau postul ocupat	Sef Birou Primiri Documente Probe (2007 - 2009)
Principalele activități și responsabilități	Coordonarea primirii documentației în vederea autorizării medicamentelor de uz uman Emiterea anuală a Nomenclatorului medicamentelor de uz uman Implementarea legislației europene în sectorul farmaceutic
Numele și adresa angajatorului	Agentia Națională a Medicamentului, Srt. Stanescu Gheorghe nr.48, Sector 1, București
Tipul activității sau sectorul de activitate	Sectorul de activitate: Sănătate/calitatea medicamentului

Perioda	2002-2003
Funcția sau postul ocupat	Farmacist
Principalele activități și responsabilități	Controlul medicamentului
Numele și adresa angajatorului	SC. SICOMED SA, str. Palady, București
Tipul activității sau sectorul de activitate	Sectorul de activitate: Laborator farmaceutic/ Controlul de calitate a medicamentului

Educție și formare

Perioda	2003-prezent Doctorand
Calificarea / diploma obținută	
Domenii principale studiate / competențe dobândite	Analiza medicamentului
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	UMF „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca

Perioda	2008
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de master
Domenii principale studiate / competențe dobândite	Farmacognozie
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului	<i>Specializare prin rezidențiat. Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea Oradea</i>

Perioda **2002-2003**
 Calificarea / diploma obtinuta Diplomă de master.
 Domenii principale studiate / Analiza si studiul medicamentului.
 competente dobindite
 Numele si tipul institutiei de UMF „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca
 invatamint / furnizorului de formare

Perioada **1996-2001**
 Calificarea/ diploma obtinuta Diploma de farmacist.
 Domenii principale studiate/ Farmacie
 competente studiate
 Numele si tipul institutiei de UMF „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca, Facultatea de Farmacie
 invatamint/ furnizorul de formare

Aptitudini si competente personale

Limba materna

Română

Limbi straine cunoscute

Autoevaluare
Nivel european ()*

Comprehensiune		Vorbit		Scris
Abilitati de ascultare	Abilitati de citire	Interactiune	Exprimare	

Engleza

C2	C2	C2	C2	C2
----	----	----	----	----

() Cadrului european de referință pentru limbi*

Competente si abilitati sociale Spirit de echipa, seriozitate, perseverenta, adaptabilitate, abilitati de comunicare.

Competente si cunostinte de utilizare a calculatorului Cunostiinte operare Microsoft Office (Word, Excel, Powerpoint), Windows XP, Corel , Explorer,Firefox.

Permis de conducere Categoria B

Informatii suplimentare

ABSTRACT OF THE PhD THESIS

AUTHORIZATION TO MARKET IN COMPLIANCE TO THE EU REGULATIONS REGARDING THE MEDICATION

Contents

INTRODUCTION PART I STAGE OF KNOWLEDGE

- 4. Romanian pharmaceutical legislation in the pre-accession to the EU period
- 5. National and European regulations concerning the medication
- 6. Authorization to market the medication
 - 3.1. Request of authorization to market
 - 3.1.1. *Request of authorization in electronic format*
 - 3.2. Documentation of authorization to market
 - 3.2.1. *Electronic requests*
 - 3.2.2. *PIM (product information management)*
 - 3.2.3. *EURS*
 - 3.3. Authorization procedure
 - 3.3.1. *National procedure*
 - 3.3.2. *Mutual recognition and decentralized procedures*
 - 3.3.3. *Centralized procedure*
 - 3.3.4. *Co-operations*
 - 3.4. Authorization to market
 - 3.4.1. *Registration name*
 - 3.4.2. *Composition*
 - 3.4.3. *Owner of authorization to market*
 - 3.4.4. *Manufacturer(s) responsible(s) for the issue of the finished product series*
 - 3.4.5. *ATC Classification*
 - 3.4.6. *Release modality*

- 3.4.7. „Package” (type and size)
- 3.4.8. Validity term
- 3.4.9. Preservation conditions
- 3.5. Annexes of authorization to market
 - 3.5.1. Prospect (annex 1 to the authorization to market)
 - 3.5.2. Abstract of characteristics of the product
 - 3.5.3. Data regarding labeling
 - 3.5.4. Data regarding the qualitative and quantitative composition of the medication
 - 3.5.5. Data regarding the manufacture of the medication

PART II PERSONAL CONTRIBUTIONS

4. COMPARATIVE STUDY OF REQUESTS AND OF AUTHORIZATIONS TO MARKET FOR MEDICATIONS IN THE PRE-ACCESSION TO THE EUROPEAN STRUCTURES PERIOD

Work hypothesis

Material and method

Results and discussions

A. Period of pre-accession to the European structures

4.1. Procedures, requests and authorizations of the year 2005

4.1.1. Procedures of authorization

4.1.2. Requests of authorization registered in the year 2005

4.1.3. Authorizations to market issued in 2005

4.2. Requests and authorizations of the year 2006

4.2.1. Requests of authorization registered in the year 2006

4.2.2. Authorizations to market issued in the year 2006

Conclusions resulted following the analyze of the pre-accession period

B. Period of pre-accession to the European structures

4.3. Requests and authorizations of the year 2007

4.3.1. Requests of authorization to market received by ANM in the year 2007

4.3.2. Authorizations to market issued in the year 2007

4.4. Requests and authorizations of the year 2008

4.4.1. Requests of authorization to market received by ANM in the year 2008

4.4.2. Authorizations to market issued in the year 2008

Conclusions

5. RESEARCH ON THE AUTHORIZATIONS TO IMPORT ISSUED IN PARALLEL BY ANM DURING THE PERIOD 2007- 2008

Work hypothesis

Material and method

Results and discussions

5.1. Authorizations to import issued in parallel in the year 2007

5.2. Authorizations to import issued in parallel in the year 2008

Conclusions

6. CERTIFICATES IN IHO FORMAT ISSUED BY ANM DURING THE PERIOD 2005-2008 CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHY

Key words: *authorization to market, authorization procedures, National Agency of Medication (ANM), EU regulations*

Objective of the work: the issue of authorization to market of the medication in the pre-accession to the European Union period 2005 - 2006 and following the accession 2007-

2008, the enormous work carried out by the National Agency of Medication in order to harmonize the national legislation with the European legislation.

The PhD thesis contains: **introduction, theoretical part (stage of knowledge), experimental part (personal contributions), general conclusions, bibliography.**

The theoretical part of the PhD thesis – „Stage of knowledge”- contains three chapters, that is: „The pharmaceutical legislation from Romania in the pre-accession period to the European Union”, „National and European Regulations regarding the medication”, „Authorization to market the medication”.

Chapter I „ The pharmaceutical legislation from Romania in the pre-accession period to the European Union”.

The legislation in the field of medication is continuously improving, on one hand, in order to keep up with the scientific and economic progresses, and, on the other hand, in order to be continuously improve the existent procedures and practices. The National Agency of Medication, knowing the high standards which must be achieved in order to be in the same position as the competent authorities from the European Union, started its road to accession by harmonizing the legislation with the European one (starting from the year 2006) by elaborating a high number of decisions of the Scientific Council, many of them being approved by orders of the Ministry of Public Health and applied in present.

Until the appearance of the Law no. 95/2006, “Law regarding the reform in the field of health”, the field of medication was regulated through the Emergency Decree of the Government (OUG) no. 152/1999 on the medication products of human use, approved with subsequent modifications and completions through the Law no. 336/2002, with the subsequent modifications and completions.

By elaborating the Emergency Decree of the Government (OUG) no. 152/1999 on the medication products for human use, approved with modifications and completions through the Law no. 336/2002, with the subsequent modifications and completions, the harmonization of the national legislation with the European legislation in force were targeted, the harmonization with the European Directive 2001/83/CE from 6th of November 2001 establishing the Community code of human use medications.

Starting with the year 2001 the European Union legislation entered into a process of revision and update in the field of finished medication by the appearance of four new Directives, directives included in the Law no. 95/2006 on the reform in the field of health.

Chapter 2 National and European regulations regarding the medication”, brings new data related to the harmonization of the national legislation with the European one and data related to the **telematics** in the pharmaceutical sector. Telematics is defined as a technique of

automatic transmission and processing information at a large distance via satellites and other modern means of communication. Telematics represents a priority of the European Union due to a rapid communication between the competent authorities and between authorities and industry. The new concepts accepted at European level through the view of telematics are:

EudraNet – is the European human and veterinary pharmaceuticals telecommunication network (European Union Drug Regulating Authorities Network);

EudraPharm – represents the data basis of the medicines authorized in the European Union. (European Union Drug Regulating Authorities Pharmaceutical Database)

EudraVigilance – connection system of the competent authorities in the field of medicines and of manufacturers of medicines to the European data base regarding the secondary reactions of medicines. (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance)

EudraCT - system of connection of competent authorities in the field of medication and of manufacturers of medications to the European data base regarding the clinical studies (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials),

EudraGMP – European data basis of good practice manufacturing certificates, administered by EMEA

In the **last chapter** of the first part we described the authorization and marketing procedure of the medication with the presentation of the following steps: request of authorization to market, documentation of medication submitted for authorization, evaluation procedure of documentation, definitory document: authorization to market.

Also we present the structure of the authorization file – harmonized at international level for the three regions (USA, EU, Japan). The format „Common Technical Document” (CTD) contains 5 modules: module 1 - administrative data specific to Romania, module 2- quality abstracts, non-clinical and clinical, module 3 – chemical, pharmaceutical and biological data, module 4 – non-clinical reports, module 5 – reports of clinical studies. The requests may also be in electronic format, may also be electronic, thus appearing PIM (product information management – Product Information Management) system supported by EMEA. The system describes the creation modality of documents in order to validate the information, and subsequently to allow the exchange of data between the person who requests and authorities. The „Authorization procedure is also presented”. This is done at the initiative of the person who requests. The authorization procedures to market for a medication are: the national procedure, the mutual recognition procedure, the decentralized procedure, the centralized procedure.

The authorization to market contains the identification dates of the medication: registration name, composition, owner of authorization to market, producer or, after case, producers responsible for the issue of series of finished products, ATC classification, release modality, packaging, validity term, preservation conditions, number of authorization to market and is accompanied by 5 annexes: abstract of characteristics of the product, prospect, data regarding the labeling, data regarding the qualitative and quantitative composition of the medication and data regarding the manufacture of the medication.

The second part of the PhD thesis – „**Personal contributions**” – represents the most substantial part of the thesis and contains the original contributions presented in three chapters.

The first chapter from „Personal contributions” represents the most important part of the work. The work method was the comparative analysis, logical analysis and statistical analysis. The following data were analyzed:

- ✓ Requests of authorization/renewal registered at the National Agency of Medication each month, in the year 2005, 2006, 2007 (with Romania as a member state to the EU) and the requests registered at the National Agency of Medication, already accumulating the experience of structures characteristic to the EU, monthly, in the first half of the year 2008;

- ✓ Authorizations issued by the competent authority in the field of medication from Romania (ANM) monthly during the pre-accession years 2005, 2006 and authorizations issued by ANM as authority aligned to the European structures starting with the year 2007 and with authorizations issued in the first half of the year 2008.

In the year **2005** ANM received a number of 1167 requests of authorization to market. From the total number of 1167 requests, 892 followed the national procedure of assessment of documentation, 192 were analyzed through the decentralized procedure and 83 requests were registered for the authorization to market through the centralized procedure. We notice that the high number of requests of authorization were submitted for the national procedure, followed by the decentralized procedure and then by the centralized one. From the total number of 1167 requests of authorization to market a number of 777 were authorization requests and only 390 requests were submitted in order to renew the authorization to market, which demonstrates the interest of manufacturers of medications for the introduction to the Romanian pharmaceutical market of new medications. Also, from 1167 requests for authorization/renewal, only 341 were

requested by the Romanian owners, the rest of 826 were with foreign holders (686 from the EU member countries, 19 requests with authorization holders from Switzerland, 3 requests from the European Economic Space and 118 for owners from third countries.

We also notice the high number of requests with foreign owners, which demonstrate that the Romanian market of medications presented a large interest due to the development of the pharmaceutical sector and the future accession of Romania to the EU countries (starting with 1st of January 2007).

Also analyzing the number of authorizations to market (APP) we notice that from a total number of **1045 authorizations to market** issued by ANM in the year 2005, 827 were issued for the national procedure, 128 for the medications authorized through the simplified procedure nCADREAC (for the medications authorized in the EU through the decentralized procedure) and 90 authorizations to market were issued for the medications authorized by EMEA – centralized procedure.

From the dates presented we may notice the effort of ANM in order to finalize the authorizations to market for the medications authorized at national level.

Also, from the total number of 1045 authorizations to market were issued a number of 960 with 5 years validity, 85 with 1 year validity (83 for the medications which require bioequivalence studies and 2 for old original medication products).

In the year **2006** (year before Romania's accession to the EU) were registered at the National Agency of Medication a number of 1037 requests of authorization/renewal of the medication. 689 requests were submitted by the owners of authorizations to market within the authorization procedure and 348 requests for medications within the renewal procedure of authorization to market.

From the 1037 requests, 772 medications were subjected to assessments through the national procedure, 95 requests were submitted for assessment through the centralized procedure and 170 requests followed the decentralized procedure.

Also, from the 1037 requests, 382 requests were submitted for the medications whose owner country is Romania, 555 requests with EU holders UE, 33 requests with owners from Iceland and Switzerland and 67 requests with owners from third countries (Croatia, Egypt, India, Jordan, Israel, Serbia and Montenegro, Turkey, USA).

If in the year 2005 for ANM the requests from third countries were a reason of concern, in the year 2006 the EU countries owners of authorizations to market represented the challenge, due to the fact that ANM was aware of the obligation to issue in 2006 of all authorizations to

market for the EU member countries, Third countries approached another strategy which in the year 2007 will be compulsory, that is: the change of owner of authorization to market, so that the new owner to be from an EU member country (fulfilling the conditions imposed for a new owner of authorization to market). In order to finalize the assessment of authorization/reauthorization documentation updated (either positive or negative) until the 31st of December 2006 of the medications authorized in the European Union, various strategies were put into practice, strategies based on a very well established calendar and on the seriousness of the staff within the competent authority.

2006 was a record year in which concerns the number of authorizations to market issued by ANM. In the year 2006 a record number of 2178 authorizations to market were issued. From the total of issued authorizations 1164 were for medications within the authorization to market procedure and 1014 for the medications within the renewal procedure. Also, 1695 authorizations to market were issued for the medications authorized through the national procedure, 133 authorizations to market for the authorized medications through the centralized procedure and a number of 350 authorizations to market for the decentralized procedure nCADREAC. We may also notice the ANM's tendency to diminish the number of authorizations issued with validity of 1 year. In within the year 2005 were issued a number of 83 authorizations to market with validity of 1 year, in the year 2006 their number diminished, that is 51 authorizations to market and will continue to decrease also during 2007, so that in the year 2008 ANM will issue only authorizations with 5 years validity or with unlimited validity.

Starting with 1st of January 2007 (date of accession of Romania to the European Union), the harmonization of Romanian legislation to the European one imposed the implementation of European procedures in the assessment activity, the three new European procedures being the Mutual Recognition procedure, the Decentralized procedure and the procedure „Repeat Use”.

The number of requests received for the assessment through the European procedures imposed to the Agency a special attention regarding the management and issue of authorizations in compliance to the European regulations.

From the total number of 1441 requests of authorization/renewal registered at ANM, 837 were for products authorized through the national procedure and 604 requests of authorization through European procedures. From these 398 were requests through the decentralized procedure, 135 requests for authorization through the mutual recognition procedure and 71 through the „repeat-use” procedure.

Following also the number of authorizations to market (APP) we notice that from the total number of 1441 requests, ANM issued a number of 503 authorizations during the year 2007.

The study was achieved until the first half of the year 2008. We notice that in the first 6 months the National Agency of Medication received a number of 483 requests of authorization/renewal through the national procedure 149 requests of authorizations to market and 334 requests of renewal of authorization to market. The authorizations issued during the year 2008 followed the European regulations, specific ones, applied from the year 2007. Having the experience accumulated in the year 2007 as an EU member UE, the year 2008 presented a systematic increase of the number of authorizations to market issued in the first half of the year. From the diagrams presented, we notice that in the first half of the year 2008 were issued a number of 360 authorizations to market, which were thus distributed: 218 through the national procedure (PN), 80 through the mutual recognition procedure (MRP) and 62 through the decentralized procedure (DCP).

The second chapter from „Personal contributions” studies the medications exported in parallel. Following Romania's accession to the EU, the free movement of goods was one of the obligatory terms defined and implemented. Thus, the parallel import is regulated through two decisions of the scientific council.

The parallel import of a medication represents a legal form of commerce within the internal market, based on art. 28 of the EC Treaty and with the derogations specified by article 30 from the EC Treaty.

Until the middle of the year 2008, the Agency was not requested the issuance of any parallel import authorization. Despite this, the authority was aware that this field is a dynamical one, following the emphasized parallel export, so that ANM regulated the maximum time of 45 days necessary in order to issue a parallel import authorization.

Analyzing the number of exported medications from Romania, a significant increase of the export of medications was noticed, phenomenon which increased in the same time with the entry into force of the order regarding the modality of calculation of the price for the medications marketed in Romania, prices which reached the European minimum threshold. Thus, we expect an increase of the export of medications, phenomenon which might lead to the lack of access of patients to medications.

From the analysis done we notice that Great Britain is the first absorbent of medications marketed in Romania, followed by Germany, fact which confirms the pure economic advantage.

The last chapter analyzes the issue of certificates in IHO format. Analyzing the number of certificates issued during the period 2005-2008. In the year 2005 were issued a number of 103 certificates in IHO format, the number was increased to 284 certificates in the year 2006, 331 issued in the year 2007 and a number of 189 certificates issued in the first half of the year 2008.

Conclusions

The pharmaceutical sector represents a power at European and global power. Due to the high interest for the market of medication, the pharmaceutical sector being one of the most regulated and dynamic sectors.

The work presents the legislative changes related to the medication in the pre-accession and accession periods to the European Union, as well as the road made by the National Agency of Medication in order to align it to the competent structures from this field. Two directions are approached, that is the interest of companies for the Romanian pharmaceutical market, emphasized through the high number of authorization requests to market registered in Romania and another direction represented by the number of authorizations issued by ANM with the EU accession.

We have to notice that the Romanian pharmaceutical sector kept up with the legislative dynamics imposed by the EU and adapted to the European legislation provisions. Taking into account the fact that the potential of increase of market is a very large one, the responsibility of the National Agency of Medication is the marketing of high quality, safe and efficient products.

The authorization to market, clear document so that a medication should be marketed underwent modifications in order to comply to the EU regulations. During the pre-accession period, the authorization had a more reduced format, afterwards the accent being positioned on the quality of medication, of the pharmaceutical companies responsible for this and on a common language.

Curriculum vitae

Personal data

Name/Surname **Negru, Ancamaria, Mihaela**
Address Str. Stanescu lGheorghe, nr1, bloc 213, ap16, Sector 2, Bucharest, Romania
Telephone Mobile +40 744251171
E-mail ancamaria.negru@ms.ro
Nationality Romanian
Date of birth 17.08.1977
Gender Feminine

Place of work /
Occupational area **Ministry of Health,**
General Department Strategies and Policy of Medication

Professional experience

Period	2009-present
Position or job occupied	General Manager
Main activities and responsibilities	Coordination of activity carried out in the General Department Strategies and Policy of Medication
Name and address of employer	Ministry of Health, Str. Cristian Popisteanu, no.1-3, sector1, Bucharest Website: www.ms.ro
Type of activity or sector of activity	Sector of activity: Health/pharmaceutical specialties
Period	2003-2009
Position or job occupied	Head of Office Receipt of Documents Evidences (2007 - 2009)
Main activities and responsibilities	Coordination of documentation in order to authorize human use medications Annual issue of classified list of human use medications Implementation of European legislation in the pharmaceutical sector
Name and address of employer	National Agency of Medication, Srt. Stanescu Gheorghe no.48, Sector 1, Bucharest
Type of activity or sector of activity	Sector of activity: Health/quality of medication

Period	2002-2003
Position or job occupied	Pharmacist
Main activities and responsibilities	Control of medication
Name and address of employer	SC. SICOMED SA, str. Palady, Bucharest
Type of activity or sector of activity	Sector of activity: Pharmaceutical laboratory/ Quality control of medication

Education and formation

Period	2003-present PhD degree
Qualification / diploma obtained	
Main fields studied / competences acquired	Analysis of medication
Name and type of teaching institution /supplier of formation	UMF „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca
Period	2008
Qualification / diploma obtained	MA diploma
Main areas studied / competences acquired	Farmacognosis
<i>Name and type of education institution / supplier of formation</i>	<i>Specialization through internship. Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Oradea</i>

Period	2002-2003
Qualification / diploma obtained	MA diploma.
Main areas studied / competences acquired	Analysis and study of medication
Name and type of education institution / supplier of formation	UMF „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca

Period	1996-2001
Qualification/ diploma obtained	Diploma of pharmacist.
Main areas studied/	Pharmacy

competences studied
Name and type of education
institution/ supplier of
formation
Personal skills and
competences

UMF „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca, Facultatea de Farmacie

Mother tongue

Romanian

Foreign languages known

Self evaluation
European level ^()*

Comprehension		Speaking		Writing
Listening abilities	Reading abilities	Interaction	Expression	

English

C2	C2	C2	C2	C2
----	----	----	----	----

() European reference framework for languages*

Social competences and
abilities

Team spirit, seriousness, perseverance, adaptability, communication abilities.

Competences and knowledge
to use to computer

Knowledge on Microsoft Office (Word, Excel, Powerpoint), Windows XP, Corel ,
Explorer,Firefox.

Driving license

Category B

Additional data

Annexes

Pharmacist PhD candidate Negru Ancamaria Mihaela