

VYHLÁŠKA č. 226/2008 Sb.
ze dne 23. června 2008

o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

Ministerstvo zdravotnictví a Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 114 odst. 2 a k provedení § 51 odst. 2 písm. h), § 52 odst. 6, § 53 odst. 1, 8, 12 a 13, § 54 odst. 1, § 55 odst. 7 až 9, § 56 odst. 1 písm. a), § 56 odst. 7, § 57 odst. 2, § 58 odst. 8, § 59 odst. 1, § 60 odst. 2, 4, 5 a 9, § 61 odst. 2 písm. a) a b) bodů 1 a 6, § 61 odst. 2 písm. c) a § 61 odst. 4 písm. e) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech):

ČÁST PRVNÍ
SPOLEČNÁ USTANOVENÍ

§ 1

Úvodní ustanovení

(1) Tato vyhláška zpracovává příslušné předpisy Evropských společenství¹⁾ a upravuje pravidla správné klinické praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčivých přípravků (dále jen „klinické hodnocení“).

(2) Pro účely této vyhlášky se rozumí

a) zahájením klinického hodnocení humánního léčivého přípravku okamžik, kdy první subjekt hodnocení podle § 51 odst. 2 písm. g) zákona o léčivech nebo jeho zákonný zástupce podepíše informovaný souhlas s účastí v daném klinickém hodnocení v České republice; v akutních situacích podle § 52 odst. 9 zákona o léčivech se zahájením provádění klinického hodnocení rozumí okamžik, kdy zkoušející rozhodne v souladu s protokolem zařadit první subjekt hodnocení do daného klinického hodnocení a učiní o tom písemný záznam v dokumentaci,

b) zahájením klinického hodnocení veterinárního léčivého přípravku okamžik, kdy klinické hodnocení bylo povoleno Veterinárním ústavem,

c) ukončením klinického hodnocení okamžik, kdy ve vztahu k subjektům hodnocení je proveden v České republice poslední úkon stanovený protokolem klinického hodnocení; za takový úkon se však nepovažuje následné sledování subjektu hodnocení; pokud protokol klinického hodnocení stanoví ukončení klinického hodnocení odlišně, považuje se za ukončení klinického hodnocení okamžik stanovený protokolem,

d) rezidui všechny léčivé látky nebo jejich metabolity přetrvávající v mase nebo v jiných produktech zvířat, kterým byl hodnocený veterinární léčivý přípravek aplikován,

e) záznamy subjektů hodnocení dokumenty v listinné, obrazové nebo elektronické podobě určené k zaznamenávání všech informací, které jsou podle protokolu klinického hodnocení předávány zadavateli o každém subjektu hodnocení,

1) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, ve znění nařízení (ES) č. 1901/2006.

Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 9. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.

- f) smluvní výzkumnou organizací fyzická nebo právnická osoba ve smluvním vztahu k zadavateli, která zajišťuje plnění jedné nebo více činností nebo funkcí zadavatele vztahujících se ke klinickému hodnocení,
- g) zabezpečováním jakosti všechny plánované a systematické postupy, které mají zajistit, že klinické hodnocení je prováděno a údaje z klinického hodnocení jsou získávány, zaznamenávány a hlášeny v souladu se správnou klinickou praxí a souvisejícími právními předpisy,
- h) řízením jakosti postupy a činnosti zajišťující v rámci systému zabezpečování jakosti splnění požadavků na jakost všech činností vztahujících se ke klinickému hodnocení,
- i) standardními pracovními postupy podrobné písemné metody provádění jednotlivých úkonů v rámci klinického hodnocení, jejichž cílem je dosáhnout jednotného provádění těchto úkonů,
- j) identifikačním kódem subjektu hodnocení jednoznačný identifikátor přidělený zkoušejícím každému subjektu hodnocení s cílem zabránit prozrazení totožnosti subjektu hodnocení,
- k) zaslepením se při klinickém hodnocení rozumí postup, při kterém subjekt hodnocení, popřípadě i zkoušející nebo další osoby podílející se na klinickém hodnocení nemají přístup k informaci o přiřazení hodnoceného léčivého přípravku jednotlivým subjektům hodnocení,
- l) významnou změnou protokolu klinického hodnocení taková změna, u níž je pravděpodobné, že ovlivní bezpečnost subjektů hodnocení nebo změni vědeckou hypotézu daného klinického hodnocení.

(3) Při provádění klinického hodnocení radiofarmak není ustanoveními této vyhlášky dotčen atomový zákon a právní předpisy vydané k jeho provedení²⁾.

§ 2

Obecné zásady správné klinické praxe

Klinické hodnocení se provádí v souladu s protokolem klinického hodnocení podle přílohy č. 1 této vyhlášky (dále jen „protokol“) a dodatky protokolu.

ČÁST DRUHÁ KLINICKÉ HODNOCENÍ HUMÁNNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

HLAVA PRVNÍ ETICKÁ KOMISE

Ustavení, složení a činnost etické komise

§ 3

(1) Ustavením etické komise podle § 53 odst. 1 zákona o léčivech se rozumí písemné jmenování členů etické komise. Etická komise je složena nejméně z 5 členů odpovídající kvalifikace a se zkušeností posuzovat a hodnotit předkládané klinické hodnocení z hlediska vědeckého, lékařského a etického. Před jmenováním členů etické komise si zdravotnické

²⁾ Například vyhláška č. 307/2002 Sb., o radiační ochraně, ve znění vyhlášky č. 499/2005 Sb.

zařízení nebo Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „osoba“), které etickou komisí ustavuje, vyžádá jejich písemný souhlas s členstvím v etické komisí a s dodržováním podmínek uvedených v § 53 odst. 2 písm. a) až c) zákona o léčivech.

(2) Při jmenování nových členů etické komise poté, kdy tato komise již byla ustavena, se postupuje podle odstavce 1 obdobně.

(3) Ústav zveřejňuje seznam etických komisí v České republice s uvedením zejména kontaktní adresy etické komise, odborného zaměření jejích členů, data ustavení, popřípadě zániku, a informace, zda jde o etickou komisí pro multicentrická klinická hodnocení a jaká stanoviska k navrhovaným klinickým hodnocením byla touto etickou komisí vydána.

(4) Pokud má etická komise vykonávat i činnost etické komise pro multicentrická hodnocení, požádá o toto určení Ministerstvo zdravotnictví a současně poskytne Ústavu kopii žádosti spolu s dokumentací stanovenou pro činnost etické komise zákonem o léčivech a touto vyhláškou. Ústav ve lhůtě 60 dnů ověří, zda tato etická komise splňuje stanovené podmínky, a předá své stanovisko Ministerstvu zdravotnictví. Ministerstvo zdravotnictví rozhodne do 30 dnů od obdržení stanoviska Ústavu, zda etická komise může být určena jako etická komise pro multicentrická hodnocení. Toto určení Ministerstvo zdravotnictví oznámí etické komisí, zdravotnickému zařízení, které ji ustavilo, a Ústavu.

(5) Probíhá-li ve zdravotnickém zařízení klinické hodnocení, ke kterému byl vydán souhlas etickou komisí ustavenou zdravotnickým zařízením, vedoucí zdravotnického zařízení vytvoří podmínky k tomu, aby tato etická komise vykonávala činnost po celou dobu trvání klinického hodnocení v tomto zdravotnickém zařízení, a pokud dojde ke změnám v jejím složení, aby byla zajištěna plynulá návaznost její činnosti, jakož i jejích práv a povinností.

§ 4

(1) Etická komise vydává svá stanoviska na schůzích, jejichž konání předem ohlásí způsobem, který je popsán v písemných pracovních postupech etické komise podle odstavce 2. Své stanovisko vyjadřují pouze ti členové etické komise, kteří se účastní projednávání daného klinického hodnocení a jsou s ním seznámeni. Stanovisko etické komise lze přijmout pouze tehdy, je-li etická komise usnášeníschopná. Pro přijetí stanoviska je potřebné vyjádření nejméně pěti členů etické komise, mezi nimiž je přítomen člen, který nemá zdravotnické vzdělání ani odbornou vědeckou kvalifikaci, a člen, který není v pracovním poměru, obdobném pracovněprávním vztahu nebo v závislém postavení ke zdravotnickému zařízení, ve kterém bude navrhované klinické hodnocení probíhat, přičemž to musí být dvě rozdílné osoby. Přijímání stanoviska etické komise se nezúčastní zkoušející.

(2) Etická komise plní své funkce podle písemných pracovních postupů, které zahrnují zejména

a) určení jejího složení s uvedením jména, případně jmen a příjmení a kvalifikace členů a zdravotnického zařízení, které ji ustavuje,

b) způsob plánování schůzí, jejich oznámení členům etické komise a vedení schůzí,

c) posuzování žádostí o souhlas etické komise se zahájením klinického hodnocení a provádění průběžného dohledu nad klinickým hodnocením,

- d) způsob určení průběžného dohledu nad klinickým hodnocením,
- e) urychlené posuzování a vydávání stanoviska k administrativním změnám v probíhajícím klinickém hodnocení,
- f) vymezení způsobu, jak etická komise přistupuje k hlášením zkoušejících, informacím získaným dohledem nad klinickým hodnocením nebo získaným jiným způsobem, a vymezení způsobu, jakým etická komise písemně sdělí zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení svá stanoviska ke klinickému hodnocení, důvody pro svá stanoviska a případné postupy pro přezkoumání stanoviska,
- g) vymezení způsobu a lhůt, jak etická komise sděluje údaje požadované zákonem o léčivech a touto vyhláškou zkoušejícímu nebo zadavateli, Ústavu a v případě etické komise pro multicentrická hodnocení též etickým komisím, pokud jsou ustaveny v místech klinického hodnocení,
- h) pracovní postupy podle jiných právních předpisů³⁾, pokud etická komise vydává svá stanoviska i pro jiné oblasti biomedicínského výzkumu než pro klinické hodnocení.

(3) Záznamy uchovávané etickou komisí musí být zpřístupněny na požádání úřadů, které vykonávají státní správu podle § 10 zákona o léčivech, a zahraničních kontrolních úřadů v oblasti léčiv.

(4) Písemné pracovní postupy, seznam členů etické komise a prohlášení, že etická komise byla ustavena a pracuje v souladu se správnou klinickou praxí a souvisejícími právními předpisy, etická komise na požádání poskytne zkoušejícímu, zadavateli nebo úřadům uvedeným v odstavci 3.

(5) Zápisy z jednání etické komise obsahují datum, hodinu a místo jednání, seznam přítomných členů, seznam dalších přizvaných přítomných, hlavní body diskuse, záznam stanoviska včetně způsobu, jakým bylo stanovisko přijato, záznam o oznámení možnosti střetu zájmů a podpis nejméně jednoho člena komise.

(6) V případě zániku etické komise oznamuje osoba, která etickou komisí ustavila nebo určila, Ústavu, zda činnost zaniklé etické komise přebírá jiná etická komise, dále sdělí seznam probíhajících klinických hodnocení, nad kterými zaniklá etická komise vykonávala dohled, a jakým způsobem je zajištěno uchovávání nebo předání dokumentace zaniklé etické komise.

§ 5

Udělení stanoviska s prováděním klinického hodnocení

(1) Etická komise vyjádří stanovisko s prováděním klinického hodnocení na podkladě písemné žádosti a po posouzení předložené dokumentace. Žádost o vyjádření stanoviska s prováděním klinického hodnocení předkládá příslušné etické komisí zkoušející nebo zadavatel. Písemnosti a podklady se etické komisí předkládají v českém jazyce; etická komise může umožnit předložení písemností a podkladů i v jiném jazyce.

3) Například zákon č. 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

(2) Etické komisi se předkládá

- a) protokol a jeho případné dodatky,
- b) text informovaného souhlasu a další písemné informace poskytované subjektům hodnocení,
- c) postupy pro nábor subjektů hodnocení, zejména inzerce,
- d) soubor informací pro zkoušejícího obsahující dostupné údaje o bezpečnosti hodnoceného léčivého přípravku,
- e) podrobné informace o kompenzacích výdajů a odměnách pro subjekty hodnocení,
- f) životopis zkoušejícího nebo jiné dokumenty potvrzující jeho kvalifikaci,
- g) návrh pojistné smlouvy nebo pojistná smlouva zajišťující pojištění pro zkoušejícího a zadavatele podle § 52 odst. 3 písm. f) zákona o léčivech,
- h) další dokumenty vyžádané etickou komisí.

(3) Při posuzování kompenzací, pojištění a odměn etická komise posuzuje vždy, zda

- a) kompenzace nebo zajištění odškodnění subjektu hodnocení pro případ smrti nebo škody vzniklé na zdraví v důsledku jeho účasti v klinickém hodnocení jsou zajištěny pojistnou smlouvou,
- b) pojištění odpovědnosti za škodu pro zkoušejícího a zadavatele je zajištěno pojistnou smlouvou, popřípadě zda pojištění odpovědnosti zkoušejícího nebo zadavatele není součástí jejich pracovněprávních vztahů,
- c) kompenzace nepřesahují výdaje vynaložené subjektem hodnocení nebo zkoušejícím v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení a dále zda odměna pro zkoušející je předem známa a pevně stanovena a zda zadavatel předložil společně se žádostí písemné sdělení o výši této odměny,
- d) výše odměny pro subjekty hodnocení odpovídá povaze klinického hodnocení, a to zejména ve vztahu k těm výzkumným úkonům, z nichž nemá subjekt hodnocení přímý prospěch.

(4) V případě klinických hodnocení, kdy není před zařazením subjektu hodnocení do klinického hodnocení možno získat jeho informovaný souhlas, etická komise posoudí, jakým způsobem a v jakých lhůtách je v protokolu zajištěno vyžádání informovaného souhlasu zákonného zástupce subjektu hodnocení nebo subjektu hodnocení samého, a zváží, zda není účelné podmínit zařazení každého jednotlivého subjektu hodnocení svým souhlasem.

(5) Své stanovisko poskytne etická komise zadavateli a Ústavu ve lhůtě stanovené § 53 odst. 9 a 10 zákona o léčivech.

(6) Jde-li o multicentrické klinické hodnocení, etická komise pro multicentrická hodnocení předá své stanovisko místním etickým komisím pro jednotlivá místa klinického hodnocení uvedeným v žádosti, zadavateli a Ústavu ve lhůtě stanovené § 53 odst. 9 a 10 zákona o léčivech. Místní etické komise poskytnou své stanovisko rovněž zadavateli,

příslušné etické komisi pro multicentrická hodnocení a Ústavu v souladu s § 53 odst. 9 a 10 zákona o léčivech.

(7) Stanovisko etické komise obsahuje

a) identifikační údaje o posouzeném klinickém hodnocení, zejména název klinického hodnocení, uvedení zadavatele a místo hodnocení, číslo protokolu, případně identifikační číslo evropské databáze EudraCT (dále jen „evropská databáze“), datum doručení žádosti a seznam míst provádění klinického hodnocení, ke kterým se etická komise vyjádřila a nad kterými vykonává dohled,

b) seznam hodnocených dokumentů,

c) výrok a jeho odůvodnění,

d) datum vydání stanoviska a podpis nejméně jednoho člena etické komise, který je k tomu oprávněn písemným postupem podle § 4 odst. 2,

e) v případech klinických hodnocení, kdy není možno před zařazením subjektu hodnocení do klinického hodnocení získat jeho informovaný souhlas, se etická komise výslovně vyjádří, zda souhlasí s postupem zařazování subjektů hodnocení uvedeným v protokolu, a uvede, zda podmiňuje zařazení každého jednotlivého subjektu hodnocení svým souhlasem; v případě, že zařazení každého jednotlivého subjektu hodnocení svým souhlasem podmíní, uvede rovněž způsob, jakým zkoušející tento souhlas vyžádá a jakým způsobem bude etickou komisí příslušné vyjádření neodkladně poskytnuto,

f) v případě, že stanovisko vydává etická komise pro multicentrická hodnocení, uvede se tato skutečnost a zároveň se uvede seznam míst klinického hodnocení, ke kterým se tato komise vyjádřila a nad kterými vykonává dohled.

§ 6

Změny podmínek klinického hodnocení

(1) Oznamování významných změn protokolu podle § 56 odst. 1 písm. a) zákona o léčivech se provádí písemně s odůvodněním a návrhem přepracované příslušné části dokumentace, k níž se taková změna a dodatek protokolu vztahují. Jde-li o dodatek protokolu administrativní nebo organizační povahy anebo spočívající ve změně údajů, kterými jsou například telefon, fax, adresa elektronické pošty, nezbytných pro zajištění součinnosti etických komisí a Ústavu se zadavatelem, zadavatel neprodleně informuje Ústav a etické komise, které k danému klinickému hodnocení vyjádřily své stanovisko. Takový dodatek se nepovažuje za významnou změnu protokolu.

(2) Při posouzení dodatku protokolu a vydání stanoviska k tomuto dodatku etická komise postupuje podle § 5 obdobně.

(3) Odvolání souhlasného stanoviska etické komise podle § 53 odst. 13 zákona o léčivech oznamuje etická komise neprodleně písemně zkoušejícímu, zadavateli a Ústavu. Kromě případů, kdy je ohrožena bezpečnost subjektů hodnocení, si etická komise předtím, než rozhodne, vyžádá stanovisko zadavatele, popřípadě zkoušejícího. Etická komise pro multicentrická hodnocení si předtím, než rozhodne, rovněž vyžádá stanoviska místních etických komisí v jednotlivých místech klinického hodnocení.

(4) Odvolání souhlasu etické komise obsahuje

a) identifikační údaje o klinickém hodnocení, zejména jeho název, uvedení zadavatele a míst klinického hodnocení, pro která je souhlas odvoláván, číslo protokolu, případně identifikační číslo evropské databáze,

b) odůvodnění odvolání souhlasu,

c) opatření k ukončení klinického hodnocení, zejména k převodu subjektu hodnocení na jinou léčbu, byl-li souhlas odvolán z důvodu ohrožení bezpečnosti subjektů hodnocení a nejsou-li uvedena již v protokolu,

d) datum odvolání souhlasu a podpis nejméně jednoho člena etické komise, který je k tomu na základě písemného postupu etické komise oprávněn.

HLAVA DRUHÁ ZKOUŠEJÍCÍ

§ 7

Základní činnosti zkoušejícího⁴⁾

(1) Před zahájením klinického hodnocení se zkoušející obeznámí se správným používáním a vlastnostmi hodnoceného léčivého přípravku, jak jsou popsány v protokolu a jeho dodatcích, v souboru informací pro zkoušejícího a v dalších informačních materiálech poskytnutých zadavatelem.

(2) Zkoušející získá před zařazením každého subjektu hodnocení do studie písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení nebo jeho zákonného zástupce; v případech klinických hodnocení, kdy před zařazením subjektu hodnocení do klinického hodnocení není možno získat takový souhlas, se postupuje podle § 52 odst. 9 zákona o léčivech a podle § 5 odst. 4.

(3) Zkoušející, který je v závislém poměru k provozovateli zdravotnického zařízení⁵⁾, získá před zahájením klinického hodnocení souhlas provozovatele s jeho prováděním.

(4) Zkoušející v rámci správné klinické praxe

a) zajišťuje, aby všechny osoby spolupracující na provádění klinického hodnocení v daném místě byly dostatečně zkušené a přiměřeně kvalifikované a byly náležitě informovány o protokolu a jeho dodatcích, o hodnocených léčivých přípravcích a o svých úkolech v souvislosti s klinickým hodnocením,

b) vede písemnou evidenci osob, které pověřil prováděním úkolů podstatných pro průběh klinického hodnocení,

c) zajišťuje, že subjektu hodnocení je poskytnuta přiměřená lékařská péče v případě nežádoucí příhody, včetně klinicky významné odchylky laboratorních hodnot od hodnot normálních, ke které došlo v souvislosti s účastí subjektu hodnocení v klinickém hodnocení,

4) § 52 odst. 2 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).

5) § 6 odst. 1 písm. c) zákona č. 378/2007 Sb.

d) zjistí-li nebo je-li informován o souběžně probíhajícím onemocnění subjektu hodnocení, informuje subjekt hodnocení o této skutečnosti,

e) v případě souhlasu subjektu hodnocení informuje o jeho účasti v klinickém hodnocení jeho ošetřujícího lékaře,

f) vyvine přiměřené úsilí ke zjištění důvodů pro předčasné odstoupení subjektu hodnocení z klinického hodnocení, aniž by byla dotčena práva subjektu hodnocení.

(5) Zkoušející nebo jím pověřená osoba vede záznamy o dodávání hodnoceného léčivého přípravku na místo provádění klinického hodnocení, o stavu zásob hodnoceného léčivého přípravku v místě klinického hodnocení, o užívání každým ze subjektů hodnocení a o vrácení nevyužívaného hodnoceného léčivého přípravku zadavateli nebo o jiném způsobu jeho likvidace. Tyto záznamy obsahují datum, množství, šarže, dobu použitelnosti a kódová čísla přiřazená hodnocenému léčivému přípravku a subjektům hodnocení. Zkoušející vede záznamy prokazatelně dokumentující, že subjektům hodnocení byly poskytnuty dávky hodnoceného léčivého přípravku uvedené v protokolu, a vykazující nakládání se všemi hodnocenými léčivými přípravky převzatými od zadavatele.

(6) Zkoušející zajistí, aby hodnocený léčivý přípravek byl užíván výhradně v souladu se schváleným protokolem, dále zajistí informovanost každého subjektu hodnocení o správném způsobu používání hodnoceného léčivého přípravku a v intervalech vhodných pro dané klinické hodnocení kontroluje, zda každý subjekt hodnocení postupuje podle pokynů.

(7) Pokud se v klinickém hodnocení provádí náhodný výběr subjektů hodnocení, zkoušející zajistí, že identifikační kód bude odtajněn pouze v souladu s protokolem.

(8) Je-li klinické hodnocení zaslepeno, zkoušející neprodleně informuje zadavatele o jakémkoliv předčasném odslepení hodnoceného léčivého přípravku a tuto skutečnost dokumentuje.

§ 8

Poučení a informovaný souhlas subjektu hodnocení

(1) Náležitosti poučení subjektu hodnocení a informovaného souhlasu jsou uvedeny v příloze č. 2 této vyhlášky. Při získávání informovaného souhlasu nesmí být subjekt hodnocení nepatříčně ovlivňován k účasti nebo pokračování v klinickém hodnocení.

(2) Pro získání informovaného souhlasu s účastí v klinickém hodnocení zkoušející používá a předává subjektům hodnocení pouze takové informační materiály, které jsou odsouhlaseny zadavatelem a schváleny příslušnou etickou komisí nebo Ústavem. Tyto informační materiály se aktualizují, odsouhlasují a schvalují, kdykoli jsou k dispozici nové informace podstatné pro subjekty hodnocení.

(3) Zkoušející nebo osoba jím pověřená před získáním informovaného souhlasu poskytne subjektu hodnocení, popřípadě jeho zákonnému zástupci příležitost pro zhodnocení informací k rozhodnutí a ke vznesení dotazů ohledně klinického hodnocení; tyto dotazy se zodpoví.

(4) Zkoušející nebo osoba jím pověřená poskytne subjektu hodnocení nebo jeho

zákonnému zástupci stejnopis podepsaného a datem opatřeného informovaného souhlasu, jakož i kopii písemných informací o klinickém hodnocení určených pro subjekty hodnocení, případně včetně veškerých změn a dodatků. V případě, že informovaný souhlas poskytl kromě zákonného zástupce též subjekt hodnocení, obdrží kopii tohoto souhlasu i subjekt hodnocení.

(5) V případě klinického hodnocení na nezletilých osobách

- a) zkoušející získá informovaný souhlas podle § 52 odst. 6 písm. a) zákona o léčivech,
- b) zkoušející nebo osoba jím pověřená, která má zkušenosti s prací s nezletilými osobami, poskytne nezletilé osobě v rozsahu jejich předpokládaných schopností porozumění pravdivé informace o klinickém hodnocení, zejména o jeho rizicích a přínosech, o možném nepohodlí a případných obtížích, jakož i o oprávnění kdykoli od klinického hodnocení odstoupit,
- c) umožňují-li to schopnosti nezletilé osoby, poskytne jí zkoušející nebo osoba jím pověřená písemné informace o klinickém hodnocení v rozsahu odpovídajícím jejímu stupni vývoje a respektuje její přání ohledně účasti v klinickém hodnocení,
- d) vykonává etická komise dohled minimálně v půlročních intervalech; pokud daná etická komise nemá zkušenosti v oblasti dětského lékařství, zajistí pro vykonávání dohledu spoluúčast odborníka kvalifikovaného v oblasti dětského lékařství.

§ 9

Záznamy a zprávy

(1) Před zahájením klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení, kde je klinické hodnocení prováděno, musí být osobám podílejícím se na klinickém hodnocení k dispozici dokumenty uvedené v oddílu I. přílohy č. 3 této vyhlášky. Tato příloha rovněž stanoví v oddílech II. a III. dokumentaci, která je vedena v průběhu a po ukončení klinického hodnocení. Tyto dokumenty musí být osobám podílejícím se na klinickém hodnocení k dispozici, pokud v povolení klinického hodnocení není stanoveno jinak.

(2) Zkoušející zajistí přesné, úplné, čitelné a včasné zaznamenávání údajů v záznamech subjektů hodnocení a ve všech zprávách. Záznamy zkoušejícího do záznamů subjektů hodnocení jsou v souladu se zdrojovými dokumenty; případné nesrovnalosti musí být odůvodněny.

(3) Každá změna nebo oprava v záznamech subjektů hodnocení se označuje datem, podpisem osoby, která provedla změnu, a popřípadě vysvětlením; změna nebo oprava se připojí k původnímu záznamu. Změny nebo opravy provádí zkoušející, jeho spolupracovníci oprávnění změny nebo opravy provádět, nebo zadavatelem pověřené osoby podle písemných pracovních postupů zadavatele; taková změna nebo oprava je potvrzena podpisem osoby, která změnu nebo opravu provedla.

(4) Záznamy související s klinickým hodnocením v místě provádění klinického hodnocení jsou přístupné zadavateli, členům etické komise a pověřeným osobám kontrolních úřadů podle § 4 odst. 3.

(5) Zkoušející na základě vyžádání zadavatele, osoby uvedené v § 21 odst. 3 nebo § 22 odst. 2, etické komise nebo kontrolních úřadů umožní přímý přístup ke všem požadovaným záznamům souvisejícím s klinickým hodnocením.

(6) Zkoušející informuje neprodleně písemnou zprávou zadavatele, příslušnou etickou komisi a zdravotnické zařízení o jakýchkoliv změnách významně ovlivňujících vedení klinického hodnocení, popřípadě zvyšujících riziko subjektů hodnocení.

(7) Dokumentaci klinického hodnocení zkoušející uchovává tak, aby byla zajištěna ochrana údajů o osobě subjektu hodnocení podle jiného právního předpisu⁶⁾. Po ukončení klinického hodnocení zkoušející zajistí uchování zdrojových dokumentů v souladu s předpisy stanovujícími uchovávání zdravotnické dokumentace⁷⁾ a v souladu s § 56 odst. 7 zákona o léčivech; identifikační kódy subjektů hodnocení se uchovávají nejméně po dobu 15 let.

§ 10

Oznamování závažných nežádoucích příhod

(1) Oznámení závažné nežádoucí příhody zadavateli podle § 58 odst. 1 zákona o léčivech obsahuje údaj o místě hodnocení, název nebo jméno zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci subjektu hodnocení, popis příhody, název léčivého přípravku vyvolávajícího závažnou nežádoucí příhodu, včetně podávané dávky a způsobu podání. Pokud hlášení není provedeno písemně, neprodleně se potvrdí podrobnou písemnou zprávou. V neprodlených a případných následných písemných zprávách se subjekty hodnocení identifikují přednostně identifikačním kódem.

(2) Nežádoucí příhody včetně laboratorních odchylek, které jsou uvedeny v protokolu jako kritické z hlediska hodnocení bezpečnosti, jsou hlášeny v souladu s požadavky na hlášení a v časových termínech upřesněných zadavatelem v protokolu.

§ 11

Přerušeni klinického hodnocení a jeho ukončení před provedením všech úkonů stanovených protokolem

(1) Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo ukončeno před provedením všech úkonů stanovených protokolem, zkoušející o tom neprodleně informuje subjekty hodnocení a zajistí jejich další léčbu a sledování zdravotního stavu.

(2) Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo ukončeno za podmínek uvedených v odstavci 1

a) zkoušejícím bez předchozího souhlasu zadavatele, zkoušející o tom neprodleně informuje Ústav, zadavatele a etickou komisi, popřípadě etické komise, které se k danému klinickému hodnocení vyjadřovaly; zadavateli a etické komisi nebo etickým komisím, které se k danému klinickému hodnocení vyjadřovaly, poskytne podrobné písemné vysvětlení,

b) zadavatelem nebo Ústavem, zkoušející o tom neprodleně informuje etickou komisi, popřípadě etické komise, které se k danému klinickému hodnocení vyjadřovaly, které poskytne podrobné písemné vysvětlení.

6) Zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

7) § 67b zákona č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, ve znění pozdějších předpisů.

Vyhláška č. 385/2006 Sb., o zdravotnické dokumentaci, ve znění pozdějších předpisů.

Zákon č. 499/2004 Sb., o archivnictví a spisové službě a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

(3) Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo předčasně ukončeno v důsledku trvalého nebo dočasného odvolání souhlasu etické komise, zkoušející o tom neprodleně informuje zdravotnické zařízení.

HLAVA TŘETÍ ZADAVATEL

§ 12

Základní činnosti zadavatele

(1) Zadavatel zajišťuje zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení jakosti a používání písemně zpracovaných standardních pracovních postupů zaručujících, že klinické hodnocení, včetně provádění s ním souvisejících laboratorních zkoušek a zacházení s údaji, bude prováděno a údaje budou získávány, dokumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a hlášeny v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe a jinými právními předpisy⁸⁾, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost. V případě, že se provádění klinického hodnocení účastní smluvní výzkumná organizace nebo jiný subjekt, mají tito zaveden systém zabezpečování a řízení jakosti obdobně jako zadavatel.

(2) Zadavatel určí zkoušejícího s přihlédnutím k jeho kvalifikaci, povaze klinického hodnocení a vybavení zdravotnického zařízení, ve kterém má být klinické hodnocení provedeno. Zadavatel dohodne se zkoušejícím, zdravotnickým zařízením nebo dalšími osobami podílejícími se na klinickém hodnocení písemnou smlouvou, která může být i přílohou protokolu, podmínky provádění klinického hodnocení, včetně jeho financování a náhrady výdajů na léčení v případě poškození zdraví subjektu hodnocení v souvislosti s jeho účastí na hodnocení, odpovědnost za jednání s etickou komisí nebo Ústavem, uchovávání dokumentace a podávání zpráv a informací. Před uzavřením smlouvy o provedení klinického hodnocení poskytne zadavatel zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení protokol a aktualizovaný soubor informací pro zkoušejícího k seznámení se s těmito dokumenty a dalšími poskytnutými informacemi.

(3) Zadavatel zajistí, aby zkoušející

a) prováděl klinické hodnocení v souladu se správnou klinickou praxí, příslušnými právními předpisy, podle protokolu odsouhlaseného zadavatelem a v souladu se stanoviskem etické komise,

b) dodržoval postupy pro zaznamenávání a hlášení údajů.

(4) Zadavatel dále zajistí, aby zkoušející zabezpečil, že

a) základní dokumenty týkající se klinického hodnocení budou uchovávány, dokud zadavatel neoznámí zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení, že již nejsou potřebné,

b) bude umožněn přístup do zdravotnických zařízení provádějících klinické hodnocení, ke zdrojovým dokumentům a ke zprávám pro účely monitorování, auditů, inspekci Ústavu nebo zahraničních kontrolních úřadů.

(5) Zadavatel dále zajišťuje písemnou smlouvou jednoznačné vymezení povinností, funkcí a činností, které přenáší na smluvní výzkumnou organizaci, jestliže se taková organizace účastní provádění klinického hodnocení; odpovědnost za správnost a úplnost

⁸⁾ Například vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv.

získaných údajů zadavatele však zůstává nedotčena.

(6) Před zahájením klinického hodnocení zadavatel vymezí, ustanoví a rozdělí všechny povinnosti a funkce vztahující se ke klinickému hodnocení a zajišťuje, aby se na veškerých činnostech souvisejících s přípravou, prováděním, vyhodnocováním, monitorováním a auditu klinického hodnocení podílely pouze dostatečně kvalifikované a zkušené osoby, aby tyto osoby byly poučeny o svých právech, povinnostech a popřípadě funkcích a aby jejich kvalifikace byla dokumentována.

(7) Zadavatel ustanoví pro subjekty hodnocení nebo jejich zákonné zástupce náležitě kvalifikovaného a snadno dostupného lékaře pro poskytování konsultací o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvislosti s klinickým hodnocením.

(8) Protokol, volba lékové formy, dávkování i délka a způsob podávání hodnoceného léčivého přípravku musí být podloženy dostatečnými údaji o bezpečnosti a účinnosti z neklinických studií, popřípadě klinických hodnocení.

(9) Zjistí-li zadavatel porušení protokolu studie, standardních pracovních postupů, zásad správné klinické praxe, právních předpisů nebo požadavků Ústavu zkoušejícím, zdravotnickým zařízením nebo dalšími osobami podílejícími se na klinickém hodnocení, provede neprodleně opatření za účelem zajištění odstranění nedostatků. Jestliže monitorování nebo audit odhalily závažné nebo trvalé porušení podle předchozí věty na straně zkoušejícího nebo zdravotnického zařízení, ukončí zadavatel účast zkoušejícího v klinickém hodnocení nebo ukončí klinické hodnocení v tomto místě.

(10) Jestliže zadavatel je zároveň zkoušejícím, vztahují se na něj i ustanovení platná pro zkoušejícího, s výjimkou odstavce 4.

(11) V případě klinického hodnocení, které probíhá na více místech, zadavatel zajišťuje, že

a) před zahájením klinického hodnocení jsou dokumentovány odpovědnosti koordinujícího zkoušejícího, pokud je určen, a ostatních zúčastněných zkoušejících,

b) všichni zkoušející získají pokyny pro dodržování protokolu, jednotného souboru standardů pro posuzování klinických a laboratorních výsledků a pro vyplňování záznamů subjektů hodnocení,

c) je umožněna komunikace mezi zkoušejícími,

d) zkoušející jsou informováni o závažných neočekávaných nežádoucích účincích hodnocených léčivých přípravků, které se vyskytly v ostatních místech klinického hodnocení,

e) v případě změny klinického hodnocení nebo doplnění žádosti na základě nesouhlasného stanoviska etické komise pro multicentrická hodnocení k tomuto hodnocení, předloží novou žádost stejné etické komisi pro multicentrická hodnocení.

(12) Zadavatel zajišťuje ověření, že každý subjekt hodnocení poskytl písemný souhlas s přímým přístupem do jeho původní zdravotní dokumentace za účelem monitorování, auditu, kontroly etickou komisí a inspekce kontrolního úřadu v souvislosti s klinickým hodnocením.

§ 13

Žádost o povolení a ohlášení klinického hodnocení Ústavu

(1) Žádost o povolení klinického hodnocení nebo ohlášení klinického hodnocení podle § 55 odst. 2 zákona o léčivech podává zadavatel Ústavu. V případě, že žádost nebo ohlášení podává jiná osoba než zadavatel, předkládá se s žádostí nebo ohlášením pověření zadavatele pro tuto osobu. Jednotlivé části dokumentace se předkládají samostatně, s průběžně očíslovanými stránkami, opatřené uvedením obsahu. K žádosti se přiloží doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti nebo ohlášení.

(2) S žádostí o povolení klinického hodnocení nebo ohlášením klinického hodnocení se předkládá ve dvojím vyhotovení následující dokumentace:

- a) výčet předkládané dokumentace,
- b) protokol a jeho případné dodatky obsahující údaje uvedené v příloze č. 1 této vyhlášky,
- c) písemné informace určené zkoušejícímu, a to buď ve formě souboru informací pro zkoušejícího, který obsahuje údaje podle přílohy č. 4 této vyhlášky, nebo ve formě souhrnu údajů o přípravku,
- d) písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení nebo jeho zákonného zástupce v českém jazyce s případnými dodatky,
- e) písemné informace určené subjektům hodnocení včetně poučení subjektu hodnocení nebo jeho zákonného zástupce v českém jazyce,
- f) formuláře záznamů subjektů hodnocení,
- g) informace, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno některou etickou komisí nebo zahraničním kontrolním úřadem nesouhlasné stanovisko,
- h) farmaceutické údaje o hodnocených léčivých přípravcích podle přílohy č. 5 této vyhlášky,
- i) v případě multicentrického klinického hodnocení informaci o tom, které etické komisi pro multicentrická hodnocení byla předložena žádost o stanovisko,
- j) souhrn o studii v českém jazyce.

Jde-li o klinická hodnocení, jejichž cílem není získání podkladů pro registraci nebo vývoj léčivého přípravku a na nichž se nepodílí výrobci léčivých přípravků ani osoby s nimi obchodně propojené, mohou být po projednání s Ústavem rozsah takové dokumentace i její vedení a uchování upraveny přiměřeně povaze daného klinického hodnocení, například pokud jde o dokumentaci podle písmene h).

(3) Jde-li o klinické hodnocení podléhající povolení a hodnoceným léčivým přípravkem je geneticky modifikovaný organismus⁹⁾, předkládá se spolu s žádostí, popřípadě před vydáním povolení, doklad o zapsání geneticky modifikovaného organismu do Seznamu geneticky modifikovaných organismů a produktů schválených pro uvádění do oběhu v České republice podle zákona o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými

⁹⁾ § 2 písm. d) zákona č. 78/2004 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty.

produkty. Spolu s žádostí se předkládá hodnocení rizika podle jiného právního předpisu¹⁰⁾.

(4) Na základě vyžádání Ústavu předloží zadavatel další podklady potřebné k posouzení daného klinického hodnocení, například informace požadované Státním úřadem pro jadernou bezpečnost v případě klinických hodnocení s radiofarmaky. Ústav může jednotlivé části požadované dokumentace podle odstavce 2, postup charakteristický pro jednotlivé typy klinického hodnocení a z toho vycházející požadavky a potřebné podklady oznámit zveřejněním ve svém informačním prostředku.

§ 14

Vedení klinického hodnocení, sběr údajů a uchovávání záznamů

(1) Zadavatel v průběhu klinického hodnocení průběžně vyhodnocuje postup klinického hodnocení, bezpečnost hodnoceného léčivého přípravku, popřípadě kritické parametry účinnosti a na základě zjištěných poznatků činí příslušná opatření, včetně změn podmínek provádění klinického hodnocení nebo jeho ukončení.

(2) Při použití elektronického nebo dálkového systému vedení údajů o klinickém hodnocení zadavatel

a) zajistí a doloží, že tyto elektronické systémy splňují jím stanovená kritéria na úplnost, přesnost, spolehlivost a jsou vhodné pro daný účel,

b) udržuje standardní pracovní postupy pro používání těchto systémů,

c) zajišťuje, že navržené systémy dovolují změny údajů takovým způsobem, že jsou dokumentovány a vložené údaje nejsou vymazány,

d) udržuje bezpečnostní systém zabraňující neoprávněnému přístupu k údajům,

e) vede seznam osob, které jsou oprávněny provádět změny údajů,

f) zajišťuje odpovídajícím způsobem zálohování údajů,

g) zajišťuje zaslepení údajů, jestliže je klinické hodnocení zaslepeno, a to po dobu trvání zaslepení klinického hodnocení.

(3) Pokud jsou údaje nebo pozorování získané v průběhu klinického hodnocení dále zpracovávány, musí být umožněno porovnání původních údajů a pozorování se zpracovanými daty.

(4) Zadavatel používá jednoznačný identifikační kód subjektů hodnocení umožňující identifikaci všech sledovaných údajů jednotlivých subjektů hodnocení.

(5) Zadavatel zajistí před zahájením a v průběhu klinického hodnocení vypracování a vedení dokumentace podle přílohy č. 3 této vyhlášky. Každou změnu ve vlastnictví údajů získaných z klinického hodnocení a případné přerušování klinického vývoje hodnoceného léčivého přípravku oznámí zadavatel Ústavu.

¹⁰⁾ § 5 vyhlášky č. 209/2004 Sb., o bližších podmínkách nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty.

(6) Zadavatel uchovává po ukončení klinického hodnocení dokumenty uvedené v příloze č. 3 této vyhlášky.

(7) Zadavatel vypracuje písemné postupy zajišťující, aby změny učiněné zástupci zadavatele v záznamech subjektů hodnocení byly nezbytné, dokumentované a odsouhlasené zkoušejícím. V případě uskutečnění takových změn zástupce zadavatele poskytne zkoušejícímu záznam o změnách a opravách.

(8) Jde-li o klinické hodnocení, kdy je zadavatelem zkoušející, zdravotnické zařízení, vysoká škola nebo stát prostřednictvím své organizační složky a na kterém se nepodílí výrobce léčivých přípravků ani osoba s ním obchodně propojená a pokud tak bylo dohodnuto mezi zadavatelem a Ústavem, zajišťuje vkládání údajů o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hodnoceného léčivého přípravku do evropské databáze Ústav.

§ 15

Informace o průběhu klinického hodnocení

(1) Po zahájení klinického hodnocení zadavatel nejpozději do 60 dnů informuje písemně Ústav a etickou komisi pro multicentrická hodnocení, pokud taková komise k danému klinickému hodnocení vyjádřila své stanovisko, o datu a místě, kde bylo klinické hodnocení zahájeno v České republice.

(2) O zahájení klinického hodnocení v daném místě informuje zkoušející místní etickou komisi, která k tomuto klinickému hodnocení vydala stanovisko a nad tímto hodnocením vykonává dohled.

(3) Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 6 této vyhlášky.

(4) Roční zpráva o bezpečnosti podle § 58 odst. 8 zákona o léčivech obsahuje údaje uvedené v příloze č. 7 této vyhlášky. Zadavatel předkládá zprávu každoročně do 60 dnů od uzavření sběru údajů.

§ 16

Ohlášení změny podmínek klinického hodnocení

(1) Za významné změny podmínek klinického hodnocení, které se ohlašují Ústavu a etickým komisím, které k danému klinickému hodnocení vyjádřily své stanovisko, se považují dodatky protokolu spočívající v podstatných změnách dokumentace, například změny plánovaného počtu subjektů hodnocení, dávkování a délky podávání hodnocených léčivých přípravků, změny vstupních a výstupních podmínek, vyhodnocovaných parametrů nebo postupů odběru vzorků a změny hodnocených léčivých přípravků ovlivňující jejich kvalitu, například změny složení, výrobního postupu, specifikací skladovacích podmínek a doby použitelnosti. K ohlášení změny podmínek klinického hodnocení se přiloží doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti.

(2) Závažné změny podmínek klinického hodnocení, které mění charakter klinického hodnocení, například změny cílů klinického hodnocení, podstatné změny kritérií výběru subjektů hodnocení a podstatné změny hodnocených léčivých přípravků, se považují za nové klinické hodnocení.

§ 17

Ostatní informace o hodnoceném léčivém přípravku a klinickém hodnocení

Zadavatel v průběhu klinického hodnocení neprodleně písemně informuje Ústav a etické komise, které k danému klinickému hodnocení vyjádřily své stanovisko, o

- a) změně svého sídla nebo adresy,
- b) nových poznatků o hodnoceném léčivém přípravku,
- c) opatření úřadů cizích států nebo etických komisí, která se vztahují k danému klinickému hodnocení a mohou ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení,
- d) přerušení klinického hodnocení nebo jeho předčasném ukončení v České republice; v tomto případě informaci poskytne nejpozději do 15 dnů; tato informace obsahuje údaje uvedené v příloze č. 8 této vyhlášky,
- e) zastavení vývoje léčivého přípravku.

§ 18

Informace o ukončení klinického hodnocení a souhrnná zpráva

(1) Informace o ukončení klinického hodnocení v České republice podle § 56 odst. 5 zákona o léčivech obsahuje údaje uvedené v příloze č. 8 této vyhlášky.

(2) Zadavatel po ukončení provádění klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu, ve které uvede závěry daného klinického hodnocení a jejich interpretaci. Souhrnná zpráva obsahuje náležitosti uvedené v příloze č. 9 této vyhlášky.

§ 19

Hodnocené léčivé přípravky a jejich označování

(1) Zadavatel zajišťuje, že

- a) hodnocené léčivé přípravky jsou charakterizovány přiměřeně stupni jejich vývoje,
- b) pro hodnocené léčivé přípravky jsou stanoveny vhodná doba, teplota a další podmínky uchovávání a v případě potřeby určeny i postupy pro přípravu nebo úpravu hodnocených léčivých přípravků před podáním subjektům hodnocení a pomůcky pro jejich aplikaci a že hodnocené léčivé přípravky jsou stabilní po celou dobu jejich používání,
- c) hodnocené léčivé přípravky jsou baleny, distribuovány a uchovávány v souladu se správnou distribuční praxí tak, aby byly prokazatelně chráněny před kontaminací a znehodnocením během dopravy a uchovávání,
- d) hodnocené léčivé přípravky jsou připravovány, upravovány, kontrolovány, uchovávány a vydávány v souladu se správnou lékárenskou praxí, osoby, které zajišťují uvedené činnosti musí splňovat odborné předpoklady¹¹⁾,
- e) hodnocené léčivé přípravky jsou řádně označeny podle odstavce 2 a případně kódovány; v případě zaslepeného klinického hodnocení zadavatel zajišťuje, že hodnocené léčivé přípravky

¹¹⁾ § 79 odst. 5 zákona č. 378/2007 Sb.

jsou kódovány způsobem umožňujícím zaslepení a že systém kódování umožňuje rychlou identifikaci hodnoceného léčivého přípravku v případě, že to vyžaduje zdravotní stav subjektu hodnocení; každé porušení zaslepení musí být zjistitelné,

f) jde-li o klinická hodnocení, jejichž cílem není získání podkladů pro registraci nebo vývoj léčivého přípravku a na nichž se nepodílí výrobci léčivých přípravků ani osoby s nimi obchodně propojené, rozsah označování hodnocených léčivých přípravků lze po projednání s Ústavem upravit přiměřeně povaze daného klinického hodnocení.

(2) Označení vnějšího i vnitřního obalu hodnoceného léčivého přípravku uvádí

- a) název zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště nebo zkoušejícího,
- b) lékovou formu, cestu podání, množství dávek, v případě otevřeného klinického hodnocení i název a sílu léčivého přípravku,
- c) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu,
- d) referenční kód klinického hodnocení umožňující identifikaci klinického hodnocení, místa klinického hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uvedeno jinde,
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení, popřípadě číslo léčby a případně číslo návštěvy,
- f) jméno zkoušejícího, pokud není zahrnuto v označení podle písmene a) nebo d), pokyny pro užívání, s tím, že lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající hodnocený léčivý přípravek,
- g) text „Pouze pro účely klinického hodnocení“ nebo jiná obdobná formulace,
- h) podmínky uchovávání,
- i) doba použitelnosti (spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoli nejednoznačnost,
- j) text „Uchovávejte mimo dosah dětí“ s výjimkou hodnocených léčivých přípravků používaných v takovém klinickém hodnocení, kde subjektům hodnocení je podáván hodnocený léčivý přípravek pod dohledem zkoušejícího.

V odůvodněných případech s cílem zajistit bezpečné používání hodnoceného léčivého přípravku subjektem hodnocení se na vnitřním obalu uvádějí alespoň údaje umožňující jednoznačnou identifikaci obsahu balení.

(3) V případě změny data určujícího dobu použitelnosti se obal hodnoceného léčivého přípravku označí dalším štítkem, na kterém se uvede nové datum a zopakuje se číslo identifikující šarži. Toto označení provádí osoba určená zadavatelem v souladu se standardním pracovním postupem zadavatele.

(4) Pokud jsou v průběhu klinického vývoje hodnoceného léčivého přípravku provedeny významné změny lékové formy, zajistí zadavatel před použitím nové lékové formy v klinickém hodnocení údaje o nové lékové formě potřebné k posouzení, zda a do jaké míry provedené změny ovlivní farmakokinetický profil hodnoceného léčivého přípravku.

(5) Zadavatel neposkytne zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení hodnocený léčivý přípravek, dokud neobdržel všechny dokumenty potřebné v daném místě pro zahájení klinického hodnocení, především souhlasné stanovisko etické komise a povolení Ústavu k provádění klinického hodnocení.

(6) Zadavatel zajišťuje

a) vedení záznamů dokládajících přepravu, příjem, uchovávání, vrácení a likvidaci hodnocených léčivých přípravků,

b) vytvoření a uplatnění systému stahování hodnocených léčivých přípravků a dokumentování stahování, zejména stažení závadného hodnoceného léčivého přípravku, vrácení hodnocených léčivých přípravků po ukončení klinického hodnocení a vrácení hodnocených léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti,

c) vytvoření a uplatnění systému zacházení s nepoužitými hodnocenými léčivými přípravky, včetně dokumentování tohoto zacházení.

(7) Zadavatel zajistí dostatečné množství hodnoceného léčivého přípravku pro přezkoušení specifikací v případě potřeby a uchovávání záznamů o analýzách a charakteristikách vzorků jednotlivých šarží; zadavatel zajistí uchovávání vzorků hodnoceného léčivého přípravku do vyhodnocení údajů získaných při klinickém hodnocení, pokud to umožňuje jejich stabilita.

§ 20

Změna zadavatele

Žádost o změnu zadavatele obsahuje kromě náležitostí vyžadovaných zákonem následující údaje a dokumentaci:

a) identifikaci klinického hodnocení, kterého se změna týká,

b) jméno, popřípadě jména, příjmení a adresu místa pobytu, popřípadě adresu bydliště mimo území České republiky, dosavadního zadavatele, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firma, popřípadě název, a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a jméno, popřípadě jména, příjmení a adresu místa pobytu, popřípadě adresu bydliště mimo území České republiky, osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firma, popřípadě název, a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a návrh data, ke kterému se má změna uskutečnit,

c) prohlášení zadavatele a osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, a to s úředně ověřenými podpisy, že úplná a aktualizovaná dokumentace týkající se klinického hodnocení nebo kopie této dokumentace byla zpřístupněna nebo předána osobě, na kterou má být rozhodnutí převedeno, s tím, že tato dokumentace odpovídá dokumentaci předložené Ústavu v rámci žádosti o povolení nebo ohlášení klinického hodnocení, včetně aktualizované dokumentace předložené Ústavu ke dni provedení změny,

d) plán zajištění informovanosti o změně zadavatele v rámci daného klinického hodnocení, zahrnující například dodatek k protokolu, informace zkoušejícím, informace subjektům hodnocení a označení hodnocených léčivých přípravků zohledňující danou změnu.

HLAVA ČTVRTÁ MONITOROVÁNÍ A AUDIT KLINICKÉHO HODNOCENÍ

§ 21

Monitorování klinického hodnocení

(1) Dohled nad klinickým hodnocením zajišťuje zadavatel monitorováním klinického hodnocení, kterým ověřuje především, že

a) práva a bezpečnost všech subjektů hodnocení nejsou narušeny,

b) zaznamenávané údaje jsou správné, úplné a ověřitelné na základě zdrojových dokumentů,

c) klinické hodnocení probíhá v souladu s poslední schválenou verzí protokolu a jeho případnými dodatky, správnou klinickou praxí a souvisejícími právními předpisy.

(2) Rozsah a způsob monitorování zadavatel určí s ohledem na cíl, účel, uspořádání, složitost, zaslepení, rozsah a cílové parametry daného klinického hodnocení. Monitorování se zpravidla provádí před zahájením, v průběhu a po ukončení klinického hodnocení.

(3) Zadavatel může ustanovit osoby, které sledují klinické hodnocení v místě klinického hodnocení před jeho zahájením, v jeho průběhu a při jeho ukončení (dále jen „monitoři“) a zajišťují součinnost zadavatele se zkoušejícími. Tyto osoby

a) mají příslušnou kvalifikaci a znalosti potřebné k monitorování klinického hodnocení; jejich kvalifikace je dokumentována,

b) jsou seznámeny s hodnocenými léčivými přípravky, protokolem, písemným informovaným souhlasem a dalšími písemnými informacemi poskytovanými subjektům hodnocení, standardními pracovními postupy zadavatele, správnou klinickou praxí a právními předpisy vztahujícími se ke klinickému hodnocení.

(4) Při monitorování klinického hodnocení postupují monitoři podle přílohy č. 10 této vyhlášky.

§ 22

Audit

(1) Za audit se považuje systematické a na zadavateli nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jež má určit, zda byly realizovány činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení a zda byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle protokolu, standardních pracovních postupů zadavatele, správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů.

(2) Zadavatel určí k provádění auditu osoby, které jsou nezávislé na prováděném klinickém hodnocení, nezajišťují jeho monitorování ani kontrolu zabezpečování jakosti (dále jen „auditoři“); auditoři mají náležitou kvalifikaci a znalosti potřebné k provádění auditů klinického hodnocení a jejich kvalifikace je dokumentována.

(3) Zadavatel zajistí, aby audity byly prováděny podle písemných, jím vypracovaných postupů, které stanoví předmět auditu, způsob provedení auditu, frekvenci auditů, formu a obsah zpráv o auditu.

(4) Plán auditů a zvolené postupy se přizpůsobují povaze klinického hodnocení, především s ohledem na údaje předkládané kontrolním úřadům, počtu subjektů hodnocení, typu a složitosti klinického hodnocení, míře rizika pro subjekty hodnocení a případně i nedostatkům při dodržování zásad správné klinické praxe nebo právních předpisů zjištěným v dosavadním průběhu klinického hodnocení.

(5) Pozorování a nálezy auditorů se dokumentují a tyto záznamy se uchovávají v souladu s přílohou č. 3 této vyhlášky.

(6) Při zjištění nedostatků v činnosti zkoušejícího, zdravotnického zařízení nebo zadavatele s ohledem na dodržování protokolu, standardních postupů, správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů auditem provede zadavatel neprodleně nápravná opatření.

(7) Jestliže nedostatky podle odstavce 6 jsou závažné nebo trvalé, zadavatel ukončí účast zkoušejícího nebo zdravotnického zařízení v klinickém hodnocení a informuje neprodleně o této skutečnosti etickou komisí a Ústav. Stejným způsobem zadavatel postupuje, byly-li takové nedostatky zjištěny monitorováním klinického hodnocení podle § 21.

ČÁST TŘETÍ **KLINICKÉ HODNOCENÍ VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

§ 23

Zkoušející

Základní činnosti zkoušejícího jsou:

- a) před zahájením klinického hodnocení předložit zadavateli aktualizovaný profesní životopis, případně dále prohlášení o střetu zájmů, prohlášení o důvěrném zacházení s informacemi a jiné osobní údaje, které jsou nutné k tomu, aby klinické hodnocení proběhlo v souladu s jeho protokolem,
- b) zajistit, že klinické hodnocení bude vedeno v souladu s protokolem a bude se řídit zásadami správné klinické praxe,
- c) uchovávat v dokumentaci klinického hodnocení podepsané a datované kopie protokolu klinického hodnocení včetně všech dodatků; každý dodatek protokolu připravený zadavatelem nebo zkoušejícím musí být jimi podepsán s uvedením data a musí přesně uvádět, co bylo změněno včetně zdůvodnění,
- d) upozornit ihned zadavatele na jakékoliv odchylky od protokolu klinického hodnocení,
- e) zajistit dostatečně kvalifikovaný personál, včetně činností prováděných podle dílčích smluv, pro řádné vedení klinického hodnocení a informovat odpovídajícím způsobem personál pracující na klinickém hodnocení nebo pečující o zvířata a poskytovat mu příslušné materiály a informace obdržené od zadavatele,
- f) zajistit během klinického hodnocení používání odpovídajících a dobře udržovaných zařízení a přístrojů a dodržování standardních operačních postupů,
- g) zajistit informovaný souhlas od každého chovatele zvířat před jejich zařazením do klinického hodnocení, a to na základě odpovídající informace týkající se účasti v klinickém

hodnocení,

h) dohlížet na ustájení, krmení a péči o zvířata v místě klinického hodnocení a informovat chovatele o zvířatech ustájených mimo jejich trvalé ustájení,

i) dokumentovat všechny zákroky a postupy, zdravotní změny zvířat a významné změny životního prostředí,

j) zabezpečit požadavky protokolu na používání požitelných produktů získaných ze zvířat produkujících potraviny, kterým byly podány hodnocené nebo kontrolní veterinární léčivé přípravky, a dodržovat stanovená opatření pro likvidaci hodnocených zvířat,

k) informovat bezodkladně zadavatele o nežádoucích účincích,

l) zabezpečit, aby jakékoliv zaslepení bylo porušeno pouze v souladu s protokolem a se souhlasem zadavatele,

m) zajistit příjem, skladování, distribuci a jakoukoliv další manipulaci s hodnoceným a kontrolním veterinárním léčivým přípravkem a vést příslušnou evidenci včetně zbylých zásob,

n) zajistit podávání hodnocených a kontrolních veterinárních léčivých přípravků zvířatům pouze v souladu s protokolem klinického hodnocení,

o) porovnat po ukončení klinického hodnocení záznamy o příjmu, použití a zbytcích hodnocených a kontrolních veterinárních léčivých přípravků a vysvětlit případné rozdíly,

p) zajistit při přerušení nebo ukončení klinického hodnocení příslušnou dokumentaci o bezpečné likvidaci hodnoceného a kontrolního veterinárního léčivého přípravku včetně zbytků jimi medikovaných krmiv,

q) dokumentovat nepředvídané události, které mohou ovlivnit průběh klinického hodnocení, a přijatá opatření,

r) uchovávat kompletní záznamy všech návštěv, dopisů a jiných kontaktů se zadavatelem, zástupci zainteresovaných autorit i jiných osob vztahujících se k uspořádání, vedení a dokumentaci klinického hodnocení,

s) bezpečně skladovat, chránit před poškozením nebo zničením veškerou dokumentaci klinického hodnocení včetně jejích kopií, a to po dobu stanovenou § 61 odst. 4 písm. e) zákona o léčivech,

t) poskytnout zadavateli na jeho žádost podepsanou dokumentaci klinického hodnocení nebo její ověřenou kopii s tím, že jednu kopii si ponechá, a případně se zúčastnit vypracování souhrnné zprávy,

u) umožnit monitorování a audity kontrolující kvalitu klinického hodnocení a Veterinárnímu ústavu provádění inspekcí zařízení používaných zkoušejícím a veškeré dokumentace včetně poskytnutí vyžádaných kopií za účelem ověření dodržování protokolu klinického hodnocení.

§ 24
Zadavatel

(1) Základní činnosti zadavatele jsou

- a) zajistit vědecky zdůvodněné informace o účinnosti a bezpečnosti hodnoceného veterinárního léčivého přípravku, na základě kterých lze určit jednoznačný závěr, že neexistují žádné důvody, pro které by nebylo možné klinické hodnocení provést,
- b) vybrat zkoušejícího, zaručit jeho kvalifikaci, zabezpečit jeho dostupnost po celou dobu trvání klinického hodnocení a ověřit jeho souhlas s převzetím zodpovědnosti za klinické hodnocení v souladu s protokolem a zásadami správné klinické praxe,
- c) jmenovat kvalifikovaného monitora,
- d) sjednávat v nutných případech přípravu standardních operačních postupů použitých v rámci klinického hodnocení,
- e) připravit po konzultaci se zkoušejícím protokol klinického hodnocení ve shodě se zásadami správné klinické praxe a podepsat ho spolu se zkoušejícím; spolu se zkoušejícím dále odsouhlasit a podepsat veškeré dodatky k protokolu,
- f) zajistit u multicentrického klinického hodnocení, že všichni zkoušející provádějí toto hodnocení v souladu s protokolem na základě jednotného systému zaznamenávání údajů a jednotné instrukce o stanovených postupech,
- g) informovat zkoušejícího o patřičných chemických, farmaceutických, toxikologických, bezpečnostních a jiných významných informacích, které se stanou dostupnými během klinického hodnocení, a zajistit, že o nich bude informován i Veterinární ústav,
- h) zaznamenat všechny zjištěné nežádoucí účinky,
- i) zajistit správnou likvidaci všech zvířat zařazených do klinického hodnocení a všech od nich získaných požitelných produktů v souladu se stanovenými požadavky,
- j) připravit a uchovat záznamy o zásilkách hodnoceného a kontrolního veterinárního léčivého přípravku; v případě přerušení nebo ukončení klinického hodnocení zajistit správnou likvidaci všech jejich zásob včetně jimi medikovaných krmiv,
- k) uchovávat dokumentaci klinického hodnocení, chránit ji před poškozením nebo zničením po dobu stanovenou zákonem o léčivech,
- l) zajistit kvalitu a integritu údajů z klinického hodnocení prostřednictvím auditu.

(2) Zadavatel může, je-li to účelné, pověřit formou písemné smlouvy kvalifikované smluvní organizace zajištěním vybraných nebo všech jeho činností, které souvisí s klinickým hodnocením.

§ 25
Monitor

Základní činnosti monitora jsou

- a) poskytovat stanovisko pro zadavatele ve věci stanovení zkoušejícího,
- b) poskytnout zkoušejícímu potřebné informace týkající se klinického hodnocení, a to formou osobní či telefonické konzultace, případně jinou formou, na které se dohodne monitor se zkoušejícím, a to vždy, když si to vyžádají okolnosti klinického hodnocení,
- c) přesvědčit se, že zkoušející a personál mají dostatečný časový prostor k provedení klinického hodnocení, zajistit, že místo klinického hodnocení bude odpovídajícím způsobem vybaveno prostorově, zařízením, přístroji i personálně a že po dobu jeho trvání bude dostupný potřebný počet zvířat,
- d) ověřit, že personál pracující na klinickém hodnocení bude informován o všech významných skutečnostech týkajících se klinického hodnocení,
- e) zajistit, aby zkoušející porozuměl požadavkům klinického hodnocení a přijal odpovědnost za jeho provedení,
- f) pracovat v souladu s požadavky zadavatele, dostatečně často navštívit zkoušejícího, a to před, v průběhu a po ukončení klinického hodnocení, za účelem dodržení protokolu a správné klinické praxe,
- g) zajistit, aby byl zajištěn informovaný souhlas chovatele před přijetím zvířat do klinického hodnocení,
- h) zaručit, že všechny údaje jsou přesně, správně a úplně zaznamenány a nečitelná, chybějící nebo opravená dokumentace je plně vysvětlena,
- i) ověřit, že skladování, vydávání a evidence zásob hodnoceného a kontrolního veterinárního léčivého přípravku jsou bezpečné a vhodné a nepoužitý hodnocený a kontrolní veterinární léčivý přípravek je vrácen zadavateli nebo vhodně zlikvidován,
- j) prověřit prvotní záznamy a jinou dokumentaci klinického hodnocení nezbytnou pro dodržení protokolu studie a prověřit, zda informace uchovávané zkoušejícím jsou úplné a přesné,
- k) připravit a udržovat úplné záznamy všech návštěv, dopisů a jiných kontaktů se zkoušejícím, zadavatelem a zástupci všech dalších zúčastněných organizací s dostatečnými detaily pro úkony, které mohou být provedeny zkoušejícím a zadavatelem,
- l) potvrdit dodržování zásad správné klinické praxe zkoušejícím prostřednictvím podepsaných a datovaných zpráv o kontaktech, proběhnutých návštěvách a doložených činnostech během provádění klinického hodnocení; na konci klinického hodnocení je předložit zadavateli.

§ 26
Audit

- (1) Zadavatel určí k provádění auditu auditory (§ 22 odst. 2), kteří mají náležitou

kvalifikaci a znalosti k provedení auditu klinického hodnocení. Kvalifikace auditorů je dokumentována.

(2) Zadavatel zajistí, aby audity byly prováděny podle písemných, zadavatelem vypracovaných postupů, které stanoví předmět auditu, způsob jeho provedení, frekvenci, formu a obsah zpráv o auditu.

(3) Plán auditu a zvolené postupy se řídí významem a účelem klinického hodnocení, počtem hodnocených zvířat, typem a složitostí hodnocení, úrovní rizik pro hodnocená zvířata a dosavadními poznatky o klinickém hodnocení.

(4) Při zjištění závažných nedostatků provede zadavatel neprodleně nápravná opatření, popřípadě ukončí klinické hodnocení. O těchto opatřeních ihned informuje Veterinární ústav. Stejně se postupuje i při zjištění takových nedostatků monitorem.

(5) Pozorování a nálezy auditora jsou dokumentovány a zadavatel uchovává potvrzení o vykonaných auditech.

§ 27

Hodnocení veterinární léčivé přípravky a jejich označení

V rámci správné klinické praxe splňují veterinární léčivé přípravky použité v klinickém hodnocení následující podmínky

a) jsou označeny přiměřeně podle § 19 odst. 2 a slovy „Pouze pro použití v klinickém hodnocení“ a „Pouze pro zvířata“,

b) je stanovena vhodná doba, teplota a případně další podmínky jejich uchovávání,

c) mají vyhovující stabilitu po celou dobu jejich používání,

d) jsou v obalu, který je chrání před kontaminací a znehodnocením během jejich přepravy a uchování,

e) uchovává se jejich dostatečné množství pro případnou kontrolu a dále se uchovávají záznamy o analýzách a charakteristikách vzorků jednotlivých šarží, a to do doby vyhodnocení údajů získaných při klinickém hodnocení,

f) v případě zaslepení klinického hodnocení musí systém kódování umožnit rychlou identifikaci těchto přípravků; porušení musí být zjiitelné,

g) vyrábí se v souladu se zásadami správné výrobní praxe.

§ 28

Žádost o povolení klinického hodnocení

(1) Žádost o povolení klinického hodnocení předkládá Veterinárnímu ústavu ve dvojím vyhotovení zadavatel, a to na příslušném formuláři.

(2) Přílohu žádosti tvoří následující údaje:

a) povolení k použití pokusných zvířat vydané příslušným státním orgánem podle jiných

právních předpisů,

b) souhlas chovatele zvířat,

c) protokol klinického hodnocení včetně formulářů pro záznamy o hodnocených zvířatech a jeho případné dodatky zpracované v souladu s požadavky uvedenými v příloze č. 11 této vyhlášky,

d) písemné informace určené zkoušejícímu, a to buď ve formě souhrnu údajů o přípravku nebo souboru dostupných informací o přípravku s údaji uvedenými v příloze č. 12 této vyhlášky,

e) písemné informace pro chovatele v českém jazyce, obsahující údaje podle přílohy č. 13 této vyhlášky,

f) farmaceutické údaje o hodnocených veterinárních léčivých přípravcích podle přílohy č. 14 této vyhlášky,

g) doklad o uhrazení nákladů,

h) informace, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno nesouhlasné stanovisko zahraničním kontrolním úřadem.

(3) Na základě vyžádání Veterinárního ústavu předloží zadavatel další podklady potřebné pro posouzení daného klinického hodnocení. Případné specifické požadavky na jednotlivé části dokumentace jsou zveřejňovány v informačním prostředí Veterinárního ústavu.

(4) Je-li hodnoceným veterinárním léčivým přípravkem geneticky modifikovaný organismus, předkládají se spolu se žádostí dokumenty podle § 60 odst. 4 písm. b) zákona o léčivech.

§ 29

Dokumenty, záznamy a zprávy

(1) O průběhu klinického hodnocení je vedena dokumentace uvedená v příloze č. 15 této vyhlášky.

(2) Každá změna nebo oprava v dokumentaci, záznamech o hodnocených zvířatech, případně zprávách musí být označena datem a podpisem, v případě potřeby i vysvětlením, přičemž původní záznam musí být zachován. Změny nebo opravy se provádějí podle písemných pracovních postupů zadavatele.

(3) Dokumenty, záznamy a zprávy související s klinickým hodnocením musí být přístupné zadavateli, Veterinárnímu ústavu, monitorovi a osobám provádějícím audit.

(4) Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 16 této vyhlášky.

§ 30

Oznamování závažných nežádoucích účinků

Oznámení Veterinárnímu ústavu a zadavateli obsahuje údaj o místě klinického hodnocení, název nebo jméno, popřípadě jména a příjmení zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci zvířete a popis reakce, název hodnoceného a kontrolního veterinárního léčivého přípravku včetně podané dávky a způsobu aplikace. Oznámení Veterinárnímu ústavu se učiní nejpozději do 15 dnů od zachycení události, v případě smrti nebo ohrožení života zvířete se informace doručí nejpozději do 7 dnů.

§ 31

Přerušení a předčasné ukončení klinického hodnocení

Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo předčasně ukončeno, zkoušející o tom neprodleně informuje zadavatele, chovatele, Veterinární ústav a příslušnou Krajskou veterinární správu a zajistí další léčbu a sledování zdravotního stavu hodnocených zvířat.

§ 32

Informace o ukončení klinického hodnocení a souhrnná zpráva

(1) Informaci o ukončení klinického hodnocení předkládá zadavatel Veterinárnímu ústavu do 60 dnů po ukončení klinického hodnocení.

(2) Informace o ukončení klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 17 této vyhlášky.

(3) Zadavatel po ukončení klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu, ve které uvede závěry daného klinického hodnocení a jejich zhodnocení. Souhrnná zpráva obsahuje náležitosti uvedené v příloze č. 18 této vyhlášky.

**ČÁST ČTVRTÁ
ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ**

§ 33

Zrušovací ustanovení

Zrušuje se:

1. vyhláška č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv,

2. vyhláška č. 301/2003 Sb., kterou se mění vyhláška č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv.

§ 34
Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti prvním dnem kalendářního měsíce následujícího po dni vyhlášení.

Ministr:
MUDr. Julínek, MBA v. r.

Ministr:
Mgr. Gandalovič v. r.

Příloha č. 1 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Protokol klinického hodnocení a dodatky protokolu

Protokol klinického hodnocení obsahuje nejméně následující údaje v uvedeném členění. Informace specifické pro jednotlivá místa hodnocení mohou být uvedeny na zvláštních stránkách protokolu nebo zmíněny v samostatných dokumentech. Jsou-li některé údaje obsaženy v jiných dokumentech klinického hodnocení, například v Souboru informací pro zkoušejícího, uvedou se v protokolu příslušné odkazy. Protokol je opatřen obsahem a jeho titulní strana, popřípadě strany, uvádí:

- a) název protokolu, jeho identifikační číslo a datum vydání; všechny případné dodatky musí být označeny číslem dodatku a datem,
- b) jméno a adresu zadavatele a monitora,
- c) jméno osoby oprávněné podepsat protokol a jeho dodatky jménem zadavatele,
- d) jméno, adresu a telefonní číslo kvalifikovaného poradce pro konzultace o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvislosti s klinickým hodnocením, ustaveného zadavatelem pro dané klinické hodnocení,
- e) jména zkoušejících, kteří odpovídají za provádění klinického hodnocení, adresy a telefonní čísla míst hodnocení,
- f) jméno, adresu, telefonní číslo zkoušejícího, či lékaře, který je zodpovědný za lékařská rozhodnutí v místě provádění klinického hodnocení,
- g) název a adresu testovacích zařízení provádějících laboratorní zkoušky a ostatních zdravotnických či technických oddělení, zapojených do klinického hodnocení.

1. Základní informace

Uvede se název a popis hodnocených léčivých přípravků, přehled nálezů z neklinických studií, které mohou mít klinický význam, a nálezů z klinických hodnocení, které se vztahují k dané studii. Shrnou se známá i potenciální rizika a přínosy pro člověka. Popíše se a zdůvodní zvolený způsob podání, dávkování, dávkovací schéma a doba podávání hodnoceného léčivého přípravku. Uvede se charakteristika subjektů hodnocení, na nichž bude klinické hodnocení prováděno, a odkazy na literaturu a údaje, které mají souvislost s klinickým hodnocením a které představují základ pro klinické hodnocení. Tato úvodní část obsahuje prohlášení, že klinické hodnocení bude prováděno v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe a právními předpisy.

2. Cíle klinického hodnocení

Podrobný popis cílů a zdůvodnění klinického hodnocení.

3. Plán klinického hodnocení

Uvedou se primární a případné sekundární cíle, sledované v průběhu klinického hodnocení. Popíše se typ a uspořádání prováděného klinického hodnocení (např. studie dvojité slepá, placebem kontrolovaná, paralelní uspořádání) a schéma postupů a jednotlivých kroků, včetně opatření přijatých pro vyloučení předpojatosti (např. způsob randomizace či zaslepení). Popíše se postup léčby subjektů hodnocení, včetně dávek a dávkovacího schématu,

lékové formy, obalů a označení hodnocených léčivých přípravků. Uvede se předpokládaná doba trvání účasti subjektu v hodnocení a popis pořadí a trvání jednotlivých částí hodnocení, včetně případného následného sledování, a pravidla a kritéria pro ukončení a pro přerušení účasti jednotlivých subjektů hodnocení, částí nebo celého klinického hodnocení. Popíší se postupy vykazování dopočitatelnosti hodnocených léčivých přípravků včetně případně používaných referenčních přípravků a placebo, postupy pro zacházení s randomizačními kódy a pro rozkódování. Uvedou se údaje, které se zapisují přímo do záznamů subjektů hodnocení (tj. bez předchozího písemného či elektronického zaznamenání), a údaje, které se považují za zdrojové.

4. Výběr subjektů hodnocení a jejich vyřazení

Uvedou se kritéria pro zařazení, nezařazení a předčasné ukončení účasti subjektů hodnocení v daném klinickém hodnocení. Postupy pro předčasné ukončení účasti zahrnují údaje o tom, kdy a jak vyřadit subjekt z klinického hodnocení či ukončit podávání hodnoceného léčivého přípravku, charakter a časování údajů shromažďovaných pro vyřazené subjekty, jejich následné sledování a údaje o tom, zda a jak jsou subjekty nahrazovány.

5. Léčba subjektů hodnocení

Popíše se léčba, včetně názvů všech podávaných léčivých přípravků, jejich dávkování, dávkovacího schématu, způsobu podání a doby léčby zahrnující následné sledování subjektů pro každý podávaný hodnocený léčivý přípravek a skupinu. Uvede se léčba přípustná před anebo v průběhu klinického hodnocení (včetně léčby záchranné) a léčba, která je v uvedené době nepřípustná. Popíše se postupy pro sledování dodržování všech předepsaných postupů subjekty hodnocení.

6. Hodnocení účinnosti

Uvedou se parametry účinnosti a metody a časování posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování parametrů účinnosti.

7. Hodnocení bezpečnosti

Uvedou se parametry bezpečnosti, metody a časování posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování parametrů bezpečnosti, postupy pro zjišťování, zaznamenávání a hlášení nežádoucích příhod a interkurentních onemocnění a typ a doba následného sledování subjektů po nežádoucích příhodách.

8. Statistika

Popíše se používané statistické metody, včetně časování plánovaných průběžných analýz. Uvede se plánovaný počet subjektů, které se mají zúčastnit klinického hodnocení, v případě multicentrických hodnocení se specifikují počty subjektů předpokládané pro každé místo hodnocení. Zdůvodní se volba velikosti souboru, včetně úvahy či výpočtu statistické průkaznosti klinického hodnocení. Uvede se použitá hladina významnosti, kritéria pro ukončení klinického hodnocení, postup zpracování chybějících, nepoužitých a nepravdivých údajů, postupy pro hlášení jakýchkoliv odchylek od původního statistického plánu (všechny odchylky od původního statistického plánu musí být popsány a zdůvodněny v protokolu, případně v souhrnné zprávě). Popíše se výběr subjektů pro vyhodnocování (např. všechny randomizované subjekty, všechny subjekty, kterým byl podáván hodnocený léčivý přípravek).

9. Přímý přístup ke zdrojovým dokumentům

Pokud není přímý přístup ke zdrojovým dokumentům zajištěn jinou písemnou smlouvou, uvede se, že zkoušející i zdravotnické zařízení umožní monitorování daného

klinického hodnocení, auditu, provádění dohledu etickou komisí, inspekce kontrolních úřadů a přístup ke zdrojovým dokumentům.

10. Zabezpečování a řízení jakosti

11. Etické otázky

Popíše se etické zásady a otázky zvažované v souvislosti s klinickým hodnocením.

12. Zacházení s údaji a uchovávání záznamů

13. Financování a pojištění

Není-li popsán ve zvláštní smlouvě, uvede se způsob financování a pojištění.

14. Zásady publikační činnosti

Nejsou-li popsány ve zvláštní smlouvě, uvedou se zásady publikační činnosti.

Příloha č. 2 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Údaje uváděné v poučení subjektu hodnocení a písemném informovaném souhlasu

V poučení subjektu hodnocení a v písemném informovaném souhlasu se uvádějí následující údaje:

- a) upozornění, že klinické hodnocení je výzkumnou činností,
- b) cíle klinického hodnocení,
- c) léčebné postupy a upozornění na pravděpodobnost náhodného zařazení do jednotlivých skupin lišících se léčbou tam, kde jde o randomizované klinické hodnocení,
- d) postupy a výkony v průběhu klinického hodnocení včetně všech invazivních výkonů,
- e) odpovědnosti subjektu hodnocení,
- f) zdůraznění těch prvků klinického hodnocení, které mají povahu výzkumu,
- g) předvídatelná rizika či nepříjemnosti pro subjekt hodnocení, včetně případného rizika pro plod nebo kojené dítě,
- h) očekávané přínosy; subjekt hodnocení se uvědomí i v případech, že žádný klinický přínos pro něho není očekáván,
- i) alternativní léčebné postupy, které mohou být pro léčbu subjektu hodnocení použity, jejich výhody a rizika,
- j) léčba a podmínky odškodnění, které budou subjektu hodnocení poskytnuty v případě újmy na zdraví vzniklé v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení,
- k) předpokládaná výše odměny subjektu za jeho účast v klinickém hodnocení,
- l) předpokládané výdaje subjektu v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení,
- m) informaci o tom, že účast subjektu v klinickém hodnocení je dobrovolná a že subjekt může odmítnout účast nebo může odstoupit od účasti v klinickém hodnocení kdykoliv, bez postihu či ztráty výhod, na něž má jinak nárok,
- n) souhlas s tím, že monitoři, auditoři, příslušná etická komise a Ústav budou mít umožněn přímý přístup k původní klinické dokumentaci za účelem ověření průběhu klinického hodnocení anebo údajů, aniž dojde k porušení důvěrnosti informací o subjektech, v míře povolené právními předpisy, a že podepsáním písemného informovaného souhlasu subjekt či jeho pověřený zákonný zástupce souhlasí s touto skutečností,
- o) souhlas s tím, že záznamy, podle nichž lze identifikovat subjekt hodnocení, budou uchovávány jako důvěrné a nebudou, v míře zaručené právními předpisy, veřejně zpřístupněny; budou-li výsledky klinického hodnocení publikovány, totožnost subjektu nebude zveřejněna,

- p) souhlas s tím, že subjekt hodnocení anebo jeho zákonný zástupce budou včas informováni, pokud by se vyskytla informace, která by mohla mít význam pro rozhodnutí subjektu pokračovat v účasti v klinickém hodnocení,
- q) informace o osobách, od kterých bude možné získat další informace týkající se klinického hodnocení a práv subjektů hodnocení a informace o tom, koho kontaktovat v případě poškození zdraví v souvislosti s klinickým hodnocením,
- r) předvídatelné okolnosti a důvody, pro které může být účast subjektu v klinickém hodnocení ukončena,
- s) předpokládaná doba trvání účasti subjektu v klinickém hodnocení,
- t) přibližný počet subjektů hodnocení, které se účastní klinického hodnocení.

Příloha č. 3 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.**Základní dokumenty, které slouží k prokázání dodržování zásad správné klinické praxe a požadavků právních předpisů****I. Dokumenty dostupné před zahájením klinického hodnocení**

číslo	Název dokumentu	Účel uchování dokumentu	Uloženo u
		zkoušejícího či zadavatele	
		zdravotnického	
		zařízení	
I/1.	Soubor informací pro zkoušejícího	doložení informací o hodnoceném	X
X		přípravku poskytnutých zkoušejícímu	
I/2.	Protokol klinického hodnocení včetně	doložení souhlasu zkoušejícího a	X
X		případných doplňků podepsaný	
		zadavatele s protokolem i jeho	
		zkoušejícím, zadavatelem a vedoucím	
		případnými doplňky	
		zdravotnického zařízení a formuláře	
		pro záznamy subjektů hodnocení	
I/3.	Informace poskytnuté subjektu		
	hodnocení:		
	- písemný informovaný souhlas,	doložení obsahu písemného informovaného	X
X		souhlasu,	
	- poučení a případné další	doložení skutečnosti, že subjektům	X
X		informace,	
		hodnocení jsou poskytovány přiměřené	
		informace pro možnost vyjádření plně	
		informovaného souhlasu,	
	- materiály pro nábor subjektů	doložení, že způsob náboru subjektů je	X
		vhodný a není nátlakový	
I/4.	Finanční aspekty klinického hodnocení	doložení finanční smlouvy mezi	X
X		zkoušejícím, případně zdravotnickým	
		zařízením a zadavatelem	
I/5.	Doklad o pojištění zadavatele a	doložení podmínek za jakých a v jaké	X
X		zkoušejícího jejichž prostřednictvím	
		výší bude v případě poškození zdraví	

	je zajištěno odškodnění subjektů	subjektu hodnocení poskytnuta kompenzace		
	hodnocení			
I/6.	Podepsané smlouvy mezi zúčastněnými stranami:	doložení uzavřených dohod; obsahující například vymezení odpovědnosti za		
		jednotlivé činnosti, zajištění přístupu k dokumentaci, odpovědnost za archivaci dokumentů, jednání s etickou komisí, hlášení a předkládání zpráv		
	- mezi zkoušejícím/zdravotnickým zařízením a zadavatelem či smluvní výzkumnou organizací		X	X
	- mezi zadavatelem a smluvní výzkumnou organizací, případně úvahu		X	X
I/7.	Souhlas etické komise (opatřený datem)	doložení, že klinické hodnocení se všemi údaji o klinickém hodnocení, které jí byly sděleny a s předloženými dokumenty		X
X		posoudila etická komise a vydala s ním souhlas a identifikace čísel verzí a dat dokumentů		
I/8.	Složení etické komise	doložení, že etická komise je ustavena v souladu se zásadami správné klinické praxe	X	
I/9.	Povolení Ústavu či doklad o ohlášení	doložení souhlasu Ústavu či včasného ohlášení	X	
X				
I/10.	Životopisy a údaje o kvalifikaci zkoušejícího/zkoušejících a případných spoluzkoušejících	doložení kvalifikace a způsobilosti k provádění klinického hodnocení	X	
X				
I/11.	Normální hodnoty/rozmezí pro výsledky vyšetření zahrnutých v protokolu	doložení normálních hodnot a/nebo rozmezí pro použité vyšetření	X	
X				
I/12.	Doklad o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek	doložení kompetentnosti zařízení, provádějícího požadované zkoušky a		
X				

	(certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)	spolehlivosti výsledků	
I/13.	Vzorek označení obalu hodnoceného přípravku	doložení souladu s požadavky na údaje na obalu a vhodnosti návodu k použití pro subjekty hodnocení	X
I/14.	Instrukce pro zacházení s hodnocenými přípravky a dalšími materiály	doložení instrukcí potřebných k zajištění vhodného uchovávání, balení, vydávání a likvidace hodnocených přípravků a dalších materiálů	X
I/15.	Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů	doložení dat dodávek, čísel šarží a způsobu dodání hodnocených přípravků a dalších materiálů, umožňující sledovatelnost šarže přípravku, kontrolu podmínek přepravy a dopočitatelnost	X
I/16.	Atesty dodaných hodnocených přípravků	doložení totožnosti, čistoty a obsahu hodnocených přípravků použitých ve studii	X
I/17.	Postupy rozkódování pro zaslepené studie	doložení jak odhalit, v případě nutnosti, totožnost zaslepeného přípravku bez porušení zaslepení hodnocených přípravků pro ostatní subjekty hodnocení	X
I/18.	Postup randomizace	doložení postupu pro randomizaci subjektů hodnocení	X
I/19.	Zpráva monitora před zahájením klinického hodnocení	doložení, že místo je vhodné pro klinické hodnocení (může být spojeno s bodem 20)	X
I/20.	Zpráva monitora při zahájení	doložení, že zkoušející a osoby	X

X									
			klinického hodnocení			podílející se na provádění klinického			
						hodnocení byli proškoleni o provádění			
						klinického hodnocení			

II. Dokumenty dostupné v průběhu klinického hodnocení (další dokumenty kromě dokumentů uvedených ad I.)

číslo	Název dokumentu	Účel dokumentu	Uloženo u
			zkoušejícího či zadavatele
			zdravotnického
			zařízení
II/1.	Dotatky a změny souboru informací pro	doložení, že zkoušejícímu jsou včas	X
X	zkoušejícího	poskytovány nové informace	
II/2.	Všechny změny protokolu, případně jeho	doložení změn uvedených dokumentů,	
X	doplňků, záznamů subjektů hodnocení,	vztahujících se ke klinickému hodnocení,	
	písemného informovaného souhlasu,	provedených v průběhu hodnocení	
	poučení a případných dalších informací		
	a reklamních materiálů		
II/3.	Souhlas etické komise (opatřený datem)	doložení, že doplňky a změny posoudila	X
X	s doplňky protokolu, se změnami	etická komise a vydala s nimi souhlas;	
	písemného informovaného souhlasu,	identifikace čísel verzí a dat dokumentů	
	poučení a případných dalších informací		
	včetně reklamních materiálů,		
	případnými dalšími předloženými		
	dokumenty a zápis o prověření průběhu		
	klinického hodnocení etickou komisí		
II/4.	Ohlášení změn protokolu a změn	doložení včasného ohlášení Ústavu	X
X	ostatních dokumentů Ústavu		
II/5.	Životopisy a údaje o kvalifikaci	doložení kvalifikace a způsobilosti k	X
X	nových zkoušejících a	provádění klinického hodnocení a	

	spoluzkoušejících	lékařskému dohledu			
II/6.	Dodatky a změny normálních hodnot/rozmezí hodnot pro výsledky	doložení normálních hodnot a/nebo rozmezí vyšetření, které byly změněny v			X
X		vyšetření zahrnutých v protokolu	průběhu klinického hodnocení		
II/7.	Dodatky a změny dokladu o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek (certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)	doložení, že výsledky zkoušek zůstávají věrohodné v celém průběhu klinického hodnocení			
X					
II/8.	Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů	doložení dat dodávek, čísel šarží a způsobu dodání hodnocených přípravků a			X
X		dalších materiálů, umožňující sledovatelnost šarže přípravku, kontrolu podmínek přepravy a dopočitatelnost			
II/9.	Atesty nově dodaných šarží hodnocených přípravků	doložení totožnosti, čistoty a obsahu hodnocených přípravků použitých ve			
X		studii			
II/10.	Zprávy monitora	doložení návštěv a nálezů monitora v			
X		místě hodnocení			
II/11.	Komunikace vztahující se ke klinickému hodnocení, tj. dopisy, zápisy z jednání, týkajících se klinického jednání, zápisy telefonních hovorů	doložení všech dohod nebo podstatných			X
X		nápravných opatření, vedení studie, hlášení nežádoucích příhod/účinků			
II/12.	Podepsané písemné informované souhlasy subjektů hodnocení	doložení, že souhlas subjektů hodnocení byl získán v souladu se zásadami správné klinické praxe a protokolem a je datován			
X					

		před začleněním subjektu do klinického hodnocení a že subjekty hodnocení nemají		
		námítky proti zpřístupnění potřebných údajů		
+-----+-----+-----+-----+-----+				
II/13.	Zdrojové dokumenty	doložení existence subjektů, dosvědčení	X	
		integrity sebraných dat, zahrnuje původní dokumenty vztahující se ke studii, k léčbě a předchorobí subjektů hodnocení		
+-----+-----+-----+-----+-----+				
II/14.	Záznamy subjektů hodnocení, vyplněné,	doložení, že zkoušející nebo jím	X	
X	podepsané a opatřené datem	pověřená osoba správně zaznamenala a kopie originál		
		potvrdila pozorování		
+-----+-----+-----+-----+-----+				
II/15.	Dokumentování oprav v záznamech	doložení všech změn, doplnění nebo oprav	X	
X	subjektů hodnocení	provedených v CRF po zápisu údaje		kopie originál
+-----+-----+-----+-----+-----+				
II/16.	Oznámení o závažné nežádoucí příhodě	doložení splnění ustanovení § 10 této	X	
X		zachycené zkoušejícím a další informace o bezpečnosti léčivých přípravků poskytnuté zadavateli		vyhlášky
+-----+-----+-----+-----+-----+				
II/17.	Oznámení závažných neočekávaných	doložení splnění ustanovení § 58 zákona	X	
X		nežádoucích účinků zadavatelem Ústavu		
		a etické komisi a další informace o bezpečnosti		
+-----+-----+-----+-----+-----+				
II/18.	Oznámení informací o bezpečnosti	doložení splnění ustanovení § 56 zákona	X	
X		zadavatelem zkoušejícím		
+-----+-----+-----+-----+-----+				
II/19.	Zprávy o průběhu klinického hodnocení,	doložení splnění ustanovení § 15 této	X	
X		předkládané etické komisi a Ústavu		vyhlášky
+-----+-----+-----+-----+-----+				
II/20.	Postup zařazování subjektů hodnocení	doložení identifikace subjektů	X	
X		do prvotního výběru		zařazených do prvotního výběru

		přípravků dodaných do místa hodnocení,	
		vydaných subjektům a vrácených	
		zadavateli	
+-----+-----+-----+-----+			
X	III/2.	Dokumentace o likvidaci hodnocených přípravků	doložení likvidace nepoužitých hodnocených přípravků, provedené (je-li
			zadavatelem nebo přímo v místě hodnocení) likvidováno v místě hodnocení)
+-----+-----+-----+-----+			
X	III/3.	Úplný seznam identifikačních kódů subjektů hodnocení	umožnění identifikace všech subjektů zařazených do studie v případě, že je požadováno následné sledování, seznam se udržuje důvěrným způsobem po dohodnutou dobu
+-----+-----+-----+-----+			
X	III/4.	Potvrzení o vykonaném auditu	doložení, že byl proveden audit
+-----+-----+-----+-----+			
X	III/5.	Závěrečná zpráva monitora o ukončení klinického hodnocení	doložení, že byly provedeny všechny činnosti požadované pro ukončení klinického a že kopie základních dokumentů jsou uloženy na příslušných místech
+-----+-----+-----+-----+			
X	III/6.	Identifikace způsobu léčby jednotlivých subjektů hodnocení a dokumentace o rozkódování	dokumenty vrácené zadavateli k doložení všech rozkódování, ke kterým došlo
+-----+-----+-----+-----+			
	III/7.	Zprávy o ukončení klinického hodnocení předkládané zadavatelem	doložení ukončení klinického hodnocení a splnění ustanovení § 56 zákona etické komisi a Ústavu
+-----+-----+-----+-----+			
X	III/8.	Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení	doložení výsledků a interpretace klinického hodnocení
+-----+-----+-----+-----+			

Příloha č. 4 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.**Soubor informací pro zkoušejícího**

Soubor informací pro zkoušejícího obsahuje nejméně následující údaje o hodnoceném léčivém přípravku (případně hodnocených léčivých přípravcích) v uvedeném členění. Soubor je opatřen titulní stranou, která uvádí jméno zadavatele, název hodnoceného léčivého přípravku nebo jeho identifikační kód, datum vydání, popřípadě číslo verze souboru informací pro zkoušejícího.

1. Obsah**2. Stručný souhrn**

V rozsahu nejvýše dvou stran uvádí základní údaje o fyzikálních, chemických, farmaceutických, farmakologických, toxikologických, farmakokinetických, metabolických a klinických vlastnostech hodnoceného léčivého přípravku.

3. Úvod

Obsahuje chemický název hodnoceného léčivého přípravku, a jestliže existuje, i jeho mezinárodní nechráněný či obchodní název, obsah léčivých látek, farmakoterapeutickou skupinu a postavení léčivého přípravku ve skupině, zdůvodnění výzkumu, předpokládaný způsob použití a indikace.

4. Fyzikální, chemické a farmaceutické vlastnosti a složení

Uvádí se popis léčivé látky či léčivých látek obsažených v hodnoceném přípravku včetně uvedení chemického (racionálního i strukturního) vzorce a stručný popis jejich fyzikálních, chemických a farmaceutických vlastností; dále se uvede léková forma a složení včetně pomocných látek a pokyny pro správné uchování a zacházení s hodnoceným léčivým přípravkem. Zmíní se strukturní podobnost s jinými známými léčivy.

5. Neklinické studie

Souhrnným způsobem (přednostně ve formě tabulek) se uvedou výsledky farmakologických, toxikologických, farmakokinetických a metabolických studií. Zmíní se použité metody hodnocení, výsledky a interpretace nálezů ve vztahu k hodnocenému léčivému přípravku a možným nežádoucím účinkům u člověka, živočišné druhy použité pro neklinické hodnocení, počet a pohlaví zvířat v každé skupině, velikost podané dávky ve vhodném přepočtu (např. mg/kg, mg/m²), intervaly dávkování, způsob podání, délka podávání, údaj o systémové distribuci, délka sledování po ukončení podávání léčivého přípravku. Údaje o výsledcích zahrnují: povahu, četnost a závažnost nebo intenzitu farmakologických a toxických účinků, dobu nástupu, reverzibilitu a trvání účinků a závislost odpovědi na výši podané dávky. V této části se uvedou nejzávažnější nálezy z neklinických studií a jejich vztah k člověku. Porovnávají se zjištěné účinné a netoxické dávky u téhož druhu zvířat (terapeutický index) a vztah těchto informací k navrhovanému dávkování u člověka.

5.1 Preklinická farmakologie

Obsahuje souhrn farmakologických vlastností hodnoceného léčivého přípravku, případně jeho významných metabolitů sledovaných u zvířat. Zahrnuje studie, které hodnotí potenciální léčebné účinky (např. model účinnosti, vazbu na receptory a specifčnost), a studie hodnotící bezpečnost (např. speciální studie pro zjištění dalších farmakologických účinků).

5.2 Farmakokinetika a metabolismus léčivého přípravku u zvířat

Uvede se souhrn farmakokinetiky, biologické transformace a distribuce hodnoceného léčiva u všech studovaných druhů. Hodnotí se absorpce, místní a systémová biologická dostupnost léčiva a jeho metabolitů a vztah k farmakologickým a toxikologickým nálezům u zvířecích druhů.

5.3 Toxikologie

Souhrn toxikologických účinků na různých druzích zvířat zjištěných ve studiích toxicity po jednorázovém a opakovaném podání, studiích karcinogenity, zvláštních studiích (např. dráždivosti či senzibilizace), reprodukční toxicity a genotoxicity (mutagenity).

6. Účinky u člověka

Zhodnotí se známé účinky hodnoceného léčivého přípravku u člověka zahrnující farmakokinetiku, metabolismus, farmakodynamiku, závislost odpovědi na výši podané dávky, bezpečnost, účinnost a další farmakologické údaje. Uvede se souhrn všech dokončených klinických hodnocení a případné další zkušenosti z používání hodnoceného léčivého přípravku v praxi.

6.1 Farmakokinetika a metabolismus léčivého přípravku u člověka

Souhrn informací o farmakokinetice hodnoceného léčivého přípravku zahrnující farmakokinetiku (včetně metabolismu, absorpce, vazby na bílkoviny plazmy, distribuce a eliminace), biologickou dostupnost při použití dané lékové formy (absolutní a/nebo relativní), skupiny populace (např. pohlaví, věk, orgánová dysfunkce), interakce (např. vzájemné interakce s jinými přípravky a potravinami) a další farmakokinetické údaje.

6.2 Bezpečnost a účinnost

Souhrn informací o bezpečnosti, farmakodynamice, účinnosti a závislosti odpovědi na výši podané dávky hodnoceného léčivého přípravku, případně jeho metabolitů, které byly získány při předchozích klinických hodnoceních, a to jak u zdravých dobrovolníků, tak u nemocných. V případě většího počtu klinických hodnocení, lze uvést přehledný souhrn účinnosti a bezpečnosti v jednotlivých hodnoceních podle indikace u různých skupin populace, přehled nežádoucích účinků ze všech klinických hodnocení. Uvedou se významné rozdíly v charakteru a výskytu nežádoucích účinků u všech indikací nebo skupin populace, dále možná rizika a nežádoucí účinky, které lze očekávat na základě předchozích zkušeností s hodnoceným léčivým přípravkem nebo s léčivy příbuznými. Uvedou se upozornění nebo potřeba zvláštního dohledu při použití hodnoceného léčivého přípravku.

6.3 Zkušenosti z používání hodnoceného léčivého přípravku v praxi

Uvedou se země, ve kterých je hodnocený léčivý přípravek registrován nebo ve kterých byla registrace zamítnuta či zrušena. Shrnou se všechny významné informace získané z používání v praxi (včetně lékové formy, dávkování, způsobu podání a nežádoucích účinků).

7. Závěr

Celkové zhodnocení neklinických a klinických údajů o hodnoceném léčivém přípravku získaných z různých zdrojů za účelem poskytnout zkoušejícímu výklad dostupných údajů včetně důsledků pro budoucí klinická hodnocení. Zhodnotí se zveřejněné zprávy o příbuzných léčivech za účelem možnosti předvídat nežádoucí účinky hodnoceného léčivého přípravku nebo jiné problémy v klinickém hodnocení.

Příloha č. 5 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Farmaceutické údaje o hodnocených léčivých přípravcích předkládané s žádostí o povolení klinického hodnocení

(zahrnuje všechny přípravky použité ve studii včetně placeba)

1. Přípravky neregistrované

- a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly),
- b) úplné kvantitativní i kvalitativní složení přípravku,
- c) jméno a adresa všech výrobců podílejících se na výrobě daného přípravku, případně včetně organizace provádějící zaslepení vzorků, s uvedením jejich funkce ve výrobním řetězci,
- d) jméno a adresa výrobce provádějícího konečné propouštění přípravku,
- e) doklad o splnění podmínek správné výrobní praxe v celém průběhu výroby či přípravy hodnoceného léčivého přípravku (např. certifikát osvědčující splnění podmínek správné výrobní praxe vydaný státním kontrolním úřadem nebo doklad o průběžně prováděných státních inspekcích či povolení k výrobě léčivých přípravků pro klinická hodnocení s uvedením povolených činností,
- f) údaje o účinné látce/účinných látkách:
 - chemický název a vzorec,
 - jméno a adresa všech výrobců s uvedením jejich funkce ve výrobním řetězci,
 - specifikace účinné látky,
 - kontrolní analytické metody,
 - analytický certifikát alespoň jedné šarže léčivé látky,
 - v případě látky neuvedené v Evropském, Americkém či Japonském lékopise, ani v lékopise některé ze členských zemí EU dále:
 - průkaz totožnosti a struktury, charakterizace nečistot,
 - schéma syntézy s uvedením všech vstupních surovin, rozpouštědel a katalyzátorů,
 - analytické výsledky šarží použitých pro preklinické studie a předchozí klinické studie,
 - analytické výsledky šarží zamýšlených pro použití v klinické studii,
 - údaje o stabilitě ve formě výsledků stabilitních studií,
- g) stručný popis výroby přípravku (obecný popis jednotlivých stupňů s důrazem na odstranění, případně inaktivaci virů v případě přípravků obsahujících látky biologického původu, včetně uvedení případného zaslepení),
- h) specifikace přípravku,

- i) kontrolní analytické metody pro přípravek,
- j) analytické certifikáty,
- k) popis vnitřního obalu,
- l) údaje o stabilitě přípravku, navržená doba použitelnosti, navržené podmínky uchovávání,
- m) doklady o zabezpečení přípravku vůči riziku přenosu BSE/TSE.

Rozsah předkládaných informací se přizpůsobí stupni vývoje léčivého přípravku, přičemž na počátku vývoje se klade důraz na identifikaci a kontrolu léčivé látky; konečné specifikace a kompletní údaje o substanci i přípravku jsou očekávány až na konci celého vývoje; přihlíží se k tomu, jde-li o látku nově vyvíjenou nebo o nový přípravek obsahující látku známou a k expozici subjektů hodnocení s ohledem na rozsah, cíle a předpokládané trvání studie.

2. Přípravky registrované v České republice či v jiné zemi, a to v téže lékové formě, síle a velikosti balení

- a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly), velikost balení,
- b) název léčivé látky (popřípadě látek), seznam všech pomocných látek,
- c) v případě přípravku registrovaného v České republice jméno a adresa či sídlo držitele rozhodnutí o registraci nebo registrační číslo přípravku v České republice,
- d) v případě přípravku registrovaného v jiné zemi jméno a adresa či sídlo držitele registračního výměru v dané zemi s uvedením roku, kdy byl přípravek v této zemi zaregistrován, a registrační číslo přípravku.

Příloha č. 6 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Zpráva o průběhu klinického hodnocení

Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje v následujícím uspořádání:

- a) popis současného stavu klinického hodnocení, stručný popis dosavadního průběhu klinického hodnocení, změny zkoušejících a míst hodnocení v České republice, počet zařazených pacientů v České republice,
- b) informaci o nově zjištěných vlastnostech hodnocených léčivých přípravků, nové poznatky o hodnocených léčivých přípravcích ve vztahu k jejich bezpečnosti a účinnosti,
- c) nově přijatá opatření ve vztahu k prováděnému klinickému hodnocení, například zásahy etických komisí do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení,
- d) informace o vykonaných auditech.

Příloha č. 7 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Roční zpráva o bezpečnosti

Roční zpráva o bezpečnosti obsahuje následující údaje v tomto členění:

1. Zpráva o bezpečnosti subjektů hodnocení v daném klinickém hodnocení

V této části zadavatel poskytne ucelenou analýzu bezpečnosti a hodnocení rizika a přínosu. Hodnocení by mělo obsahovat všechny nové známé informace vztahující se k bezpečnosti hodnoceného léčivého přípravku a jejich kritickou analýzu s ohledem na možný vliv na subjekty hodnocení zařazené do klinického hodnocení, a to informace, které nejsou uvedeny v souhrnu informací pro zkoušejícího nebo souhrnu údajů o přípravku. Při vyhodnocení je třeba brát v úvahu následující skutečnosti:

- a) dávkování léčivého přípravku, doba účinku, trvání léčby,
- b) reverzibilita nastalých změn,
- c) popis dříve nezaznamenané toxicity u subjektů,
- d) zvýšení četnosti, tedy frekvence toxicity,
- e) došlo-li ke změnám předávkováním nebo v průběhu léčby,
- f) možnosti interakce či vazby na jiné rizikové faktory,
- g) jakékoli specifické informace vztahující se k určitým populačním skupinám, např. staří lidé, děti nebo jinak vymezené rizikové skupiny,
- h) pozitivní a negativní poznatky vztahující se k těhotenství či kojení,
- i) zneužívání léčivého přípravku,
- j) rizika spojená se studijními nebo diagnostickými postupy v průběhu klinického hodnocení.

Zpráva uvádí také významné/podpurné výsledky z neklinických studií a jiné poznatky o hodnoceném léčivém přípravku (např. spontánní hlášení, literární zdroje), které mohou ovlivnit bezpečnost subjektů, včetně opatření doporučených k minimalizaci rizika. Na závěr tohoto oddílu je třeba uvést podrobnou rozvalu se zdůvodněním, proč je či není třeba provádět následující opatření: doplnění protokolu, dodatky nebo aktualizace Informací pro pacienta a Informovaného souhlasu, změny příbalové informace či Souboru informací pro zkoušejícího. Roční zpráva o bezpečnosti nenahrazuje dodatky k protokolu.

2. Seznam všech podezření na závažné nežádoucí účinky včetně podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky v dané studii

Tato část obsahuje zvláštní seznam všech hlášení podezření na závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny v průběhu klinického hodnocení. Seznam obsahuje podstatné informace, ale není třeba hlásit všechny podrobnosti obvykle zaznamenávané u jednotlivých případech. Došlo-li u jednoho subjektu k více nežádoucím účinkům z různých důvodů, je třeba je zaznamenat jako samostatné zprávy, subjekt tak může být uveden v seznamu víckrát. Jednotlivá hlášení jsou uvedena v tabulce odděleně podle standardní orgánové systémové

klasifikace a uvádí údaje podle výše uvedeného doporučení. Jeden seznam je vypracován pro každé klinické hodnocení; může obsahovat oddělené seznamy pro jednotlivé hodnocené léčivé přípravky (testovaný léčivý přípravek, srovnávací léčivý přípravek, placebo) nebo i seznamy pro různé lékové formy, různé indikace apod.

3. Souhrnná tabulka podezření na závažné nežádoucí účinky

Souhrnná tabulka závažných nežádoucích účinků by měla obsahovat počty všech hlášení jednotlivých příznaků, symptomů a nebo diagnóz pro všechny subjekty hodnocení a to samostatně pro:

- a) každý orgánový systém, kterého se hlášení týkají,
- b) jednotlivé typy nežádoucích účinků,
- c) každé léčebné rameno klinického hodnocení (např. testovaný léčivý přípravek, placebo, srovnávací léčivý přípravek). Neočekávané nežádoucí účinky se v tabulce zřetelně označí.

Příloha č. 8 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Informace o ukončení, přerušení či předčasném ukončení klinického hodnocení

Informace o ukončení klinického hodnocení obsahuje identické údaje jako informace o přerušení či předčasném ukončení v následujícím uspořádání:

a) popis proběhlého klinického hodnocení, seznam míst hodnocení a zkoušejících v České republice, celkový počet subjektů hodnocení v České republice, stručný popis a celkové zhodnocení průběhu studie,

b) informaci o předběžných závěrech klinického hodnocení, informaci o bezpečnosti a sledovaných parametrech účinnosti, které jsou dostupné před definitivním vyhodnocením a vypracováním souhrnné zprávy o klinickém hodnocení, včetně informace o místě, kde bude dostupná souhrnná zpráva po jejím vypracování,

c) opatření přijatá v průběhu klinického hodnocení, informaci o zásazích etických komisí do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení,

d) prohlášení o vykonaných auditech zadavatele.

V případě přerušení či předčasného ukončení klinického hodnocení obsahuje informace navíc zdůvodnění a popis způsobu provedení, včetně zajištění další léčby subjektů hodnocení.

Příloha č. 9 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení

Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení obsahuje následující údaje v uvedeném členění.

1. Titulní strana

Zde se uvede název klinického hodnocení, název či kód hodnoceného léčivého přípravku, na kterou indikaci bylo klinické hodnocení zaměřeno, velmi stručná charakteristika klinického hodnocení, není-li zřejmá z názvu, název zadavatele, číslo protokolu, fáze klinického hodnocení, datum zahájení, datum předčasného ukončení (jestliže připadá v úvahu), datum ukončení, jméno hlavního či koordinujícího zkoušejícího či odpovědného lékařského představitele zadavatele, jméno odpovědného představitele zadavatele a kontaktní adresy pro případ dotazů ke zprávě, prohlášení o provedení klinického hodnocení v souladu se zásadami správné klinické praxe a datum vypracování souhrnné zprávy.

2. Souhrn

Stručně se popíše klinické hodnocení a uvedou se jeho výsledky.

3. Obsah souhrnné zprávy

Uvede se stránkování všech součástí zprávy, včetně dodatků a tabulek.

4. Seznam zkratk a definic použitých termínů

Vysvětlí se zkratky a termíny podstatné pro porozumění zprávě.

5. Etika provádění klinického hodnocení

5.1 Etické komise: doloží se, že klinické hodnocení včetně všech změn probíhalo se souhlasem příslušných etických komisí; přiloží se seznam těchto komisí.

5.2 Průběh studie v souladu s etickými zásadami: potvrdí se, že studie proběhla v souladu s etickými principy Helsinské deklarace.

5.3 Informace subjektu hodnocení a informovaný souhlas s účastí ve studii: uvede se jak a kdy byl získán informovaný souhlas subjektů hodnocení; přiloží se písemné informace pro subjekty hodnocení a vzor písemného informovaného souhlasu.

6. Zkoušející a organizační zajištění klinického hodnocení

Stručně se popíše rozdělení jednotlivých funkcí a činností podstatných pro návrh, průběh, kontrolu a vyhodnocení studie. Přiloží se seznam zkoušejících v jednotlivých místech hodnocení spolu s jejich životopisy či údaji o kvalifikaci; dále se přiloží obdobný seznam osob, které se významně podílely na provádění klinického hodnocení. V případě rozsáhlých klinických hodnocení se uvedou pouze nejpodstatnější údaje.

7. Úvod

Uvede se stručně začlenění klinického hodnocení do celkového kontextu vývoje léčivého přípravku, uvedou se základní charakteristiky klinického hodnocení (například zdůvodnění, cíle, cílová populace, primární vyhodnocované parametry). Uvedou se předpisy či doporučení kontrolních úřadů, které byly vzaty v úvahu při sestavování plánu klinického

hodnocení.

8. Cíle klinického hodnocení

Uvedou se cíle klinického hodnocení.

9. Výzkumný plán

9.1 Popis plánu studie

9.2 Diskuse o plánu studie, včetně výběru kontrolní skupiny

9.3 Výběr populace pro klinické hodnocení

9.3.1 Kritéria pro zařazení

9.3.2 Kritéria pro vyřazení

9.3.3 Vyloučení pacientů z léčby nebo hodnocení

9.4 Lékařská péče o subjekty hodnocení

9.4.1 Podávaná léčba

9.4.2 Identita hodnocených léčivých přípravků

9.4.3 Metoda rozdělení pacientů do léčebných skupin

9.4.4 Výběr dávek v průběhu studie

9.4.5 Výběr a časování dávek pro každého pacienta

9.4.6 Zaslepení

9.4.7 Předchozí a souběžná terapie

9.4.8 Dodržování léčebného režimu

9.5 Proměnné charakterizující účinnost a bezpečnost

9.5.1 Stanovení účinnosti a bezpečnosti, vývojový diagram

9.5.2 Vhodnost metod měření

9.5.3 Primární proměnné charakterizující účinnost

9.5.4 Měření koncentrace léčiva

9.6 Zabezpečování jakosti údajů

9.7 Statistické metody plánované v protokolu a určení velikosti vzorku

9.7.1 Statistické a analytické plány

9.7.2 Určení velikosti vzorku

9.8 Změny postupu ve studii nebo plánované analýze

10. Pacienti zahrnutí do studie

10.1 Evidence pacientů

10.2 Odchyly od protokolu

11. Hodnocení účinnosti

11.1 Analyzované soubory údajů

11.2 Demografické a jiné základní charakteristiky

11.3 Měření compliance léčby

11.4 Výsledky hodnocení účinnosti a údaje o pacientech v tabulkové podobě

11.4.1 Analýza účinnosti

11.4.2 Statistické a analytické náležitosti

11.4.2.1 Úpravy kovariát

11.4.2.2 Ošetření případu předčasného ukončení účasti ve studii a chybějících údajů

11.4.2.3 Průběžná analýza a monitoring údajů

11.4.2.4 Multicentrické studie

11.4.2.5 Mnohonásobné porovnávání (multiplicita)

11.4.2.6 Použití „účinnostní podskupiny“ pacientů

11.4.2.7 Studie prokazující rovnocennost prováděné s aktivní kontrolní skupinou

11.4.2.8 Rozbor podskupin

11.4.3 Tabulky pro zápis údajů individuální odezvy

11.4.4 Dávkování léku, koncentrace léku a vztahy k odpovědi na léčbu

11.4.5 Interakce léčivo - léčivo a léčivo - onemocnění

11.4.6 Grafické znázornění informací získaných z tabulek údajů o jednotlivých pacientech

11.4.7 Shrnutí účinnosti léčivého přípravku

12. Hodnocení bezpečnosti

12.1 Délka vystavení hodnocenému léčivému přípravku

12.2 Nežádoucí příhody

12.2.1 Stručné shrnutí nežádoucích příhod

12.2.2 Zápis nežádoucích příhod

12.2.3 Analýza nežádoucích příhod

12.2.4 Seznam nežádoucích příhod u pacientů

12.3 Úmrtí jiné závažné a ostatní významné nežádoucí příhody

12.3.1 Seznam úmrtí a jiných závažných a ostatních významných nežádoucích příhod

12.3.1.1 Úmrtí

12.3.1.2 Jiné závažné nežádoucí příhody

12.3.1.3 Ostatní významné nežádoucí příhody

12.3.2 Kazuistiky - úmrtí, jiné závažné a ostatní jinak významné nežádoucí příhody

12.3.3 Analýza a prodiskutování úmrtí a jiných závažných nežádoucích příhod

12.4 Klinické laboratorní hodnocení

12.4.1 Laboratorní vyšetření jednotlivých pacientů (16.2.8) a všechny abnormální laboratorní hodnoty (14.3.4)

12.4.2 Vyhodnocení všech laboratorních parametrů

12.4.2.1 Laboratorní hodnoty v časovém průběhu

12.4.2.2 Změny laboratorních hodnot u jednotlivých pacientů

12.4.2.3 Individuální klinicky významné abnormality

12.5 Vitální příznaky, fyzikální nálezy a jiná pozorování spojená s bezpečností

12.6 Vyhodnocení bezpečnosti

13. Diskuse, všeobecné shrnutí a závěr

14. Tabulky a grafy údajů ze studie, ale neobsažené v textu

14.1 Demografické údaje

14.2 Údaje o účinnosti léčivého přípravku

14.3 Údaje o bezpečnosti

14.3.1 Zápis nežádoucích příhod

14.3.2 Seznam úmrtí a jiných závažných a významných nežádoucích příhod

14.3.3 Kazuistiky - úmrtí a jiné závažné a jinak významné nežádoucí příhody

14.3.4 Seznam abnormálních laboratorních hodnot (každého pacienta)

15. Seznam použitých materiálů

16. Dodatky

16.1 Informace o studii

16.1.1 Protokol a dodatky k protokolu

16.1.2 Vzor záznamu subjektu hodnocení

16.1.3 Seznam etických komisí, které se vyjadřovaly ke klinickému hodnocení, písemná informace pro pacienta a text informovaného souhlasu

16.1.4. Seznam a popis zkoušejících a ostatních důležitých účastníků studie, včetně stručného životopisu a nebo ekvivalentní přehled praxe a zkušeností důležitých pro provádění studie

16.1.5 Podpisy hlavního nebo koordinujícího zkoušejícího

16.1.6 Seznam pacientů, kterým byl podáván hodnocený léčivý přípravek ze specifických šarží, jestliže bylo užito více než jedné

16.1.7 Randomizační schéma a kódy, umožňující identifikaci subjektů hodnocení a příslušné léčby

16.1.8 Osvědčení o auditech

16.1.9 Dokumentace statistických postupů

16.1.10 Dokumentování laboratorních standardizačních metod a postupy jištění jakosti, byly-li použity

16.1.11 Publikace vzniklé na podkladě klinického hodnocení

16.1.12 Důležité publikace zmíněné ve zprávě

16.2. Seznam pacientů

16.2.1 Pacienti, kteří přerušili klinické hodnocení

16.2.2 Odchytky od protokolu

16.2.3 Pacienti vyloučení z analýzy účinnosti

16.2.4 Demografické údaje

16.2.5 Kompliance a nebo údaje o koncentraci léčiva, jsou-li k dispozici

16.2.6 Údaje o účinku léčivého přípravku na jednotlivé pacienty

16.2.7 Seznam nežádoucích příhod každého pacienta

16.2.8 Výčet individuálních laboratorních výsledků každého pacienta, jestliže je požadován kontrolním úřadem

16.3 Individuální záznamy subjektů hodnocení

16.3.1 Záznamy subjektů hodnocení o úmrtí, jiných závažných nežádoucích příhod a vyřazení z důvodu nežádoucí příhody

16.3.2 Ostatní předložené záznamy subjektů hodnocení

16.4 Seznam údajů jednotlivých pacientů

Příloha č. 10 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Činnost monitora klinického hodnocení

1. Monitor prověřuje místo klinického hodnocení před jeho zahájením, v průběhu a po jeho ukončení.

2. Monitor zajišťuje v souladu s požadavky zadavatele, že klinické hodnocení je řádně prováděno a dokumentováno prostřednictvím následujících činností týkajících se klinického hodnocení a místa jeho provádění:

a) spojení mezi zadavatelem a zkoušejícím,

b) ověřuje, zda ve vztahu k danému klinickému hodnocení

1. zkoušející má odpovídající kvalifikaci a podmínky pro provádění klinického hodnocení,

2. zařízení, včetně laboratoří, vybavení a personálu je odpovídající pro bezpečné a řádné provádění klinického hodnocení,

c) ověřuje pro hodnocená léčivá přípravka, zda

1. doba a podmínky uchovávání jsou přijatelné a zda jsou zásoby v průběhu hodnocení dostatečné,

2. hodnocené léčivé přípravky jsou poskytovány pouze subjektům, kterým mají být podávány a v dávkách určených protokolem,

3. subjekty hodnocení jsou patřičně poučeny o správném užívání, zacházení, uchovávání a vracení hodnocených léčivých přípravků,

4. přejímání, používání a vracení hodnocených léčivých přípravků v místě hodnocení je odpovídajícím způsobem kontrolováno a dokumentováno,

5. zacházení s nepoužitými hodnocenými léčivými přípravky v místě hodnocení je v souladu s příslušnými právními předpisy a požadavky zadavatele,

d) ověřuje, zda zkoušející dodržuje schválený protokol a případně i všechny jeho schválené dodatky,

e) ověřuje, zda byl získán písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení před jeho zařazením do klinického hodnocení,

f) zajišťuje, že zkoušející obdrží poslední verzi Souboru informací pro zkoušejícího, všechny dokumenty a všechny náležitosti potřebné pro provádění klinického hodnocení řádně a v souladu s právními předpisy,

g) zajišťuje, že zkoušející a jeho spolupracovníci jsou náležitě informováni o klinickém hodnocení,

h) ověřuje, zda zkoušející a jeho spolupracovníci vykonávají v rámci klinického

i) hodnocení specifikované funkce v souladu s protokolem nebo písemnou dohodou mezi

zadavatelem a zkoušejícím/zdravotnickým zařízením a že nepřenesli tyto funkce na neoprávněné osoby,

j) ověřuje, zda zkoušející zařazuje do klinického hodnocení pouze způsobilé subjekty a sleduje nábor subjektů do hodnocení,

k) ověřuje, zda zdrojové dokumenty či jiné záznamy z klinického hodnocení jsou správné, úplné, aktuální a správně uchovávané,

l) ověřuje, zda zkoušející poskytne všechny požadované zprávy, ohlášení, žádosti a podklady a zda tyto dokumenty jsou správné, úplné, čitelné, opatřené datem a identifikovatelné podle klinického hodnocení a zda jsou vyhotoveny včas,

m) kontroluje a vzájemně porovnává správnost a úplnost údajů v záznamech subjektů hodnocení, zdrojových dokumentech a dalších záznamech vztahujících se ke klinickému hodnocení.

3. Monitor ověřuje například, zda:

a) údaje požadované protokolem jsou správně zaznamenávány do záznamů subjektu hodnocení a jsou v souladu se zdrojovými dokumenty,

b) všechny změny dávkování a nebo léčby jsou řádně dokumentovány pro každý subjekt hodnocení,

c) nežádoucí příhody, doplňková či průvodní léčba a souběžná onemocnění jsou zaznamenávána do záznamů subjektu hodnocení v souladu s protokolem,

d) v záznamech subjektu hodnocení jsou zaznamenány i kontrolní návštěvy, které subjekt hodnocení nevykonal, testy, které nebyly provedeny a vyšetření, která nebyla uskutečněna,

e) všechna vyřazení a odstoupení zařazených subjektů z klinického hodnocení jsou zaznamenávána a vysvětlena v záznamech subjektů hodnocení.

4. Monitor informuje zkoušejícího o všech chybách, opomenutích či nečitelnosti zápisů v záznamech subjektu hodnocení a zajistí, že příslušné opravy, doplnění či zrušení zápisu jsou provedeny, označeny datem, vysvětleny a podepsány zkoušejícím nebo tím jeho spolupracovníkem v klinickém hodnocení, který je oprávněn provádět změny v záznamech subjektu hodnocení pro zkoušejícího. Toto oprávnění je doloženo.

5. Monitor prověřuje, zda všechny nežádoucí příhody jsou řádně hlášeny v termínech požadovaných správnou klinickou praxí, protokolem, etickou komisí, zadavatelem a příslušnými právními předpisy.

6. Monitor prověřuje, zda zkoušející uchovává základní dokumenty.

7. Monitor sděluje zkoušejícímu odchylky od protokolu, standardních pracovních postupů, správné klinické praxe a požadavků kontrolních úřadů a provede opatření k zabránění opakovaného výskytu zjištěných odchylek.

8. Monitor postupuje podle písemných standardních pracovních postupů stanovených

zadavatelem pro monitorování daného klinického hodnocení.

9. Monitor předkládá zadavateli písemnou zprávu o každé návštěvě místa hodnocení a komunikaci vztahující se k danému klinickému hodnocení, která obsahuje:

a) datum, místo hodnocení, jméno monitora a jméno zkoušejícího, případně dalších kontaktovaných osob,

b) souhrn o tom, co monitor kontroloval, a vyjádření monitora, týkající se významných zjištění, odchylek a nedostatků, závěrů, provedených nebo plánovaných opatření a nebo doporučených opatření k zajištění souladu.

10. Zpráva monitora je posouzena zadavatelem a toto posouzení, jakož i zohlednění této zprávy, se zadavatelem dokumentuje.

Příloha č. 11 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Protokol klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků

Protokol by měl zahrnovat následující údaje:

1. Název studie.
2. Identifikaci studie, která zahrnuje číslo protokolu, stav protokolu studie (tj. návrh, konečné znění, dodatek) a datem verze protokolu. Tyto údaje mají být umístěny na titulní straně.
3. Účastníky studie zahrnující zkoušejícího, zadavatele a všechny další spolupracovníky odpovědné za hlavní aspekty studie včetně jejich kvalifikace, profesionálního profilu, adres, telefonních čísel příp. dalších údajů.
4. Identifikaci míst jsou-li známa v době přípravy protokolu.
5. Cíl / účel studie.
6. Zdůvodnění popisující všechny informace pokud jsou relevantní pro porozumění účelu studie (dostupné preklinické nebo klinické údaje) a zdůvodňující provedení studie.
7. Rozvrh (plán) studie uvádějící rozvrh klíčových momentů studie jako datum zahájení, období, ve kterém jsou podávány přípravky (hodnocený, kontrolní), doba sledování po podání, ochranná lhůta a datum ukončení studie.
8. Uspořádání studie zahrnující celkové uspořádání studie (např. studii klinické terénní účinnosti s placebo kontrolami nebo náhodné uspořádání do bloků versus pozitivní kontrola, zaslepená studie) metodu náhodného výběru včetně přijatých postupů rozdělení zvířat do skupin včetně zdůvodnění, rozsah a metody zaslepování a jiné techniky redukující podjatost použitých postupů.
9. Výběr a identifikace zvířat uvádějící specifikaci jejich zdroje, identifikační čísla, bližší údaje jako druh, věk, pohlaví, chovná kategorie, hmotnost, fyziologický stav a prognostické faktory.
10. Kriteria pro začlenění/vyloučení a kriteria pro vyjmutí po začlenění do studie specifikující uvedené činnosti.
11. Zacházení se zvířaty a ustájení zahrnující způsob ustájení zvířat ve studii, prostorové podmínky pro zvíře, mikroklimatické podmínky (vytápění, chlazení, větrání), přípustnou a nepřípustnou veterinární péči a léčbu, způsob krmení a napájení včetně přípravy a skladování krmiv, zásob, dostupnosti a kvality vody.
12. Krmivo pro zvířata uvádějící nutriční potřebu sledovaných zvířat a přípravu krmiva podle těchto potřeb, jeho složení (krmivo, minerální a vitaminové doplňky, další aditiva) s výpočtem nutriční hodnoty pro všechna krmiva použítá ve studii, postupy pro vzorkování krmiv a následných analýz se stanovením kritérií pro určení, zda krmivo splňuje stanovené požadavky, krmný program a záznamy o předkládaném a odmítnutém množství krmiva.

13. Hodnocený a kontrolní přípravek s jejich přesnou identifikací, aby bylo možné jednoznačně určit jejich složení, uvedením pokynů pro příp. další manipulací s nimi, specifikace balení a skladovacích podmínek. Je-li přípravek podáván v krmivu nebo ve vodě, popsat postup pro stanovení koncentrace včetně použité metody vzorkování a zkušebních metodik. Kontrolní přípravek identifikovat generickým nebo obchodním názvem, lékovou formou, složením, číslem šarže a datem expirace a skladovat a používat ho v souladu s příbalovou informací.
14. Aplikaci hodnoceného a kontrolního přípravku s odůvodněním použitého dávkování, popsáním dávkového režimu (způsob aplikace, místo aplikace, dávka a frekvence podávání), specifikací objektivních kritérií pro potenciální použití doprovodné léčby, popsáním opatření přijatých pro zajištění bezpečnosti personálu zacházejícího s těmito přípravky, uvedením opatření pro zajištění aplikace těchto přípravků v souladu s protokolem studie.
15. Likvidaci s popsáním způsobu likvidace zvířat, produktů pocházejících od sledovaných zvířat a zbytků přípravků po ukončení studie, uvedením zacházení se zvířaty vyloučenými ze studie a stanovením podmínek pro použití požitelných produktů od potravy produkujících zvířat.
16. Hodnocení účinnosti s popsáním účinků kterých má být dosaženo, způsobem jejich sledování a zaznamenávání, specifikováním načasování a frekvence pozorování, uvedením analýz a testů včetně doby a intervalů vzorkování a skladování vzorků, definováním vyhodnocovacího systému nezbytného pro objektivní zachycení cílové odezvy u sledovaných zvířat a pro vyhodnocení klinické odezvy a definováním metody pro vyhodnocení a výpočet účinku hodnoceného přípravku.
17. Statistiku/biometriku s podrobným popsáním použitých statistických metod při hodnocení účinnosti přípravku včetně testovací hypotézy, stanovených parametrů, hladiny významnosti a statistického modelu.
18. Záznamy s uvedením postupů zaznamenávání, zpracování, zacházení a uchovávání primárních údajů a dalších vyžadovaných dokumentů.
19. Nežádoucí události s popsáním postupů při sledování zvířat s dostatečnou frekvencí pro zachycení nežádoucích událostí, uvedením vhodných opatření při jejich výskytu včetně možného porušení zaslepení za účelem vhodné léčby, zaznamenáním do dokumentace a oznámením zadavateli.
20. Dodatky protokolu s uvedením všech standardních operačních postupů použitých ve studii týkajících se vedení, monitorování a záznamů, s kopiemi všech formulářů a záznamů použitých ve studii, a zahrnutím všech relevantních dodatků (informace poskytnuté chovatelem, instrukce personálu).
21. Změny protokolu studie s poskytnutím instrukcí pro přípravu dodatků a záznamů odchylek od protokolu.
22. Odkazy s uvedením citací relevantní literatury.

Příloha č. 12 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Soubor informací pro zkoušejícího

V souboru informací pro zkoušejícího se uvedou následující údaje:

1. jméno zadavatele a název hodnoceného léčivého přípravku,
2. chemický název hodnoceného léčivého přípravku, a jestliže existuje, jeho mezinárodní nechráněný či obchodní název, obsah léčivých látek, farmakoterapeutická skupina,
3. fyzikální, chemické a farmaceutické vlastnosti a složení s uvedením popisu léčivé látky obsažené v hodnoceném přípravku chemického (racionálního i strukturního) vzorce a stručného popisu jejich fyzikálních, chemických a farmaceutických vlastností; dále se uvede léková forma a složení pomocných látek a pokyny pro správné uchovávání a zacházení s hodnoceným léčivým přípravkem,
4. neklinické studie týkající se výsledků farmakologických, toxikologických, farmakodynamických, farmakokinetických, metabolických a reziduálních studií, včetně použitých metodik hodnocení a interpretací nálezů ve vztahu k hodnocenému léčivému přípravku a možným nežádoucím účinkům na hodnocené zvíře, člověka a životní prostředí, porovnají se zjištěné účinné a netoxické dávky k navrhovanému dávkování. Všechny výsledky musí být spolehlivé a obecně platné. Klinikům musí být poskytnuta informace o terapeutickém potenciálu přípravku a o nebezpečích, která souvisejí s jeho použitím. V některých případech může být nutné uvést i metabolity výchozí složky, pokud představují riziko z hlediska reziduí. S vehikulem použitým v oblasti farmaceutického zájmu poprvé se zachází jako s aktivní složkou,
5. z farmakologických ukazatelů se uvedou základní mechanismy, kterými uplatňuje hodnocený léčivý přípravek svoje léčebné účinky, celkové farmakologické zhodnocení aktivní složky se zvláštním odkazem na možnost vedlejších účinků včetně vlivu způsobu aplikace, formulace apod. U kombinací se uvedou možná ovlivnění jednotlivých složek. Dále se uvedou údaje o farmakokinetice (včetně metabolismu, absorpce, vazby na bílkoviny plazmy, distribuce a eliminace), biologické dostupnosti při použití dané lékové formy (absolutní či relativní), údaje u různých skupin hodnocených zvířat (např. podle pohlaví, věku, orgánových dysfunkcí), interakce (např. interakce s jinými přípravky či vliv potravy) a případně další farmakokinetické údaje,
6. z toxikologických ukazatelů se uvede toxicita jednotlivé dávky, toxicita opakované dávky, tolerance k hodnocenému druhu zvířat, vliv toxicity na reprodukci včetně teratogenního účinku, mutagenita a karcinogenita, imunotoxicita, mikrobiologické vlastnosti reziduí, vliv na člověka a životní prostředí,
7. reziduální studie prokazující v jakém rozsahu a jak dlouho přetrvávají rezidua hodnoceného léčivého přípravku nebo jeho metabolity ve tkáních ošetřeného zvířete nebo v potravinách, které jsou od tohoto zvířete získány. Na jejich základě za účelem předcházení jakémukoliv riziku pro zdraví spotřebitele, kvality potravin od ošetřených zvířat, nebo nesnázím v potravinářském průmyslu se stanoví reálné ochranné lhůty, které je nutno dodržovat. Souhrnným způsobem se uvede metabolismus a kinetika reziduí (farmakokinetika a deplece). Zmíní se analytické metody pro zjištění reziduí, které mají takovou citlivost, že

umožňují s jistotou prokázat porušení úředně stanovených maximálních limitů reziduí,

8. účinky hodnoceného léčivého přípravku na zvíře formou všech dokončených klinických hodnocení a případné další zkušenosti z používání hodnoceného léčivého přípravku v praxi. Dále se uvedou veškeré informace o bezpečnosti a závislosti na výši podané dávky hodnoceného léčivého přípravku, případně jeho metabolitů, které byly získány při předchozích klinických hodnoceních (na zdravých či nemocných zvířatech), uvede se přehled nežádoucích účinků ze všech klinických hodnocení, možná rizika a nežádoucí účinky, které lze očekávat na základě předchozích zkušeností s hodnoceným léčivým přípravkem nebo s léčivy příbuznými a údaje o výskytu rezistencí organismů. Uvedou se upozornění nebo potřeba zvláštního dohledu při použití hodnoceného léčivého přípravku,

9. zkušenosti z používání hodnoceného léčivého přípravku v praxi v zemích, ve kterých je hodnocený léčivý přípravek registrován nebo ve kterých byla registrace zamítnuta či zrušena. Shrnou se všechny významné informace získané z používání v praxi (včetně použité lékové formy, dávkování, způsobu podání a nežádoucích účinků),

10. závěrem se celkově zhodnotí neklinické a klinické údaje o hodnoceném léčivém přípravku získané z různých zdrojů za účelem poskytnutí zkoušejícímu výklad dostupných údajů včetně důsledků pro budoucí klinická hodnocení. Zhodnotí se zveřejněné zprávy o příbuzných léčivech za účelem možnosti předvídat nežádoucí reakce hodnoceného léčivého přípravku nebo jiné problémy v klinickém hodnocení.

Příloha č. 13 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Soubor informací pro chovatele

V souboru informací pro chovatele se uvede:

1. název léčivého přípravku a zadavatel,
2. účel a cíl klinického hodnocení,
3. rozsah pokusu včetně zahrnutých počtů zvířat, počtů aplikací a způsobu podání hodnoceného léčivého přípravku a celkové doby trvání klinického hodnocení,
4. sledované laboratorní a klinické ukazatele včetně frekvence jejich sledování,
5. ochranná lhůta, je-li vyžadována,
6. povinnosti chovatele před, v průběhu a po ukončení klinického hodnocení (účast při výběru zvířat, zabezpečení zoohygienických podmínek, režimu krmení a napájení, sledování zdravotního stavu zvířat, vedení příslušných záznamů apod.),
7. nezbytnost okamžitého hlášení odchylek zdravotního stavu a jiných nežádoucích průvodních jevů zkoušejícímu.

Příloha č. 14 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Farmaceutické údaje o hodnocených veterinárních léčivých přípravcích

(vztahuje se na všechny přípravky použité ve studii včetně placeba)

1. Přípravky neregistrované

- a) název, léková forma, síla,
- b) úplné složení přípravku,
- c) jména a adresy všech výrobců podílejících se na jeho výrobě, příp. organizace provádějící zaslepení vzorků s uvedením jejich funkce ve výrobním procesu,
- d) doklad o splnění podmínek správné výrobní praxe v celém průběhu výroby či přípravy hodnoceného léčivého přípravku,
- e) údaje o účinné látce (látkách): chemický název a vzorec, jméno a adresa výrobce, jakostní kritéria v případě nové látky, tj. látky neobsažené v přípravku ve světě již registrovaném, průkaz totožnosti a struktury, kontrolní analytické metody, údaje o stabilitě, charakterizace šarží použitých pro preklinické studie a zamýšlených pro použití v klinické studii,
- f) jakostní kritéria pro přípravek,
- g) stručný popis výroby,
- h) kontrolní analytické metody, u léčiv podávaných v krmivu i metody stanovení účinné látky v krmivu,
- i) údaje o stabilitě přípravku, navržená doba použitelnosti, navržené podmínky pro uchovávání.

Rozsah předkládaných informací se přizpůsobí stupni vývoje léčiva, přičemž na počátku vývoje se klade důraz na identifikaci a kontrolu léčivé látky. Konečné specifikace a kompletní údaje o substanci a přípravku jsou očekávány až na konci celého vývoje. Přihlíží se k tomu, jde-li o látku nově vyvíjenou nebo o nový přípravek obsahující látku známou a k expozici hodnoceného zvířete s ohledem na rozsah, cíle a předpokládané trvání studie.

2. Přípravky registrované v České republice či v jiné zemi, a to v téže lékové formě, síle a velikosti balení.

- a) název, léková forma, síla, velikost balení,
- b) název účinné látky (látek),
- c) u přípravků registrovaných v České republice jméno, adresa či sídlo držitele rozhodnutí o registraci nebo registrační číslo přípravku,
- d) u přípravků registrovaných v jiných zemích jméno, adresa či sídlo držitele registračního výměru v dané zemi s uvedením roku registrace a registračního čísla.

Příloha č. 15 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Dokumenty dostupné pro klinické hodnocení veterinárních léčivých přípravků

1. Dokumenty dostupné před zahájením klinického hodnocení:

- a) schválený „Projekt pokusů“ podle zvláštních právních předpisů,
- b) soubor informací pro zkoušejícího,
- c) protokol klinického hodnocení včetně případných doplňků podepsaný zkoušejícím i zadavatelem a formuláře pro záznamy o hodnocených zvířatech,
- d) informace poskytnuté chovateli zvířat (poučení a případné další informace, reklamní materiály),
- e) finanční aspekty klinického hodnocení,
- f) doklad o pojištění zvířat,
- g) podepsané smlouvy mezi zúčastněnými stranami,
- h) životopisy a údaje o kvalifikaci zkoušejícího/zkoušejících a případných spoluzkoušejících,
- i) doklad o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek (certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace),
- j) vzorek označení obalu hodnoceného přípravku s označením „Pouze pro použití v klinickém hodnocení“ a „Jen pro zvířata“,
- k) instrukce pro zacházení s hodnocenými přípravky a dalšími materiály,
- l) záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů,
- m) atesty dodaných hodnocených přípravků,
- n) postupy rozkódování pro zaslepené studie,
- o) postup randomizace.

2. Dokumenty dostupné v průběhu klinického hodnocení:

- a) dodatky a změny souboru informací pro zkoušejícího,
- b) všechny změny protokolu, případně jeho doplňků, záznamů o hodnocených zvířatech, souhlas chovatele se změnami,
- c) ohlášení změn protokolu a změn ostatních dokumentů Veterinárnímu ústavu,
- d) životopisy a údaje o kvalifikaci nových zkoušejících a spoluzkoušejících,
- e) dodatky a změny dokladů o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek (certifikát,

- akreditace, zavedená kontrola jakosti nebo jiná validace),
- f) záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů,
 - g) atesty nově dodaných šarží hodnocených přípravků,
 - h) komunikace vztahující se ke klinickému hodnocení (dopisy, zápisy z jednání, zápisy telefonních hovorů),
 - i) zdrojové dokumenty,
 - j) záznamy o hodnocených zvířatech,
 - k) dokumentování oprav v záznamech o hodnocených zvířatech,
 - l) záznam o všech zachycených nežádoucích účincích,
 - m) zprávy o průběhu klinického hodnocení předkládané Veterinárnímu ústavu,
 - n) záznam o způsobu identifikace hodnocených zvířat,
 - o) postup zařazování zvířat do klinického hodnocení,
 - p) doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě hodnocení,
 - q) podpisové vzory,
 - r) záznamy o činnosti monitora,
 - s) záznamy o uchovávaných vzorcích tělních tekutin a tkání, pokud se uchovávají.

3. Dokumenty dostupné po ukončení klinického hodnocení:

- a) doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě hodnocení,
- b) záznam o způsobu identifikace hodnocených zvířat,
- c) potvrzení o vykonaném auditu, byl-li uskutečněn,
- d) identifikace způsobu léčby jednotlivých hodnocených zvířat a dokumentace o rozkódování,
- e) zprávy o ukončení klinického hodnocení předkládané zkoušejícím nebo zadavatelem Veterinárnímu ústavu,
- f) doklad o likvidaci nepoužitých přípravků,
- g) souhrnná zpráva o klinickém hodnocení.

Příloha č. 16 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Zpráva o průběhu klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků

Tato zpráva obsahuje následující údaje:

- a) stručný popis dosavadního průběhu hodnocení, změny zkoušejících a míst hodnocení a počtů zařazených zvířat,
- b) informaci o nově zjištěných vlastnostech hodnocených léčivých přípravků, zejména souhrn závažných neočekávaných nežádoucích účinků léčiv ze všech míst klinického hodnocení, nové poznatky o hodnocených léčivých přípravcích ve vztahu k jejich účinnosti a bezpečnosti pro hodnocené zvíře, bezpečnosti živočišných produktů určených pro lidský konzum a vlivu na životní prostředí,
- c) nově přijatá opatření ve vztahu k prováděnému klinickému hodnocení, zásahy do průběhu klinického hodnocení včetně jejich původců,
- d) informaci o činnosti monitora,
- e) prohlášení o vykonaných auditech.

Příloha č. 17 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Informace o ukončení klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků

Tato informace obsahuje následující údaje:

- a) popis proběhlého klinického hodnocení, zejména seznam zkoušejících a míst hodnocení, celkový počet hodnocených zvířat, stručný popis a celkové zhodnocení průběhu studie,
- b) informaci o předběžných závěrech klinického hodnocení, zejména o účinnosti a bezpečnosti pro hodnocené zvíře, bezpečnosti živočišných produktů určených pro lidský konzum a vlivu na životní prostředí, které jsou dostupné před definitivním vyhodnocením a vypracováním souhrnné zprávy o klinickém hodnocení,
- c) opatření přijatá v průběhu klinického hodnocení, zejména zásahy do průběhu klinického hodnocení včetně uvedení jejich původců,
- d) zprávu o činnosti monitora,
- e) prohlášení o vykonaných auditech.

Příloha č. 18 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Souhrnná zpráva studie

1. Souhrnná zpráva studie je kompletní a obsáhlý popis studie napsaný po jejím ukončení. Zahrnuje popis materiálů a metod, prezentaci a hodnocení výsledků, statistické analýzy a kritické klinické, vědecké a statistické zhodnocení. Vypracovává se pro jakékoliv studie, ve kterých jsou zvířata léčena hodnoceným přípravkem a to bez ohledu byla-li studie dokončena podle plánu.
2. Autorství. Souhrnná zpráva může být vypracována zadavatelem, zkoušejícím pro zadavatele nebo ve spolupráci obou. Všichni jednotlivci podílející se na její přípravě by měli být považováni za autory. Pokud se zkoušející vzdá autorství, měl by poskytnout autorům všechnu nutnou dokumentaci z místa, kde studii prováděl a podepsaný a datovaný dokument přiložený ke zprávě popisující poskytovanou dokumentaci a potvrzující správnost a úplnost dokumentů. Autoři musí zprávu datovat a podepsat s vědomím, že svými podpisy ručí, že všechny údaje jsou v souladu s protokolem studie, zásadami správné klinické praxe příp. dalšími požadavky, že všechna stanoviska jsou přesnou a úplnou prezentací výsledků studie a jsou plně podložena dokumentací studie.
3. Obsah souhrnné zprávy studie:
4. Název a identifikace studie.
5. Cíle studie.
6. Tituly, jména, kvalifikace a funkce všech účastníků studie.
7. Uvedení místa studie.
8. Klíčové údaje studie.
9. Materiál a metody použité ve studii.
10. Výběr a identifikace zvířat včetně jejich detailní charakteristiky, anamnézy, prodělané léčby stanovené diagnózy příp. preventivních opatření a podrobných kritérií pro zařazení a vyloučení zvířat ze studie s detailními informacemi o všech vyřazených zvířatech.
11. Zacházení se zvířaty a ustájení s podrobným popisem ustájení, složení krmiva, použitými aditivami a detaily veškeré doprovodné léčby před, v průběhu a po ukončení aplikace hodnoceného a kontrolního přípravku a příp. interakcí.
12. Likvidace zvířat s uvedením přehledu jejich likvidace a likvidace požitelných produktů.
13. Léčba s uvedením přesného složení hodnoceného přípravku včetně síly, čistoty a šarže nebo kódu, dávkování, způsobu a frekvence aplikace příp. speciálních opatření, detailních údajů o kontrolním přípravku se zdůvodněním jeho výběru, trvání léčby a doby pozorování a způsobu likvidace zbylých přípravků.
14. Postupy studie uvádějící podrobný popis použitých metod včetně metod pro stanovení

koncentrací v krmivu, vodě, tělních tekutinách a tkáních (je-li to předmětné).

15. Statistické metody s uvedením jejich podrobného popisu.

16. Výsledky a jejich hodnocení s uvedením podrobného popisu výsledků studie, příznivých i nepříznivých, včetně příslušných tabulek příp. grafů a přiměřených závěrů na základě každého individuálního případu nebo léčené skupiny.

17. Administrativní a ověřovací úkony zahrnující popis postupů používaných k záznamům, zpracování, zacházení a uchování primárních údajů a jiné dokumentace studie, popis všech odchylek protokolu a jeho dodatků včetně hodnocení jejich vlivu na výstupy studie, popis okolností, které mohly ovlivnit kvalitu a integritu údajů, podrobný popis všech zachycených nežádoucích událostí včetně přijatých opatření a uvedení umístění všech dokumentů studie.

18. Doplnující informace mohou být zahrnuté do zprávy jako přílohy: protokol studie, data kontrolních návštěv, certifikace auditů, doplňující zprávy (analytické, statistické apod.), kopie dokumentace studie.

19. Dodatky ke zprávě jako opravy, výmazy, jiné úpravy by měly být ve formě autorského dodatku s jasným vyznačením, které části zprávy se to týká a signovány a datovány autorem. Drobné chyby (překlepy) mohou být vyznačeny přímo ve zprávě ve spojení s podpisem nebo parafoú autora.