

V Praze dne 2023
Výtisk č.

Pro jednání pracovní komise Legislativní rady vlády

Návrh vyhlášky o správné veterinární klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků

Důvod předložení:

Plán přípravy vyhlášek ústředními orgány státní správy na rok 2023.

Obsah:

- I. Předkládací zpráva
- II. Návrh vyhlášky o správné veterinární klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků
- III. Odůvodnění

Předkládá:

Mgr. Marek Výborný
ministr zemědělství

II.

Návrh

VYHLÁŠKA

ze dne 2023

o správné veterinární klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků

Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 114 odst. 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění zákona č. 66/2017 Sb., zákona č. 262/2019 Sb. a zákona č. 314/2022 Sb. (dále jen „zákon“) k provedení § 60 odst. 1, 4 a 11, § 61 odst. 2 písm. a) a b) bodů 1 a 6, § 61 odst. 2 písm. c) a § 61 odst. 3 písm. e) zákona:

§ 1

Předmět úpravy

Tato vyhláška stanoví

- a) strukturu údajů uváděných v žádosti o schválení klinického hodnocení veterinárního léčivého přípravku
- b) pravidla správné veterinární klinické praxe,
- c) rozsah a členění údajů uváděných v protokolu klinického hodnocení (dále jen „protokol“) a způsob jeho vedení,
- d) způsob informování o zahájení klinického hodnocení,
- e) změny v kontaktních údajích zadavatele, které lze provést a neprodleně je ohlásit Veterinárnímu ústavu,
- f) způsob označování veterinárních léčivých přípravků v klinickém hodnocení,
- g) rozsah údajů uváděných ve zprávě o ukončení klinického hodnocení a
- h) doklady o klinickém hodnocení, které zkoušející uchovává.

§ 2

Vymezení pojmů

Pro účely této vyhlášky se rozumí

- a) auditem systematické a nezávislé posouzení shody činností prováděných v rámci klinického hodnocení veterinárního léčivého přípravku (dále jen „klinické hodnocení“) a jeho dokumentace s cílem určit, zda posuzované klinické hodnocení je, nebo zda bylo, realizováno a zda údaje z klinického hodnocení jsou, nebo zda byly, získávány, zaznamenávány, hodnoceny a hlášeny v souladu s protokolem, stanovenými standardními

pracovními postupy, pravidly správné veterinární klinické praxe a případně s dalšími podmínkami stanovenými zákonem,

b) zahájením klinického hodnocení okamžik, kdy je proveden první úkon podle protokolu po vydání rozhodnutí o jeho schválení,

c) přerušением klinického hodnocení přerušением probíhajícího klinického hodnocení z důvodů, které umožňují zajistit, že klinické hodnocení může i po ukončení přerušением pokračovat v souladu s podmínkami, za kterých bylo schváleno,

d) ukončením klinického hodnocení

1. okamžik stanovený protokolem,
2. okamžik, kdy zadavatel ukončí klinické hodnocení před jeho ukončením podle bodu 1, nebo
3. den nabytí právní moci rozhodnutí o ukončení klinického hodnocení vydaného Veterinárním ústavem podle § 60 odst. 10 nebo § 61a odst. 9 zákona,

e) hodnoceným přípravkem veterinární léčivý přípravek, jehož léčebný, preventivní, nebo diagnostický účinek nebo schopnost ovlivnění fyziologické funkce jsou zkoumány v rámci studie prováděné v souladu se schválenými podmínkami klinického hodnocení,

f) kontrolním přípravkem registrovaný veterinární léčivý přípravek použitý v souladu s podmínkami jeho registrace, placebo nebo jiný přípravek, který je v souladu s podmínkami studie použitý ke srovnání jeho účinků s hodnoceným přípravkem,

g) rezidui rezidua farmakologicky účinných látek podle článku 2 písm. a) nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 470/2009¹⁾ související s použitím hodnoceného nebo kontrolního přípravku ve studii,

h) ochrannou lhůtou nejkratší doba, která musí uplynout mezi podáním hodnoceného nebo kontrolního přípravku zvířatům, od kterých jsou získávány produkty určené k výživě člověka za podmínek stanovených ve studii k zajištění, že potraviny získané od těchto zvířat neobsahují rezidua v množstvích, která jsou škodlivá pro zdraví člověka,

h) primárními záznamy veškeré původní pracovní listy, záznamy o kalibraci, ostatní původní záznamy, zápisy nebo poznámky o pozorováních nebo o činnostech v rámci studie, které jsou nezbytné pro rekonstrukci a posouzení studie; primární záznamy mohou mít podobu ručně provedených záznamů, automatickými přístroji zaznamenaných informací, fotografických záznamů, záznamů na magnetických, elektronických nebo optických nosičích; primárními záznamy nejsou přepisy nebo opisy údajů, údaje zasílané faxem nebo jiné podobné záznamy, u kterých nelze zaručit, že jsou primárními záznamy, nebo že věrně odráží výsledky získané ve studii nebo činnosti prováděné studii;

j) smluvní výzkumnou organizací fyzická nebo právnická osoba ve smluvním vztahu k zadavatelem, nebo ke zkoušejícímu, která v rámci studie zajišťuje plnění jedné nebo více činností nebo funkcí zadavatele, nebo zkoušejícího,

k) standardními pracovními postupy písemně zpracované podrobné postupy, jejichž cílem je dosáhnout jednotného provádění příslušných úkonů ve studii,

1) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 ze dne 6. května 2009, kterým se stanoví postupy Společenství pro stanovení limitů reziduí farmakologicky účinných látek v potravinách živočišného původu, kterým se zrušuje nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 a kterým se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004

l) zaslepením postup, při kterém chovatel, popřípadě i zkoušející nebo další osoby zúčastněné na provádění studie nemají přístup k informaci o přiřazení hodnoceného přípravku a kontrolního přípravku hodnoceným zvířatům,

m) platným zněním protokolu protokol ve znění jeho následných změn provedených v souladu se zákonem,

n) dodatkem k protokolu změna platného znění protokolu, kterou se mění cíle studie nebo podmínky provedení nebo řízení studie a

o) odchylkou od protokolu použití jiných postupů nebo podmínek než těch, které jsou stanoveny v platném znění protokolu.

§ 3

Struktura údajů uváděných v žádosti o schválení klinického hodnocení

(1) Údaje uvedené v § 60 odst. 3 zákona se v žádosti o schválení klinického hodnocení uvádí v následující struktuře

a) údaje o žadateli a další obecné náležitosti žádosti podle správního řádu,

b) vědecká dokumentace ve struktuře

1. protokol zpracovaný v souladu s touto vyhláškou, včetně všech jeho případných dodatků,
2. písemné informace určené zkoušejícímu podle přílohy č. 1 k této vyhlášce, pokud nejsou tyto informace součástí protokolu,
3. písemné informace pro chovatele podle přílohy č. 2 k této vyhlášce, pokud nejsou tyto informace součástí protokolu, a
4. údaje o jakosti hodnocených přípravků podle přílohy č. 3 k této vyhlášce, pokud není tato informace součástí protokolu,

c) administrativní údaje ve struktuře

1. doklad o pojištění zadavatele a zkoušejícího, jejichž prostřednictvím je zajištěno odškodnění chovatele zvířete zařazeného do klinického hodnocení,
2. informace o tom, zda bylo klinické hodnocení za podmínek upravených v protokolu, který je předložen v žádosti, již schváleno v jiném státě Evropské unie, nebo ve třetí zemi s uvedením příslušných zemí a
3. informace o tom, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno nesouhlasné stanovisko zahraničním kontrolním úřadem, včetně případů, kdy bylo klinické hodnocení takovým úřadem ukončeno.

(2) V případě ověřovacího klinického hodnocení se dokumentace podle § 60a odst. 2 zákona předkládá v části vědecké dokumentace.

§ 4

Pravidla správné veterinární klinické praxe

Pravidla správné veterinární klinické praxe jsou uvedena v příloze č. 4 k této vyhlášce.

§ 5

Rozsah a členění údajů uváděných v protokolu

(1) Protokol obsahuje informace o všech cílech, které jsou pro příslušnou studii stanoveny a upravuje podrobně podmínky, za kterých má být studie provedena a řízena, a to včetně podmínek pro období po ukončení studie.

(2) Protokol tvoří vlastní protokol, jeho přílohy a dodatky a záznamy o veškerých odchylkách od protokolu.

(3) Protokol musí být v souladu s podmínkami rozhodnutí o schválení studie.

(4) Podrobný rozsah a členění údajů uváděných v protokolu jsou uvedeny v příloze č. 5 k této vyhlášce.

§ 6

Způsob vedení protokolu

(1) Protokol je vypracován a veden v listinné nebo v elektronické podobě.

(2) Listinná nebo elektronická podoba vedení protokolu musí být zabezpečeny tak, aby nemohlo docházet k úpravě údajů obsažených v protokolu nepovolanými osobami nebo nepovoleným postupem.

(3) Protokol je vypracován ve spolupráci zadavatele a zkoušejícího a je oběma stranami prokazatelným způsobem odsouhlasen. V případě, že se zkoušející nemůže na vypracování protokolu podílet, je zadavatel povinen zajistit souhlas zkoušejícího s protokolem, a to na základě podrobného a dokumentovaného seznámení zkoušejícího s protokolem, a tak, aby nedošlo k odchylce od protokolu.

(4) Protokol obsahuje údaje, které slouží k jeho identifikaci, včetně identifikace jeho verze. Z údajů musí být zjevné, zda se jedná o protokol ve fázi přípravy, nebo o platnou verzi protokolu. Pro každou verzi protokolu se uvádí datum jejího schválení a dále datum, od kterého je příslušná verze platná.

(5) V případě, že jsou známy nové skutečnosti, které mohou ovlivňovat průběh studie, schopnost dosáhnout stanovené cíle studie, nebo v důsledku kterých mohou předvídatelná rizika a obtíže převažovat nad očekávaným přínosem studie pro zvířata zařazená do studie, zajistí zadavatel aktualizaci protokolu formou jeho změny.

(6) Změny v protokolu se provádí přijetím nové verze protokolu nebo dodatku k protokolu. Způsob provádění změn je uveden v protokolu. Na dodatky k protokolu se pro jejich vedení použijí stejné podmínky jako na vlastní protokol.

(7) Každou odchylku od protokolu zaznamená zkoušející, případně jiná osoba odpovědná podle platného protokolu za příslušný úkon, formou záznamu, který obsahuje datum vytvoření záznamu, popis odchylky a důvod, pro který k odchylce došlo. V případě, že důvod odchylky nelze určit, uvede se tento údaj v záznamu. Záznam obsahuje údaje, podle kterých lze osobu, která záznam provedla jednoznačně určit. Pro vedení záznamů o odchylkách se použije odstavec 2 obdobně.

§ 7

Způsob informování o zahájení klinického hodnocení

O zahájení klinického hodnocení informuje zadavatel Veterinární ústav alespoň v rozsahu

- a) identifikace zadavatele,
- b) jedinečné identifikační údaje o studii uvedené v platném znění protokolu,
- c) název studie,
- d) datum zahájení studie,
- e) informace o veterinárních pracovištích nebo o chovech zvířat, kde bude studie prováděna, a to v případě, že tato místa nebyla před zahájením studie známa, a
- f) informace o zkoušejících, kteří se budou účastnit na studii, a to v případě, že příslušný zkoušející nebyl před zahájením studie znám.

§ 8

Změny v kontaktních údajích zadavatele, které lze provést a neprodleně je ohlásit Veterinárnímu ústavu

Změnou v kontaktních údajích zadavatele, kterou lze provést a neprodleně ji Veterinárnímu ústavu ohlásit, je změna

- a) kontaktních údajů zadavatele, včetně adresy místa trvalého pobytu, sídla, místa podnikání nebo jiné adresy zadavatele pro doručování,
- b) osoby, kterou zadavatel stanoví v protokolu jako svého zástupce, a
- c) kontaktních údajů zástupce zadavatele.

§ 9

Způsob označování veterinárních léčivých přípravků v klinickém hodnocení

(1) Označení na vnitřním a na vnějším obalu veterinárního léčivého přípravku musí

- a) zajistit bezpečnost zvířat a osob podílejících se na studii, jakož i ochranu životního prostředí v průběhu vedení celé studie, a
- b) kvalitu dat a výsledků studie v souladu s podmínkami a požadavky uvedenými v protokolu.

(2) Na vnitřním a na vnějším obalu veterinárního léčivého přípravku se uvádí

- a) kontaktní údaj osoby určené zadavatelem pro řešení naléhavých otázek, které se mohou vyskytnout v průběhu studie,
- b) identifikace studie,
- c) identifikace léčivého přípravku v souladu s podmínkami stanovenými protokolem; pokud je to s ohledem na zvláštní podmínky studie jako je zaslepení možné, uvádí se

1.označení léčivého přípravku

2. identifikace léčivé látky;
3. síla nebo v případě imunologického veterinárního léčivého přípravku jeho potence,
4. léková forma, cesta podání, velikost balení případně množství dávek a
5. číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace,

d) podmínky uchovávání přípravku,

e) doba použitelnosti přípravku,

f) upozornění „Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí!“,

g) informace související s použitím léčivého přípravku, včetně údajů o dávce, dávkování a způsobu použití přípravku, přičemž tyto údaje lze nahradit odkazem na jiný vhodný zdroj informací,

h) označení „Pouze pro použití ve veterinárním klinickém hodnocení“ a

i) označení „Pouze pro zvířata“.

(3) Veterinární léčivé přípravky s malým vnitřním obalem se na vnitřním obalu označují alespoň údaji podle odstavce 2 písm. a), b), c) bod 1. a 4., e), h) a i).

(4) Pokud je přípravek použitý ve studii registrovaný veterinární léčivý přípravek a pokud je to v souladu s podmínkami stanovenými protokolem, označuje se v souladu s podmínkami jeho registrace a dále údaji podle odstavce 2 písm. a), b) a h).

§ 10

Rozsah údajů uváděných ve zprávě o ukončení klinického hodnocení

(1) Zpráva o ukončení klinického hodnocení (dále jen „závěrečná zpráva“) obsahuje údaje, které poskytují komplexní a podrobný popis studie. Z důvodu úplnosti údajů se závěrečná zpráva vypracuje vždy až po ukončení studie.

(2) Závěrečná zpráva obsahuje popis materiálů a metod použitých ve studii, výsledky studie a jejich hodnocení, statistické analýzy údajů získaných ve studii a kritické vyhodnocení klinických údajů, vědeckého postupu použitého ve studii a použité metody statistického hodnocení údajů.

(3) Závěrečnou zprávu vypracuje zadavatel, zkoušející, nebo zadavatel a zkoušející společně. Za autora závěrečné zprávy se považují všechny fyzické osoby, které se podílejí na jejím vypracování a zpráva obsahuje údaj o všech autorech. V případě, kdy se zkoušející na vypracování zprávy nepodílí, poskytne autorovi závěrečné zprávy následující údaje

a) veškerou dokumentaci studie, která se týká místa, na kterém příslušný zkoušející studii prováděl, a

b) dokument opatřený datem a podpisem zkoušejícího, který tvoří přílohu závěrečné zprávy a který podrobně popisuje dokumentaci studie, kterou zkoušející autorovi zprávy předal a osvědčuje její správnost a úplnost.

(4) Doplnující údaje k závěrečné zprávě, změny nebo úpravy údajů obsažených ve zprávě nebo údaje, které mají být ze zprávy odstraněny, jsou obsaženy v dodatku k závěrečné zprávě, který vypracuje autor závěrečné zprávy podle odstavce 3. Dodatek vymezuje, které údaje se doplňují, mění nebo odstraňují, a je opatřen datem vypracování a

podpisem autora nebo autorů.

(5) Vlastní zpráva může obsahovat drobné administrativní opravy údajů, které ve zprávě provede její autor nebo autoři, přičemž u každé opravy se uvede datum opravy, důvod opravy a podpis autora nebo autorů.

(6) Strukturou údajů je závěrečná zpráva vypracována tak, aby odpovídala struktuře protokolu studie.

(7) Podrobný rozsah údajů uváděných v závěrečné zprávě je uveden v příloze č. 6 k této vyhlášce.

§ 11

Doklady o klinickém hodnocení, které zkoušející uchovává

Doklady o klinickém hodnocení, které zkoušející uchovává podle § 61 odst. 3. písm. e) zákona, jsou uvedeny v příloze č. 7 k této vyhlášce.

§ 12

Technický předpis

Tato vyhláška byla oznámena v souladu se směrnicí Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/1535 ze dne 9. září 2015 o postupu při poskytování informací v oblasti technických předpisů a předpisů pro služby informační společnosti.

§ 13

Zrušovací ustanovení

Vyhláška č. 139/2018 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků, se zrušuje.

§ 14

Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti dnem

Ministr

Písemné informace určené zkoušejícímu

1. Písemné informace určené zkoušejícímu (dále jen „soubor informací pro zkoušejícího“) obsahují údaje o zadavateli a o jím stanovených kontaktních osobách, název studie a její jedinečný identifikační kód a identifikační údaje protokolu, včetně jeho verze a data schválení a platnosti této verze
2. Soubor informací pro zkoušejícího je zpracován v souladu s platným zněním protokolu a aktuálním stavem vědeckého poznání, požadavky právních předpisů a technických a etických standardů v oblasti veterinární medicíny a regulace veterinárních léčivých přípravků.
3. Účelem souboru informací pro zkoušejícího je poskytnout zkoušejícímu a ostatním osobám, které se pod vedením zkoušejícího podílí na provádění studie, informace, které jim usnadní pochopit záměr a klíčové podmínky protokolu, jako je cíl studie s ohledem na stanovenou hypotézu, podmínky používání léčivých přípravků, jako je velikost dávky, frekvence podávání, cesta a způsob podání, postupy sledování bezpečnosti, postupy sledování účinnosti a další informace, pokud je to nutné k zajištění řádného průběhu studie, schopnosti dosažení cílů studie a zajištění kvality dat shromažďovaných ve studii. Při uvádění údajů se zohlední rozsah a způsob zaslepení a další významné podmínky studie.
4. Informace se v souboru informací pro zkoušejícího předkládají stručnou, jednoduchou, objektivní, vyváženou a nepropagační formou, která umožní, aby jim praktický veterinární lékař jako zkoušející, nebo osoby, které se pod vedením zkoušejícího podílí na provádění studie, porozuměli a mohli na základě předloženého souboru informací posoudit nestranně rizika a přínos navrhovaného klinického hodnocení. Soubor se vypracuje na základě všech dostupných informací a dokladů, které podporují odůvodnění navrhovaného klinického hodnocení a bezpečné používání hodnoceného léčivého přípravku v rámci klinického hodnocení, a překládá se ve formě souhrnů.
5. Pokud je hodnocený přípravek zaregistrován, a používá se v souladu s podmínkami registrace, jsou souborem informací pro zkoušejícího údaje uvedené ve schváleném souhrnu údajů o přípravku, Pokud se podmínky použití v klinickém hodnocení liší od podmínek registrace, přiloží se k souhrnu údajů o přípravku přehled příslušných předklinických a klinických údajů, které podporují použití hodnoceného léčivého přípravku ve studii. Pokud je registrace udělena pouze ve třetí zemi, lze podmínky registrace použít jako součást údajů o bezpečnosti přípravků nebo jeho klinických účincích.
- 6.. V případě mezinárodního klinického hodnocení, kde léčivým přípravkem, který má být použit v každém dotčeném členském státě, je ten, který je povolen na vnitrostátní úrovni, a souhrn údajů o přípravku se v jednotlivých dotčených členských státech liší, zvolí zadavatel jeden souhrn údajů o přípravku pro celé klinické hodnocení. Tímto souhrnem údajů o přípravku je ten, který nejlépe odpovídá podmínkám studie.
7. Pokud souborem informací pro zkoušejícího nejsou údaje obsažené ve schváleném souhrnu údajů o přípravku, obsahuje soubor informací pro zkoušejícího samostatnou část, která obsahuje informace o bezpečnosti přípravku, včetně informací o tom, jako nežádoucí účinky lze považovat za očekávané.
8. Soubor informací pro zkoušejícího obsahuje tyto základní informace o hodnoceném veterinárním léčivém přípravku

a) identifikaci léčivé látky nebo látek s uvedením jejich mezinárodního nechráněného názvu, pokud byl stanoven, jiného běžného názvu, nebo jiného vhodného způsobu určení léčivé látky nebo látek, včetně uvedení čísla CAS, pokud bylo přiděleno, nebo chemického vzorce léčivé látky nebo látek, je-li to možné,

b) složení přípravku s ohledem na obsah léčivé látky nebo látek,

c) údaje o pomocných látkách obsažených v přípravku, které jsou významné z hlediska bezpečnosti přípravku, nebo které mohou ovlivňovat průběh nebo výsledky studie; uvedou se údaje podle písm. a) a b) přiměřeně významu pomocné látky; pokud se jedná o pomocnou látku, která má vlastnosti podle věty první a je současně použita ve veterinárním léčivém přípravku poprvé, uvede se i tato informace;

d) údaje o fyzikálních, chemických, mikrobiologických, farmaceutických nebo biologických vlastnostech přípravku, které jsou významné z hlediska bezpečnosti přípravku, nebo které mohou ovlivňovat průběh nebo výsledky studie,

e) pokyny pro správné uchovávání a zacházení s hodnoceným přípravkem,

f) léková forma přípravku,

g) anatomicko-chemicko-léčebná klasifikace přípravku, pokud byla stanovena, a

h) další údaje o kvalitě přípravku, které jsou významné z hlediska bezpečnosti přípravku, nebo které mohou ovlivňovat průběh nebo výsledky studie jako jsou informace o výrobě nebo kontrole přípravku nebo specifikace stanovené pro přípravek.

9. Část souboru informací pro zkoušejícího obsahující informace o bezpečnosti přípravku, uvádí údaje o provedených předklinických studiích v oblasti farmakodynamických účinků, farmakokinetiky a toxikologických zkoušek a jedná-li se o přípravek určený pro zvířata, od kterých jsou získávány produkty určené k výživě člověka, také údaje o zkouškách reziduí. Údaje se uvádí jako souhrny jednotlivých studií, včetně popisu použitých metodik hodnocení, s uvedením výsledků studií a jejich interpretací ve vztahu k bezpečnosti použití hodnoceného léčivého přípravku u zvířat zařazených do klinického hodnocení, člověka a pro životní prostředí. Dále se uvádí se ty výsledky studií, včetně použité metody výpočtu, na základě kterých byla navržena dávka a frekvence dávkování pro použití v klinickém hodnocení. V případě, že se jedná o imunologický veterinární léčivý přípravek, uvádí se údaje o předklinických zkouškách bezpečnosti a účinnosti včetně údajů použitých pro návrh vakcinačního schématu nebo dávkování, které mají být použity v klinickém hodnocení, a to podle povahy imunologického veterinárního léčivého přípravku. Část o bezpečnosti dále obsahuje údaje o nežádoucích účincích, nebo jiných nebezpečích, které je možné očekávat v průběhu provádění studie s návrhem opatření na minimalizaci rizika výskytu těchto nežádoucích účinků nebo jiných nebezpečí. Pokud byla s hodnoceným přípravkem provedena jiná klinická hodnocení, která jsou dokončena, uvedou se údaje o bezpečnosti i z těchto studií.

10. Jedná-li se o přípravek určený pro zvířata, od kterých mají být během studie nebo po jejím ukončení získávány produkty určené k výživě člověka, obsahuje část o bezpečnosti přípravku dále informace, na jejichž základě byla navržena ochranná lhůta přípravku. Tyto informace obsahují údaje o farmakologicky účinných látkách obsažených v přípravku, o reziduích, která tyto látky zanechávají ve tkáních ošetřených zvířat a v živočišných produktech, včetně jejich metabolitů, o rychlosti snižování obsahu reziduí v živočišných tkáních a produktech (též kinetika nebo deplece reziduí), o použitém limitu pro stanovení bezpečnosti reziduí, údaje o analytických metodách použitých pro stanovení reziduí v živočišných tkáních a produktech, včetně jejich validačních parametrů, a údaje o stanovení

ochranné lhůty, včetně použitých proměnných a způsobu výpočtu ochranné lhůty. Pokud nejsou některé údaje v době provádění studie známy, uvedou se důvody, včetně odůvodnění, proč lze i s omezeným množstvím údajů stanovit bezpečnou ochrannou lhůtu. Dále se uvede, jak má zkoušející postupovat při stanovení ochranné lhůty v případech, kdy byl přípravek použit v rozporu s podmínkami platného protokolu.

11. Soubor informací pro zkoušejícího obsahuje informace o léčebném nebo preventivním potenciálu hodnoceného veterinárního léčivého přípravku. Uvedou se souhrnné informace o účincích hodnoceného veterinárního léčivého přípravku, které byly zjištěny v jiných dokončených klinických hodnoceních s použitím hodnoceného veterinárního léčivého přípravku a případné další zkušenosti z používání hodnoceného veterinárního léčivého přípravku ve veterinární klinické praxi.

12. U veterinárního léčivého přípravku obsahujícího více léčivých látek se uvedou možná vzájemná ovlivnění jednotlivých složek. Dále se v souboru informací pro zkoušejícího uvedou možné interakce s jinými přípravky nebo vliv krmiva nebo napájecí vody na kvalitu, bezpečnost nebo účinnost hodnoceného veterinárního léčivého přípravku.

13. Celkové posouzení předklinických a klinických údajů o hodnoceném veterinárním léčivém přípravku získaných z různých zdrojů a výklad dostupných údajů včetně důsledků pro budoucí klinická hodnocení. Zhodnocení zveřejněných zpráv o příbuzných léčivech, které umožní předvídat nežádoucí účinky hodnoceného veterinárního léčivého přípravku nebo jiná rizika v souvislosti s klinickým hodnocením.

Písemné informace pro chovatele

Písemné informace pro chovatele obsahují:

1. údaje o zadavateli a o jím stanovených kontaktních osobách, které chovateli poskytnou informace o podmínkách studie a v případě potřeby potřebou součinností s řešením případných problémů, které se vyskytnou v souvislosti s průběhem studie,
2. údaje o zkoušejícím,
3. název studie a její jedinečný identifikační kód a identifikační údaje protokolu, včetně jeho verze a data schválení a platnosti této verze,
4. účel a cíl klinického hodnocení,
5. aktuální souhrnné informace o onemocnění, jehož léčba nebo prevence jsou předmětem studie, a o aktuálním způsobu jeho léčby nebo prevence; v případě, že předmětem studie není léčba nebo prevence onemocnění zvířat, uvedou se obdobné informace odůvodňující příslušný předmět studie,
6. informace o vstupních a vylučujících kritériích, včetně zkoušek a postupů, kterým bude zvíře podrobeno, a informace o podmínkách, pro které bude zvíře ze studie předčasně vyřazeno a o podmínkách, které se v takových případech použijí.
7. informace o možnosti nezařazení zvířete do studie a o důsledcích takového rozhodnutí,
8. informace o možnosti předčasného vyřazení zvířete ze studie na základě rozhodnutí chovatele a o podmínkách, které se v takovém případě použijí,
9. rozsah klinického hodnocení s uvedením minimálního počtu zvířat, která jsou zařazena do klinického hodnocení, popis skupin použitých ve studii, informace o použití léčivých přípravků, jako je počet podání veterinárního léčivého přípravku, dávka a dávkování, způsobu podání veterinárního léčivého přípravku, zacházení s nespotřebovanými léčivými přípravky údaj o celkové době trvání studie,
10. upozornění na náhodné zařazení zvířat do léčených/neléčených skupin tam, kde jde o randomizované klinické hodnocení,
11. sledované laboratorní a klinické ukazatele s uvedením frekvence jejich sledování, jakož i údaje o zkouškách, vyšetřeních nebo zákrocích, které budou u zvířete v rámci studie prováděny,
12. předvídatelná rizika pro zvíře zařazené do klinického hodnocení, pro chovatele nebo další osoby, které přichází se zvířetem do kontaktu, nebo pro životní prostředí,
13. předvídatelné přínosy pro zvíře zařazené do klinického hodnocení,
14. informace o postupu při podezření z výskytu nežádoucích účinků a dále podmínky pro hlášení změn zdravotního stavu nebo chování u zvířete zařazeného do studie,
15. informace o ochranné lhůtě, případně informace týkající se dalších stanovených omezení s ohledem na zajištění bezpečnosti spotřebitele, pokud jsou od zvířete zařazeného do

klinického hodnocení získávány živočišné produkty určené k výživě člověka,

16. popis činností chovatele před, v průběhu a po ukončení klinického hodnocení, například účast při výběru zvířat, zabezpečení zoohygienických podmínek, režimu krmení a napájení, sledování zdravotního stavu zvířat, zaznamenávání údajů a vedení záznamů a jejich poskytování zkoušejícímu,

17. údaje o finančních otázkách, které souvisí se zařazením zvířete do studie, jako jsou údaje o nákladech nebo přínosech pro chovatele zvířete, podílu na duševním vlastnictví jako výsledku klinické studie a případně dalších otázkách,

18. informace o léčbě a podmínkách odškodnění, které budou zadavatelem klinického hodnocení poskytnuty v případě újmy na zdraví vzniklé v souvislosti s účastí zvířete v klinickém hodnocení, a

19. informace o zajištění důvěrnosti údajů.

Údaje o jakosti hodnocených přípravků

1. Údaje o jakosti hodnoceného neregistrovaného veterinárního léčivého přípravku obsahují:

- a) název nebo jinou formu identifikace přípravku a jeho lékovou formu,
- b) kvalitativní a kvantitativní složení přípravku v souladu s podmínkami stanovenými pro veterinární léčivé přípravky v příloze II nařízení (EU) 2019/6, o veterinárních léčivých přípravcích, a jeho sílu,
- c) firmy a adresy sídel všech výrobců podílejících se na výrobě přípravku, případně provádějící zaslepení vzorků, s uvedením jejich funkce ve výrobním procesu,
- d) firmu a adresu sídla výrobce provádějícího konečné propouštění přípravku,
- e) doklad o splnění podmínek správné výrobní praxe v celém průběhu výroby hodnoceného veterinárního léčivého přípravku (například certifikát správné výrobní praxe výrobce veterinárních léčivých přípravků nebo povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků),
- f) další údaje o léčivé látce nebo látkách: jméno a adresa nebo sídlo výrobce, kritéria jakosti v případě nové látky, která dosud nebyla obsažena v žádném registrovaném veterinárním léčivém přípravku, průkaz totožnosti léčivé látky a její struktury, analytické metody použité ke kontrole jakosti léčivé látky, údaje o její stabilitě, údaje o šarži nebo šaržích léčivé látky použitých pro předklinické studie a zamýšlených pro použití v klinické studii,
- g) stručný popis výroby léčivé látky a veterinárního léčivého přípravku,
- h) specifikace veterinárního léčivého přípravku, včetně kontrolních metod pro veterinární léčivý přípravek, u léčiv podávaných v krmivu i metody stanovení účinné látky v krmivu, analytické certifikáty,
- i) údaje o stabilitě veterinárního léčivého přípravku, navržená doba použitelnosti, navržené podmínky pro uchovávání
- j) údaje o šarži nebo šaržích veterinárního léčivého přípravku použitých pro předklinické studie a zamýšlených pro použití v klinické studii,
- k) údaje o jakosti veterinárního léčivého přípravku v případě žádosti o ověřovací klinické hodnocení se uvedou v souladu s požadavky stanovenými pro dokumentaci předkládanou spolu se žádostí o registraci, resp. o změnu registrace; v případě, že se některé údaje nepředkládají, uvede se podrobné odůvodnění.

2. Údaje o jakosti veterinárního léčivého přípravku registrovaného v České republice nebo v jiné zemi, a to v téže lékové formě, síle a velikosti balení obsahují:

- a) název, lékovou formu, sílu a velikost balení,
- b) název a množství léčivé látky nebo látek a seznam všech pomocných látek,
- c) u veterinárních léčivých přípravků registrovaných v České republice firmu a adresu sídla držitele rozhodnutí o registraci a registrační číslo přípravku,

d) u veterinárních léčivých přípravků registrovaných v jiných zemích firmu a adresu sídla držitele registračního výměru v dané zemi s uvedením roku registrace a registračního čísla.

Pravidla správné veterinární klinické praxe

1. Obecná pravidla

V systému správné veterinární klinické praxe

- a) jsou studie navrhovány, prováděny a jsou o nich podávány zprávy s použitím plánovaného a systémového postupu, který je součástí systému zabezpečování kvality zavedeného a udržovaného zadavatelem, jehož cílem je zajistit, aby údaje byly ve studii získávány, zaznamenávány, zpracovány a byly o nich podávány zprávy v souladu s požadavky zákona, s aktuálním stavem vědeckého poznání, a s požadavky na jejich kvalitu a to i s ohledem na následné využití studie při registraci veterinárního léčivého přípravku,
- b) jsou studie navrhovány a prováděny s ohledem na požadavky stanovené v oblasti ochrany zvířat, životního prostředí a ochrany zdraví veřejnosti,
- c) jsou údaje, které se v rámci studie shromažďují, zaznamenávají, zpracovávají nebo které se předávají formou primárních záznamů nebo formou údajů zpracovaných do podoby rozborů nebo zpráv, správné, prosté chyb nebo zkreslení a hodnověrné; (dále jen „integrita dat“); integrita dat je podmíněna splněním souboru požadavků na úplnost údajů, jejich konzistentnost, spolehlivost, opakovatelnost a míru shody získaných údajů se skutečným stavem,
- d) jsou všechny činnosti, které mohou ovlivnit platnost dat získaných ve studii nebo soulad s platnými etickými, vědeckými anebo technickými standardy, prováděny podle předem vypracovaných písemných postupů,
- e) jsou všichni účastníci podílející se na studii k provádění činnosti kvalifikovaní, a to přiměřeně k povaze jejich zapojení ve studii; kvalifikační předpoklady zahrnují stupeň a obor vzdělání, praktické zkušenosti nebo specializovaná teoretická nebo praktická školení,
- f) jsou studie prováděny výhradně v souladu s platným zněním protokolu a
- g) zadavatel, zkoušející a osoba provádějící dozor nad studií zajišťují plnění činností v rozsahu stanoveném touto vyhláškou a případně dalších činností, pokud to vyplývá z platného znění protokolu nebo za podmínek stanovených v rozhodnutí o schválení klinického hodnocení.

2. Dokumentace klinického hodnocení v systému správné veterinární klinické praxe

2.1. Dokumentaci klinického hodnocení tvoří

- a) dokumentace předpisová, která upravuje organizaci a řízení studie, včetně stanovení odpovědnosti osob zúčastněných na provádění studie a jejich vzájemné funkční vztahy, a dále postupy a podmínky stanovené pro provádění studie a případně další organizačně řídicí nebo provozně technické otázky studie a
- b) dokumentace záznamová v rozsahu stanoveném předpisovou dokumentací studie; rozsah záznamové dokumentace a způsob jejího vedení, uchování a předávání jsou stanoveny tak, aby na základě hodnocení záznamové dokumentace bylo možné

posoudit, že studie byla provedena v souladu s platným zněním protokolu klinického hodnocení a že údaje získané v rámci studie splňují požadavky na jejich kvalitu.

2.2. Dokumentace klinického hodnocení se uchovává v souladu s podmínkami stanovenými v protokolu, přičemž doba stanovená pro uchovávání dokumentace u jednotlivých osob podílejících se na vedení studie musí zajistit, že v případě potřeby lze na všech úrovních a místech, kde byla studie prováděna, věrohodně ověřit a doložit, že při vedení studie byly použity postupy odpovídající schváleným podmínkám studie a že údaje získané ze studie odpovídají požadavkům na jejich kvalitu.

2.3. Dokumentace klinického hodnocení je předmětem auditu v souladu s postupy systému zabezpečování kvality zavedeného a udržovaného zadavatelem. V případě provedení auditu připraví osoba pověřená jeho vedením zprávu pro zadavatele, která obsahuje alespoň informace o rozsahu auditu, podrobnosti o postupu auditu a informace o výsledku auditu s uvedením všech zjištěných neshod a přijatých nápravných opatřeních.

2.4. Zadavatel, zkoušející nebo další osoby podílející se na klinickém hodnocení poskytnou dokumentaci klinického hodnocení nebo její část Veterinárnímu ústavu za účelem kontroly provádění klinického hodnocení.

3. Činnosti zadavatele v systému správné veterinární klinické praxe

3.1. Zadavatel studii zahajuje, řídí a zajišťuje její financování k zajištění souladu s platným zněním protokolu a dalšími podmínkami stanovenými v souladu se zákonem.

3.2. Zadavatel zavede a udržuje systém zabezpečování jakosti, který aplikuje na všechny činnosti prováděné v rámci studie a na osoby zapojené do provádění studie, a to přiměřeně k povaze činnosti, nebo úloze dotčené osoby.

3.3. Zadavatel dále

a) zajišťuje, že v průběhu celého trvání studie jsou dostupné vědecky podložené údaje o účinnosti a bezpečnosti hodnoceného veterinárního léčivého přípravku, na základě kterých lze přijmout jednoznačný závěr, že očekávaný přínos studie převažuje nad předvídatelnými riziky a neexistují ani žádné překážky s ohledem na požadavky stanovené v oblasti ochrany životního prostředí, dobrých životních podmínek nebo etické nebo jiné odborné překážky, pro které by nebylo možné klinické hodnocení provést,

b) přijímá opatření k zajištění kvalifikace zkoušejícího a jeho dostupnosti po celou dobu trvání studie a zajišťuje od zkoušejícího potvrzení, že při provádění studie bude zkoušející postupovat v souladu s platným zněním protokolu, podmínkami správné veterinární klinické praxe a dalšími podmínkami stanovenými v souladu se zákonem; dále zajišťuje souhlas zkoušejícího s převzetím zodpovědnosti za klinické hodnocení v souladu s požadavky této vyhlášky,

c) jmenuje osobu provádějící dozor nad klinickým hodnocením (dále jen „monitor“); monitor zajišťuje zprostředkování informací mezi zkoušejícím a zadavatelem a musí mít kvalifikaci a praktické znalosti, které odpovídají podmínkám studie; zadavatel zajistí, že monitor je před zahájením studie podrobně seznámen s protokolem a že je schopen posoudit, že studie je prováděna v souladu s protokolem a příslušnými standardními pracovními postupy; monitor nesmí ve studii působit jako zkoušející;

d) zajistí přípravu standardních pracovních postupů pro odborné nebo administrativní

postupy používané ve studii,

e) zajistí přípravu a případně aktualizaci protokolu podle podmínek uvedených v § 10 a 11,

f) v případě studie probíhající na více místech současně (dále jen „multicentrická studie“) zajistí, že

1. všichni zkoušející provádějí toto hodnocení jednotně v souladu s platným zněním protokolu a dalšími podmínkami stanovenými v souladu se zákonem,
2. je dostupný a funkční systém pro zaznamenávání údajů sbíraných v rámci studie, který je navržen a realizován tak, aby byl zajištěn sběr údajů na všech místech, kde multicentrická studie probíhá; v případech, kdy na žádost zadavatele zajišťuje zkoušející sběr doplňkových údajů zajistí zadavatel dostupnost dodatečného systému pro sběr dat, který je navržen pro sběr těchto doplňkových údajů,
3. všichni zkoušející jsou instruováni o povinnosti dodržovat platné znění protokolu a další podmínky stanovené v souladu se zákonem a dále dodržování jednotného souboru standardů pro hodnocení klinických a laboratorních nálezů a pro sběr a zaznamenávání údajů a
4. všichni zkoušející mají k dispozici vhodné prostředky pro vzájemnou komunikaci,

g) informuje zkoušejícího formou souboru informací pro zkoušejícího o chemických, biologických, farmaceutických, toxikologických a bezpečnostních otázkách, otázkách souvisejících s účinností a o dalších významných informacích, které mohou ovlivnit podmínky provedení studie; zadavatel bez zbytečného odkladu informuje zkoušejícího o nových informacích, o kterých se dozví v průběhu provádění studie,

h) zajistí, že se zvířaty zařazenými do klinického hodnocení a z nich získanými živočišnými produkty se zachází v souladu s právními předpisy a v souladu s platnými podmínkami studie,

i) zajistí, aby veterinární léčivé přípravky použité ve studii, včetně hodnoceného a kontrolního přípravku, byly vyrobeny, označeny a distribuovány v souladu s touto vyhláškou,

j) vede a uchovává záznamy o distribuci hodnoceného a kontrolního přípravku, včetně případných záznamů o výrobě a dodávkách medikovaných krmiv z příslušných přípravků; v případě přerušení nebo ukončení studie zajistí odstranění přípravků, jakož i medikovaných krmiv, pokud z nich byla vyrobena, v souladu s podmínkami stanovenými zákonem pro nepoužitelná léčiva,

k) vede a uchovává dokumentaci o studii nejméně v rozsahu a způsobem stanoveným v platném znění protokolu a chrání ji před poškozením nebo zničením,

l) zajistí vypracování zpráv podle § 61 odst. 2 písm. b) bod 5. a 6. zákona a jejich předání Veterinárnímu ústavu; zprávu o ukončení klinického hodnocení vypracuje zadavatel a předá ji Veterinárnímu ústavu ve všech případech, kdy byl zvířeti zařazenému do studie podán hodnocený přípravek, a to i v případě, kdy studie nebyla ukončena podle § 2 písm. d) bod 1,

m) zajistí, prostřednictvím auditu prováděného v souladu s požadavky na systémy jistění kvality, kvalitu a integritu dat v rámci provádění studie,

n) určí k provádění auditu osoby, které nejsou ve střetu zájmů ve vztahu k podmínkám auditované studie, nebo k osobám, které studii provádějí a které mají s ohledem na podmínky provádění studie odpovídající kvalifikaci,

o) na základě výsledků auditu, který prokáže závažné neshody při provádění studie, přijme neprodleně odpovídající nápravná opatření, popřípadě studii přeruší nebo ukončí, přičemž o těchto opatřeních neprodleně informuje Veterinární ústav, zkoušejícího a monitora,

p) uchovává záznamy o vykonaných auditech jako součást dokumentace o klinickém hodnocení,

q) do doby vyhodnocení údajů získaných při klinickém hodnocení uchovává vzorky veterinárních léčivých přípravků použitých v klinickém hodnocení v množství, které umožňuje provedení dvou nezávislých laboratorních analýz, a

r) informuje zkoušejícího a monitora o změnách podmínek klinického hodnocení.

4. Činnosti zkoušejícího v systému správné veterinární klinické praxe

4.1. Zkoušející v systému správné veterinární klinické praxe

a) zajišťuje praktické provádění studie, včetně výdeje anebo podávání hodnoceného nebo kontrolního přípravku, provádění dalších činností, které jsou zkoušejícímu uloženy v protokolu, sběru údajů a předávání v souladu s podmínkami stanovenými protokolem,

b) dbá v souladu s podmínkami studie na dodržení požadavků na ochranu zdraví a dobrých životních podmínek zvířat zařazených do studie

c) činí opatření k ochraně zdraví osob zúčastněných na provádění studie.

4.2. Zkoušející doloží kvalifikaci a praktické zkušenosti, které odpovídají odborným a technickým podmínkám studie ve formě aktuálního životopisu a dalších vhodných dokladů.

4.3. Zkoušející se podrobně seznámí s požadavky a podmínkami studie, a to ještě před tím, než odebere od zadavatele veterinární léčivý přípravek, který má být ve studii použit.

4.4. V případě, kdy se na provádění studie na jednom pracovišti podílí více osob, zajišťuje zkoušející jejich vedení a koordinaci.

4.5. V případě potřeby zkoušející zajistí dostatečný počet řádně kvalifikovaných a školených osob, k zajištění konkrétních úkolů souvisejících s realizací studie.

4.6. V případě neintervenční peregistrační veterinární studie zajišťuje zkoušející činnosti podle odstavce 1 přiměřeně a s ohledem na podmínky stanovené pro neintervenční peregistrační veterinární studii podle § 61a odst. 1 zákona.

4.7. Zkoušející v systému správné veterinární klinické praxe dále

a) předloží před zahájením klinického hodnocení zadavateli studie aktualizovaný profesní životopis, 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) písemně potvrdí zadavateli souhlas s protokolem studie, ve kterém potvrdí, že je seznámen s povinností zajišťovat studii v souladu s podmínkami stanovenými v protokolu, podmínkami správné veterinární klinické praxe a případě dalšími podmínkami stanovenými v souladu se zákonem,
- c) zajišťuje provádění studie v souladu s podmínkami stanovenými v protokolu, příslušnými standardními pracovními postupy, podmínkami správné veterinární klinické praxe a případě dalšími podmínkami stanovenými v souladu se zákonem,
- d) uchovává jako součást dokumentace klinického hodnocení podepsané a datované kopie protokolu včetně jeho změn a všech dodatků; každý dodatek k protokolu připravený zadavatelem nebo zkoušejícím musí odpovídat podmínkám této vyhlášky a musí přesně uvádět, co bylo změněno, včetně zdůvodnění,
- e) zaznamená všechny odchylky od protokolu; záznamy o odchylkách jsou zaznamenány a uchovávány v souladu s podmínkami stanovenými v protokolu a obsahují podpis zkoušejícího a důvod odchylky, pokud jej lze určit; záznamy o odchylkách jsou uchovávány jako součást dokumentace klinického hodnocení,
- f) informuje zadavatele bez zbytečného odkladu o všech odchylkách od protokolu,
- g) zajistí k řádnému provedení studie podle stanoveného časového harmonogramu dostatečný počet osob s kvalifikací a praktickými zkušenostmi odpovídajícími prováděným úkonům ve studii,
- h) zajistí, že všechny osoby, které se podílí na provádění studie jsou informovány o podmínkách studie a v případě potřeby zajistí těmto osobám školení nebo praktický výcvik,
- i) smí delegovat činnosti, včetně činností zajišťovaných na základě smlouvy pouze osobám s odpovídající kvalifikací a praktickými zkušenostmi,
- j) informuje všechny osoby, které se podílejí na provádění studie o všech informacích nebo dokumentech, které zkoušejícímu poskytne zadavatel,
- k) zajistí, že při provádění studie jsou používány pouze vhodné a dobře udržované prostory, zařízení a přístroje,
- l) pro provádění činností postupuje podle standardních pracovních postupů,
- m) postupuje v souladu s právními předpisy v oblasti ochrany zvířat pro týrání a dodržuje další podmínky studie v oblasti ochrany zvířat, pokud jsou takové podmínky stanovené v souladu s zákonem,
- n) informuje před zařazením zvířete do studie jeho chovatele podle § 60, odst. 3, písm. b) zákona a alespoň v rozsahu podle přílohy č. 3 a a na základě této informace zajistí souhlas chovatele se zařazením zvířete do studie,
- o) zajišťuje na pracovišti, kde je studie prováděna dohled nad ustájením, krmením a péčí o všechna zvířata zařazená ve studii; v případě zvířat držených mimo pracoviště zkoušejícího informuje chovatele o podmínkách, které pro ustájení, krmení a péči o zvířata stanoví podmínky studie,
- p) zaznamená veškeré veterinární zákroky nebo ošetření u zvířat zařazených ve

- studii, změny jejich zdravotního stavu nebo významné změny v prostředí zvířat,
- q) postupuje při získávání potravin od zvířat zařazených ve studii a nakládat s těmito zvířaty v souladu s podmínkami stanovenými ve schválení klinického hodnocení,
- r) zaznamená všechny zjištěné nežádoucí účinky a oznamuje je neprodleně Veterinárnímu ústavu a zadavateli; v oznámení Veterinárnímu ústavu uvede 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 přípravku včetně podané dávky a způsobu podání,
- s) zajistí postupy kódování a s tím spojenou dokumentaci v souladu s podmínkami stanovenými v protokolu a dále zabezpečí, aby zaslepení bylo porušeno pouze v souladu s protokolem a se souhlasem zadavatele;
- t) zajistí, aby osoby, které nejsou anebo nemohou být v režimu zaslepení, se na provádění studie účastnily v minimálním potřebném rozsahu,
- u) v případě zaslepení zajistí rychlou identifikaci veterinárních léčivých přípravků,
- v) zajistí příjem, skladování, výdej a jakoukoliv další manipulaci hodnoceným a kontrolním přípravkem a vede jejich evidenci včetně zbylých zásob,
- w) uchovává hodnocený a kontrolní přípravky tak, aby bylo zajištěno, že k těmto přípravkům mají přístup pouze osoby v souladu s podmínkami stanovenými v protokolu a že jsou přípravky uchovávány za podmínek, které jsou stanoveny v protokolu studie a v označení přípravků,
- x) vede a uchovává záznamy o příjmu, výdeji a použití hodnoceného a kontrolního přípravku, o stavu jejich zásob a o výsledcích zkoušek po jejich použití v napájecí vodě, nebo v krmivu, pokud to stanoví podmínky studie,
- y) zajistí, že hodnocený a kontrolní přípravek jsou podávány zvířatům zařazeným do studie pouze v souladu s platným protokolem,
- z) v souladu s podmínkami studie, nejméně však při ukončení studie, provede bilanci příjmu a výdeje nebo použití hodnoceného a kontrolního přípravku a veškeré nesrovnalosti zaznamená a odůvodní,
- aa) zajistí při ukončení studie nebo v případě, kdy je studie přerušena odstranění hodnoceného a kontrolního přípravku, včetně zbytků krmiv s jejich obsahem, v souladu s § 88 zákona; pokud to stanoví platné znění protokolu nebo na základě písemné dohody mezi zkoušejícím a zadavatelem může zkoušející přípravky neškodně odstranit formou jejich vrácení zadavateli; o odstranění přípravků vede a uchovává zkoušející záznamy;
- bb) dokumentuje nepředvídané události, které mohou ovlivnit kvalitu nebo integritu studie, a veškerá přijatá nápravná opatření,
- cc) zajistí sběr a uchovávání údajů, včetně neočekávaných pozorování v souladu s podmínkami studie a podmínkami jejího schválení a to tak, aby získané údaje byly prosté zkreslení a vzhledem ke zjištěním byly správné a úplné,
- dd) pořizuje a uchovává úplné záznamy o všech jednáních se zadavatelem, zástupci

Veterinárního ústavu, Státní veterinární správy nebo jiných osob vztahujících se k uspořádání, vedení nebo dokumentaci studie, které obsahují alespoň údaje o datu a čase kontaktu, povaze kontaktu, identifikaci kontaktu a jeho funkci, popis věcného obsahu kontaktu, který musí být dostatečně podrobný, aby na jeho základě bylo možné odůvodnit veškerá opatření nebo kroky, které na základě provedeného kontaktu přijme zkoušející nebo zadavatel,

ee) uchovává veškerou dokumentaci související s prováděním studie po dobu stanovenou v § 61 odst. 3 písm. e) zákona a to způsobem, který zajistí, že je dokumentace chráněna před poškozením nebo ztrátou,

ff) poskytne zadavateli na jeho žádost dokumentaci klinického hodnocení opatřenou podpisem zkoušejícího nebo její ověřenou kopii; v případě, že zkoušející předá dokumentaci, nebo její část zadavateli, opatří si zkoušející pro svou potřebu ověřenou kopii dokumentace, nebo její části, která je předána zadavateli,

gg) podílí se na přípravě závěrečné zprávy studie, pokud tak stanoví podmínky studie,

hh) umožní provedení monitorování studie nebo jejího auditu,

ii) zajistí v případě kontroly klinického hodnocení Veterinárním ústavem součinnost v rozsahu potřebném pro provedení kontroly, včetně poskytnutí odpovídajících záznamů a dokumentace, přístupu k elektronickým záznamovým prostředkům nebo k přístrojům a prostorám, které jsou využívány k provádění studie,

jj) v případě přerušení nebo ukončení klinického hodnocení před provedením všech úkonů stanovených protokolem informuje chovatele a osoby podílející se na klinickém hodnocení pod vedením příslušného zkoušejícího,

kk) vede o klinickém hodnocení dokumentaci podle platného znění protokolu,

ll) označí každou změnu nebo opravu v dokumentaci, záznamech o hodnocených zvířatech, případně zprávách datem a podpisem, v případě potřeby i vysvětlením, přičemž původní záznam musí být zachován,

mm) zpřístupní zadavateli, Veterinárnímu ústavu, monitorovi a osobám provádějícím audit dokumenty, záznamy a zprávy související s klinickým hodnocením,

nn) na základě požadavku zadavatele poskytuje zadavateli podklady pro zpracování zprávy o průběhu klinického hodnocení podle přílohy č. 8 nebo zprávy o ukončení klinického hodnocení podle přílohy č. 9,

oo) uchovává záznamy o analýzách a charakteristikách vzorků jednotlivých šarží veterinárních léčivých přípravků použitých v klinickém hodnocení spolu s dokumentací klinického hodnocení.

5. Činnosti monitora v systému správné veterinární klinické praxe

5.1. Monitor v systému správné veterinární klinické praxe

a) je povinen dodržovat podmínky jmenování podle bodu 3.3. písm. c), a to po celou dobu klinického hodnocení,

b) na žádost zadavatele předkládá návrhy na stanovení zkoušejícího nebo poskytuje stanovisko k návrhu zadavatele ve věci stanovení zkoušejícího,

c) poskytuje zkoušejícímu potřebné informace týkající se studie, a to formou osobní nebo telefonické konzultace, případně jinou formou dohodnutou se zkoušejícím, a to vždy, když si to vyžádají okolnosti studie,

d) ověřuje, že zkoušející a osoby pracující na klinickém hodnocení mají dostatečný časový prostor k provedení studie, že místo, kde je studie prováděna, je odpovídajícím způsobem vybaveno prostorově, zařízením, přístroji i personálně a že po dobu jejího trvání bude dostupný potřebný počet zvířat,

e) ověřuje, že osoby podílející se na provádění studie jsou informovány o všech významných skutečnostech týkajících se studie,

f) ověřuje, že se zkoušející zavázal k provedení studie a při jejím provádění zohledňuje

1. že se v rámci studie používá veterinární léčivý přípravek, jehož vlastnosti jsou ve studii teprve zkoumány;
2. povahu protokolu a v něm uvedené podrobné podmínky,
3. právní a etické standardy stanovené pro zacházení se zvířaty,
4. podmínky pro zacházení s potravinami a s ostatními živočišnými produkty získanými od zvířat zařazených do studie
5. další podmínky pro zacházení se zvířaty v případě, kdy je účast zvířat ve studii řádně ukončena, nebo kdy je zvíře ze studie předčasně vyřazeno,
6. další omezení nebo podmínky, které vyplývají z protokolu nebo podmínek stanovených v rozhodnutí o schválení studie;

g) vykonává činnosti v souladu s požadavky zadavatele a ověřuje, že zkoušející dodržuje podmínky protokolu, podmínky správné veterinární klinické praxe a další podmínky stanovené v rozhodnutí o schválení studie,

h) nezasahuje do procesu sběru dat nebo přípravy výsledků studie kromě toho, že zajišťuje, aby byly dodržovány podmínky platného protokolu, standardní pracovní postupy, podmínky správné klinické veterinární praxe a podmínky stanovené v rozhodnutí o schválení klinického hodnocení.;

i) ověřuje, zda před zařazením zvířete do studie je zajištěn a zaznamenán souhlas chovatele,

j) ověřuje, že všechny údaje jsou přesně, správně a úplně zaznamenány a nečitelná, chybějící nebo opravená dokumentace je vysvětlena,

k) ověřuje, že skladování, vydávání a evidence zásob hodnoceného a kontrolního přípravku jsou bezpečné a v souladu se schválenými podmínkami studie a že nepoužitý hodnocený a kontrolní přípravek je v souladu se schválenými podmínkami studie vrácen zadavateli nebo odstraněn v souladu s § 88 zákona,

l) přezkoumává primární záznamy a další dokumentaci studie za účelem ověření, že při vedení studie je dodržován protokol a že informace uchovávané zkoušejícím jsou úplné a přesné,

m) pořizuje a uchovává záznamy o všech jednáních se zkoušejícím, zadavatelem nebo jejich zástupci a dále se zástupci příslušných úřadů a s dalšími osobami, které

se podílejí na vedení studie, a to ve všech otázkách, které se týkají studie; záznam o jednání obsahuje vždy alespoň

1. datum a čas jednání,
2. předmět jednání,
3. jméno osoby, se kterou jednání proběhlo a případnou identifikaci právnické nebo fyzické osoby, za kterou jednala,
4. popis průběhu, věcného obsahu a výsledku jednání s uvedením podrobností, které poskytnou odůvodnění všech opatření nebo úkonů, které v důsledku jednání může přijmout zkoušející nebo zadavatel,

n) potvrzuje dodržování požadavků správné veterinární klinické praxe zkoušejícím prostřednictvím podepsaných a datovaných souhrnných zpráv o jednáních, o provedených návštěvách a o činnostech, které monitor během provádění studie ověřil formou přímé osobní účasti; v závěru studie předkládá monitor uvedené souhrnné zprávy zadavateli.

5.2. V případě neintervenční peregistrační veterinární studie, je-li monitor s ohledem na povahu studie stanoven, zajišťuje činnosti podle odstavce 1 přiměřeně a s ohledem na podmínky stanovené pro neintervenční peregistrační veterinární studie podle § 61a odst. 1 zákona.

6. Veterinární léčivé přípravky použité v systému správné veterinární klinické praxe

6.1. Ve studii lze v systému správné veterinární klinické praxe použít pouze veterinární léčivé přípravky,

a) který je v souladu s technickou specifikací a dalšími případnými podmínkami stanovenými pro příslušný veterinární léčivý přípravek v protokolu; pro stanovení podmínek pro jakost veterinárního léčivého přípravku se zohlední údaje podle přílohy č. 3 k této vyhlášce,

b) který je vyráběn výrobcem s platným povolením k výrobě veterinárních léčivých přípravků a v souladu s požadavky správné výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky,

c) u něhož je na základě údajů o jeho jakosti stanovena doba jeho použitelnosti a jsou stanoveny podmínky pro jeho uchování a

d) který je v obalu, který zajišťuje dodržení podmínek podle písmene a) za všech podmínek studie a po celou dobu jeho použitelnosti a zajišťuje jednoznačnou identifikaci veterinárního léčivého přípravku při dodržení zvláštních podmínek jako je zaslepení.

6.2. V neintervenční peregistrační veterinární studii lze použít pouze veterinární léčivé přípravky v souladu s podmínkami jeho registrace.

7. Zpráva o průběhu klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků v systému správné veterinární klinické praxe

7.1. Zpráva o průběhu klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahuje:

a) stručný popis dosavadního průběhu hodnocení, případných změn zkoušejících a míst hodnocení a počtů zařazených zvířat,

b) informaci o nově zjištěných vlastnostech hodnocených přípravků, zejména souhrn závažných neočekávaných nežádoucích účinků léčiv ze všech míst klinického hodnocení, nové poznatky o hodnocených přípravcích ve vztahu k jejich účinnosti a bezpečnosti pro hodnocené zvíře, bezpečnosti živočišných produktů určených k výživě člověka a vlivu na životní prostředí,

c) nově přijatá opatření ve vztahu k prováděnému klinickému hodnocení, zásahy do průběhu klinického hodnocení včetně jejich původců (například restriktivní zásah zadavatele nebo zásah zahraničním kontrolním úřadem),

d) informaci o činnosti monitora a

e) informaci o vykonaných auditech.

A. Podrobný rozsah a členění údajů uváděných v protokolu klinického hodnocení

Protokol obsahuje:

1. Název studie.

2. Jedinečné identifikační údaje o studii, které jsou uvedeny přehledně na titulní straně protokolu a které obsahují číslo protokolu studie, údaj o statutu protokolu studie, kterým se jednoznačně identifikuje stav přípravy nebo schválení protokolu pro fázi návrh protokolu, konečná schválená verze protokolu s uvedením jeho platného znění nebo s uvedením informace, že k protokolu byl schválen dodatek nebo dodatky s uvedením jejich čísla a dále datum přijetí platného znění protokolu.

3. Informace o zadavateli nebo o jeho zástupcích, zkoušejícím, monitorovi a dalších osobách odpovědných za provádění činností, které jsou pro vedení studie považovány za významné; seznam obsahuje jména osob, údaje o jejich kvalifikaci, profesní životopisy osob a kontaktní údaje jako adresy místa podnikání, telefonní čísla, adresy elektronické pošty nebo jiné údaje nezbytné pro zajištění komunikace v rozsahu odpovídajícím zapojení příslušné osoby do vedení studie.

4. Identifikaci veterinárních pracovišť nebo chovů zvířat, kde je, nebo kde bude klinické hodnocení prováděno, jsou-li známa v době přípravy protokolu.

5. Cíl nebo cíle studie.

6. Zdůvodnění účelu a potřebnosti studie s využitím všech dostupných relevantních předklinických nebo klinických údajů.

7. Plán studie uvádějící rozvrh klíčových momentů studie ve fázi, kdy jsou do studie zapojena zvířata jako datum zahájení, období, ve kterém jsou podávány veterinární léčivé přípravky (hodnocený, kontrolní), doba sledování po podání přípravků, ochranná lhůta, pokud je stanovená, a datum ukončení studie.

8. Uspořádání studie popisující

a) celkovou formu uspořádání studie jako je například placebem kontrolovaná studie k průkazu účinnosti, dvojité zaslepená studie s náhodným tříděním zvířat do bloků nebo skupin („randomizace“) a s použitím aktivního komparátoru nebo jinou formu, odpovídající stanoveným cílům studie, která je uznaná vědeckou veřejností nebo řádně odborně odůvodněná,

b) podrobně jaké léčivé přípravky jsou podávány zvířatům zařazeným v kontrolní skupině nebo v kontrolním období,

c) použitou metodu randomizace včetně popisu postupů a praktických opatření, která se použijí k zařazování zvířat do skupin podle typu podávaných léčivých přípravků a tyto skupiny na místa nebo pracoviště provádějící studii („jednotky klinického hodnocení“),

d) experimentální skupiny použité ve studii s odůvodněním jejich volby,

e) rozsah a metody zaslepení a použití dalších způsobů snižujících riziko zkreslení výsledků studie s uvedením podmínek, včetně postupů a stanovení oprávněných

osob, pro přístup ke kódům použitým ve studii.

9. Výběr a identifikaci zvířat s uvedením jejich původu, označení a bližších údajů jako jsou živočišný druh, stáří zvířat nebo věková kategorie, pohlaví, produkční, reprodukční nebo jiná kategorie zvířat, hmotnost, fyziologický stav, prognostické faktory případně jiné významné znaky nebo charakteristiky s ohledem na cíle stanovené ve studii.

10. Podmínky pro zařazení zvířete do studie (také „vstupní kritéria“), podmínky pro nezařazení zvířete do studie (také „vylučující kritéria“) a podmínky pro předčasné vyřazení zvířete ze studie; pro podmínky pro předčasné vyřazení zvířete ze studie se s ohledem na způsob uspořádání studie, jeho cíle a další příslušné podmínky pro vedení studie se dále stanoví

a) kdy a jakým způsobem má být zvíře ze studie předčasně vyřazeno nebo kdy a za jakých podmínek má být předčasně ukončeno podávání hodnoceného léčivého přípravku,

b) druh a rozsah údajů, které mají být sledovány u vyřazených zvířat a doba, po kterou se údaje sledují,

c) zda, jakým způsobem a za jakých podmínek lze vyřazená zvířata nahradit jiným zvířaty,

d) následné sledování zvířat, která byla vyřazena ze studie, včetně údajů o léčbě poskytnuté těmto zvířatům.

11. Zacházení se zvířaty zařazenými ve studii, zajištění péče o ně a způsob jejich chovu, kde se uvede

a) způsob, jakým jsou zvířata chována nebo ustájena, jako skupinové nebo individuální ustájení v kotcích, zvířata chovaná na pastvině, zvířata chovaná v domácnosti nebo jiný způsob popisu chovu nebo ustájení zvířat odpovídající uspořádání a stanoveným cílům studie,

b) velikost plochy ustájení na jedno zvíře ve srovnání s běžnými podmínkami chovu zvířat,

c) teplotní režim a podmínky ventilace stáje,

d) výčet povolených a nepovolených veterinárních léčebných nebo preventivních úkonů a poskytované léčby,

e) výživa a krmení zvířat, včetně informací jako je řízení využívání pastvin, příprava a uchovávání krmných směsí, informace o zdroji, a kvalitě napájecí vody, o její pro zvířata a informace o použitých technologiích krmení a napájení zvířat,

12. Údaje o krmivu nebo o krmivech pro zvířata, kdy pro stanovení nutriční potřeby zvířata zařazených ve studii lze použít právně závazné požadavky nebo uznané výživové tabulky. Údaje o krmivech, krmné dávce a o krmení zvířat musí být natolik úplné a podrobné, aby na jejich základě bylo možné dospět k závěru, že jsou splněny výživové požadavky zvířat a podmínky výživy a krmení zvířat nemohou zkreslit nebo jinak nepříznivě ovlivnit průběh a výsledky studie a zajišťují vysokou úroveň ochrany dobrých životních podmínek zvířat; v případech, kdy výživný stav (také „tělesná kondice“) představuje významný faktor měření nebo jiného způsobu hodnocení parametrů, které mají být ve studii sledovány, uvedou se v protokolu podrobné požadavky na krmiva a výživu zvířat a stanoví se rozsah údajů, které

jsou v rámci studie zaznamenávány, jako

- a) stanovené výživové potřeby zvířat a charakteristiky krmiv, které odpovídají potřebám,
- b) kvantitativní složení krmiv s ohledem na použité krmné suroviny, vitamíny, minerální látky a případně přípustné doplňkové látky a vypočítané koncentrace živin,
- c) popis postupu vzorkování krmiv používaných ve studii a jejich kontroly pro vybrané charakteristiky,
- d) stanovená objektivních kritéria pro určení, zda na základě provedených laboratorních zkoušek splňuje krmivo použité ve studii požadavky stanovené předem na základě výpočtů a dále postupy k zajištění, že jsou stanovená kritéria dodržována,
- e) požadavky na způsob a časový rozvrh krmení zvířat,
- f) údaje o množství krmiva předloženého zvířatům a množství odmítnutého krmiva vyjádřené například jako množství nebo poměr nespotebovaného krmiva,

13. Podmínky stanovené pro hodnocení a kontrolní přípravek alespoň v těchto oblastech

- a) jednoznačné a přesné vymezení hodnoceného veterinárního léčivého přípravku, které umožňuje snadné určení přípravku o konkrétním složení a případně i způsobu výroby (také jen „formulace“) a dalších údajích o jeho jakosti podle přílohy č. 5. V případě, kdy je studie navržena jako zaslepená, uvádí se pouze takové údaje, které jsou nezbytné pro použití přípravku v souladu s podmínkami studie při současném zachování systému zaslepení. Dále se uvádí údaje o balení a uchování pro jednotlivé formulace a návod na rekonstituci nebo zamíchání do krmiva, nebo do napájecí vody, je-li to součástí použití přípravku,
- b) popis postupů pro stanovení koncentrace hodnoceného veterinárního léčivého přípravku v krmivu nebo ve vodě, jde-li o případ, kdy je přípravek používán formou zamíchání do krmiva nebo do napájecí vody. Součástí postupů jsou dále informace o odběru vzorků a způsobu a metodách jejich zkoušení, jako použitá analytická metoda, počet duplikátních vzorků, technické parametry metody zkoušení nebo povolené odchylky. Dále se uvádí stanovená objektivní kritéria a způsob, jakým je zajištěno jejich plnění, která mají zajistit, že koncentrace hodnoceného veterinárního léčivého přípravku v krmivu nebo ve vodě je odpovídající,
- c) určení kontrolního přípravku jeho generickým názvem nebo smyšleným názvem, lékovou formou, složením léčivých a pomocných látek, číslem šarže, dobou použitelnosti a podmínkami uchování“) a dalšími údaji o jeho jakosti podle přílohy č. 3.

14. Podmínky použití hodnoceného a kontrolního přípravku, které zahrnují alespoň

- a) dávkování přípravků s uvedením odůvodnění,
- b) popis podmínek pro podávání přípravků, které mají být dodrženy s uvedením cesty podání, anatomického místa podání v případě injekčně podávaných přípravků, frekvence a délka podávání přípravků),
- c) stanovení objektivních kritérií pro možné použití souběžného podání dalších veterinárních léčivých přípravků,

d) popis způsobů a opatření k zajištění bezpečnosti osob zúčastněných na studii, které zachází s hodnoceným nebo kontrolním přípravkem před jejich vlastním podáním a v jeho průběhu,

e) popis opatření k zajištění podávání hodnoceného nebo kontrolního přípravku v souladu s protokolem a údaji uvedenými v označení přípravku.

15. Podmínky zacházení se zvířaty zařazenými do klinického hodnocení, zacházení s živočišnými produkty a s hodnoceným a kontrolním přípravkem, které zahrnují

a) popis zacházení se zvířaty zařazenými do studie

b) popis zacházení a poskytování péče zvířatům jejich účast ve studii byla řádně ukončena nebo zvířata, která byla ze studie vyřazena předčasně,

c) podmínky pro použití potravin získávaných od zvířat zařazených ve studii a případně vedlejších živočišných produktů,

d) popis neškodného odstraňování nepoužitého hodnoceného a kontrolního přípravku.

16. Podmínky hodnocení účinnosti, které zahrnují

a) stanovení účinků, kterých má být dosaženo a klinických sledovaných parametrů, které mají být splněny, aby bylo možné potvrdit tvrzení o účinnosti,

b) popis způsobu měření a zaznamenávání těchto účinků a klinických sledovaných parametrů,

c) popis časového rozvrhu a frekvence odečítání výsledků,

d) popis zvláštních analýz nebo zkoušek, které mají být provedeny, včetně časového rozvrhu odběru vzorků a intervalu mezi jednotlivými odběry vzorků, způsobu uchovávání vzorků a popis vlastních analýz a zkoušek,

e) výběr a popis všech systémů skórování (škálování) a měření použitých ve studii, které jsou nezbytné k objektivnímu měření jedné nebo více hodnocené odezvy u zvířat zařazených do studie a k hodnocení klinické odpovědi,

f) popis metod vyhodnocení a výpočtu účinku hodnoceného veterinárního léčivého přípravku.

17. Podmínky pro statistické a biometrické zpracování údajů, které zahrnují podrobný popis statistických metod, které mají být použity pro hodnocení účinnosti hodnoceného veterinárního léčivého přípravku, včetně stanovení hypotézy nebo hypotéz, které mají být testovány, parametrů, které mají být odhadovány, stanovených předpokladů a údaje o hladině významnosti, experimentální jednotce a použitém statistickém modelu. Plánovaná velikost vzorku se odůvodní s ohledem na cílovou populaci zvířat, požadovanou sílu testu a příslušné klinické otázky.

18. Podmínky zacházení s předpisovou a záznamovou dokumentací studie. V případě předpisové dokumentace se uvedou informace, jaká předpisová dokumentace je určena pro jednotlivé účastníky studie a uvedou se podmínky pro zacházení s ní. V případě záznamové dokumentace se uvedou podmínky, které zahrnují postupy a požadavky pro pořizování

záznamů, jejich zpracování a nakládání s nimi, jakož i uchovávání primárních záznamů a ostatní dokumentace studie v souladu s požadavky zákona a podmínkami schválení studie. Protokol stanoví v závislosti na stupni významu dokumentace dobu pro její uchovávání, přičemž se zohlední požadavky stanovené v § 5, odst. 2.

19. Postupy pro identifikaci nežádoucích účinků, přijímání opatření v případě jejich výskytu a jejich hlášení, které zahrnují

- a) frekvenci, s jakou jsou zvířata zařazená do studie sledována za účelem identifikace výskytu nežádoucích účinků,
- b) přijímání odpovídajících opatření v návaznosti na výskyt nežádoucích účinků, jako jsou odslepení podaných léčivých přípravků za účelem poskytnutí odpovídající léčby nežádoucího účinku nebo jiná vhodná opatření,
- c) zaznamenávání nežádoucích účinků ve stanovené záznamové dokumentaci studie,
- d) hlášení nežádoucích účinků zadavateli.

20. Přílohy protokolu, které tvoří zejména

- a) seznam všech standardních pracovních postupů, které se vztahují na vedení studie, její monitorování a hlášení údajů za studie,
- b) vzory formulářů pro zaznamenávání dat a stanovených událostí, které jsou při vedení studie používány,
- c) další přílohy důležité pro vedení studie, jako vzor souboru informací pro zkoušejícího podle přílohy č. 3, vzor informace pro chovatele podle přílohy č. 4, pokyny pro ostatní osoby zúčastněné na provádění studie, seznam zkoušejících nebo seznam míst klinického hodnocení.

21. Podmínky pro změny v protokolu a odchylky od protokolu, které zahrnují postupy a požadavky pro přípravu a zavádění změn v protokolu a dále pro hlášení všech odchylek od protokolu a případná opatření přijímaná v důsledku výskytu odchylky.

22. Seznam citací pro literární odkazy, které jsou použité v protokolu nebo v jeho přílohách.

23. Pokud nejsou některé údaje v protokolu nebo v jeho přílohách uvedeny, obsahuje protokol podrobné informace o tom, kde jsou údaje uvedeny a způsob, jakým je zajištěno, že jsou pro tyto údaje zajištěny podmínky stanovené pro dokumentaci v systému správné veterinární klinické praxe.

B. Podrobný rozsah a členění údajů uváděných v protokolu neintervenční peregistrační veterinární studie

Protokol neintervenční peregistrační veterinární studie obsahuje:

1. Název studie.

2. Jedinečné identifikační údaje o studii, které jsou uvedeny přehledně na titulní straně protokolu a které obsahují číslo protokolu studie, údaj o statutu protokolu studie, kterým se jednoznačně identifikuje stav přípravy nebo schválení protokolu pro fáze návrh protokolu, konečná schválená verze protokolu s uvedením jeho platného znění nebo s uvedením informace, že k protokolu byl schválen dodatek nebo dodatky s uvedením jejich čísla a dále datum přijetí platného znění protokolu.

3. Informace o zadavateli, zkoušejícím a monitorovi a o jejich kontaktních osobách; v případě, že to umožňuje povaha studie, může protokol obsahovat odůvodnění, proč není monitor studie stanoven.

4. Identifikaci veterinárních pracovišť, nebo chovů zvířat, kde bude studie prováděna, jsou-li známa v době přípravy protokolu; v případě že v rámci hodnocení údajů mají být využita i historická data, uvedou se dále pracoviště, nebo chovy, kde byly tyto údaje získány.

5. Údaje o veterinárním léčivém přípravku, který je předmětem zkoumání ve studii.

6. Odůvodnění studie, včetně její potřeby.

7. Cíl nebo cíle studie a vyžaduje-li to povaha studie, uvede se dále zkoumaná otázka nebo otázky a hypotézy, které má studie ověřit.

8. Etapy a časový plán studie uvádějící rozvrh klíčových momentů studie.

9. Popis metody zkoumání, který zahrnuje údaje o

a) uspořádání studie a jeho odůvodnění s ohledem na řešené otázky a hypotézy studie; uvedou se údaje jako je celková forma upořádání studie, sledované parametry nebo kritéria pro hodnocení sledovaných efektů;

b) praktických podmínkách provedení studie, jako je vymezení zkoumané populace zvířat, výběrová kritéria, včetně odůvodnění veškerých vylučovacích kritérií;

c) proměnných, které zahrnují vystavení zvířat významným faktorům studie, výsledky, měřené faktory rizika, souběžně probíhající onemocnění, souběžně podávaná léčiva s jejich vymezením a měřením; uvedenou se také známe nebo předpokládané zavádějící proměnné nebo modifikátory efektu;

d) zdroji nebo zdrojích a způsobu získávání údajů ve studii,

e) velikosti studie ve vztahu k definovaným požadavkům na správnost a přesnost výsledků s ohledem na následné statistické zpracování dat,

f) způsobu sběru a vyhodnocení dat ze studie i s ohledem na následné statistické zpracování dat,

g) způsobu vyhodnocení údajů ze studie, které zahrnují odůvodnění statistické metody použité pro hodnocení dat a uvedení hlavních kroků, pomocí který budou

z primárních údajů generovány výsledky studie, včetně jakýchkoliv úprav údajů

h) údaje o opatřeních a postupech, které jsou aplikovány s cílem zajistit stanovenou míru kvality údajů a jejich věrohodnost.

10. Přílohy protokolu mohou zahrnovat seznam všech standardních pracovních postupů, které se vztahují na vedení studie, vzory formulářů pro zaznamenávání dat a stanovených událostí, které jsou při vedení studie používány, další přílohy důležité pro vedení studie.

11. Seznam citací pro literární odkazy použité v protokolu nebo v jeho přílohách.

Zpráva o ukončení klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků

Rozsah údajů uvedených ve zprávě o ukončení klinického hodnocení odpovídá povaze a rozsahu studie tak aby zpráva poskytla úplnou a komplexní informaci o proběhlé studii. Při vypracování zprávy se tak uvedou následující informace, přičemž zadavatel může s ohledem na povahu studie rozsah informací uvedených ve zprávě o ukončení klinického hodnocení rozšířit:

- a) název a identifikace studie,
- b) cíle studie,
- c) tituly, jména a příjmení, kvalifikace a funkce všech účastníků studie,
- d) údaje o místu nebo o místech vedení studie,
- e) významné časové milníky studie,
- f) materiály a metody použité ve studii v členění:

1. uspořádání studie,

2. výběr a označení zvířat

2.1. podrobné údaje o zvířatech zařazených do studie s to pro všechny použité skupiny zvířat ve studii, včetně údajů o počtech zvířat, plemeni, věku, pohlaví a fyziologickém stavu zvířat,

2.2. anamnéza, pokud je tento údaj významný s ohledem na povahu problému zkoumaného ve studii, zejména v případě specifických zdravotních problémů, které se vyskytnou u konkrétní skupiny zvířat,

2.3. pokud to vyžadují podmínky studie, uvede se způsob stanovení diagnózy onemocnění nebo stavu, které jsou předmětem léčby nebo prevence, včetně popisu klinických příznaků nebo pomocných diagnostických metod podle uznaných kritérií,

2.4. zařazovací a vylučovací kritéria použitá pro zařazování zvířat do studie,

2.5. podrobnosti o všech zvířatech, která byla ze studie předčasně vyřazena,

3. péče o zvířata a jejich ustájení, kde se uvedou

3.1. podrobné údaje o ustájení zvířat a o péči o zvířata,

3.2. složení krmiva a povaha a množství všech doplňkových látek v krmivu,

3.3. podrobnosti o doprovodné léčbě použité před, v průběhu nebo po podávání hodnoceného nebo kontrolního přípravku a podrobnosti o veškerých pozorovaných interakcích,

4. údaje o tom, jak bylo nakládáno se zvířaty zařazenými do studie a s živočišnými produkty, které od nich byly získány.

5. údaje o zkoumaných veterinárních léčivých přípravcích, kde se uvede

5.1. identifikace hodnoceného veterinárního léčivého přípravku použitého ve studii, s uvedením jeho síly, čistoty, složení, množství a čísla šarže nebo kódu,

5.2. dávkování hodnoceného veterinárního léčivého přípravku, způsob, cestu a frekvenci podání a veškerá bezpečnostní opatření, která byla ve vztahu k přípravku přijata,

5.3. podrobnosti o použitém kontrolním přípravku nebo přípravcích s odůvodněním jejich volby a údaji o jejich použití,

5.4. délka léčby a období sledování,

5.5. souhrnné údaje o použití a neškodném odstranění hodnoceného a kontrolního přípravku, které byly dodány zkoušejícímu.

6. údaje o postupech použitých ve studii, včetně podrobného popisu použitých metod; pokud to odpovídá povaze studie, uvedou se údaje o analytických metodách použitých pro stanovení koncentrace hodnoceného veterinárního léčivého přípravku v krmivu, vodě, tělesných tkáních a tekutinách,

7. použité statistické postupy, s uvedením operací, které byly použity pro primární záznamy, jako je jejich transformace, provedené výpočty nebo jiné typy operací a dále údaje o veškerých statistických metodách použitých pro analýzu primárních záznamů; v případě, že se skutečně použité statistické metody liší od metod, které byly uvedeny v protokolu, předloží se podrobné odůvodnění tohoto rozdílu,

g) výsledky a jejich hodnocení, kde se uvede podrobný popis všech výsledků studie, bez ohledu na to, zda jsou příznivé nebo nepříznivé, a dále se uvedou tabulky se všemi údaji, které byly během studie zaznamenány, které mohou být doplněny grafy nebo jinými vhodnými výstupy,

h) závěry podložené výsledky u individuálních případů nebo hodnocených skupin zvířat v souladu s podmínkami studie,

i) údaje o administrativním zajištění studie a zajištění souladu provádění studie se schválenými podmínkami, kde se uvede

1. popis postupů použitých k zaznamenávání a zpracování dat, postupů k zacházení s nimi a postupů sloužících k uchování dat, včetně primárních záznamů,

2. popis veškerých odchylek od protokolu nebo změn v protokolu a hodnocení jejich dopadu na výstupy nebo výsledek studie,

3. popis událostí, které mohly ovlivnit kvalitu nebo integritu dat, s uvedením času nebo období výskytu události a velikosti dopadu události,

4. podrobný popis všech nežádoucích účinků, které se vyskytly v průběhu studie a veškerá opatření, která byla v důsledku výskytu nežádoucích účinků přijata; v případě, že v průběhu studie nedojde k výskytu žádného nežádoucích účinku, uvede se tato skutečnost s případným komentářem,

j) další informace, které se uvedou jako součást hlavní zprávy o ukončení nebo ve formě přílohy k této zprávě, a to

1. protokol studie v platném znění

2. data, ve kterých bylo prováděno monitorování studie,

3. potvrzení auditora o provedených auditech, obsahující údaje o datu provedení auditu, popis vlastního auditu a jeho výsledku a údaj o datu, kdy byly výsledky auditu poskytnuty zadavateli,

4. doplňující zprávy, jako jsou analytické zprávy, statistické zprávy a další příslušné zprávy podle povahy studie,

5. kopie dokumentace studie, která poskytuje odůvodnění závěrů studie.

Doklady o klinickém hodnocení, které zkoušející uchovává

Doklady, které zkoušející uchovává, jsou

- a) všechny verze protokolu, podle kterých zkoušející postupoval při vedení studie spolu se všemi jejich případnými dodatky,
- b) standardní pracovní postupy, podle kterých zkoušející prováděl studii, pokud tyto postupy nejsou součástí protokolu,
- c) soubor informací pro zkoušejícího, který zkoušejícímu poskytne zadavatel studie, pokud tyto informace nejsou součástí protokolu,
- d) informace určené pro chovatele, které zkoušejícímu poskytne zadavatel studie, pokud tato informace není součástí protokolu,
- e) záznamy o veškerých odchylkách, které byly v průběhu studie zjištěny, a o jejich řešení,
- f) primární záznamy, které jsou v rámci studie pořízené zkoušejícím, nebo osobami, které pracují pod vedením zkoušejícího, nebo jejich kopie,
- g) souhlasy chovatelů, a to pro všechna zvířata zařazená do studie,
- h) záznamy o zjištěných nežádoucích účincích, o jejich hlášeních a řešení,
- i) záznamy o dodávkách a použití hodnoceného a kontrolního přípravku nebo o jejich případném neškodném odstranění,
- j) záznamy o jakosti veterinárních léčivých přípravků, výsledky zkoušek nebo analýz, pokud je má zkoušející podle protokolu studie k dispozici,
- k) záznamy o podmínkách chovu zvířat alespoň v rozsahu stanoveném protokolem studie,
- l) záznamy o provedených jednáních,
- m) záznamy o provedených auditech,
- n) údaje o osobách, které se u zkoušejícího podílely na vedení studie s uvedením činností, které tyto osoby zajišťovaly, a
- o) údaje o osobách, které zkoušející na základě smlouvy pověřil výkonem stanovených činností s uvedením těchto činností.

III.

ODŮVODNĚNÍ

I. OBECNÁ ČÁST

Název

Návrh vyhlášky o správné veterinární klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků

1. Vysvětlení nezbytnosti navrhované právní úpravy, odůvodnění hlavních principů

V návaznosti na Plán přípravy vyhlášek ústředními orgány státní správy na rok 2023 je předkládán návrh vyhlášky o správné veterinární klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků (dále jen „návrh vyhlášky“). Návrh vyhlášky je předkládán v souvislosti se zákonem č.314/2022 Sb., kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony. Tímto zákonem byl zákon o léčivech adaptován na nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2019, o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES (dále též jen „nařízení o veterinárních léčivých přípravcích“).

Právní úpravu klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahuje čl. 9 nařízení o veterinárních léčivých přípravcích, který se však ve značné míře odkazuje na vnitrostátní právní úpravu. Vzhledem k této skutečnosti a dále s ohledem na některé základní obecné cíle, které sleduje nařízení o veterinárních léčivých přípravcích, jako je podpora zvýšení dostupnosti veterinárních léčivých přípravků, snižování administrativní zátěže nebo ochrana pokusných zvířat, byla původní právní úprava klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků v zákoně o léčivech zákonem č.314/2022 Sb. upravena, rozšířena o nové typy klinických hodnocení a byla adaptována na uvedené nařízení. Právní úpravu obsaženou v nařízení o veterinárních léčivých přípravcích a v adaptovaném zákoně o léčivech je nutno promítnout i do prováděcího právního předpisu. V současné době je tímto prováděcím právním předpisem vyhláška č.139/2018 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků. Její obsah již nekoresponduje s aktuální právní úpravou obsaženou v nařízení o veterinárních léčivých přípravcích a v zákoně o léčivech. Čl. 9 odst. 1 nařízení o veterinárních léčivých přípravcích ponechává na vnitrostátní právní úpravě schvalovací proces, přičemž musí být zohledněn čl. 9 odst. 4 uvedeného nařízení, tedy požadavek, aby navrhovaná právní úprava byla plně v souladu s mezinárodními pokyny pro správnou klinickou praxi v oblasti mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních léčivých přípravků (VICH). Uvedené pokyny jsou však dostupné pouze v anglickém jazyce a předpokládají, že budou doplněny a upřesněny vnitrostátní obecně závaznou právní úpravou, na kterou se odkazují. Navrhovaná vyhláška je s těmito pokyny v souladu.

S ohledem na potřebu zachování přehlednosti právní úpravy nebylo přistoupeno k novele vyhlášky č. 139/2018 Sb., ale je předkládán návrh nové vyhlášky o klinickém hodnocení veterinárních léčivých přípravků.

2. Zhodnocení souladu navrhované právní úpravy se zákonem, k jehož provedení je navržena, včetně souladu se zákonným zmocněním k jejímu vydání

Vyhláška je navrhována k provedení § 60 odst. 1, 4 a 11, § 61 odst. 2 písm. a) a b) bodů 1 a 6, § 61 odst. 2 písm. c), § 61 odst. 3 písm. e) zákona o léčivech a stanoví:

- a) strukturu údajů uváděných v žádosti o schválení klinického hodnocení veterinárního léčivého přípravku
- b) pravidla správné veterinární klinické praxe,
- c) rozsah a členění údajů uváděných v protokolu klinického hodnocení a způsob jeho vedení,
- d) změny vztahující se ke kontaktním údajům zadavatele, které lze provést a neprodleně je ohlásit Veterinárnímu ústavu,
- e) způsob informování o zahájení klinického hodnocení,
- f) rozsah údajů uváděných ve zprávě o ukončení klinického hodnocení,
- g) způsob označování veterinárních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a
- h) doklady o klinickém hodnocení, které se uchovávají.

Navrhovaná právní úprava je v souladu s § 114 odst. 3 zákona léčivech.

3. Zhodnocení slučitelnosti navrhované právní úpravy s předpisy Evropské unie, judikaturou soudních orgánů Evropské unie, obecnými právními zásadami práva Evropské unie, s legislativními záměry a s návrhy předpisů Evropské unie

Návrh vyhlášky se v širších souvislostech dotýká nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2019, o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES, jehož adaptace byla provedena zákonem č. 314/2022 Sb. V souladu s čl. 9 odst. 1 nařízení o veterinárních léčivých přípravcích zákon o léčivech upravuje v oblasti klinického hodnocení schvalování klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků a upravuje rámec pro správnou veterinární klinickou praxi. K provedení některých ustanovení upravujících v zákoně o léčivech schvalovací proces a správnou veterinární klinickou praxi je předkládán navrhovaný text.

V části, která stanoví podmínky pro žádosti vychází navrhovaná právní úprava z článku 9 odst. 1 nařízení o veterinárních léčivých přípravcích, které tuto oblast plně svěřuje do působnosti členských států.

V části, která upravuje podmínky správné veterinární klinické praxe navrhovaná právní úprava v souladu s § 60 odst. 1 zákona o léčivech vychází z mezinárodních standardů pro správnou klinickou praxi, které byly vypracovány v rámci mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních léčivých přípravků (VICH). Uvedené mezinárodní standardy jsou formulovány pro globální použití a v mnoha částech se odvolávají na podmínky, které jsou v oblasti veterinárního klinického hodnocení upřesněny právními předpisy příslušného státu. V jiných částech jsou podmínky správné veterinární klinické praxe formulovány obecně a v těchto částech mezinárodní standard rovněž předpokládá upřesnění s ohledem na konkrétní podmínky, které platí v příslušné zemi,

Předkládaný text je v souladu s uvedeným mezinárodním standardem a je tedy i v souladu s čl. 9 odst. 4 nařízení o veterinárních léčivých přípravcích, který zohlednění těchto mezinárodních pokynů při provádění klinických hodnocení veterinárních léčivých přípravků ukládá.

Předkládaný návrh vyhlášky není v rozporu s judikaturou soudních orgánů Evropské unie a je v souladu s obecnými zásadami práva Evropské unie (např. se zásadou právní jistoty, proporcionality a zákazu diskriminace).

Návrh vyhlášky je plně slučitelný s právem Evropské unie.

4. Zhodnocení platného právního stavu a odůvodnění nezbytnosti jeho změny

V současné době je platným prováděcím právním předpisem v oblasti klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků vyhláška č.139/2018 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků. Tato vyhláška je prováděcím právním předpisem k verzi zákona o léčivech, kterým byla do vnitrostátního práva transponována směrnice 2001/82/ES. Tato Směrnice však byla nařízením o veterinárních léčivých přípravcích zrušena (čl. 149 nařízení o veterinárních léčivých přípravcích). Úprava klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků je obsažena v nařízení o veterinárních léčivých přípravcích.

Obsah vyhlášky č. 139/2018 Sb. v současné době neodpovídá zmocňovacím ustanovení zákona o léčivech a její obsah již nekoresponduje s právní úpravou obsaženou ani v zákoně o léčivech ani v nařízení o veterinárních léčivých přípravcích.

Vzhledem k této skutečnosti je nezbytné tento nežádoucí právní stav napravit a prováděcí právní předpis uvést do souladu s právními předpisy vyšší právní síly, tedy s nařízením o veterinárních léčivých přípravcích a se zákonem o léčivech.

5. Předpokládaný hospodářský a finanční dosah navrhované právní úpravy na státní rozpočet, ostatní veřejné rozpočty, na podnikatelské prostředí České republiky

Hospodářské a finanční dosahy navrhované právní úpravy byly hodnoceny v rámci schvalování zákona č. 314/2022 Sb., kterým byla provedena adaptace zákona o léčivech na nařízení o veterinárních léčivých přípravcích. Navrhovaná právní úprava tak sama o sobě nemá žádný další hospodářský nebo finanční dosah na státní rozpočet, na veřejné rozpočty ani na podnikatelské prostředí České republiky.

6. Zhodnocení sociálních dopadů, včetně dopadů na specifické skupiny obyvatel, zejména osoby sociálně slabé, osoby se zdravotním postižením a národnostní menšiny, dopadů na ochranu práv dětí a dopadů na životní prostředí

Nepředpokládají se žádné sociální dopady na specifické skupiny obyvatel. Navrhovaná úprava řeší spíše otázky související s ochrannou zvířat, která se takových klinických hodnocení zúčastňují nebo podporu dostupnosti registrovaných veterinárních léčivých přípravků.

Pozitivní dopady v uvedených oblastech jsou zajištěny, kromě dalšího, adaptací mezinárodně uznaných standardů v oblasti správné veterinární klinické praxe a jejich adaptací na právní a odborné prostředí v České republice.

Pokud jde o ochranu životního prostředí, i ta je řešena respektováním pokynů VICH v textu vyhlášky, zejména úpravou zneškodňování léčiv použitých v klinických hodnoceních a léčiv nespotřebovaných.

7. Zhodnocení současného stavu a dopadů navrhovaného řešení ve vztahu k zákazu diskriminace a ve vztahu k rovnosti mužů a žen

Pokud se týká zákazu diskriminace a vztahu k rovnosti mužů a žen, lze konstatovat, že navrhovaná právní úprava nemá vztah k této problematice. Navrhovaný text neobsahuje žádná ustanovení s diskriminačním potenciálem. Požadavky, které musí splňovat osoby podílející se na klinickém hodnocení veterinárních léčiv, musí splňovat kvalifikační požadavky, pokud jde o jejich vzdělání a praxi, bez rozdílu pohlaví.

8. Zhodnocení dopadů ve vztahu k ochraně soukromí a osobních údajů

Navrhovaná právní úprava nemá žádné negativní dopady na oblast ochrany soukromí a osobních údajů. Jde o prováděcí právní předpis, pro který platí ustanovení nařízení o veterinárních léčivých přípravcích. Ochrana údajů je v tomto předpise zajištěna čl. 148 nařízení o veterinárních léčivých přípravcích, který stanoví, že při zpracovávání osobních údajů podle tohoto nařízení v členských státech použijí členské státy nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 a při zpracování osobních údajů podle tohoto nařízení Komisí a agenturou se použije nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2018/1725.

9. Zhodnocení korupčních rizik

Korupční rizika byla hodnocena v rámci schvalování zákona č. 314/2022 Sb., kterým byla provedena adaptace zákona o léčivech na nařízení o veterinárních léčivých přípravcích. Tato hodnocení neshledala žádný korupční potenciál. V rámci přípravy návrhu vyhlášky byla i přesto posouzena míra korupčních rizik se závěrem, že návrh vyhlášky nepředstavuje žádné riziko.

10. Zhodnocení dopadů na bezpečnost nebo obranu státu

Navrhovaná právní úprava nemá vztah k bezpečnosti nebo obraně státu.

11. Zhodnocení dopadů na rodiny

Navrhovaná právní úprava nemá dopad na rodiny

12. Zhodnocení územních dopadů, včetně dopadů na územní samosprávné celky

Navrhovaná právní úprava nemá žádné územní dopady. Schvalování klinických hodnocení a kontrola dodržování schválených podmínek klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků je v kompetenci Ústavu pro kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, který je správním orgánem s celostátní působností.

13. Zhodnocení souladu navrhovaného řešení se zásadami tvorby digitálně přívětivé legislativy, včetně zhodnocení rizika vyloučení nebo omezení možnosti přístupu specifických skupin osob k některým službám v důsledku digitalizace jejich poskytování (digitální vyloučení)

Navrhovaná právní úprava nenesou rizika digitálního vyloučení specifických skupin osob k některým službám. Navrhovaná právní úprava se týká schvalování klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků, včetně stanovení pravidel správné klinické praxe, tedy oblastí dotýkající se podnikatelského prostředí a vztahu tohoto prostředí a veřejné správy, kde nehrozí riziko digitálního vyloučení.

14. Výjimka z povinnosti zpracovat RIA

Návrh vyhlášky je obsažen v Plánu přípravy vyhlášek ústředními orgány státní správy na rok 2023. S ohledem na udělenou výjimku se RIA nezpracovává.

II. ZVLÁŠTNÍ ČÁST

K § 1:

Vymezení předmětu úpravy vyhlášky je provedeno v souladu se zmocněními obsaženými v zákoně o léčivech po novele provedené zákonem č. 314//2022 Sb.

K § 2:

V tomto ustanovení vyhláška vymezuje pojmy, které jsou použity v dalších ustanoveních vyhlášky nebo v přílohách vyhlášky a jejichž vymezení je důležité pro přesný a jednotný výklad a aplikaci předmětných ustanovení vyhlášky.

Pojmy vymezené v § 2 lze rozdělit na pojmy, které blíže vymezují určité fáze klinického hodnocení a jsou spojeny s plněním některých povinností stanovených zákonem nebo odpovědnosti v systému správné veterinární klinické praxe, a dále na pojmy, které mají čistě technickou povahu a mají význam z pohledu plnění podmínek správné veterinární klinické praxe.

Pojmy technické povahy jsou vymezeny s ohledem na mezinárodní standard v oblasti správné veterinární klinické praxe, pokyn pro správné klinické praxe přijatý v rámci mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních léčivých přípravků (VICH, téma GL9). Nad rámec pojmů vymezených v uvedeném mezinárodním standardu vymezuje vyhláška technické pojmy ve vztahu k bezpečnosti reziduí léčivých přípravků použitých v rámci klinického hodnocení. Speciální vymezení pojmů pro „rezidua“ a pro „ochrannou lhůtu“ v rámci správné veterinární klinické praxe a provádění klinického hodnocení je nezbytné s ohledem na skutečnost, že v rámci klinického hodnocení mohou být používány veterinární léčivé přípravky, které nejsou registrované, nemají tak stanovenou ochrannou lhůtu a které mohou dokonce obsahovat farmakologicky aktivní látky, které nebyly posouzeny a povoleny pro použití ve veterinárních léčivých přípravcích v souladu příslušnými právními předpisy Evropské unie (nařízení č. 470/2009 a právní předpisy přijaté na jeho základě). Vymezení těchto pojmů dále umožňuje naplnit požadavek stanovený v čl. 9, odst. 2 nařízení o veterinárních léčivých přípravcích ve věci stanovení ochranné lhůty v rámci schvalování klinických hodnocení veterinárních léčivých přípravků určených pro potravinové druhy zvířat.

K § 3:

V § 3 je ve vazbě na požadavky stanovené zákonem o léčivech stanovena struktura údajů uváděných v žádosti o schválení klinického hodnocení.

Vyhláška stanoví, že údaje předkládané v žádosti o schválení klinického hodnocení jsou strukturované tak, že v samostatných částech uvádí údaje o žadateli, vědeckou dokumentaci klinického hodnocení a administrativní údaje. Pro část vědecké dokumentace a pro administrativní údaje potom vyhláška stanoví podrobnější členění.

V odstavci 2 vyhláška upravuje zvláštní podmínku na strukturu údajů, které jsou v souladu se zákonem předkládány specificky v případech žádostí pro ověřovací klinická hodnocení. Tyto údaje se předkládají v rozsahu a ve struktuře, která je v souladu s podmínkami přímo použitelného předpisu Evropské Unie, který stanoví požadavky na rozsah a členění registrační dokumentace pro veterinární léčivé přípravky.

K § 4:

Pravidla správné veterinární klinické praxe jsou z důvodu přehlednosti upraveny v samostatné příloze č. 4.

K § 5:

§ 5 upravuje podmínky pro jeden ze základních dokumentů v rámci správné veterinární klinické praxe – protokol klinického hodnocení. Jsou stanoveny základní požadavky na obsah protokolu, jeho strukturu a členění a požadavky na soulad protokolu s podmínkami schválení klinického hodnocení.

Pokud jde o podrobné požadavky na obsah protokolu a jeho rozsah a členění, jak jsou stanoveny v mezinárodním standardu VICH GL9, je v odstavci 4 proveden odkaz na přílohu č. 5.

K § 6:

§ 6 upravuje podmínky vedení protokolu. Je upravena forma vedení protokolu, požadavek na zabezpečení protokolu proti neoprávněným zásahům do jeho obsahu, způsob vypracování protokolu, zajištění spolupráce mezi hlavními účastníky klinického hodnocení při zpracování protokolu a zajištění souhlasu se zněním konečné verze protokolu.

§ 6 dále upravuje způsob označování protokolu, které má zajistit jednoznačnou identifikaci protokolu, stav přípravy protokolu a v případě, že je protokol měněn nebo doplňován, identifikaci příslušné verze protokolu.

Odstavec 6 upravuje podmínky, za kterých mohou být prováděny změny v protokolu. Je stanoveno, že změny lze provádět pouze formou vypracování nové verze protokolu nebo formou dodatku protokolu. Stejně jako pro vlastní protokol, vypracování a schvalování změn a dodatků podléhá stejným podmínkám jako vypracování a schvalování původního protokolu.

Odstavec 7 upravuje podmínky a postupy pro situace, kdy v průběhu klinického hodnocení dojde k odchýlení od podmínek stanovených protokolem.

K § 7:

V § 7 je upraven způsob, kterým zadavatel klinického hodnocení informuje příslušný orgán státní správy o zahájení klinického hodnocení, a obsah této informace.

Obsah je stanoven v rozsahu, který minimalizuje administrativní zátěž a současně umožňuje efektivní výkon dozoru nad probíhajícím klinickým hodnocením ze strany orgánů státní správy.

K § 8:

Během provádění klinického hodnocení může docházet z různých objektivních příčin k personálním změnám v některých klíčových osobách podílejících se na průběhu klinického hodnocení, nebo ke změnám v kontaktních údajích na tyto osoby. Pro takové změny je třeba mít k dispozici systém, který umožňuje takové změny pružně zavádět a současně zajistit včasné informování příslušných orgánů za účelem efektivního výkonu dozoru nad prováděním klinických hodnocení.

Tyto změny stanoví vyhláška a jde o změny adres zadavatele, změny v jeho kontaktních údajích, změnu osoby nebo osob, které zadavatel stanoví jako své zástupce či změnu v kontaktních údajích zadavatelem stanoveného zástupce.

K § 9:

§ 9 upravuje podrobnosti v označování veterinárních léčivých přípravků použitých v klinickém hodnocení.

V obecné rovině je stanoveno, jaké funkce obal veterinárního léčivého přípravku plní a jak přispívá k řádnému provedení klinického hodnocení.

Dále je uveden taxativní výčet údajů, které se uvádí na obalu veterinárního léčivého přípravku.

Ve zvláštním ustanovení je upraven redukovaný výčet údajů, které se uvádí na vnitřním obalu veterinárního léčivého přípravku v těch případech, kdy se jedná o malý vnitřní obal, který poskytuje omezený prostor pro uvádění údajů tak, aby byly běžným uživatelem čitelné.

Samostatně jsou dále upraveny podmínky pro označování veterinárních léčivých přípravků, které jsou použité v klinickém hodnocení a které jsou současně registrované. Takové přípravky se označují v souladu s podmínkami jejich registrace a s ohledem na specifické podmínky jejich použití v rámci klinického hodnocení ještě dalšími stanovenými údaji, jejichž uvedení má zajistit řádný a bezpečný průběh klinického hodnocení.

K § 10:

§ 10 upravuje podmínky pro obsah a podmínky přípravy závěrečné zprávy klinického hodnocení.

V odstavci 7 je proveden odkaz na přílohu č. 6, která upravuje podrobné požadavky na rozsah a členění závěrečné zprávy.

K § 11 a příloze č. 7:

V příloze č. 7 jsou vyjmenovány doklady, které s ohledem na jejich význam pro zpětnou kontrolu, zda klinické hodnocení bylo provedeno za schválených podmínek, musí zkoušející uchovávat po dobu stanovenou zákonem (§ 61 odst. 3. písm. e)).

K § 12:

Návrh vyhlášky bude v souladu se směrnicí Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/1535 ze dne 9. září 2015 o postupu při poskytování informací v oblasti technických předpisů a předpisů pro služby informační společnosti notifikována Evropské komisi jako návrh technického předpisu, a to prostřednictvím Úřadu pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví.

K § 13:

Stávající vyhláška č. 139/2018 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků bude touto vyhláškou zrušena. Důvodem, proč nebylo přistoupeno k její novele, je značný rozsah provedených změn, který by stávající právní úpravu učinil nepřehlednou.

K § 14:

Účinnost bude stanovena v návaznosti na průběh legislativního procesu v souladu se zákonem o Sbírce zákonů.

K příloze č. 1

Zadavatel je povinen provést veškerá nezbytná opatření, kterými minimalizuje rizika spojená s prováděním klinického hodnocení.

Vzhledem ke skutečnosti, že v rámci klinického hodnocení jsou používány dosud neregistrované veterinární léčivé přípravky, jejichž vlastnosti nebo účinky nebyly doposud zcela rozpoznány, a jsou zkoumány právě v rámci klinického hodnocení, je potřebné, aby zkoušející plně porozuměl záměru klinického hodnocení a podmínkám protokolu. Kromě protokolu, který je rozsáhlý a obsahuje řadu informací i pro další osoby podílející se na klinickém hodnocení, je proto žádoucí, aby měl zkoušející k dispozici přehledný soubor informací o chemických, biologických, farmaceutických, toxikologických a bezpečnostních

otázkách, otázkách souvisejících s účinností a o dalších významných skutečnostech, které mohou na straně zkoušejícího ovlivnit podmínky provedení studie.

S ohledem na výše uvedené principy stanoví příloha č. 1 účel, způsob zpracování a rozsah údajů uváděných v písemné informaci určené zkoušejícímu.

K příloze č. 2

Vzhledem k povaze klinického hodnocení a rizikům, která z toho vyplývají pro zvířata a pro člověka (v pozici osoby, která léčivých přípravků zvířeti podává, osoby, která je s ošetřeným zvířetem v těsném kontaktu, osoby, která je spotřebitelem potravin získaných od ošetřeného zvířete, nebo osoby, která chová zvíře podnikatelským způsobem) je nezbytné, aby byl chovatel seznámen s možnými riziky spojenými se zapojením se zvířete do klinického hodnocení.

K tomu účelu slouží písemné informace pro chovatele, jejichž obsah a členění je upraveno v příloze č. 2.

K příloze č. 3

S ohledem na skutečnost, že se v rámci klinického hodnocení používají neregistrované veterinární léčivé přípravky, o nichž je k dispozici omezené množství informací, je potřebné, jak pro účely schválení klinického hodnocení, tak pro jeho praktické provádění, mít ucelený soubor informací o jakosti veterinárního léčivého přípravku. Tento soubor zahrnuje údaje o názvu nebo označení přípravku, složení léčivého přípravku a o vlastnostech léčivých látek a pomocných látek, které mohou mít vliv na bezpečnost nebo účinnost veterinárního léčivého přípravku, jeho lékové formě, obsahu léčivých látek v jednotlivé lékové formě (síla) a jeho zařazení do farmakoterapeutické skupiny, pokud je to ve fázi klinického hodnocení možné.

Údaje dále obsahují údaje o výrobě a místech výroby, včetně místa propouštění šarží a doklady o splnění podmínek správné výrobní praxe. Tyto údaje jsou nezbytné k posouzení předpokladů dodržení jakostních parametrů pro veterinární léčivý přípravek.

Údaje o jakosti léčivého přípravku obsahují rovněž stručný popis výroby, technické specifikace veterinárního léčivého přípravku a způsob jejich stanovení, které umožňují ověření jakosti veterinárního léčivého přípravku v případě potřeby.

Údaje o stabilitě veterinárního léčivého přípravku potom umožní posoudit, zda navrhované podmínky uchování léčivého přípravku a použitý obal jsou schopny zajistit kvalitu přípravku po celou dobu jeho použitelnosti.

V případě ověřovacích klinických hodnocení se předloží údaje v rozsahu, v jakém jsou předkládány k registraci veterinárního léčivého přípravku.

Zvláštní, zjednodušené požadavky jsou stanoveny pro údaje o jakosti pro již registrované veterinární léčivé přípravky, které mají být použity v klinickém hodnocení.

K příloze č. 4:

K bodu 1 přílohy č. 4:

Obecná pravidla správné veterinární klinické praxe jsou stanovena s ohledem na všechny fáze klinického hodnocení, od jeho návrhu až po ukončení klinického hodnocení a přípravu závěrečné zprávy.

Ustanovení vychází z mezinárodního standardu pro správnou klinickou praxi (VICH GL 9). Tento standard je adaptován jak na příslušná ustanovení zákona, tak na související podrobná technická ustanovení vyhlášky.

K bodu 2 přílohy č. 4:

Dokumentace klinického hodnocení veterinárního léčivého přípravku v systému správné klinické praxe má jednak povahu dokumentace předpisové, do které spadají předem stanovené písemné postupy používané v klinickém hodnocení, vzory pro vedení záznamů a další typy dokumentů, které upravují podmínky pro organizaci, řízení a vlastní provádění klinického hodnocení a dále dokumentace záznamové, která obsahuje stanovené primární záznamy, zprávy, informace o komunikaci účastníků klinického hodnocení, zpracované výsledky a další druhy záznamů, tak jak jsou pro příslušné klinické hodnocení stanoveny v jeho předpisové dokumentaci.

V bodu 2.2. jsou upraveny podmínky pro uchovávání dokumentace klinického hodnocení. Ty musí zajistit nejen to, že dokumentace je dostupná po celou dobu, kdy je dokumentace aktivně využívána pro účely provádění klinického hodnocení, ale i po dobu, po kterou musí být dokumentace uchovávána po ukončení klinického hodnocení, a to pro účely ověření správnosti anebo kvality výsledků klinického hodnocení. Dále musí tyto podmínky uchovávání zajistit, aby dokumentace byla ve stavu, kdy je pro uvedené účely plně použitelná (úplná, bez následných nepovolených úprav, čitelná),

Bod 2.3. upravuje využití dokumentace v systému správné veterinární klinické praxe pro účely ověření, že klinické hodnocení je prováděno za podmínek, za kterých bylo schváleno, a to v rámci provádění auditů.

Bod 2.4. upravuje podmínky součinnosti s orgánem vykonávající státní správu ve vztahu k dokumentaci klinického hodnocení.

K bodům 3 až 5 přílohy č. 4:

Tato ustanovení upravují v souladu s mezinárodním standardem VICH GL9 podrobně činnosti zajišťované v systému správné veterinární klinické praxe zadavatelem, zkoušejícím a monitorem, kteří jsou hlavními osobami podílejícími se na přípravě, vlastním provedení a vyhodnocení klinického hodnocení a dozorem nad jeho řádným průběhem.

K bodu 6 přílohy č. 4:

Toto ustanovení upravuje podmínky, za kterých lze použít veterinární léčivé přípravky v rámci klinického hodnocení.

Technickou specifikaci a vlastnosti veterinárních léčivých přípravků, které jsou použity v klinickém hodnocení, upravuje protokol.

K zajištění kvality veterinárních léčivých přípravků a souladu s technickými specifikacemi, které jsou pro veterinární léčivý přípravek stanoveny, jsou veterinární léčivé přípravky vyráběny k tomu způsobilými osobami (výrobci veterinárních léčivých přípravků s platným povolením k výrobě příslušného typu veterinárního léčivého přípravku) a v systému správné výrobní praxe.

Pro veterinární léčivý přípravek musí být s ohledem na požadavek zachování jeho kvality po celou dobu použitelnosti stanoveny podmínky uchovávání přípravku a přípravek musí být ve vhodném obalu.

V rámci klinického hodnocení je velmi důležité, aby veterinární léčivé přípravky byly řádně identifikovány a za tímto účelem řádně označeny tak, aby nedošlo k záměnám nebo jiným chybám při podávání těchto léčivých přípravků. Podmínky veterinárního klinického hodnocení se mohou promítat do zvláštních požadavků na označování veterinárních léčivých přípravků, kdy například z důvodu objektivitě posuzování účinků vzájemně porovnávaných přípravků v jednom klinickém hodnocení může být nutné skrýt pro chovatele, zkoušejícího

případně i pro osobu, která zpracovává výsledky klinického hodnocení, identitu jednotlivých použitých veterinárních léčivých přípravků („zaslepení“).

Jedná-li se o neintervenci peregistrační veterinární studie, lze v takových studiích použít výhradně veterinární léčivé přípravky, které jsou registrované a které odpovídají podmínkám jejich registrace.

K bodu 7 přílohy č. 4:

V bodu 7 je stanoven rozsah a členění údajů, které jsou uvedeny ve zprávě o průběhu klinického hodnocení, kterou v průběhu klinického hodnocení pravidelně předkládá zadavatel orgánu státní správy odpovědnému za dozor nad prováděním klinických hodnocení.

K příloze č. 5

V části A je stanoven podrobný rozsah a členění údajů, které jsou uvedeny v protokolu klinického hodnocení.

Část B obsahuje rozsah a členění údajů, které jsou uvedeny v protokolu v případě neintervenci peregistračních veterinárních studií s ohledem na specifickou povahu těchto studií. Rozsah údajů je oproti běžnému typu klinického hodnocení významně redukován, což vychází ze skutečnosti, že předmětný typ studie s sebou přináší významně nižší míru rizika než běžné klinické studie, v důsledku používání registrovaných léčivých přípravků v souladu s podmínkami jejich registrace či designu klinické studie (neprobíhá intervence).

Příloha je vypracována s ohledem na požadavky upravené v mezinárodním standardu pro správnou veterinární klinickou praxi VICH GL9.

K příloze č. 6

Příloha č. 6 stanoví rozsah a členění údajů uváděných v závěrečné zprávě, která je vypracována po ukončení klinického hodnocení.

I. PŘEDKLÁDACÍ ZPRÁVA

Do pracovních komisí Legislativní rady vlády se předkládá **návrh vyhlášky o správné veterinární klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků** (dále jen „návrh vyhlášky“).

Návrh vyhlášky je předkládán v návaznosti na Plán přípravy vyhlášek ústředními orgány státní správy na rok 2023 a v souvislosti se zákonem č. 314/2022 Sb., kterým byla provedena rozsáhlá novela zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“), v souvislosti s adaptací zákona o léčivech na nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2019, o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES (dále jen „nařízení o veterinárních léčivých přípravcích“).

Nařízení o veterinárních léčivých přípravcích upravuje klinické hodnocení veterinárních léčivých přípravků v čl. 9, který však ve značné míře odkazuje na vnitrostátní právní úpravu. Vzhledem k této skutečnosti a dále s ohledem na některé základní obecné cíle, které sleduje nařízení o veterinárních léčivých přípravcích, jako je podpora zvýšení dostupnosti veterinárních léčivých přípravků, snižování administrativní zátěže nebo ochrana pokusných zvířat, byla původní právní úprava klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků v zákoně o léčivech upravena a rozšířena o nové typy klinických hodnocení. Právní úpravu obsaženou v nařízení o veterinárních léčivých přípravcích a v zákoně o léčivech je nutno promítnout i do prováděcího právního předpisu.

V souladu se zákonným zmocněním tedy návrh vyhlášky upravuje

- a) strukturu údajů uváděných v žádosti o schválení klinického hodnocení veterinárního léčivého přípravku,
- b) pravidla správné veterinární klinické praxe,
- c) rozsah a členění údajů uváděných v protokolu klinického hodnocení a způsob jeho vedení,
- d) způsob informování o zahájení klinického hodnocení,
- e) změny v kontaktních údajích zadavatele, které lze provést a neprodleně je ohlásit Veterinárnímu ústavu,
- f) způsob označování veterinárních léčivých přípravků v klinickém hodnocení,
- g) rozsah údajů uváděných ve zprávě o ukončení klinického hodnocení a
- h) doklady o klinickém hodnocení, které zkoušející uchovává.

Platnou právní úpravu v oblasti klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků představuje vyhláška č. 139/2018 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků. S ohledem na rozsah navrhovaných změn bylo z důvodu přehlednosti právní úpravy přistoupeno k vydání zcela nové vyhlášky a vyhláška č. 139/2018 Sb. bude zrušena.