

Tento dokument slouží výhradně k informačním účelům a nemá žádný právní účinek. Orgány a instituce Evropské unie nenesou za jeho obsah žádnou odpovědnost. Závazná znění příslušných právních předpisů, včetně jejich právních východisek a odůvodnění, jsou zveřejněna v Úředním věstníku Evropské unie a jsou k dispozici v databázi EUR-Lex. Tato úřední znění jsou přímo dostupná přes odkazy uvedené v tomto dokumentu

► **B**

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) č. 536/2014

ze dne 16. dubna 2014

o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES

(Text s významem pro EHP)

(Úř. věst. L 158, 27.5.2014, s. 1)

Opraveno:

► **C1**

Oprava, Úř. věst. L 311, 17.11.2016, s. 25 (536/2014)



**NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU)
č. 536/2014**

ze dne 16. dubna 2014

**o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení
směrnice 2001/20/ES**

(Text s významem pro EHP)

KAPITOLA I

OBEČNÁ USTANOVENÍ

Článek 1

Oblast působnosti

Toto nařízení se použije na všechna klinická hodnocení prováděná v Unii.

Toto nařízení se nepoužije na neintervenční studie.

Článek 2

Definice

1. Pro účely tohoto nařízení se použijí definice „léčivého přípravku“, „radiofarmaka“, „nežádoucího účinku“, „závažného nežádoucího účinku“, „vnitřního obalu“ a „vnějšího obalu“ uvedené v čl. 1 bodech 2, 6, 11, 12, 23 a 24 směrnice 2001/83/ES.

2. Pro účely tohoto nařízení se rovněž použijí tyto definice:

1) „Klinickou studií“ se rozumí jakékoliv zkoumání prováděné na lidech za účelem

- a) zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky jednoho nebo několika léčivých přípravků;
- b) stanovit nežádoucí účinky jednoho nebo několika léčivých přípravků nebo
- c) studovat absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování jednoho nebo několika léčivých přípravků;

s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost těchto léčivých přípravků.

2) „Klinickým hodnocením“ se rozumí klinická studie, která splňuje tyto podmínky:

- a) o přiřazení konkrétní léčebné strategie subjektu hodnocení se rozhoduje předem a nespadá do běžné klinické praxe dotčeného členského státu;

▼B

- b) rozhodnutí předepsat hodnocené léčivé přípravky se přijímá společně s rozhodnutím o zařazení subjektu hodnocení do klinické studie nebo
 - c) vedle běžné klinické praxe se na subjekty hodnocení použijí diagnostické či monitorovací postupy.
- 3) „Nízkointervenčním klinickým hodnocením“ se rozumí klinické hodnocení, které splňuje všechny tyto podmínky:
- a) hodnocené léčivé přípravky, s výjimkou placeba, jsou registrovány;
 - b) podle protokolu klinického hodnocení
 - i) hodnocené léčivé přípravky jsou používány v souladu s podmínkami registrace nebo
 - ii) použití hodnocených léčivých přípravků je založeno na důkazech a doloženo uveřejněnými vědeckými důkazy o bezpečnosti a účinnosti těchto hodnocených léčivých přípravků v jakémkoli dotčeném členském státě;
 - c) dodatečné diagnostické či monitorovací postupy nepředstavují v porovnání s běžnou klinickou praxí v jakémkoli dotčeném členském státě větší než minimální dodatečné riziko nebo zátěž pro bezpečnost subjektů hodnocení.
- 4) „Neintervenční studií“ se rozumí klinická studie, která není klinickým hodnocením.
- 5) „Hodnoceným léčivým přípravkem“ se rozumí léčivý přípravek, který se zkouší či používá jako srovnávací v klinickém hodnocení, včetně placeba.
- 6) „Běžnou klinickou praxí“ se rozumí léčebný režim obvykle používaný k léčbě, prevenci nebo diagnostice onemocnění nebo poruchy.
- 7) „Hodnoceným léčivým přípravkem pro moderní terapii“ se rozumí hodnocený léčivý přípravek, který je léčivým přípravkem pro moderní terapii podle definice v čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ⁽¹⁾.
- 8) „Pomocným léčivým přípravkem“ se rozumí léčivý přípravek používaný pro potřeby klinického hodnocení, jak je uvedeno v protokolu, avšak nikoliv jako hodnocený léčivý přípravek.
- 9) „Registrovaným hodnoceným léčivým přípravkem“ se rozumí léčivý přípravek registrovaný v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004, nebo, v jakémkoli dotčeném členském státě, v souladu se směrnicí 2001/83/ES, a to bez ohledu na změny v označení na obalu léčivého přípravku, který se používá jako hodnocený léčivý přípravek.

⁽¹⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121).

▼B

- 10) „Registrovaným pomocným léčivým přípravkem“ se rozumí léčivý přípravek registrovaný v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004, nebo, v jakémkoli dotčeném členském státě, v souladu se směrnicí 2001/83/ES, a to bez ohledu na změny v označení na obalu léčivého přípravku, který se používá jako pomocný léčivý přípravek.
- 11) „Etickou komisí“ se rozumí nezávislý orgán zřízený v členském státě v souladu s právními předpisy tohoto členského státu, který je zmocněn vydávat stanoviska pro účely tohoto nařízení, s přihlédnutím k názorům laické veřejnosti, zejména pacientů nebo organizací pacientů.
- 12) „Dotčeným členským státem“ se rozumí členský stát, v němž byla předložena žádost o povolení klinického hodnocení podle kapitoly II nebo o významné změny podle kapitoly III tohoto nařízení.
- 13) „Významnou změnou“ se rozumí jakákoliv změna jakéhokoliv aspektu klinického hodnocení, která je provedena po oznámení rozhodnutí uvedeného v člancích 8, 14, 19, 20 nebo 23 a která bude pravděpodobně mít významný dopad na bezpečnost nebo práva subjektů hodnocení nebo na spolehlivost a robustnost údajů získaných v rámci klinického hodnocení.
- 14) „Zadavatelem“ se rozumí osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přebírá odpovědnost za zahájení, řízení a zajištění financování klinického hodnocení.
- 15) „Zkoušejícím“ se rozumí osoba odpovědná za provádění klinického hodnocení v místě klinického hodnocení.
- 16) „Hlavním zkoušejícím“ se rozumí zkoušející, jenž je odpovědným vedoucím týmu zkoušejících, kteří provádějí klinické hodnocení v místě klinického hodnocení.
- 17) „Subjektem hodnocení“ se rozumí osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku, nebo jako člen kontrolní skupiny.
- 18) „Nezletilým“ se rozumí subjekt hodnocení, který podle právních předpisů dotčeného členského státu nedosáhl věku právní způsobilosti pro udělení informovaného souhlasu.
- 19) „Nezpůsobilým subjektem hodnocení“ se rozumí subjekt hodnocení, který není podle právních předpisů dotčeného členského státu způsobilý udělit informovaný souhlas z jiných důvodů než kvůli nedosažení věku právní způsobilosti k udělení informovaného souhlasu.
- 20) „Zákonně ustanoveným zástupcem“ se rozumí fyzická nebo právnická osoba, orgán nebo instituce, které podle právních předpisů dotčeného členského státu jsou zmocněny poskytnout informovaný souhlas jménem subjektu hodnocení, který je nezpůsobilým subjektem hodnocení nebo nezletilý.
- 21) „Informovaným souhlasem“ se rozumí svobodné a dobrovolné vyjádření ochoty subjektu hodnocení účastnit se příslušného klinického hodnocení poté, co byl informován o všech aspektech klinického hodnocení, které mají význam pro rozhodnutí subjektu hodnocení

▼B

účastnit se, nebo, v případě nezletilých a nezpůsobilých subjektů hodnocení, povolení či souhlas jejich zákonně ustanoveného zástupce s jejich zařazením do klinického hodnocení.

- 22) „Protokolem“ se rozumí dokument, který popisuje cíle, plán, metodiku, statistické rozvahy a organizaci klinického hodnocení. Pojem protokol zahrnuje následné verze protokolu a změny protokolu.
- 23) „Souborem informací pro zkoušejícího“ se rozumí soubor klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivém přípravku nebo přípravcích, které jsou důležité pro studium přípravku nebo přípravků na lidech.
- 24) „Výrobou“ se rozumí úplná i dílčí výroba, jakož i různé postupy rozdělování, balení, označení na obalu (včetně zaslepování).
- 25) „Zahájením klinického hodnocení“ se rozumí první nábor potenciálního subjektu hodnocení pro konkrétní klinické hodnocení, pokud není v protokolu stanoveno jinak.
- 26) „Ukončením klinického hodnocení“ se rozumí poslední návštěva posledního subjektu hodnocení, nebo později, je-li tak v protokolu stanoveno.
- 27) „Předčasným ukončením klinického hodnocení“ se rozumí předčasné ukončení klinického hodnocení z jakéhokoli důvodu dříve, než jsou splněny podmínky stanovené v protokolu.
- 28) „Dočasným přerušením klinického hodnocení“ se rozumí přerušení provádění klinického hodnocení zadavatelem, které není v protokolu plánováno, přičemž zadavatel má v úmyslu v klinickém hodnocení pokračovat.
- 29) „Pozastavením klinického hodnocení“ se rozumí přerušení provádění klinického hodnocení členským státem.
- 30) „Správnou klinickou praxí“ se rozumí soubor podrobných etických a vědeckých požadavků na kvalitu při navrhování, provádění, vykonávání, sledování, auditu, zaznamenávání a analýze klinických hodnocení a při předkládání zpráv o nich, aby se zajistilo, že jsou chráněna práva, bezpečnost a kvalita života subjektů hodnocení a že údaje získané v klinickém hodnocení jsou spolehlivé a robustní.
- 31) „Inspekci“ se rozumí příslušným orgánem provedené úřední přezkoumání dokumentů, zařízení, záznamů, organizace zabezpečování kvality a jakýchkoliv dalších prvků souvisejících podle příslušného orgánu s klinickým hodnocením, které se mohou nacházet v místě klinického hodnocení, v zařízení zadavatele nebo smluvní výzkumné organizace nebo v jiných zařízeních, které příslušný orgán považuje za vhodné podrobit inspekci.
- 32) „Nežádoucí příhodou“ se rozumí každá nepříznivá změna zdravotního stavu subjektu hodnocení, jemuž byl podán léčivý přípravek, i když není nezbytně v příčinné souvislosti s touto léčbou.

▼B

33) „Závažnou nežádoucí příhodou“ se rozumí každá nepříznivá změna zdravotního stavu, která při jakékoliv dávce vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či omezení schopností, má za následek vrozenou anomálii či vrozenou vadu, ohrožuje život nebo způsobí smrt.

34) „Závažným neočekávaným nežádoucím účinkem“ se rozumí závažný nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s referenční bezpečnostní informací.

35) „Zprávou o klinické studii“ se rozumí zpráva o klinickém hodnocení předložená ve formátu umožňujícím snadné vyhledávání, která je vypracována v souladu s přílohou I částí I modulem 5 směrnice 2001/83/ES a přiložena k žádosti o registraci.

3. Pro účely tohoto nařízení se subjekt hodnocení, který spadá jak do definice „nezletilého“, tak „nezpůsobilého subjektu hodnocení“, považuje za nezpůsobilý subjekt hodnocení.

*Článek 3***Obecná zásada**

Klinické hodnocení lze provádět pouze tehdy, pokud

a) jsou chráněna práva, bezpečnost, důstojnost a kvalita života subjektů hodnocení a mají přednost před všemi dalšími zájmy a

b) je navrženo tak, aby byly získány spolehlivé a robustní údaje.

KAPITOLA II

POVOLOVACÍ POSTUP PRO KLINICKÉ HODNOCENÍ*Článek 4***Předchozí povolení**

Na klinické hodnocení se vztahuje vědecký a etický přezkum a povoluje se v souladu s tímto nařízením.

Etický přezkum provádí etická komise v souladu s právními předpisy dotčeného členského státu. Přezkum etickou komisí může pro každý dotčený členský stát zahrnovat aspekty, které se týkají části I hodnotící zprávy pro povolení klinického hodnocení uvedené v článku 6 a části II hodnotící zprávy uvedené v článku 7.

Členský stát zajistí, aby lhůty a postupy pro přezkum etickými komisi byly slučitelné se lhůtami a postupy stanovenými v tomto nařízení pro posuzování žádosti o povolení klinického hodnocení.



Článek 5

Předložení žádosti

1. Za účelem získání povolení předloží zadavatel dotčeným členským státům, v nichž zamýšlí klinické hodnocení provádět, dokumentaci k žádosti prostřednictvím portálu uvedeného v článku 80 (dále jen „portál EU“).

Zadavatel navrhne jeden z dotčených členských států jako členský stát zpravodaj.

Pokud si jiný dotčený členský stát než členský stát zpravodaj přeje být členským státem zpravodajem nebo pokud si členský stát navržený jako členský stát zpravodaj nepřeje být členským státem zpravodajem, informuje o tom prostřednictvím portálu EU všechny dotčené členské státy nejpozději tři dny po předložení dokumentace k žádosti.

Pokud si pouze jeden dotčený členský stát přeje být státem zpravodajem nebo pokud se klinického hodnocení účastní pouze jeden členský stát, stane se členským státem zpravodajem tento stát.

Nepřeje-li si žádný členský stát být členským státem zpravodajem nebo přeje-li si více dotčených členských států být členským státem zpravodajem, členský stát zpravodaj bude vybrán na základě dohody mezi dotčenými členskými státy s přihlédnutím k doporučením uvedeným v čl. 85 odst. 2 písm. c).

Nedojde-li k dohodě mezi dotčenými členskými státy, členským státem zpravodajem je členský stát navržený jako členský stát zpravodaj.

Členský stát zpravodaj informuje zadavatele a ostatní dotčené členské státy, že je členským státem zpravodajem, prostřednictvím portálu EU do šesti dnů od předložení dokumentace k žádosti.

2. Je-li podána žádost o nízkointervenční klinické hodnocení, při kterém není hodnocený léčivý přípravek používán v souladu s podmínkami registrace, ale použití tohoto přípravku je založeno na důkazech a doloženo uveřejněnými vědeckými poznatky o bezpečnosti a účinnosti tohoto přípravku, zadavatel navrhne jeden z dotčených členských států, v nichž je jeho použití založeno na důkazech, jako členský stát zpravodaj.

3. Do deseti dnů od předložení dokumentace k žádosti ověří členský stát zpravodaj žádost a zohlední přitom připomínky vyjádřené ostatními dotčenými členskými státy a oznámí zadavateli prostřednictvím portálu EU tyto skutečnosti:

- a) zda použité klinické hodnocení spadá do oblasti působnosti tohoto nařízení;
- b) zda je dokumentace k žádosti úplná v souladu s přílohou I.

Dotčené členské státy mohou členskému státu zpravodaji sdělit jakékoli připomínky týkající se ověření žádosti do sedmi dnů od předložení dokumentace k žádosti.

▼B

4. Pokud členský stát zpravodaj ve lhůtě uvedené v prvním pododstavci odstavce 3 neoznámí zadavateli uvedené skutečnosti, předložené klinické hodnocení, o jehož povolení se žádá, se považuje za klinické hodnocení spadající do oblasti působnosti tohoto nařízení a dokumentace k žádosti se považuje za úplnou.

5. Pokud členský stát zpravodaj, při zohlednění připomínek vyjádřených ostatními dotčenými členskými státy, zjistí, že dokumentace k žádosti není úplná nebo že klinické hodnocení, o jehož povolení se žádá, nespadá do oblasti působnosti tohoto nařízení, informuje o tom zadavatele prostřednictvím portálu EU a stanoví lhůtu nejvýše deseti dnů, aby umožnil zadavateli vyjádřit se k připomínkám nebo doplnit dokumentaci k žádosti prostřednictvím portálu EU.

Do pěti dnů od obdržení připomínek nebo doplněné dokumentace k žádosti oznámí členský stát zpravodaj zadavateli skutečnost, zda je či není žádost v souladu s požadavky podle odst. 3 prvního pododstavce písm. a) a b).

Pokud členský stát zpravodaj neoznámí zadavateli uvedené skutečnosti ve lhůtě uvedené v druhém pododstavci, klinické hodnocení, o něž žádá, se považuje za spadající do oblasti působnosti tohoto nařízení a dokumentace k žádosti se považuje za úplnou.

Pokud se zadavatel nevyjádří k připomínkám ani nedoplní dokumentaci k žádosti ve lhůtě uvedené v prvním pododstavci, považuje se žádost ve všech dotčených členských státech za vzatou zpět.

6. Pro účely této kapitoly se dnem, kdy jsou zadavateli oznámeny skutečnosti v souladu s odstavcem 3 nebo 5, rozumí den ověření žádosti. Pokud zadavateli výše uvedené skutečnosti oznámeny nejsou, považuje se za den ověření žádosti poslední den příslušných lhůt uvedených v odstavcích 3 a 5.

Článek 6

Hodnotící zpráva – aspekty, na které se vztahuje část I

1. Členský stát zpravodaj posoudí žádost s ohledem na tyto aspekty:

a) zda je klinické hodnocení, pokud ho tak označí zadavatel, nízkointervenčním klinickým hodnocením;

b) soulad s kapitolou V s ohledem na tato hlediska:

i) předpokládané přínosy pro léčbu a veřejné zdraví při zohlednění všech těchto prvků:

— vlastnosti hodnocených léčivých přípravků a znalosti o nich,

— opodstatnění klinického hodnocení, včetně toho, zda skupiny subjektů, které se účastní klinického hodnocení, zastupují populaci, která má být léčena, a pokud ne, zohlednění vysvětlení a zdůvodnění podaná v souladu s přílohou I bodem 17 písm. y) tohoto nařízení, a zohlednění současného stavu

▼B

vědeckých poznatků a skutečnosti, zda bylo klinické hodnocení doporučeno nebo uloženo regulačními orgány odpovědnými za posuzování a registraci léčivých přípravků a případně stanovisko Pediatrického výboru k plánu pediatrického výzkumu v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ⁽¹⁾;

- spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení při zohlednění statistických přístupů, plánu a metodiky klinického hodnocení (včetně velikosti vzorku a randomizace, srovnávacího přípravku a sledovaných parametrů),
- ii) rizika a obtíže pro subjekt hodnocení při zohlednění všech těchto prvků:
- vlastnosti hodnocených léčivých přípravků a pomocných léčivých přípravků a znalosti o nich,
 - charakteristiky intervence ve srovnání s běžnou klinickou praxí,
 - bezpečnostní opatření, včetně ustanovení pro opatření související s minimalizací rizika, sledování, podávání zpráv o bezpečnosti a bezpečnostní plán,
 - riziko pro zdraví subjektu hodnocení spojené se zdravotním stavem, v souvislosti s nímž je hodnocený léčivý přípravek zkoumán;
- c) soulad s požadavky na výrobu a dovoz hodnocených léčivých přípravků a pomocných léčivých přípravků stanovenými v kapitole IX;
- d) soulad s požadavky na označení na obalu stanovenými v kapitole X;
- e) úplnost a přiměřenost souboru informací pro zkoušejícího.
2. Členský stát zpravodaj vypracuje hodnotící zprávu. Posouzení aspektů uvedených v odstavci 1 tvoří část I hodnotící zprávy.
3. Zpráva o posouzení musí obsahovat jeden z následujících závěrů týkajících se aspektů, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy:
- a) provádění klinického hodnocení je s ohledem na požadavky stanovené v tomto nařízení přijatelné;
 - b) provádění klinického hodnocení je s ohledem na požadavky stanovené v tomto nařízení přijatelné, avšak při splnění zvláštních podmínek jmenovitě uvedených ve zmíněném závěru nebo

⁽¹⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 378, 27.11.2006, s. 1).

▼B

c) provádění klinického hodnocení je s ohledem na požadavky stanovené v tomto nařízení nepřijatelné.

4. Členský stát zpravodaj předloží konečnou část I hodnoticí zprávy včetně jejích závěrů prostřednictvím portálu EU zadavateli a ostatním dotčeným členským státům do 45 dnů ode dne ověření žádosti.

5. U klinických hodnocení, jichž se účastní více členských států, zahrnuje postup posouzení tři fáze:

a) fázi úvodního posouzení provedeného členským státem zpravodajem do 26 dnů ode dne ověření žádosti;

b) fázi koordinovaného přezkumu provedeného do 12 dnů od skončení fáze úvodního posouzení, do níž se zapojí všechny dotčené členské státy;

c) fázi konsolidace, kterou provádí členský stát zpravodaj do sedmi dnů od skončení fáze koordinovaného přezkumu.

Během fáze úvodního posouzení vypracuje členský stát zpravodaj návrh části I hodnoticí zprávy a rozešle ji všem ostatním dotčeným členským státům.

Během fáze koordinovaného přezkumu všechny dotčené členské státy společně přezkoumají žádost na základě návrhu části I hodnoticí zprávy a vymění si jakékoli připomínky týkající se žádosti.

Během fáze koordinace členský stát zpravodaj řádně zohlední připomínky ostatních dotčených členských států při dokončování části I hodnoticí zprávy a zaznamená, jakým způsobem byly všechny tyto připomínky zpracovány. Členský stát zpravodaj předloží konečnou část I hodnoticí zprávy zadavateli a všem ostatním dotčeným členským státům ve lhůtě uvedené v odstavci 4.

6. Pro účely této kapitoly se dnem předložení konečné části I hodnoticí zprávy členským státem zpravodajem zadavateli a ostatním dotčeným členským státům považuje den podání zprávy.

7. Členský stát zpravodaj může rovněž za účelem konzultace s odborníky prodloužit lhůtu uvedenou v odstavci 4 o dalších 50 dnů na klinická hodnocení zahrnující hodnocené léčivé přípravky pro moderní terapii nebo léčivé přípravky, jak jsou vymezeny v bodě 1 přílohy k nařízení (ES) č. 726/2004. V takovém případě se lhůty uvedené v odstavcích 5 a 8 tohoto článku použijí obdobně.

8. Pouze členský stát zpravodaj může mezi dnem ověření a dnem podání zprávy vyžadovat od zadavatele doplňující informace, přičemž zohlední připomínky uvedené v odstavci 5.

Pro účely získání a přezkoumání těchto doplňujících informací od zadavatele v souladu s třetím a čtvrtým pododstavcem může členský stát zpravodaj prodloužit lhůtu uvedenou v odstavci 4 na dobu nejvýše o 31 dnů.

Zadavatel předloží požadované doplňující informace ve lhůtě stanovené členským státem zpravodajem, která nesmí překročit 12 dnů od obdržení žádosti.

▼B

Po obdržení doplňujících informací dotčené členské státy společně přezkoumají všechny doplňující informace poskytnuté zadavatelem spolu s původní žádostí a vymění si jakékoli připomínky týkající se žádosti. Koordinovaný přezkum je proveden nejvýše do 12 dnů od obdržení doplňujících informací a další konsolidace se provede nejvýše do sedmi dnů od ukončení koordinovaného přezkumu. Při dokončování části I hodnotící zprávy členský stát zpravodaj řádně zohlední připomínky dotčených členských států a zaznamená, jakým způsobem byly tyto připomínky vypořádány.

Pokud zadavatel neposkytne doplňující informace ve lhůtě stanovené členským státem zpravodajem v souladu s třetím pododstavcem, považuje se žádost ve všech dotčených členských státech za vzatou zpět.

Žádost o doplňující informace a doplňující informace se předkládají prostřednictvím portálu EU.

*Článek 7***Hodnotící zpráva – aspekty, na které se vztahuje část II**

1. Každý dotčený členský stát posoudí žádost pro své vlastní území z hlediska těchto aspektů:

- a) soulad s požadavky na informovaný souhlas, jak je stanoveno v kapitole V;
- b) soulad způsobu odměňování či náhrad subjektů hodnocení a zkoušejících s požadavky stanovenými v kapitole V;
- c) soulad způsobu náboru subjektů hodnocení s požadavky stanovenými v kapitole V;
- d) soulad se směrnicí 95/46/ES;
- e) soulad s článkem 49;
- f) soulad s článkem 50;
- g) soulad s článkem 76;
- h) soulad s platnými pravidly pro odběr, skladování a budoucí použití biologických vzorků subjektu hodnocení.

Posouzení aspektů uvedených v prvním pododstavci tvoří část II hodnotící zprávy.

2. Každý dotčený členský stát dokončí vlastní posouzení do 45 dnů ode dne ověření a předloží zadavateli prostřednictvím portálu EU část II hodnotící zprávy, včetně jejího závěru.

Z oprávněných důvodů může každý dotčený členský stát vyžadovat od zadavatele doplňující informace týkající se aspektů uvedených v odstavci 1 pouze ve lhůtě uvedené v prvním pododstavci.

3. Za účelem získat a přezkoumat od zadavatele doplňující informace uvedené v odst. 2 druhém pododstavci v souladu s druhým a třetím pododstavcem, může dotčený členský stát prodloužit lhůtu uvedenou v odst. 2 prvním pododstavci na dobu nejvýše 31 dnů.

▼B

Zadavatel předloží požadované doplňující informace ve lhůtě stanovené dotčeným členským státem, která nesmí překročit 12 dnů od obdržení žádosti.

Po obdržení doplňujících informací dokončí dotčený členský stát své posouzení do nejvýše 19 dnů.

Pokud zadavatel neposkytne doplňující informace ve lhůtě stanovené dotčeným členským státem v souladu s druhým pododstavcem, považuje se žádost v dotčeném členském státě za vzatou zpět.

Žádost o doplňující informace a doplňující informace se předkládají prostřednictvím portálu EU.

*Článek 8***Rozhodnutí týkající se klinického hodnocení**

1. Každý dotčený členský stát oznámí zadavateli prostřednictvím portálu EU, zda je klinické hodnocení povoleno, zda je povoleno při splnění podmínek, nebo zda je povolení zamítnuto.

Oznámení musí být provedeno prostřednictvím jediného rozhodnutí do pěti dnů ode dne podání zprávy nebo posledního dne jejího posouzení uvedeného v článku 7, podle toho, co nastane později.

Povolení klinického hodnocení při splnění podmínek je omezeno na podmínky, které ze své podstaty nemohou být splněny v době vydání tohoto povolení.

2. Pokud je závěr členského státu zpravodaje týkající se části I hodnotící zprávy takový, že provádění klinického hodnocení je přijatelné nebo přijatelné při splnění zvláštních podmínek, je tento závěr považován za závěr dotčeného členského státu.

Aniž je dotčen první pododstavec, může dotčený členský stát nesouhlasit se závěrem členského státu zpravodaje, pokud jde o část I hodnotící zprávy pouze z těchto důvodů:

- a) když se domnívá, že v důsledku účasti v klinickém hodnocení by subjektu hodnocení byla poskytnuta horší léčba než v rámci běžné klinické praxe v tomto dotčeném členském státě;
- b) porušení vnitrostátních právních předpisů podle článku 90;
- c) připomínky týkající se bezpečnosti subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů předložených podle čl. 6 odst. 5 nebo 8.

Pokud dotčený členský stát nesouhlasí se závěrem na základě druhého pododstavce, sdělí svůj nesouhlas, spolu s podrobným zdůvodněním, prostřednictvím portálu EU Komisi, všem členským státům a zadavateli.

3. Pokud je v souvislosti s aspekty, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, klinické hodnocení přijatelné nebo přijatelné při splnění zvláštních podmínek, zahrne dotčený členský stát do svého rozhodnutí závěr týkající se části II hodnotící zprávy.

▼B

4. Dotčený členský stát odmítne povolit klinické hodnocení, pokud z kteréhokoli důvodu uvedeného v odst. 2 druhém pododstavci nesouhlasí se závěry členského státu zpravodaje, pokud jde o část I hodnoticí zprávy, nebo pokud z oprávněných důvodů shledá, že nebyly dodrženy aspekty, na něž se zaměřuje část II hodnoticí zprávy, nebo pokud etická komise vydala negativní stanovisko, jež je v souladu s právními předpisy dotčeného členského státu platné pro celý tento členský stát. Tento členský stát stanoví postup pro odvolací řízení pro případ takového odmítnutí.

5. Pokud je závěr členského státu zpravodaje týkající se části I hodnoticí zprávy, že klinické hodnocení není přijatelné, je tento závěr považován za závěr všech dotčených členských států.

6. Pokud dotčený členský stát neoznámí zadavateli své rozhodnutí v příslušných lhůtách uvedených v odstavci 1, závěr o části I hodnoticí zprávy se považuje za rozhodnutí dotčeného členského státu o žádosti o povolení klinického hodnocení.

7. Dotčené členské státy nesmí po datu podání zprávy vyžadovat od zadavatele doplňující informace týkající se aspektu, na něž se zaměřuje část I hodnoticí zprávy.

8. Pro účely této kapitoly se dnem oznámení rozumí den, kdy je rozhodnutí uvedené v odstavci 1 oznámeno zadavateli. Pokud nebyly zadavateli oznámeny skutečnosti v souladu s odstavcem 1, považuje se za den oznámení poslední den lhůty stanovené v odstavci 1.

9. Pokud do dvou let ode dne oznámení povolení není žádný subjekt hodnocení zařazen do klinického hodnocení v dotčeném členském státě, povolení v tomto dotčeném členském státě přestane platit, ledaže je v souladu s postupem stanoveným v kapitole III na žádost zadavatele schváleno jeho prodloužení.

Článek 9

Osoby posuzující žádost

1. Členské státy zajistí, aby osoby ověřující a posuzující žádost nebyly ve střetu zájmů, byly nezávislé na zadavateli, místě klinického hodnocení a dotčených zkoušejících a osobách financujících klinické hodnocení, a rovněž aby nebyly vystaveny žádným jiným nepatřičným vlivům.

V zájmu zajištění nezávislosti a transparentnosti členské státy zajistí, aby osoby přijímající a posuzující žádosti, pokud jde o aspekty, na něž se zaměřují části I a II zprávy o posouzení, neměly žádné finanční nebo osobní zájmy, které by mohly ovlivnit jejich nestrannost. Tyto osoby musí každoročně předkládat prohlášení o svých finančních zájmech.

2. Členské státy zajistí, aby bylo posouzení prováděno společně přiměřeným počtem osob, které společně mají nezbytnou kvalifikaci a zkušenosti.

3. Při posuzování se účastní alespoň jedna laická osoba.

▼B*Článek 10***Zvláštní okolnosti týkající se zranitelných skupin obyvatelstva**

1. Pokud jsou subjekty hodnocení nezletilí, věnuje se posouzení žádosti o povolení klinického hodnocení zvláštní pozornost na základě odborných znalostí z oblasti pediatrie nebo po konzultaci týkající se klinických, etických a psychosociálních problémů v oblasti pediatrie.

2. Pokud jsou subjekty hodnocení nezpůsobilé subjekty, věnuje se posouzení žádosti o povolení klinického hodnocení zvláštní pozornost na základě zkušeností s danou chorobou a dotčenou skupinou pacientů nebo po konzultaci týkající se klinických, etických a psychosociálních otázek z oblasti dané choroby a dotčené skupiny pacientů.

3. Jsou-li subjekty hodnocení těhotné nebo kojící ženy, věnuje se posouzení žádosti o povolení klinického hodnocení zvláštní pozornost na základě zkušeností s daným stavem a populací zastoupenou příslušným subjektem hodnocení.

4. Je-li v souladu s protokolem pro klinické hodnocení nezbytná účast určitých skupin či případně podskupin subjektů hodnocení, věnuje se posouzení žádosti o povolení klinického hodnocení zvláštní pozornost na základě zkušeností s populací zastoupenou dotčenými subjekty hodnocení.

5. V žádostech o povolení klinického hodnocení uvedených v článku 35 se věnuje zvláštní pozornost okolnostem provádění klinického hodnocení.

*Článek 11***Předkládání a posouzení žádostí omezených na aspekty, na které se vztahuje část I nebo část II hodnotící zprávy**

Pokud o to zadavatel požádá, je žádost o povolení klinického hodnocení, její posouzení a závěr omezeno na aspekty, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy.

Po oznámení závěru o aspektech, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, může zadavatel do dvou let požádat o povolení omezené na aspekty, na které se vztahuje část II hodnotící zprávy. V této žádosti zadavatel prohlásí, že si není vědom jakékoli nové podstatné vědecké informace, která by změnila platnost jakéhokoli bodu předloženého v žádosti o aspektech, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy. V tomto případě se uvedená žádost posuzuje v souladu s článkem 7 a dotčený členský stát oznámí své rozhodnutí týkající se klinického hodnocení v souladu s článkem 8. V členských státech, v nichž zadavatel do dvou let nepožádá o povolení omezené na aspekty, na které se vztahuje část II hodnotící zprávy, žádost o aspektech, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, se považuje za vzatou zpět.

▼B*Článek 12***Zpětvzetí**

Zadavatel může žádost kdykoli vzít zpět až do data podání zprávy. V takovém případě může být žádost vzata zpět pouze s ohledem na všechny dotčené členské státy. Důvody zpětvzetí žádosti se sdělí prostřednictvím portálu EU.

*Článek 13***Opakované předložení žádosti**

Touto kapitolou není dotčena možnost zadavatele předložit po zamítnutí udělení povolení nebo po stažení žádosti jakémukoli dotčenému členskému státu žádost o povolení. Tato žádost se považuje za novou žádost o povolení jiného klinického hodnocení.

*Článek 14***Následné doplnění dalšího dotčeného členského státu**

1. Pokud si zadavatel přeje rozšířit povolené klinické hodnocení do jiného členského státu (dále jen „další dotčený členský stát“), předloží zakladatel dokumentaci k žádosti uvedenému členskému státu prostřednictvím portálu EU.

Dokumentaci k žádosti může být předložena pouze po datu oznámení rozhodnutí o počátečním povolení.

2. Členský stát zpravodaj v souvislosti s dokumentací k žádosti uvedenou v odstavci 1 musí být členským státem zpravodajem v souvislosti s počátečním povolovacím postupem.

3. Do 52 dnů ode dne předložení dokumentace k žádosti uvedeného v odstavci 1 oznámí další dotčený členský stát zadavateli přes portál EU prostřednictvím jediného rozhodnutí, zda je klinické hodnocení povoleno, zda je povoleno při splnění podmínek, nebo zda je povolení zamítnuto.

Povolení klinického hodnocení při splnění podmínek je omezeno na podmínky, které ze své podstaty nemohou být splněny v okamžiku udělení tohoto povolení.

4. Pokud je závěr členského státu zpravodaje týkající se části I zprávy o posouzení takový, že provádění klinického hodnocení je přijatelné nebo je přijatelné při splnění zvláštních podmínek, je tento závěr považován za závěr dalšího dotčeného členského státu.

Aniž je dotčen první pododstavec, může další dotčený členský stát nesouhlasit se závěrem členského státu zpravodaje, pokud jde o část I hodnotící zprávy, pouze z těchto důvodů:

- a) když se domnívá, že v důsledku účasti v klinickém hodnocení by subjektu hodnocení byla poskytnuta horší léčba než v rámci běžné klinické praxe v tomto dotčeném členském státě;
- b) porušení jeho vnitrostátních právních předpisů podle článku 90;
- c) připomínky týkající se bezpečnosti subjektu hodnocení a o spolehlivosti a robustnosti údajů předložených podle odstavců 5 nebo 6.

Pokud další dotčený členský stát nesouhlasí se závěrem na základě druhého pododstavce, sdělí svůj nesouhlas, spolu s podrobným zdůvodněním, prostřednictvím portálu EU Komisi, všem členským státům a zadavateli.

▼B

5. Mezi dnem předložení dokumentace k žádosti podle odstavce 1 a pěti dny před uplynutím příslušné lhůty uvedené v odstavci 3 může další dotčený členský stát sdělit členskému státu zpravodaji a ostatním dotčeným členským státům jakékoli připomínky týkající se žádosti prostřednictvím portálu EU.

6. Pouze členský stát zpravodaj může mezi dnem předložení dokumentace k žádosti podle odstavce 1 a uplynutím příslušné lhůty podle odstavce 3 vyžadovat od zadavatele doplňující informace týkající se části I hodnotící zprávy, přičemž zohlední připomínky uvedené v odstavci 5.

Pro účely získání a přezkoumání těchto doplňujících informací od zadavatele v souladu s třetím a čtvrtým pododstavcem, může členský stát zpravodaj prodloužit lhůtu uvedenou v odst. 3 prvním pododstavci nejvýše o 31 dnů.

Zadavatel předloží požadované doplňující informace ve lhůtě stanovené členským státem zpravodajem, která nesmí překročit 12 dnů od obdržení žádosti.

Po obdržení doplňujících informací další dotčený členský stát spolu se všemi ostatními dotčenými členskými státy a členským státem zpravodajem společně přezkoumají všechny doplňující informace poskytnuté zadavatelem spolu s původní žádostí a vymění si jakékoli připomínky týkající se žádosti. Koordinovaný přezkum se provede nejvýše do 12 dnů od obdržení doplňujících informací a další konsolidace se provede nejvýše do sedmi dnů od ukončení koordinovaného přezkumu. Členský stát zpravodaj řádně zohlední úvahy dotčených členských států a zaznamená, jakým způsobem byly tyto připomínky vypořádány.

Pokud zadavatel neposkytne doplňující informace ve lhůtě stanovené členským státem zpravodajem v souladu s třetím pododstavcem, považuje se žádost v dalším dotčeném členském státě za staženou.

Žádost o doplňující informace a doplňující informace se předkládají prostřednictvím portálu EU.

7. Další dotčený členský stát posoudí pro své území ve lhůtě podle odstavce 3 aspekty, na něž se zaměřuje část II zprávy o posouzení, a předloží prostřednictvím portálu EU část II hodnotící zprávy, včetně svých závěrů, zadavateli. V této lhůtě může z oprávněných důvodů vyžadovat od zadavatele doplňující informace týkající se aspektů, na něž se zaměřuje část II hodnotící zprávy, pokud jde o jeho území.

8. Za účelem získat a přezkoumat od zadavatele doplňující informace uvedené v odstavci 7 v souladu s druhým a třetím pododstavcem, může dotčený členský stát prodloužit lhůtu uvedenou v odstavci 7 nejvýše o 31 dnů.

Zadavatel předloží požadované doplňující informace ve lhůtě stanovené dalším dotčeným členským státem, která nesmí překročit 12 dnů od obdržení žádosti.

Po obdržení doplňujících informací dokončí dotčený členský stát své posouzení do nejvýše 19 dnů.

▼B

Pokud zadavatel neposkytne doplňující informace ve lhůtě stanovené dalším dotčeným členským státem v souladu s druhým pododstavcem, považuje se žádost v dalším dotčeném členském státě za staženou.

Žádost o doplňující informace a doplňující informace se předkládají prostřednictvím portálu EU.

9. Pokud je v souvislosti s aspekty, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, provádění klinického hodnocení přijatelné nebo je přijatelné při splnění zvláštních podmínek, zahrne další dotčený členský stát do svého rozhodnutí závěr týkající se části II hodnotící zprávy.

10. Další dotčený členský stát odmítne povolit klinické hodnocení, pokud z důvodů uvedených v odst. 4 druhém pododstavci nesouhlasí se závěrem členského státu zpravodaje, pokud jde o část I hodnotící zprávy, nebo pokud z oprávněných důvodů shledá, že nebyly dodrženy aspekty, na něž se zaměřuje část II hodnotící zprávy, nebo pokud etická komise vydala negativní stanovisko, jež je v souladu s právními předpisy dalšího dotčeného členského státu, platné pro celý tento další členský stát. Tento další dotčený členský stát stanoví postup pro odvolací řízení pro případ takového odmítnutí.

11. Pokud další dotčený členský stát neoznámí zadavateli své rozhodnutí v příslušných lhůtách uvedených v odstavci 3, nebo pokud byla lhůta prodloužena v souladu s odstavcem 6 nebo 8, pokud další dotčený stát neoznámí zadavateli své rozhodnutí prodloužit lhůtu, se závěr o části I hodnotící zprávy považuje za rozhodnutí dalšího dotčeného členského státu o žádosti o povolení klinického hodnocení.

12. Zadavatel nesmí předložit dokumentaci k žádosti v souladu s tímto článkem, pokud již byl zahájen postup stanovený v kapitole III v souvislosti s klinickým hodnocením.

KAPITOLA III

POVOLOVACÍ POSTUP PRO VÝZNAMNOU ZMĚNU KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Článek 15

Obecné zásady

Významná změna, včetně doplnění místa klinického hodnocení nebo změny hlavního zkoušejícího v místě klinického hodnocení, může být provedena pouze tehdy, pokud byla schválena v souladu s postupem stanoveným v této kapitole.

Článek 16

Předložení žádosti

Za účelem získání povolení předloží zadavatel dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU dokumentaci k žádosti.



Článek 17

Ověření žádosti o povolení významné změny aspektu, na který se vztahuje část I hodnotící zprávy

1. Členský stát zpravodaj pro povolení významné změny musí být členským státem zpravodajem v souvislosti s počátečním povolovacím postupem.

Dotčené členské státy mohou členskému státu zpravodaji sdělit jakékoli připomínky týkající se ověření žádosti o povolení významné změny do pěti dnů od předložení dokumentace k žádosti.

2. Do šesti dnů od předložení dokumentace k žádosti ověří členský stát zpravodaj žádost a zohlední přitom připomínky vyjádřené ostatními dotčenými členskými státy a oznámí prostřednictvím portálu EU zadavateli, zda:

a) se významná změna týká aspektu, na který se vztahuje část I hodnotící zprávy, a

b) je dokumentace k žádosti úplná v souladu s přílohou II.

3. Pokud členský stát zpravodaj neoznámí uvedené skutečnosti zadavateli ve lhůtě uvedené v odst. 2 prvním pododstavci, má se za to, že významná změna, o jejíž povolení bylo požádáno, se týká aspektu, na který se vztahuje část I hodnotící zprávy, a dokumentace k žádosti se považuje za úplnou.

4. Pokud členský stát zpravodaj, při zohlednění připomínek vyjádřených ostatními dotčenými členskými státy, zjistí, že se žádost netýká aspektu, na který se vztahuje část I hodnotící zprávy, nebo že dokumentace k žádosti není úplná, informuje o tom zadavatele prostřednictvím portálu EU a stanoví lhůtu v délce nejvýše deseti dnů, aby umožnil zadavateli prostřednictvím portálu EU vznést připomínky k žádosti nebo doplnit dokumentaci k žádosti.

Do pěti dnů od obdržení připomínek nebo doplnění dokumentace k žádosti sdělí členský stát zpravodaj zadavateli skutečnost, zda je či není žádost v souladu s požadavky stanovenými v odst. 2 prvním pododstavci písm. a) a b).

Pokud členský stát zpravodaj neoznámí zadavateli skutečnosti ve lhůtě uvedené ve druhém pododstavci, má se za to, že významná změna, o jejíž povolení bylo požádáno, se týká aspektu, na který se vztahuje část I hodnotící zprávy, a dokumentace k žádosti se považuje za úplnou.

Pokud zadavatel nepředloží připomínky ani nedoplní dokumentaci k žádosti ve lhůtě uvedené v prvním pododstavci, považuje se žádost ve všech dotčených členských státech za vzatou zpět.

5. Pro účely článků 18, 19 a 22 se dnem, kdy je zadavatel informován v souladu s odstavcem 2 nebo 4, rozumí den ověření žádosti. Pokud zadavatelé výše uvedené skutečnosti oznámeny nejsou, považuje se za den ověření poslední den příslušných lhůt uvedených v odstavcích 2 a 4.

▼B*Článek 18***Posouzení významné změny aspektu, na který se vztahuje část I hodnoticí zprávy**

1. Členský stát zpravodaj posoudí žádost s ohledem na aspekt, na který se vztahuje část I hodnoticí zprávy, včetně toho, zda je klinické hodnocení po významné změně i nadále nízkointervenčním klinickým hodnocením, a vypracuje hodnoticí zprávu.

2. Hodnoticí zpráva musí obsahovat jeden z následujících závěrů týkajících se aspektů, na které se vztahuje část I zprávy o posouzení:

- a) významná změna je s ohledem na požadavky stanovené v tomto nařízení přijatelná;
- b) významná změna je s ohledem na požadavky stanovené v tomto nařízení přijatelná, avšak pod podmínkou splnění zvláštních podmínek jmenovitě uvedených v uvedeném závěru nebo
- c) významná změna je s ohledem na požadavky stanovené v tomto nařízení nepřijatelná.

3. Členský stát zpravodaj předloží konečnou hodnoticí zprávu včetně jejího závěru zadavateli a ostatním dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU do 38 dnů ode dne ověření.

Pro účely tohoto článku a článků 19 a 23 se za den podání zprávy považuje den, kdy je konečná hodnoticí zpráva předložena zadavateli a ostatním dotčeným členským státům.

4. U klinických hodnocení, jichž se účastní více členských států, zahrnuje hodnoticí postup významné změny tři fáze:

- a) fázi úvodního posouzení provedeného členským státem zpravodajem do 19 dnů ode dne ověření;
- b) fázi koordinovaného přezkumu provedeného do 12 dnů od skončení fáze úvodního posouzení, do níž se zapojí všechny dotčené členské státy, a
- c) fázi koordinace, kterou provádí členský stát zpravodaj do sedmi dnů od skončení fáze koordinovaného přezkumu.

Během fáze úvodního posouzení vypracuje členský stát zpravodaj návrh hodnoticí zprávy a seznámí s ní všechny dotčené členské státy.

Během fáze koordinovaného přezkumu přezkoumají všechny dotčené členské státy společně žádost na základě návrhu hodnoticí zprávy a vymění si veškeré připomínky týkající se žádosti.

Během fáze koordinace členský stát zpravodaj řádně zohlední připomínky ostatních dotčených členských států při dokončování hodnoticí zprávy a zaznamená, jakým způsobem byly tyto úvahy vypořádány. Členský stát zpravodaj předloží do data podání zprávy konečnou hodnoticí zprávu zadavateli a všem ostatním dotčeným členským státům.

▼B

5. Členský stát zpravodaj může za účelem konzultace s odborníky prodloužit lhůtu uvedenou v odstavci 3 o dalších 50 dnů v případě klinických hodnocení zahrnujících hodnocené léčivé přípravky pro moderní terapii nebo léčivé přípravky uvedené v bodě 1 přílohy nařízení (ES) č. 726/2004. V takovém případě se lhůty uvedené v odstavcích 4 a 6 tohoto článku použijí obdobně.

6. Pouze členský stát zpravodaj může mezi dnem ověření a dnem podání zprávy vyžadovat od zadavatele doplňující informace, přičemž zohlední připomínky uvedené v odstavci 4.

Za účelem získání a přezkoumání těchto doplňujících informací od zadavatele v souladu s třetím a čtvrtým pododstavcem může členský stát zpravodaj prodloužit lhůtu uvedenou v odst. 3 prvním pododstavci nejvýše o 31 dnů.

Zadavatel poskytne požadované doplňující informace ve lhůtě stanovené členským státem zpravodajem, která nesmí překročit 12 dnů od obdržení žádosti.

Po obdržení doplňujících informací přezkoumají dotčené členské státy společně všechny doplňující informace, které zadavatel poskytl, jakož i původní žádost a vymění si veškeré připomínky týkající se žádosti. Koordinovaný přezkum se provede nejvýše do 12 dnů od obdržení doplňujících informací a nejvýše do sedmi dnů od jeho skončení proběhne další konsolidace. Při dokončování hodnotící zprávy členský stát zpravodaj řádně zohlední připomínky ostatních dotčených členských států a zaznamená, jakým způsobem byly tyto připomínky vypořádány.

Pokud zadavatel neposkytne doplňující informace ve lhůtě stanovené členským státem zpravodajem v souladu s třetím pododstavcem, považuje se žádost za staženou ve všech dotčených členských státech.

Žádost o doplňující informace a doplňující informace se předkládají prostřednictvím portálu EU.

Článek 19

Rozhodnutí o významné změně aspektu, na který se vztahuje část I zprávy o posouzení

1. Každý dotčený členský stát uvědomí zadavatele prostřednictvím portálu EU o tom, zda je významná změna povolena, zda je povolena při splnění podmínek, nebo zda je povolení zamítnuto.

Oznámení musí být provedeno prostřednictvím jediného rozhodnutí do pěti dnů ode dne podání zprávy.

Podmínečné povolení významné změny je omezeno na podmínky, které ze své povahy nemohou být splněny v okamžiku udělení tohoto povolení.

2. Pokud je závěr členského státu zpravodaje takový, že významná změna je přijatelná nebo je přijatelná při splnění zvláštních podmínek, musí být tento závěr považován za závěr dotčeného členského státu.

Aniž je dotčen první pododstavec, může dotčený členský stát nesouhlasit se závěrem členského státu zpravodaje pouze z těchto důvodů:

▼B

- a) pokud se domnívá, že v důsledku účasti na klinickém hodnocení by subjektu hodnocení byla poskytnuta horší léčba než v rámci běžné klinické praxe v tomto dotčeném členském státě;
- b) porušení svých vnitrostátních právních předpisů podle článku 90;
- c) připomínky týkající se bezpečnosti subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů předložených podle čl. 18 odst. 4 nebo 6.

Pokud dotčený členský stát nesouhlasí se závěrem na základě druhého pododstavce, sdělí svůj nesouhlas, spolu s podrobným zdůvodněním, prostřednictvím portálu EU Komisi, všem členským státům a zadavateli.

Dotčený členský stát odmítne povolit klinické hodnocení, pokud z kteréhokoli důvodu uvedeného v druhém pododstavci nesouhlasí se závěry členského státu zpravodaje, nebo pokud etická komise vydala nesouhlasné stanovisko, které je v souladu s právem dotčeného členského státu platné pro celý tento členský stát, pokud jde o část I hodnotící zprávy. Tento členský stát stanoví odvolací řízení pro případ takového odmítnutí.

3. Pokud je závěr členského státu zpravodaje v souvislosti s významnou změnou aspektů, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, že významná změna je nepřijatelná, považuje se tento závěr za závěr všech dotčených členských států.

4. Pokud dotčený členský stát neoznámil zadavateli své rozhodnutí ve lhůtě uvedené v odstavci 1, považuje se závěr hodnotící zprávy za rozhodnutí dotčeného členského státu o žádosti o povolení významné změny.

Článek 20

Ověření, posouzení a rozhodnutí týkající se významné změny aspektu, na který se vztahuje část II hodnotící zprávy

1. Do šesti dnů od předložení dokumentace k žádosti oznámí dotčený členský stát prostřednictvím portálu EU zadavateli, zda:

- a) se významná změna týká aspektu, na který se vztahuje část II hodnotící zprávy, a
- b) je dokumentace k žádosti úplná v souladu s přílohou II.

2. Pokud dotčený členský stát neoznámí výše uvedené skutečnosti zadavateli ve lhůtě uvedené v odstavci 1, má se za to, že významná změna, o jejíž povolení bylo požádáno, se týká aspektu, na který se vztahuje část II hodnotící zprávy, a dokumentace k žádosti se považuje za úplnou.

3. Pokud dotčený členský stát zjistí, že se významná změna netýká aspektu, na který se vztahuje část II hodnotící zprávy, nebo že dokumentace k žádosti není úplná, informuje o tom zadavatele prostřednictvím portálu EU a stanoví lhůtu v délce nejvýše deseti dnů, aby umožnil zadavateli prostřednictvím portálu EU vznést připomínky k žádosti nebo doplnit dokumentaci k žádosti.

▼B

Do pěti dnů od obdržení připomínek nebo doplněné dokumentace k žádosti sdělí členský stát zpravodaj zadavateli skutečnost, zda je či není žádost v souladu s požadavky stanovenými v odst. 1 písm. a) a b).

Pokud dotčený členský stát neoznámí zadavateli skutečnosti ve lhůtě uvedené ve druhém pododstavci, má se za to, že významná změna se týká aspektu, na který se vztahuje část II hodnotící zprávy, a dokumentace k žádosti se považuje za úplnou.

Pokud zadavatel nepředloží připomínky ani nedoplní dokumentaci k žádosti ve lhůtě uvedené v prvním pododstavci, považuje se žádost v dotčeném členském státě za vzatou zpět.

4. Pro účely tohoto článku se dnem, kdy je zadavatel informován v souladu s odstavcem 1 nebo 3, rozumí den ověření žádosti. Pokud zadavateli výše uvedené skutečnosti oznámeny nejsou, považuje se za den ověření poslední den příslušných lhůt uvedených v odstavcích 1 a 3.

5. Dotčený členský stát posoudí žádost a předloží zadavateli prostřednictvím portálu EU část II hodnotící zprávy o posouzení, včetně jeho závěrů, a rozhodnutí o tom, zda je významná změna povolena, zda je povolena při splnění podmínek nebo zda je povolení zamítnuto.

Oznámení musí být provedeno prostřednictvím jediného rozhodnutí do 38 dnů ode dne ověření.

Podmínečné povolení významné změny je omezeno na podmínky, které ze své povahy nemohou být splněny v okamžiku udělení tohoto povolení.

6. Ve lhůtě uvedené v odst. 5 druhém pododstavci může dotčený členský stát z oprávněných důvodů vyžadovat od zadavatele doplňující informace týkající se významné změny, pokud jde o jeho území.

Za účelem získání těchto doplňujících informací od zadavatele může dotčený členský stát prodloužit lhůtu uvedenou v odst. 5 druhém pododstavci nejvýše o 31 dnů.

Zadavatel poskytne požadované doplňující informace ve lhůtě stanovené dotčeným členským státem, která nepřekročí 12 dnů od obdržení žádosti.

Po obdržení doplňujících informací doplní dotčený členský stát své posouzení do nejvýše 19 dnů.

Pokud zadavatel neposkytne doplňující informace ve lhůtě stanovené dotčeným členským státem v souladu s třetím pododstavcem, považuje se žádost za vzatou zpět uvedeným členským státem.

Žádost o doplňující informace a doplňující informace se předkládají prostřednictvím portálu EU.

7. Dotčený členský stát odmítne povolit významnou změnu, pokud z oprávněných důvodů shledá, že nebyly dodrženy aspekty, na které se vztahuje část II hodnotící zprávy, nebo pokud etická komise vydala negativní stanovisko, jež je v souladu s právními předpisy dalšího dotčeného členského státu, platné pro tento celý členský stát. Tento členský stát stanoví postup pro odvolací řízení pro případ takového odmítnutí.

▼B

8. Pokud dotčený členský stát neoznámil zadavateli své rozhodnutí ve lhůtách uvedených v odstavcích 5 a 6, považuje se významná změna za povolenou v uvedeném členském státě.

*Článek 21***Významná změna aspektů, na které se vztahují části I a II hodnotící zprávy**

1. Pokud se významná změna vztahuje na aspekty, na které se vztahují části I a II zprávy o posouzení, žádost o povolení uvedené významné změny musí být ověřena v souladu s článkem 17.

2. Aspekty, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, se posoudí v souladu s článkem 18 a aspekty, na které se vztahuje část II hodnotící zprávy, se posoudí v souladu s článkem 22.

*Článek 22***Posouzení významné změny aspektů, na které se vztahují části I a II hodnotící zprávy – posouzení aspektů, na které se vztahuje část II hodnotící zprávy**

1. Každý dotčený členský stát pro své vlastní území posoudí aspekty významné změny, na které se vztahuje část II hodnotící zprávy, a předloží uvedenou zprávu, včetně svých závěrů, zadavateli do 38 dnů ode dne ověření.

2. Ve lhůtě uvedené v odstavci 1 může dotčený členský stát z oprávněných důvodů vyžadovat od zadavatele doplňující informace týkající se této významné změny, pokud jde o jeho území.

3. Za účelem získání a přezkoumání doplňujících informací uvedených v odstavci 2 od zadavatele může dotčený členský stát v souladu s třetím a čtvrtým pododstavcem prodloužit lhůtu uvedenou v odstavci 1 na dobu nejvýše 31 dnů.

Zadavatel poskytne požadované doplňující informace ve lhůtě stanovené dotčeným členským státem, která nesmí překročit 12 dnů od obdržení žádosti.

Po obdržení doplňujících informací doplní dotčený členský stát své posouzení nejvýše do 19 dnů.

Pokud zadavatel neposkytne požadované doplňující informace ve lhůtě stanovené dotčeným členským státem v souladu s druhým pododstavcem, považuje se žádost za staženou v uvedeném členském státě.

Žádost o doplňující informace a doplňující informace se předkládají prostřednictvím portálu EU.

*Článek 23***Rozhodnutí o významné změně aspektů, na které se vztahují části I a II hodnotící zprávy**

1. Každý dotčený členský stát uvědomí zadavatele prostřednictvím portálu EU o tom, zda je významná změna povolena, zda je povolena při splnění podmínek nebo zda je povolení zamítnuto.

▼B

Oznámení musí být provedeno prostřednictvím jediného rozhodnutí do pěti dnů ode dne podání zprávy nebo posledního dne lhůty pro posouzení uvedené v článku 22, podle toho, co nastane později.

Podmínečné povolení významné změny je omezeno na podmínky, které ze své povahy nemohou být splněny v okamžiku udělení tohoto povolení.

2. Pokud jde závěr členského státu zpravodaje takový, že významná změna aspektu, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, je přijatelná nebo je přijatelná při splnění zvláštních podmínek, považuje se tento závěr za závěr dotčeného členského státu.

Aniž je dotčen první pododstavec, může dotčený členský stát nesouhlasit se závěrem členského státu zpravodaje pouze z těchto důvodů:

- a) pokud se domnívá, že v důsledku účasti v klinickém hodnocení by subjektu hodnocení byla poskytnuta horší léčba než v rámci běžné klinické praxe v tomto dotčeném členském státě;
- b) porušení jeho vnitrostátních právních předpisů podle článku 90;
- c) připomínky týkající se bezpečnosti subjektů hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů předložených podle čl. 18 odst. 4 nebo 6.

Pokud dotčený členský stát nesouhlasí na základě druhého pododstavce se závěrem týkajícím se významné změny aspektů, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, sdělí svůj nesouhlas, spolu s podrobným zdůvodněním, prostřednictvím portálu EU Komisi, všem členským státům a zadavateli.

3. Pokud je v souvislosti s významnou změnou aspektů, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, významná změna přijatelná nebo je přijatelná při splnění zvláštních podmínek, zahrne dotčený členský stát do svého rozhodnutí závěr týkající se významné změny aspektů, na které se vztahuje část II hodnotící zprávy.

4. Dotčený členský stát odmítne povolit významnou změnu, pokud z důvodů uvedených v odst. 2 druhém pododstavci nesouhlasí se závěrem členského státu zpravodaje v souvislosti s významnou změnou aspektů, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, nebo pokud z oprávněných důvodů shledá, že nebyly dodrženy aspekty, na které se vztahuje část II hodnotící zprávy, nebo pokud etická komise vydala negativní stanovisko, jež je v souladu s právními předpisy dotčeného členského státu, platné pro celý tento členský stát. Tento dotčený členský stát stanoví postup pro odvolací řízení pro případ takového odmítnutí.

5. ►**C1** Pokud závěr členského státu zpravodaje v souvislosti s významnou změnou aspektů, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, je, že významná změna je nepřijatelná, tento závěr se považuje za závěr všech dotčených členských států. ◀

▼B

6. Pokud dotčený členský stát neoznámil zadavateli své rozhodnutí ve lhůtách uvedených v odstavci 1, závěr o významné změně aspektů, na které se vztahuje část I hodnotící zprávy, se považuje za rozhodnutí dotčeného členského státu o žádosti o povolení významné změny.

*Článek 24***Osoby posuzující žádost o významnou změnu**

Na posouzení prováděná podle této kapitoly se vztahuje článek 9.

KAPITOLA IV

DOKUMENTACE K ŽÁDOSTI*Článek 25***Údaje předložené v dokumentaci k žádosti**

1. Dokumentace k žádosti o povolení klinického hodnocení musí obsahovat všechny požadované dokumenty a informace nezbytné pro provedení ověření a posouzení podle kapitoly II a týkající se:

- a) provádění klinického hodnocení, včetně vědeckých souvislostí a přijatých opatření;
- b) zadavatele, zkoušejících, potenciálních subjektů hodnocení, subjektů klinického hodnocení a míst klinického hodnocení;
- c) hodnocených léčivých přípravků a případně pomocných léčivých přípravků, a zejména jejich vlastností, označení na obalu, výroby a kontroly;
- d) opatření na ochranu subjektů hodnocení;
- e) odůvodnění toho, proč je klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením, v případech, kdy ji tak označí zadavatel.

Seznam požadovaných dokumentů a informací je uveden v příloze I.

2. Dokumentace k žádosti o povolení významné změny musí obsahovat všechny požadované dokumenty a informace nezbytné k ověření posouzení podle kapitoly III:

- a) odkaz na klinické hodnocení nebo klinická hodnocení, která jsou významným způsobem změněna, za použití identifikačního čísla klinického hodnocení EU uvedeného v čl. 81 odst. 1 třetím pododstavci (dále jen „číslo hodnocení EU“);
- b) srozumitelný popis významné změny, zejména povahu a důvody významné změny;
- c) v nezbytných případech údaje a doplňující informace podporující navržené významné změny;
- d) srozumitelný popis důsledků významné změny, pokud jde práva a bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení.

▼B

Seznam požadovaných dokumentů a informací je uveden v příloze II.

3. Neklinické informace předložené v dokumentaci k žádosti musí být založeny na údajích získaných ze studií, které jsou v souladu s právem Unie pro zásady správné laboratorní praxe použitelnými v okamžiku provedení těchto studií.

4. Odkazuje-li se v dokumentaci k žádosti na údaje získané v klinickém hodnocení, muselo být uvedené klinické hodnocení provedeno v souladu s tímto nařízením, nebo pokud bylo provedeno přede dnem uvedených v článku 99 druhém pododstavci v souladu se směrnicí 2001/20/ES.

5. Pokud bylo klinické hodnocení uvedené v odstavci 4 provedeno mimo Unii, muselo být provedeno v souladu se zásadami rovnocennými se zásadami tohoto nařízení, pokud jde o práva a bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení.

6. Údaje z klinického hodnocení započatého ode dne uvedeného v článku 99 druhém pododstavci budou pouze předloženy v dokumentaci k žádosti, pokud toto klinické hodnocení bylo zaznamenáno před svým zahájením ve veřejném registru, který je primárním registrem nebo poskytovatelem údajů mezinárodní platformy pro registry klinických hodnocení Světové zdravotnické organizace.

Údaje z klinického hodnocení započatého přede dnem uvedeným v článku 99 druhém pododstavci budou pouze předloženy v dokumentaci k žádosti, pokud toto klinické hodnocení bylo zaznamenáno ve veřejném registru, který je primárním nebo partnerským registrem platformy či poskytovatelem údajů mezinárodní platformy pro registry klinických hodnocení Světové obchodní organizace, nebo pokud výsledky tohoto klinického hodnocení byly zveřejněny v nezávislé oponované vědecké publikaci.

7. K údajům předloženým v dokumentaci k žádosti, které nejsou v souladu s odstavci 3 až 6, nebude v rámci posouzení žádosti o povolení klinického hodnocení nebo významné změny přihlédnuto.

Článek 26

Jazykové požadavky

Jazyk dokumentace k žádosti nebo jejích částí určí dotčený členský stát.

Členské státy by při uplatňování prvního pododstavce měly zvážit, že jako jazyk pro dokumentaci, která není určena subjektu hodnocení, přijmou všeobecně srozumitelný jazyk v oblasti lékařství.

Článek 27

Aktualizace prostřednictvím aktů v přenesené pravomoci

Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 85, pokud jde o změny příloh I a II za účelem jejich přizpůsobení technickému pokroku nebo zohlednění mezinárodního vývoje právních předpisů, které se týkají Unie nebo členských států, v oblasti klinických hodnocení.



KAPITOLA V

OCHRANA SUBJEKTŮ HODNOCENÍ A INFORMOVANÝ SOUHLAS

*Článek 28***Obecná pravidla**

1. Klinické hodnocení lze provádět pouze tehdy, pokud jsou splněny všechny tyto podmínky:

- a) očekávané přínosy pro subjekty hodnocení či pro veřejné zdraví odůvodňují předvídatelná rizika a obtíže a dodržování této podmínky je trvale sledováno;
- b) subjekty hodnocení nebo jejich zákonně ustanovený zástupce (pokud není subjekt hodnocení způsobilý udělit informovaný souhlas) byli informováni v souladu s čl. 29 odst. 2 až 6;
- c) subjekty hodnocení nebo jejich zákonně ustanovený zástupce (pokud není subjekt hodnocení způsobilý informovaný souhlas udělit) udělili informovaný souhlas v souladu s čl. 29 odst. 1, 7 a 8;
- d) jsou zajištěna práva subjektů hodnocení na fyzickou a psychickou nedotknutelnost osobnosti, na soukromí a na ochranu údajů, které se jich týkají, podle směrnice 95/46/ES.
- e) klinické hodnocení bylo navrženo tak, aby subjektu hodnocení působilo minimální bolest, nepohodlí, strach a veškerá další předvídatelná rizika, přičemž práh rizika a stupeň zátěže jsou výslovně vymezeny v protokolu a trvale sledovány;
- f) za lékařskou péči poskytovanou subjektům hodnocení zodpovídá řádně kvalifikovaný lékař nebo případně kvalifikovaný zubní lékař;
- g) subjekt hodnocení nebo jeho zákonně ustanovený zástupce (pokud není subjekt hodnocení způsobilý udělit informovaný souhlas) obdržel kontaktní údaje subjektu, na který se v případě potřeby může obrátit se žádostí o další informace;
- h) subjekty hodnocení nebyly vystaveny nepatřičnému vlivu, a to ani finanční povahy, s cílem dosáhnout jejich účasti na klinickém hodnocení.

2. Aniž je dotčena směrnice 95/46/ES, může zadavatel v okamžiku, kdy subjekt hodnocení nebo, pokud subjekt hodnocení není schopen udělit informovaný souhlas, jeho zákonně ustanovený zástupce uděluje svůj informovaný souhlas s účastí v klinickém hodnocení, požádat subjekt hodnocení nebo jeho zákonně ustanoveného zástupce o souhlas s použitím jeho údajů mimo protokol klinického hodnocení, a to výhradně k vědeckým účelům. Subjekt hodnocení nebo jeho zákonně ustanovený zástupce může tento souhlas kdykoliv odvolat.

Vědecký výzkum využívající údaje mimo protokol klinického hodnocení probíhá v souladu s platnými právními předpisy o ochraně údajů.

▼B

3. Kterýkoli subjekt hodnocení nebo jeho zákonně ustanovený zástupce (pokud není subjekt hodnocení způsobilý udělit informovaný souhlas) může kdykoliv odstoupit od klinického hodnocení tím, že odvolá svůj informovaný souhlas, aniž by tím došel jakékoliv újmy a aniž by byl povinen poskytnout jakékoliv odůvodnění. Aniž je dotčena směrnice 95/46/ES, odvolání informovaného souhlasu neovlivní již provedené činnosti ani využití údajů získaných na základě informovaného souhlasu před jeho odvoláním.

*Článek 29***Informovaný souhlas**

1. Informovaný souhlas má písemnou formu a je opatřen datem a podepsán osobou, která vede pohovor podle odstavce 2 písm. c), a subjektem hodnocení nebo, není-li subjekt hodnocení schopen udělit informovaný souhlas, jeho zákonně ustanoveným zástupcem, poté, co byl řádně informován v souladu s odstavcem 2. Pokud subjekt hodnocení není schopen psát, může být udělen a vhodnými alternativními prostředky zaznamenán souhlas za přítomnosti alespoň jednoho nestranného svědka. V takovém případě dokument o informovaném souhlasu podepíše a opatří datem svědek. Subjekt hodnocení nebo, není-li schopen udělit informovaný souhlas, jeho zákonně ustanovený zástupce, obdrží kopii dokumentu (nebo jeho záznam), kterým byl informovaný souhlas udělen. Informovaný souhlas musí být zdokumentován. Subjekt hodnocení nebo jeho zákonně ustanovený zástupce musí mít dostatek času na to, aby své rozhodnutí o účasti v klinickém hodnocení zvážil.

2. Informace poskytnuté subjektu hodnocení nebo, není-li schopen udělit informovaný souhlas, jeho zákonně ustanovenému zástupci za účelem získání jeho informovaného souhlasu musí:

a) umožnit subjektu hodnocení nebo jeho zákonně ustanovenému zástupci porozumět:

- i) povaze, cílům, přínosům, dopadům, rizikům a obtížím spojeným s klinickým hodnocením,
- ii) právům subjektu hodnocení a zárukám jeho ochrany, zejména právu odmítnout účast a právu kdykoliv od klinického hodnocení odstoupit, aniž by tím došel jakékoliv újmy a aniž by byl povinen poskytnout jakékoliv odůvodnění,
- iii) podmínkám, za kterých klinické hodnocení proběhne, včetně předpokládané doby trvání účasti subjektu v klinickém hodnocení, a
- iv) případným alternativním možnostem léčby, včetně následných opatření, pokud je účast subjektu v klinickém hodnocení přerušena;

b) být komplexní, stručné, jasné, relevantní a srozumitelné laikovi;

c) být poskytnuty během předchozího pohovoru se členem zkoušejícího týmu, který je v souladu s právními předpisy dotčeného členského státu řádně kvalifikován;

d) obsahovat informace o platném systému náhrady škody podle čl. 76 odst. 1 a

▼B

e) zahrnovat číslo hodnocení EU a informace o dostupnosti výsledků klinického hodnocení v souladu s odstavcem 6.

3. Informace uvedené v odstavci 2 jsou vypracovány písemnou formou a poskytnuty subjektu hodnocení nebo jeho zákonně ustanovenému zástupci (pokud není subjekt hodnocení způsobilý udělit informovaný souhlas).

4. Při pohovoru podle odstavce 2 písm. c) je nutné věnovat zvláštní pozornost potřebám konkrétních populací pacientů a jednotlivých subjektů hodnocení, pokud jde o poskytování informací a o metody, které se při jejich poskytování používají.

5. Při pohovoru podle odstavce 2 písm. c) je třeba ověřit, zda subjekt hodnocení informacím porozuměl.

6. Subjekt hodnocení je informován o tom, že v databázi EU podle článku 81 („databáze EU“) bude v souladu s čl. 37 odst. 4 zveřejněno shrnutí výsledků klinického hodnocení a shrnutí vypracované tak, aby mu porozuměl i laik, a to nejdříve na jeho celkový výsledek klinického hodnocení, a v rámci možností také o tom, kdy budou tato shrnutí k dispozici.

7. Tímto nařízením nejsou dotčeny vnitrostátní právní předpisy, podle nichž může být vyžadováno, aby formulář o informovaném souhlasu byl podepsán nezpůsobilou osobou i zákonně ustanoveným zástupcem.

8. Tímto nařízením nejsou dotčeny vnitrostátní právní předpisy, které vyžadují, aby kromě informovaného souhlasu uděleného zákonně ustanoveným zástupcem svolil k účasti v klinickém hodnocení i nezletilý, který je schopen utvořit si názor a posoudit získané informace.

Článek 30

Informovaný souhlas v případě klastrových klinických hodnocení

1. Pokud má být klinické hodnocení provedeno výlučně v jednom členském státě, může tento členský stát, aniž je dotčen článek 35 a odchylně od čl. 28 odst. 1 písm. b), c) a g), čl. 29 odst. 1, čl. 29 odst. 2 písm. c) a čl. 29 odst. 3, 4 a 5, čl. 31 odst. 1 písm. a), b) a c) a čl. 32 odst. 1 písm. a), b) a c), umožnit zkoušejícímu, aby informovaný souhlas získal zjednodušeným postupem podle odstavce 2 tohoto článku za předpokladu, že při tom dodrží veškeré podmínky uvedené v odstavci 3 tohoto článku.

2. U klinických hodnocení, která splňují podmínky uvedené v odstavci 3, se informovaný souhlas považuje za získaný, jestliže:

a) informace požadované podle čl. 29 odst. 2 písm. a), b), d) a e) jsou poskytnuty v souladu s tím, co bylo stanoveno v protokolu, před zařazením subjektu do klinického hodnocení a tyto informace zejména objasňují, že subjekt hodnocení může odmítnout účast v klinickém hodnocení nebo od něj kdykoliv odstoupit, aniž by tím došel jakékoliv újmy, a

b) potenciální subjekt hodnocení poté, co získal příslušné informace, nemá proti účasti v klinickém hodnocení námitek.

▼B

3. Informovaný souhlas lze získat zjednodušeným postupem uvedeným v odstavci 2, jestliže jsou splněny všechny tyto podmínky:

- a) zjednodušený postup získání informovaného souhlasu není v rozporu s vnitrostátními právními předpisy v dotčeném členském státě;
- b) metodika klinického hodnocení vyžaduje, aby v rámci klinického hodnocení byly podány různé hodnocené léčivé přípravky skupinám jednotlivých subjektů hodnocení, a nikoliv jednotlivým subjektům;
- c) klinické hodnocení je nízkointervenční klinické hodnocení a hodnocené léčivé přípravky jsou používány v souladu s podmínkami registrace;
- d) nedochází k žádným jiným intervencím, než je standardní léčba dotčených subjektů hodnocení;
- e) v protokolu jsou objasněny důvody pro získání informovaného souhlasu zjednodušeným způsobem a je popsán rozsah informací poskytovaných subjektům hodnocení i způsob jejich poskytování.

4. Zkoušející zdokumentuje všechny případy zamítnutí a zpětvzetí a zajistí, aby nebyly shromažďovány údaje pro klinické hodnocení od subjektů hodnocení, které odmítly účast nebo odstoupily od klinického hodnocení.

Článek 31

Klinická hodnocení na nezpůsobilých subjektech hodnocení

1. V případě nezpůsobilých subjektů hodnocení, které neudělily nebo které neodmítly udělit informovaný souhlas před počátkem své nezpůsobilosti, lze klinické hodnocení provádět pouze tehdy, pokud jsou kromě podmínek stanovených v článku 28 splněny všechny tyto podmínky:

- a) byl získán informovaný souhlas jejich zákonně ustanoveného zástupce;
- b) nezpůsobilé subjekty hodnocení obdržely informace uvedené v čl. 29 odst. 2 způsobem, který odpovídá jejich schopnosti porozumět jim;
- c) zkoušející respektuje výslovné přání nezpůsobilého subjektu hodnocení, který je schopen utvořit si názor a posoudit informace uvedené v čl. 29 odst. 2, odmítnout účast či kdykoliv odstoupit od klinického hodnocení;
- d) subjektům hodnocení ani jejich zákonně ustanovenému zástupci nejsou poskytovány žádné pobídky či finanční podněty, kromě náhrady výdajů a ušlého zisku přímo souvisejících s účastí v klinickém hodnocení;
- e) klinické hodnocení je v souvislosti s nezpůsobilými subjekty hodnocení zásadní a údaje obdobné platnosti nelze získat z klinických hodnocení na osobách způsobilých udělit informovaný souhlas nebo jinými výzkumnými metodami;
- f) klinické hodnocení se vztahuje přímo ke zdravotnímu stavu, v němž se subjekt nachází;
- g) na základě vědecky podložených důvodů lze předpokládat, že účast v klinickém hodnocení bude:

▼B

- i) pro nezpůsobilý subjekt hodnocení přímým přínosem, který převáží nad souvisejícími riziky a zátěží, nebo
 - ii) pro populaci zastoupenou dotčenými nezpůsobilými subjekty hodnocení znamenat určitý přínos, pokud se klinické hodnocení vztahuje přímo k život ohrožujícímu či invalidizujícímu zdravotnímu stavu, kterým subjekt hodnocení trpí, a toto hodnocení bude ve srovnání se standardní léčbou zdravotního stavu nezpůsobilého subjektu hodnocení pro dotčený nezpůsobilý subjekt hodnocení představovat pouze minimální riziko a zátěž.
2. Ustanovením odst. 1 písm. g) bod ii) nejsou dotčeny přísnější vnitrostátní právní předpisy zakazující provádění klinických hodnocení na nezpůsobilých subjektech hodnocení, neexistují-li vědecky podložené důvody, na jejichž základě lze očekávat, že účast v klinickém hodnocení bude pro nezpůsobilý subjekt hodnocení přímým přínosem, který převáží nad souvisejícími riziky a zátěží.
3. Subjekt hodnocení se na postupu informovaného souhlasu podílí v co nejvyšší možné míře.

*Článek 32***Klinická hodnocení na nezletilých**

1. Klinická hodnocení na nezletilých lze provádět pouze tehdy, pokud jsou kromě podmínek stanovených v článku 28 splněny všechny tyto podmínky:
- a) byl získán informovaný souhlas jejich zákonně ustanoveného zástupce;
 - b) nezletilí obdrželi od zkoušejících či členů zkoušejícího týmu, kteří jsou vyškoleni pro práci s dětmi nebo s ní mají zkušenosti, informace uvedené v čl. 29 odst. 2, a to způsobem přiměřeným jejich věku a duševní vyspělosti;
 - c) zkoušející respektuje výslovné přání nezletilého, který je schopen utvořit si názor a posoudit získané informace uvedené v čl. 29 odst. 2, odmítnout účast či kdykoliv odstoupit od klinického hodnocení;
 - d) subjektu ani jeho zákonně ustanovenému zástupci nejsou poskytovány žádné pobídky či finanční podněty, kromě náhrady výdajů a ušlého zisku přímo souvisejících s účastí v klinickém hodnocení;
 - e) účelem klinického hodnocení je výzkum v oblasti léčby zdravotního stavu, který se vyskytuje pouze u nezletilých, nebo je klinické hodnocení v souvislosti s nezletilými zásadní pro ověření údajů získaných z klinických hodnocení na osobách způsobilých udělit informovaný souhlas nebo jinými výzkumnými metodami;
 - f) klinické hodnocení se vztahuje přímo ke zdravotnímu stavu, jímž dotčená nezletilá osoba trpí, nebo je takové povahy, že je lze provádět pouze u nezletilých osob;
 - g) na základě vědecky podložených důvodů lze očekávat, že účast v klinickém hodnocení bude:

▼B

- i) pro dotčeného nezletilého přímým přínosem, který převáží nad souvisejícími riziky a zátěží, nebo
 - ii) určitým přínosem pro populaci zastoupenou dotčeným nezletilým a ve srovnání se standardní léčbou zdravotního stavu nezletilého bude pro dotčeného nezletilého představovat pouze minimální riziko a zátěž.
2. Nezletilý se na postupu informovaného souhlasu podílí způsobem přiměřeným jeho věku a duševní vyspělosti.
3. Dojde-li v průběhu klinického hodnocení k tomu, že nezletilý dosáhne věku, kdy je právně způsobilý k udělování informovaného souhlasu, jak ji definují právní předpisy dotčeného členského státu, je nutné před dalším pokračováním klinického hodnocení získat jeho výslovný informovaný souhlas.

*Článek 33***Klinická hodnocení na těhotných ženách nebo kojících matkách**

Klinická hodnocení na těhotných ženách nebo kojících matkách lze provádět pouze tehdy, pokud jsou kromě podmínek stanovených v článku 28 splněny tyto podmínky:

- a) klinické hodnocení může mít přímý přínos pro dotčenou těhotnou ženu nebo kojící matku, její embryo, plod či narozené dítě, který převáží nad souvisejícími riziky a zátěží, nebo
- b) pokud toto klinické hodnocení nemá přímý přínos pro dotčenou těhotnou ženu nebo kojící matku, její embryo, plod či narozené dítě, může být provedeno pouze v případě, že:
 - i) srovnatelně účinné klinické hodnocení nelze provádět na ženách, které nejsou těhotné nebo nekojí,
 - ii) klinické hodnocení přispívá k dosažení výsledků, které by byly ku prospěchu těhotným ženám nebo kojícím matkám či jiným ženám s ohledem na reprodukci nebo jiná embryo, plody či děti, a
 - iii) klinické hodnocení představuje pro dotčenou těhotnou ženu či kojící matku, její embryo, plod nebo narozené dítě minimální riziko a zátěž;
- c) v případě, že se výzkum provádí na kojících matkách, dbá se zejména na to, aby nedocházelo k negativnímu vlivu na zdraví dítěte a
- d) subjektu nejsou poskytovány žádné pobídky či finanční podněty, kromě náhrady výdajů a ušlého zisku přímo souvisejících s účastí v klinickém hodnocení.

*Článek 34***Doplňková vnitrostátní opatření**

Členské státy mohou zachovat doplňková opatření týkající se osob vykonávajících povinnou vojenskou službu, osob zbavených svobody, osob, které se v důsledku soudního rozhodnutí nemohou účastnit klinických hodnocení, a osob pobývajících v zařízeních ústavní péče.

▼B

Článek 35

Klinická hodnocení v naléhavých situacích

1. Odchylně od čl. 28 odst. 1 písm. b) a c), čl. 31 odst. 1 písm. a) a b) a čl. 32 odst. 1 písm. a) a b) lze informovaný souhlas s účastí v klinickém hodnocení získat a informace o klinickém hodnocení lze poskytnout po rozhodnutí o zařazení subjektu hodnocení do klinického hodnocení, je-li toto rozhodnutí přijato v okamžiku první intervence v souladu s protokolem klinického hodnocení prováděného na subjektu hodnocení a splněny všechny tyto podmínky:

- a) vzhledem k naléhavosti situace, způsobené náhlým život ohrožujícím nebo jiným náhlým vážným zdravotním stavem, není subjekt hodnocení schopen poskytnout předchozí informovaný souhlas a není schopen získat předběžné informace o klinickém hodnocení;
- b) na základě vědecky podložených důvodů lze očekávat, že účast subjektu v klinickém hodnocení může mít pro subjekt hodnocení přímý klinicky relevantní přínos, který povede v souvislosti se zdravím k měřitelnému zlepšení zmírňujícímu utrpení nebo zlepšujícímu zdraví subjektu hodnocení, nebo povede ke stanovení diagnózy jeho zdravotního stavu;
- c) v rámci terapeutického okna není možné poskytnout veškeré předběžné informace a získat předchozí informovaný souhlas od zákonně ustanoveného zástupce subjektu hodnocení;
- d) zkoušející potvrdí, že si není vědom žádných námitek vůči účasti v klinickém hodnocení, jež by subjekt hodnocení v minulosti vyjádřil;
- e) klinické hodnocení se přímo vztahuje k zdravotnímu stavu subjektu hodnocení, kvůli kterému není možné získat od subjektu hodnocení ani od jeho zákonně ustanoveného zástupce v rámci terapeutického okna předchozí informovaný souhlas a poskytnout předběžné informace, a klinické hodnocení je takové povahy, že je lze provádět pouze v naléhavých situacích;
- f) ve srovnání se standardní léčbou zdravotního stavu subjektu hodnocení představuje klinické hodnocení pro subjekt hodnocení minimální riziko a velmi malou zátěž.

2. Po intervenci podle odstavce 1 musí být získán informovaný souhlas v souladu s článkem 29, aby bylo možné pokračovat v účasti subjektu hodnocení v klinickém hodnocení, a informace o klinickém hodnocení musí být poskytnuty v souladu s těmito požadavky:

- a) pokud jde o nezpůsobilé subjekty hodnocení a nezletilé, získá zkoušející bez zbytečného prodlení informovaný souhlas od zákonně ustanoveného zástupce a informace uvedené v čl. 29 odst. 2 musí být subjektu hodnocení a jeho zákonně ustanovenému zástupci poskytnuty co nejdříve;
- b) pokud jde o ostatní subjekty hodnocení, získá zkoušející bez zbytečného prodlení informovaný souhlas od subjektu hodnocení nebo od jeho zákonně ustanoveného zástupce hodnocení, podle toho, co nastane dříve, a informace uvedené v čl. 29 odst. 2 musí být poskytnuty subjektu hodnocení nebo jeho zákonně ustanovenému zástupci hodnocení co nejdříve, podle toho, co nastane dříve.

▼B

Pro účely písmene b) se v případě, kdy byl informovaný souhlas získán od zákonně ustanoveného zástupce, získá informovaný souhlas za účelem pokračování účasti v klinickém hodnocení od subjektu hodnocení, jakmile je schopen informovaný souhlas poskytnout.

3. Pokud subjekt hodnocení, případně jeho zákonně ustanovený zástupce tento souhlas neposkytne, bude informován o právu vznést námitku proti použití údajů získaných na základě klinického hodnocení.

KAPITOLA VI

ZAHÁJENÍ, UKONČENÍ, DOČASNÉ PŘERUŠENÍ A PŘEDČASNÉ UKONČENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ*Článek 36***Oznámení o zahájení klinického hodnocení a o ukončení náboru subjektů hodnocení**

1. Zadavatel každému dotčenému členskému státu prostřednictvím portálu EU oznámí zahájení klinického hodnocení, které se týká uvedeného členského státu.

Toto oznámení se provede do 15 dnů od zahájení klinického hodnocení, které se týká uvedeného členského státu.

2. Zadavatel každému dotčenému členskému státu prostřednictvím portálu EU oznámí první návštěvu prvního subjektu hodnocení, která se týká uvedeného členského státu.

Toto oznámení se provede do 15 dnů od první návštěvy prvního subjektu hodnocení, která se týká uvedeného členského státu.

3. Zadavatel každému dotčenému členskému státu prostřednictvím portálu EU oznámí ukončení náboru subjektů hodnocení pro klinické hodnocení, které se týká uvedeného členského státu.

Toto oznámení se provede do 15 dnů od konce náboru subjektů hodnocení. V případě opětovného zahájení náboru se použije odstavec 1.

*Článek 37***Ukončení klinického hodnocení, dočasné přerušování a předčasné ukončení klinického hodnocení a předložení výsledků**

1. Zadavatel každému dotčenému členskému státu prostřednictvím portálu EU oznámí ukončení klinického hodnocení, které se týká uvedeného členského státu.

Toto oznámení se provede do 15 dnů od ukončení klinického hodnocení, které se týká uvedeného členského státu.

2. Zadavatel každému dotčenému členskému státu prostřednictvím portálu EU oznámí ukončení klinického hodnocení ve všech dotčených členských státech.

Toto oznámení se provede do 15 dnů od ukončení klinického hodnocení v posledním dotčeném členském státě.

▼B

3. Zadavatel každému dotčenému členskému státu prostřednictvím portálu EU oznámí ukončení klinického hodnocení ve všech dotčených členských státech a ve všech třetích zemích, v nichž bylo prováděno klinické hodnocení.

Toto oznámení se provede do 15 dnů od ukončení klinického hodnocení v posledním z dotčených členských států a v třetích zemích, v nichž bylo prováděno klinické hodnocení.

4. Do jednoho roku od ukončení klinického hodnocení ve všech dotčených členských státech zašle zadavatel shrnutí výsledků klinického hodnocení do databáze EU, a to nezávisle na jeho celkovém výsledku. Obsah shrnutí výsledků je uveden v příloze IV.

Připojí k němu shrnutí vypracované tak, aby bylo srozumitelné laikům. Obsah shrnutí výsledků je uveden v příloze V.

Pokud však není z vědeckých důvodů popsaných v protokolu možné předložit shrnutí výsledků do jednoho roku, předloží se shrnutí výsledků, jakmile je k dispozici. V takovém případě se v protokolu uvede, kdy budou výsledky předloženy, a zdůvodnění.

V případech, kde je záměrem použít klinické hodnocení k získání registrace hodnoceného léčivého přípravku, žadatel o registraci poskytne kromě shrnutí výsledků do databáze EU zprávu o klinickém hodnocení do 30 dnů poté, co byla udělena příslušná registrace, co byl dokončen postup pro udělení registrace, nebo poté, co žadatel o registraci žádost vzal zpět.

Pokud se zadavatel dobrovolně rozhodne poskytnout nezpracované údaje, Komise vypracuje pokyny týkající se jejich formy a poskytování.

5. Zadavatel uvědomí každý dotčený členský stát o dočasném přerušení klinického hodnocení ve všech dotčených členských státech z důvodů, které neovlivňují poměr přínosů a rizik, prostřednictvím portálu EU.

Toto oznámení se provede do 15 dnů od dočasného přerušení klinického hodnocení ve všech dotčených členských státech a obsahuje důvody tohoto kroku.

6. Pokud je dočasně přerušené klinické hodnocení uvedené v odstavci 5 znovu zahájeno, oznámí to zadavatel prostřednictvím portálu EU každému dotčenému členskému státu.

Toto oznámení se provede do 15 dnů od opětovného zahájení dočasně přerušeného klinického hodnocení ve všech dotčených členských státech.

7. Pokud není dočasně přerušené klinické hodnocení znovu zahájeno do dvou let, považuje se za den ukončení klinického hodnocení den, kdy tato lhůta uplyne nebo den rozhodnutí zadavatele klinické hodnocení znovu nezahájit, podle toho co nastane dříve. V případě předčasného ukončení klinického hodnocení se za den ukončení klinického hodnocení považuje den předčasného ukončení.

▼B

Pokud je klinické hodnocení předčasně ukončeno z důvodů, které neovlivňují poměr přínosů a rizik, zadavatel oznámí prostřednictvím portálu EU každému dotčenému členskému státu důvody tohoto kroku a případně následná opatření pro subjekty hodnocení.

8. Jestliže je v protokolu klinického hodnocení stanoven den průběžné analýzy údajů předcházející ukončení klinického hodnocení a jestliže jsou k dispozici příslušné výsledky klinického hodnocení, odešle se shrnutí těchto výsledků do databáze EU do jednoho roku od data průběžné analýzy údajů, aniž je dotčen odstavec 4.

*Článek 38***Dočasné přerušení nebo předčasné ukončení zadavatelem z důvodu bezpečnosti subjektu hodnocení**

1. Pro účely tohoto nařízení se dočasné přerušení nebo předčasné ukončení klinického hodnocení z důvodů změny poměru přínosů a rizik oznámí dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU.

Toto oznámení se provede bez zbytečného prodlení, avšak nejpozději do 15 dnů ode dne dočasného přerušení nebo předčasného ukončení. Oznámení obsahuje důvody tohoto kroku a upřesní následná opatření.

2. Opětovné zahájení klinického hodnocení následující po dočasném přerušení uvedeném v odstavci 1 se považuje za významnou změnu, která podléhá povolovacímu postupu podle kapitoly III.

*Článek 39***Aktualizace obsahů shrnutí výsledků a shrnutí výsledků pro laiky**

Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 89 za účelem změny příloh IV a V s cílem přizpůsobit je technickému pokroku nebo zohlednit mezinárodní vývoj právních předpisů, na nichž se podílí Unie nebo její členské státy, v oblasti klinických hodnocení.

KAPITOLA VII

PODÁVÁNÍ ZPRÁV O BEZPEČNOSTI V SOUVISLOSTI S KLINICKÝM HODNOCENÍM*Článek 40***Elektronická databáze pro podávání zpráv o bezpečnosti**

1. Evropská agentura pro léčivé přípravky zřízená nařízením (ES) č. 726/2004 (dále jen „agentura“) zřizuje a udržuje elektronickou databázi pro podávání zpráv uvedených v člancích 42 a 43. Tato databáze je součástí databáze uvedené v článku 24 nařízení (ES) č. 726/2004 (databáze „Eudravigilance“).

▼B

2. Agentura ve spolupráci s členskými státy vypracuje standardní strukturovaný internetový formulář, pomocí něhož zadavatelé hlásí do této databáze uvedené v odstavci 1 závažné neočekávané nežádoucí účinky.

*Článek 41***Hlášení nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod zkoušejícím zadavateli**

1. Zkoušející zaznamenává a dokumentuje nežádoucí příhody nebo laboratorní odchylky vymezené protokolem jako rozhodující pro hodnocení bezpečnosti a v souladu s požadavky na hlášení a ve lhůtách stanovených protokolem je hlásí zadavateli.

2. Zkoušející zaznamenává a dokumentuje veškeré nežádoucí příhody, nestanoví-li protokol jinak. Zkoušející hlásí zadavateli veškeré závažné nežádoucí příhody, k nimž došlo u subjektů hodnocení léčných v rámci svého klinického hodnocení, nestanoví-li protokol jinak.

Zkoušející hlásí závažné nežádoucí příhody zadavateli bez zbytečného odkladu, avšak nejpozději do 24 hodin od okamžiku, kdy se o nich dozvěděl, pokud pro určité závažné nežádoucí příhody protokol nestanoví, že se okamžité hlášení nevyžaduje. Případně zašle zkoušející zadavateli následné hlášení, aby mohl zadavatel posoudit, zda má závažná nežádoucí příhoda dopad na poměr přínosů a rizik klinického hodnocení.

3. Zadavatel vede podrobné záznamy o všech nežádoucích příhodách, které mu zkoušející ohlásí.

4. Pokud se zkoušející dozví o závažné nežádoucí příhodě, o níž se lze domnívat, že má příčinný vztah s hodnoceným léčivým přípravkem, a k níž dojde po ukončení klinického hodnocení u jím léčeného subjektu hodnocení, ohlásí zkoušející tuto závažnou nežádoucí příhodu bez zbytečného odkladu zadavateli.

*Článek 42***Hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky zadavatelem agentury**

1. Zadavatel klinického hodnocení prováděného alespoň v jednom členském státě hlásí elektronicky a neprodleně do databáze uvedené v čl. 40 odst. 1 veškeré důležité informace týkající se následujících podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky:

- a) všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hodnocených léčivých přípravků, která se vyskytnou při daném klinickém hodnocení, a to nezávisle na tom, zda se podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky vyskytne v místě klinického hodnocení v Unii či v třetí zemi;
- b) všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky související se stejnou účinnou látkou, bez ohledu na lékovou formu a sílu či zkoumanou indikaci hodnocených léčivých přípravků použitých při klinickém hodnocení, která se vyskytnou při klinickém hodnocení prováděném výhradně v třetí zemi, pokud je dané klinické hodnocení zadáno:

▼B

- i) stejným zadavatelem nebo
 - ii) jiným zadavatelem, který je buď součástí téže mateřské společnosti jako je zadavatel klinického hodnocení, nebo se podílí na společném vývoji léčivého přípravku na základě oficiální dohody s uvedeným zadavatelem klinického hodnocení. Pro tyto účely nesmí být poskytnutí hodnoceného léčivého přípravku nebo informací o bezpečnostních otázkách potenciálnímu budoucímu držiteli rozhodnutí o registraci považováno za společný vývoj; a
 - c) všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hodnocených léčivých přípravků, která vyvstanou u některého ze subjektů hodnocení klinického hodnocení a která zadavatel identifikoval nebo o nichž se dozvěděl po skončení klinického hodnocení.
2. Lhůta pro podávání hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky zadavatelem agentuře musí vzít v úvahu závažnost účinku a je takováto:
- a) v případě podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které měly za následek smrt nebo ohrozily život, co nejdříve a v každém případě nejpozději sedm dnů poté, co se o nich zadavatel dozvěděl;
 - b) v případě podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které neměly za následek smrt nebo neohrozily život, nejpozději 15 dnů poté, co se o nich zadavatel dozvěděl;
 - c) v případě podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, u nichž se zpočátku jeví, že nebudou mít za následek smrt ani neohroží život, ale později měly za následek smrt nebo ohrozily život, co nejdříve a v každém případě nejpozději sedm dnů poté, co se zadavatel dozvěděl, že nežádoucí účinky měly za následek smrt nebo ohrozily život.

Pokud je nezbytné zajistit včasné hlášení, může zadavatel v souladu s oddílem 2.4 přílohy III předložit počáteční neúplné hlášení, po němž následuje úplné hlášení.

3. Jestliže nemá zadavatel z důvodu nedostatku zdrojů možnost podat hlášení do databáze uvedené v čl. 40 odst. 1 a zadavatel uzavřel s dotčeným členským státem dohodu, může hlášení podat členskému státu, v němž k podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek došlo. Tento členský stát ohlásí podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky v souladu s odstavcem 1 tohoto článku.

Článek 43

Roční zprávy podávané zadavatelem agentuře

1. Pokud jde o hodnocené léčivé přípravky jiné než placebo, předloží zadavatel jednou ročně prostřednictvím databáze uvedené v čl. 40 odst. 1 agentuře zprávu o bezpečnosti každého hodnoceného léčivého přípravku použitého v klinickém hodnocení, jehož je zadavatelem.

2. V případě klinického hodnocení, v jehož rámci se používá více než jeden hodnocený léčivý přípravek, může zadavatel, je-li tak stanoveno v protokolu, podat jedinou zprávu o bezpečnosti všech hodnocených léčivých přípravků používaných v rámci tohoto klinického hodnocení.

▼B

3. Roční zpráva uvedená v odstavci 1 obsahuje pouze souhrnné a anonymizované údaje.

4. Povinnost uvedená v odstavci 1 začíná prvním povolením klinického hodnocení v souladu s tímto nařízením. Končí s ukončením posledního klinického hodnocení prováděného zadavatelem s hodnoceným léčivým přípravkem.

*Článek 44***Posouzení členskými státy**

1. Agentura předá elektronicky dotčeným členským státům informace ohlášené v souladu s články 42 a 43.

2. Členské státy spolupracují při posuzování informací ohlášených v souladu s články 42 a 43. Komise může prostřednictvím prováděcích aktů stanovit a změnit pravidla pro tuto spolupráci. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 88 odst. 2.

3. Do posuzování informací uvedených v odstavcích 1 a 2 se zapojuje příslušná etická komise, pokud je tak stanoveno vnitrostátními právními předpisy dotčeného členského státu.

*Článek 45***Technické aspekty**

Technické aspekty podávání zpráv o bezpečnosti v souladu s články 41 až 44 jsou obsaženy v příloze III. S cílem zlepšit úroveň ochrany subjektů hodnocení je Komisi případně svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 89 za účelem změny přílohy III pro jakýkoli z těchto účelů:

- a) zlepšení informovanosti o bezpečnosti léčivých přípravků;
- b) přizpůsobení technických požadavků technickému pokroku;
- c) zohlednění mezinárodního vývoje právních předpisů v oblasti bezpečnostních požadavků na klinická hodnocení, schválených orgány, na nichž se podílí Unie nebo členské státy.

*Článek 46***Podávání zpráv o pomocných léčivých přípravcích**

Podávání zpráv o bezpečnosti pomocných léčivých přípravků se provádí v souladu s hlavou IX kapitolou 3 směrnice 2001/83/ES.

▼B

KAPITOLA VIII

**PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ, DOHLED ZADAVATELE,
ODBORNÁ PŘÍPRAVA A ZKUŠENOSTI, POMOCNÉ LÉČIVÉ
PŘÍPRAVKY***Článek 47***Soulad s protokolem a správnou klinickou praxí**

Zadavatel klinického hodnocení a zkoušející zajistí, aby klinické hodnocení bylo prováděno v souladu s protokolem a se zásadami správné klinické praxe.

Aniž je dotčeno jakékoli jiné ustanovení právních předpisů Unie a pokynů Komise, musí zadavatel a zkoušející při vypracovávání protokolu a při používání tohoto nařízení a protokolu rovněž řádně zohlednit standardy kvality a pokyny Mezinárodní konference o harmonizaci pro správnou klinickou praxi.

Komise zpřístupní podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi uvedené v druhém pododstavci veřejnosti.

*Článek 48***Sledování**

Zadavatel provádění klinického hodnocení odpovídajícím způsobem sleduje, aby ověřil, zda jsou chráněna práva, bezpečnost a kvalita života subjektů hodnocení, že nahlášené údaje jsou spolehlivé a robustní a že klinické hodnocení je prováděno v souladu s požadavky tohoto nařízení. Rozsah a povahu sledování určí zadavatel na základě posouzení, které zohlední všechny charakteristiky klinického hodnocení, včetně těchto charakteristik:

- a) zda je klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením;
- b) cíl a metodika klinického hodnocení a
- c) míra odchylky intervence od běžné klinické praxe.

*Článek 49***Vhodnost osob účastnících se provádění klinického hodnocení**

Zkoušející musí být lékař podle definice uvedené ve vnitrostátních právních předpisech nebo osoba vykonávající povolání, které je s ohledem na nezbytné vědecké znalosti a zkušenosti s péčí o pacienty považováno v dotčeném členském státě za dostačující kvalifikaci pro zkoušejícího.

Ostatní osoby zapojené do provádění klinického hodnocení musí být k provádění svých úkolů přiměřeně způsobilé z hlediska vzdělání, odborné přípravy a zkušeností.

▼B*Článek 50***Vhodnost míst klinického hodnocení**

Zařízení, v nichž se má klinické hodnocení provádět, musí být vhodná pro provádění klinického hodnocení v souladu s požadavky tohoto nařízení.

*Článek 51***Vysledovatelnost, skladování, vracení a likvidace hodnocených léčivých přípravků**

1. Hodnocené léčivé přípravky musí být dohledatelné. Musí být skladované, vrácené nebo likvidované způsobem vhodným a přiměřeným k zajištění bezpečnosti subjektu hodnocení a spolehlivosti a robustnosti údajů získaných v klinickém hodnocení, přičemž se zejména vezme v úvahu, zda je hodnocený léčivý přípravek registrovaným hodnoceným léčivým přípravkem a zda je klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením.

První pododstavec se použije také na neregistrované pomocné léčivé přípravky.

2. Příslušné informace týkající se dohledatelnosti, skladování, vracení a likvidace léčivých přípravků uvedených v odstavci 1 jsou obsaženy v dokumentaci k žádosti.

*Článek 52***Hlášení závažných porušení**

1. Zadavatel oznámí dotčeným členským státům závažné porušení tohoto nařízení nebo znění protokolu platného v době porušení prostřednictvím portálu EU bez zbytečného odkladu, avšak nejpozději do sedmi dnů od zjištění tohoto porušení.

2. Pro účely tohoto článku se „závažným porušením“ rozumí porušení, které by mohlo do značné míry ohrozit bezpečnost a práva subjektu hodnocení nebo spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení.

*Článek 53***Další oznamovací povinnosti významné pro bezpečnost subjektu hodnocení**

1. Zadavatel oznámí dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU všechny neočekávané příhody, které ovlivňují poměr přínosů a rizik klinického hodnocení, ale nejsou podezřením na závažné neočekávané nežádoucí účinky podle článku 42. Toto oznámení se provede bez zbytečného odkladu, avšak nejpozději do 15 dnů ode dne, kdy se zadavatel o této příhodě dozvěděl.

2. Zadavatel předloží dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU všechny inspekční zprávy orgánů třetí země týkající se klinického hodnocení. Na žádost dotčeného členského státu předloží zadavatel překlad zprávy nebo jejího shrnutí do úředního jazyka Unie uvedeného v žádosti.

▼B*Článek 54***Neodkladná bezpečnostní opatření**

1. Pokud je pravděpodobné, že neočekávaná příhoda závažně ovlivní poměr přínosů a rizik, přijmou zadavatel a zkoušející vhodná neodkladná bezpečnostní opatření na ochranu subjektů hodnocení.

2. Zadavatel tuto příhodu a přijatá opatření oznámí dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU.

Toto oznámení se provede bez zbytečného odkladu, avšak nejpozději do sedmi dnů ode dne, kdy byla přijata opatření.

3. Tímto článkem nejsou dotčeny kapitoly III a VII.

*Článek 55***Soubor informací pro zkoušejícího**

1. Zadavatel poskytne zkoušejícímu soubor informací pro zkoušejícího.

2. Soubor informací pro zkoušejícího musí být aktualizován pokaždé, když se objeví nové a relevantní bezpečnostní údaje, a zadavatel jej alespoň jednou ročně přezkoumá.

*Článek 56***Zaznamenávání, zpracovávání, zacházení s informacemi a jejich uchovávání**

1. Veškeré informace o klinickém hodnocení jsou zadavatelem, případně zkoušejícím zaznamenávány, zpracovávány, je s nimi zacházeno a jsou uchovávány takovým způsobem, aby je bylo možné přesně předložit, interpretovat a ověřit, přičemž musí být chráněna důvěrnost záznamů o subjektech hodnocení a jejich osobní údaje v souladu s platnými právními předpisy v oblasti ochrany osobních údajů.

2. Za účelem ochrany zpracovávaných informací a osobních údajů proti neoprávněnému a nezákonnému přístupu, zveřejnění, šíření, změně nebo zničení či náhodné ztrátě se přijmou vhodná technická a organizační opatření, zejména pokud zpracování zahrnuje přenos prostřednictvím sítě.

*Článek 57***Základní dokument klinického hodnocení**

Zadavatel a zkoušející vedou základní dokument klinického hodnocení. Základní dokument klinického hodnocení musí vždy obsahovat důležité dokumenty související s daným klinickým hodnocením, které umožňují ověřovat provádění klinického hodnocení a kvalitu získaných údajů s ohledem na všechny charakteristiky klinického hodnocení, zejména včetně toho, zda je klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením. Základní dokument je na vyžádání snadno dostupný a přímo přístupný členským státům.

Základní dokument klinického hodnocení vedený zkoušejícím a základní dokument klinického hodnocení vedený zadavatelem mohou mít rozdílný obsah, pokud je to odůvodněno rozdílnou povahou odpovědností zkoušejícího a zadavatele.

▼B*Článek 58***Archivace základního dokumentu klinického hodnocení**

Pokud jiné právní předpisy Unie nevyžadují archivaci na delší dobu, archivuje zadavatel a zkoušející obsah základního dokumentu klinického hodnocení alespoň po dobu 25 let od ukončení klinického hodnocení. Zdravotní dokumentace subjektů hodnocení je však archivována v souladu s vnitrostátními právními předpisy.

Obsah základního dokumentu klinického hodnocení se archivuje tak, aby bylo zajištěno, že je na vyžádání snadno dostupný a přístupný příslušným orgánům.

Každý převod vlastnictví obsahu základního dokumentu klinického hodnocení musí být doložen. Nový vlastník přebírá odpovědnosti stanovené v tomto článku.

Zadavatel jmenuje v rámci své organizace osoby, které jsou za archivy odpovědné. Přístup k archivům je omezen na tyto osoby.

Nosiče použité k archivaci obsahu základního dokumentu klinického hodnocení musí být takové, aby obsah zůstal úplný a čitelný po celé období uvedené v prvním pododstavci.

Jakákoliv změna obsahu základního dokumentu klinického hodnocení musí být sledovatelná.

*Článek 59***Pomocné léčivé přípravky**

1. V klinickém hodnocení mohou být použity pouze registrované pomocné léčivé přípravky.

2. Odstavec 1 se nepoužije, pokud není v Unii k dispozici žádný registrovaný pomocný léčivý přípravek nebo pokud nelze od zadavatele přiměřeně očekávat, že použije registrovaný pomocný léčivý přípravek. Odůvodnění v tomto smyslu musí být uvedeno v protokolu.

3. Členské státy zajistí, aby za účelem použití v klinickém hodnocení v souladu s odstavcem 2 mohly na jejich území vstoupit neregistrované pomocné léčivé přípravky.

KAPITOLA IX

**VÝROBA A DOVOZ HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
A POMOCNÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ***Článek 60***Oblast působnosti této kapitoly**

Tato kapitola se použije na výrobu a dovoz hodnocených léčivých přípravků a pomocných léčivých přípravků.

*Článek 61***Povolení výroby a dovozu**

1. Výroba a dovoz hodnocených léčivých přípravků v Unii podléhá povolení.

▼B

2. Za účelem získání povolení uvedeného v odstavci 1 musí žadatel splňovat tyto požadavky:

- a) musí mít pro výrobu nebo dovoz k dispozici vhodné a dostatečné prostory, technické vybavení a kontrolní zařízení vyhovující požadavkům stanoveným v tomto nařízení;
- b) musí mít trvale a nepřetržitě k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby, která splňuje podmínky kvalifikace stanovené v čl. 49 odst. 2 a 3 směrnice 2001/83/ES („kvalifikovaná osoba“).

3. Žadatel v žádosti o povolení uvede druhy a lékové formy vyráběného nebo dováženého hodnoceného léčivého přípravku, výrobní nebo dovozní operace, případně výrobní postup, místo, kde mají být hodnocené léčivé přípravky vyráběny, nebo místo v Unii, kam mají být dováženy, a podrobné informace o kvalifikované osobě.

4. Článek 42 až 45 a článek 46 písm. e) směrnice 2001/83/ES se použijí na povolení uvedené v odstavci 1 obdobně.

5. Odstavec 1 se nepoužije na žádný z těchto procesů:

- a) opětovné označení na obalu nebo opětovné balení, pokud jsou tyto činnosti prováděny v nemocnicích, zdravotních střediscích či na klinikách lékárníky nebo jinými osobami, které jsou v dotčeném členském státě oprávněny takové procesy provádět, a v případě, že jsou hodnocené léčivé přípravky určené k použití výhradně v nemocnicích, zdravotnických zařízeních či na klinikách, které se účastní téhož klinického hodnocení v tomtéž členském státě;
- b) příprava radiofarmak používaných jako diagnostické hodnocené léčivé přípravky, pokud je tento proces prováděn v nemocnicích, zdravotních zařízeních či na klinikách lékárníky nebo jinými osobami, které jsou v dotčeném členském státě oprávněny takový proces provádět, a v případě, že jsou hodnocené léčivé přípravky určené k použití výhradně v nemocnicích, zdravotnických zařízeních či na klinikách, které se účastní téhož klinického hodnocení v tomtéž členském státě;
- c) příprava léčivých přípravků uvedených čl. 3 odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES za účelem použití jako hodnocené léčivé přípravky, pokud je tento proces prováděn v nemocnicích, zdravotnických střediscích či na klinikách, které jsou v dotčeném členském státě oprávněny takové procesy provádět, a v případě, že jsou hodnocené léčivé přípravky určené k použití výhradně v nemocnicích, zdravotnických zařízeních či na klinikách, které se účastní téhož klinického hodnocení v tomtéž členském státě.

6. Členské státy uplatní na procesy uvedené v odstavci 5 vhodné a přiměřené požadavky k zajištění bezpečnosti subjektu hodnocení a spolehlivosti a robustnosti údajů získaných v klinickém hodnocení. Podrobní uvedené procesy pravidelným inspekčním.

▼B*Článek 62***Povinnosti kvalifikované osoby**

1. Kvalifikovaná osoba zajistí, aby každá šarže hodnocených léčivých přípravků vyráběných v Unii nebo dovážených do Unie byla v souladu s požadavky stanovenými v článku 63, a osvědčí, že jsou tyto požadavky splněny.
2. Osvědčení uvedené v odstavci 1 poskytne zadavatel na základě žádosti dotčeného členského státu.

*Článek 63***Výroba a dovoz**

1. Hodnocené léčivé přípravky jsou vyráběny za použití výrobní praxe, která zajišťuje kvalitu těchto léčivých přípravků s cílem zaručit bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost klinických údajů získaných v klinickém hodnocení („správná výrobní praxe“). Komise je zmocněna k přijímání aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 89 za účelem specifikace zásad a pokynů správné výrobní praxe a podrobných pravidel provádění inspekcí pro zajištění kvality hodnocených léčivých přípravků, a to při zohlednění bezpečnosti subjektu hodnocení nebo spolehlivosti a robustnosti údajů, technického pokroku a globálního vývoje právních předpisů, které se týkají Unie a členských států.

Komise navíc rovněž přijímá a zveřejňuje podrobné pokyny v souladu s těmito zásadami správné výrobní praxe a v případě potřeby je přepracovává tak, aby zohlednily technický a vědecký pokrok.

2. Odstavec 1 se nepoužije na procesy uvedené v čl. 61 odst. 5.
3. Hodnocené léčivé přípravky dovážené do Unie musí být vyrobeny s použitím standardů kvality, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům kvality stanoveným v odstavci 1.
4. Členské státy zajistí prostřednictvím inspekcí dodržování požadavků uvedených v tomto článku.

*Článek 64***Změna registrovaných hodnocených léčivých přípravků**

Články 61, 62 a 63 se použijí na registrované hodnocené léčivé přípravky pouze s ohledem na jakoukoliv změnu těchto přípravků, na kterou se nevztahuje registrace.

*Článek 65***Výroba pomocných léčivých přípravků**

Pokud není pomocný léčivý přípravek registrován nebo pokud je registrovaný pomocný léčivý přípravek změněn a na tuto změnu se nevztahuje registrace, musí být vyroben v souladu se správnou výrobní praxí uvedenou v čl. 63 odst. 1 nebo alespoň v souladu s rovnocenným standardem nezbytným k zajištění odpovídající kvality.



KAPITOLA X OZNAČENÍ NA OBALU

Článek 66

Neregistrované hodnocené léčivé přípravky a neregistrované pomocné léčivé přípravky

1. Následující údaje musí být uvedeny na vnějším obalu a na vnitřním obalu neregistrovaného hodnoceného léčivého přípravku a neregistrovaného pomocného léčivého přípravku:

- a) informace k identifikaci kontaktních osob nebo osob podílejících se na klinickém hodnocení;
- b) informace k identifikaci klinického hodnocení;
- c) informace k identifikaci léčivého přípravku;
- d) informace související s použitím léčivého přípravku.

2. Informace, které mají být uvedeny na vnějším a vnitřním obalu, musí zaručovat bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení, přičemž je zohledněn návrh klinického hodnocení, skutečnost, zda jsou přípravky hodnocenými nebo pomocnými léčivými přípravky a zda se jedná o přípravky se specifickými vlastnostmi.

Informace, které mají být uvedeny na vnějším a vnitřním obalu, musí být zřetelně čitelné.

Seznam informací uvedených na vnějším a vnitřním obalu je uveden v příloze VI.

Článek 67

Registrované hodnocené léčivé přípravky a registrované pomocné léčivé přípravky

1. Registrované hodnocené léčivé přípravky a registrované pomocné léčivé přípravky musí být označeny

- a) v souladu s čl. 66 odst. 1 nebo
- b) v souladu s hlavou V směrnice 2001/83/ES.

2. Aniž je dotčen odst. 1 písm. b), a pokud to vyžadují zvláštní okolnosti klinického hodnocení stanovené v protokolu s ohledem na zajištění bezpečnosti subjektu klinického hodnocení nebo spolehlivosti a robustnosti údajů získaných v klinickém hodnocení, na vnějším a vnitřním obalu registrovaných hodnocených léčivých přípravků se uvedou další údaje týkající se identifikace klinického hodnocení a kontaktní osoby. Seznam těchto dalších údajů uváděných na vnějším a vnitřním obalu je uveden v oddílu C přílohy VI.

Článek 68

Radiofarmaka používaná jako hodnocené léčivé přípravky nebo jako pomocné léčivé přípravky pro stanovení lékařské diagnózy

Články 66 a 67 se nevztahují na radiofarmaka používaná jako diagnostické hodnocené léčivé přípravky nebo jako diagnostické pomocné léčivé přípravky.

▼B

Přípravky uvedené v prvním pododstavci musí být vhodně označeny, aby byla zajištěna bezpečnost subjektů hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení.

*Článek 69***Jazyk**

Jazyk informací uvedených v označení na obalu určí dotčený členský stát. Léčivý přípravek může být označen v několika jazycích.

*Článek 70***Akty v přenesené pravomoci**

Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 89, pokud jde o změny přílohy VI za účelem zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení a spolehlivosti a robustnosti údajů získaných v klinickém hodnocení nebo zohlednění technického pokroku.

KAPITOLA XI

ZADAVATEL A ZKOUŠEJÍCÍ*Článek 71***Zadavatel**

Klinické hodnocení může mít jednoho nebo několik zadavatelů.

Jakýkoli zadavatel může prostřednictvím písemné smlouvy pověřit některými nebo všemi svými úkoly jednotlivce, společnost, instituci nebo organizaci. Takovým pověřením není dotčena odpovědnost zadavatele, zejména pokud jde o bezpečnost subjektů hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení.

Zkoušející a zadavatel může být tatáž osoba.

*Článek 72***Spoluzadavatelství**

1. Aniž je dotčen článek 74, pokud má klinické hodnocení více než jednoho zadavatele, vztahují se odpovědnosti zadavatele podle tohoto nařízení na všechny zadavatele, pokud zadavatelé nerozhodnou jinak prostřednictvím písemné smlouvy stanovující jejich konkrétní odpovědnosti. Pokud tato smlouva neurčuje, kterému ze zadavatelů byla přidělena příslušná odpovědnost, nesou tuto odpovědnost všichni zadavatelé.

2. Odchylně od odstavce 1 jsou zadavatelé odpovědní společně za stanovení:

- a) zadavatele odpovědného za dodržování povinností zadavatele v povolenacích postupech stanovených v kapitolách II a III;

▼B

- b) zadavatele odpovědného za zajištění kontaktního místa pro příjem všech otázek subjektů hodnocení, zkoušejících nebo kteréhokoli dotčeného členského státu týkající se klinického hodnocení a poskytování odpovědí na tyto otázky;
- c) zadavatele odpovědného za provádění opatření přijatých v souladu s článkem 77.

*Článek 73***Hlavní zkoušející**

Hlavní zkoušející zajistí, aby klinické hodnocení bylo v místě klinického hodnocení prováděno v souladu s požadavky tohoto nařízení.

Hlavní zkoušející přiděluje členům týmu zkoušejících úkoly takovým způsobem, který neohrožuje bezpečnost subjektu hodnocení ani spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení v místě klinického hodnocení.

*Článek 74***Zákonný zástupce zadavatele v Unii**

1. Pokud není zadavatel klinického hodnocení usazen v Unii, zajistí, aby byla v Unii usazena fyzická nebo právnická osoba jako jeho zákonný zástupce. Tento zákonný zástupce odpovídá za to, aby zadavatel dodržoval své povinnosti podle tohoto nařízení, a je adresátem veškeré komunikace se zadavatelem stanovené v tomto nařízení. Jakákoliv komunikace se zákonným zástupcem se považuje za komunikaci se zadavatelem.

2. Členské státy se mohou rozhodnout, že nepoužijí odstavec 1, pokud jde o klinická hodnocení, která mají být provedena výhradně na jejich území nebo na jejich území a na území třetí země, pokud zajistí, aby zadavatel v souvislosti s daným klinickým hodnocením stanovil alespoň kontaktní osobu na jejich území, která je adresátem veškeré komunikace se zadavatelem stanovené v tomto nařízení.

3. Pokud jde o klinická hodnocení, která mají být provedena ve více než jednom členském státě, mohou se všechny tyto členské státy rozhodnout, že nepoužijí odstavec 1, pokud zajistí, aby zadavatel v souvislosti s daným klinickým hodnocením stanovil alespoň kontaktní osobu v Unii, která je adresátem veškeré komunikace se zadavatelem stanovené v tomto nařízení.

*Článek 75***Odpovědnost**

Tato kapitola se nedotýká občanskoprávní a trestněprávní odpovědnosti zadavatele, zkoušejícího nebo osob, které zadavatel pověřil svými úkoly.



KAPITOLA XII NÁHRADA ŠKODY

Článek 76

Náhrada škody

1. Členské státy zajistí, aby byly zavedeny systémy náhrady jakékoli škody, kterou subjekt hodnocení utrpí v souvislosti s účastí v klinickém hodnocení prováděném na jejich území, a to v podobě pojištění, ručení nebo podobné úpravy, která je rovnocenná, pokud jde o účel, a přiměřená povaze a míře rizika.
2. Při provádění klinického hodnocení zadavatel a zkoušející využijí systém uvedený v odstavci 1 v podobě vyhovující dotčenému členskému státu.
3. V případě nízkointervenčních klinických hodnocení nevyžadují členské státy od zadavatele doplňkové používání systému uvedeného v odstavci 1, pokud jakoukoliv případnou škodu, kterou by subjekt hodnocení mohl utrpět v důsledku použití hodnoceného léčivého přípravku podle protokolu daného konkrétního klinického hodnocení na území daného členského státu, kryje stávající platný systém náhrady.

KAPITOLA XIII

DOHLED ZE STRANY ČLENSKÝCH STÁTŮ, INSPEKCE A KONTROLY UNIE

Článek 77

Nápravná opatření přijímaná členskými státy

1. Pokud má dotčený členský stát oprávněné důvody se domnívat, že požadavky stanovené v tomto nařízení již nejsou splněny, může na svém území přijmout tato opatření:
 - a) zrušit povolení klinického hodnocení;
 - b) pozastavit klinické hodnocení;
 - c) požadovat po zadavateli, aby změnil kterýkoli aspekt klinického hodnocení.
2. S výjimkou případů, kdy je třeba okamžitě přijmout opatření, vyžádá dotčený členský stát předtím, než přijme jakákoli opatření uvedená v odstavci 1, od zadavatele nebo zkoušejícího jejich stanovisko. Toto stanovisko se vydá do sedmi dnů.
3. Dotčený členský stát informuje okamžitě poté, co přijme opatření uvedená v odstavci 1, všechny dotčené členské státy prostřednictvím portálu EU.
4. Před přijetím jakýchkoli opatření uvedených v odstavci 1 může každý dotčený členský stát vést konzultace s ostatními dotčenými členskými státy.



Článek 78

Inspekce členských států

1. Členské státy jmenují inspektory, aby prováděli inspekce za účelem dozoru nad dodržováním tohoto nařízení. Zajistí, aby tito inspektoři měli odpovídající kvalifikaci a byli náležitě vyškoleni.
2. Za provádění inspekci odpovídá členský stát, ve kterém inspekce probíhá.
3. Pokud dotčený členský stát hodlá na svém území nebo ve třetí zemi provést inspekci týkající se jednoho nebo více klinických hodnocení, která jsou prováděna ve více dotčených členských státech, oznámí svůj záměr prostřednictvím portálu EU ostatním dotčeným členským státům, Komisi a agentuře a po inspekci je informuje o svých zjištěních.
4. Nekomerční zadavatelé mohou být osvobozeni od případných poplatků za provedení inspekce.
5. Agentura koordinuje spolupráci mezi dotčenými členskými státy týkající se inspekci prováděných v členských státech, ve třetích zemích a inspekci prováděných v rámci žádosti o registraci podle nařízení (ES) č. 726/2004, aby tak účinně využívala dostupné zdroje a zabránila zdvojení činnosti.
6. Po inspekci vyhotoví členský stát, na jehož odpovědnost byla inspekce provedena, inspekční zprávu. Uvedený členský stát poskytne inspekční zprávu subjektu, kterého se inspekce týká, a zadavateli příslušného klinického hodnocení a prostřednictvím portálu EU vloží inspekční zprávu do databáze EU.
7. Komise prostřednictvím prováděcích aktů určí podrobná pravidla provádění inspekčních postupů, včetně požadavků na kvalifikaci a vyškolení inspektorů. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 88 odst. 2.

Článek 79

Kontroly Unie

1. Komise může provádět kontroly s cílem ověřit:
 - a) zda členské státy správně dohlíží na dodržování tohoto nařízení;
 - b) zda regulační systém použitelný pro klinická hodnocení prováděná mimo Unii zaručuje, že je dodržen bod 8 úvod a obecné zásady obsažené v příloze I směrnice 2001/83/ES;
 - c) zda regulační systém použitelný pro klinická hodnocení prováděná mimo Unii zaručuje, že je dodržen čl. 25 odst. 5 tohoto nařízení.
2. Kontroly Unie uvedené v odst. 1 písm. a) jsou organizovány ve spolupráci s dotčenými členskými státy.

Komise vypracuje ve spolupráci s členskými státy program kontrol Unie uvedených v odst. 1 písm. b) a c).

▼B

Komise předloží zprávu o výsledcích každé provedené kontroly Unie. V těchto zprávách se podle potřeby uvedou doporučení. Komise vloží tyto zprávy prostřednictvím portálu EU do databáze EU.

KAPITOLA XIV INFRASTRUKTURA IT

Článek 80

Portál EU

Agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí zřídí a udržuje portál na úrovni Unie jako jediný vstupní bod pro předkládání údajů a informací týkajících se klinických hodnocení v souladu s tímto nařízením. Portál EU je technicky vyspělý a uživatelsky vstřícný, aby nedocházelo ke zbytečné činnosti.

Údaje a informace předložené prostřednictvím portálu EU se uchovávají v databázi EU.

Článek 81

Databáze EU

1. Agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí zřídí a udržuje databázi EU na úrovni Unie. Agentura se považuje za správce databáze EU a odpovídá za to, že mezi touto databází EU a databázemi EudraCT a EudraVigilance nedochází ke zbytečnému zdvojení.

Databáze EU obsahuje údaje a informace předložené v souladu s tímto nařízením.

V databázi EU je každé klinické hodnocení označeno jedinečným číslem hodnocení EU. Zadavatel toto číslo hodnocení EU uvádí při podávání jakékoli následující žádosti vztahující se k tomuto klinickému hodnocení.

2. Cílem zřízení databáze EU je umožnit příslušným orgánům dotčených členských států spolupráci do míry, která je zapotřebí k uplatňování tohoto nařízení, a vyhledávání konkrétních klinických hodnocení. Uspadní též komunikaci mezi zadavateli a dotčenými členskými státy a umožní zadavatelům odkazovat na předchozí předložení žádosti o povolení klinického hodnocení nebo významné změny. Umožní také občanům Unie získat přístup ke klinickým informacím o léčivých přípravcích. Proto jsou údaje uchovávány v databázi EU ve formátu umožňujícím snadné vyhledávání, všechny související údaje jsou navzájem propojeny číslem hodnocení EU a jsou uváděny hypertextové odkazy, které spojují související údaje a dokumenty uchovávané v databázi EU a jiných databázích spravovaných agenturou.

3. Databáze EU podporuje zaznamenávání a předkládání do katalogu léčivých přípravků obsaženého v databázi Eudravigilance všech údajů o léčivých přípravcích neregistrovaných v Unii nebo látkách neregistrovaných jako součást léčivého přípravku v Unii, které jsou nezbytné pro zachování tohoto katalogu. Za tímto účelem a rovněž s cílem umožnit zadavateli uvést křížový odkaz na předchozí žádosti by pro

▼B

každý léčivý přípravek bez registrace mělo být vydáno číslo léčivého přípravku EU a pro každou novou účinnou látku, která nebyla v Unii dříve registrována jako součást léčivého přípravku, je vydán kód účinných látek. To je provedeno před nebo během žádosti o povolení prvního klinického hodnocení s tímto přípravkem nebo účinnou látkou předložené v souladu s tímto nařízením. Tato čísla jsou uvedena ve všech dalších žádostech o klinické hodnocení a o významné změny.

Údaje předložené podle prvního pododstavce, které popisují léčivé přípravky a látky, jsou v souladu s unijními a mezinárodními normami pro identifikaci léčivých přípravků a účinných látek. Pokud je již hodnocený léčivý přípravek v Unii registrován nebo účinná látka je součástí léčivého přípravku s registrací v Unii a má být používán v klinickém hodnocení, jsou v žádosti o klinické hodnocení uvedena čísla relevantního přípravku a účinné látky.

4. Databáze EU je veřejně přístupná, pokud není pro veškeré údaje v ní obsažené nebo jejich části odůvodněna důvěrnost na základě některého z těchto důvodů:

- a) ochrana osobních údajů v souladu s nařízením (ES) č. 45/2001;
- b) ochrana důvěrných informací obchodní povahy, zejména zohledněním stavu registrace léčivého přípravku, pokud neexistuje převažující veřejný zájem na zpřístupnění;
- c) ochrana důvěrné komunikace mezi členskými státy v souvislosti s přípravou hodnotící zprávy;
- d) zajištění účinného dohledu nad prováděním klinického hodnocení členskými státy.

5. Aniž je dotčen odstavec 4, neexistuje-li převažující veřejný zájem na zpřístupnění, nejsou údaje obsažené v dokumentaci k žádosti veřejně přístupné, dokud není o klinickém hodnocení rozhodnuto.

6. Databáze EU obsahuje osobní údaje pouze tehdy, je-li to nezbytné pro účely odstavce 2.

7. Žádné osobní údaje subjektů hodnocení nejsou veřejně přístupné.

8. Uživatelské rozhraní databáze EU je k dispozici ve všech úředních jazycích Unie.

9. Zadavatel v databázi EU neustále aktualizuje informace o veškerých změnách klinických hodnocení, které nejsou významnými změnami, avšak jsou relevantní pro dohled dotčených členských států nad klinickým hodnocením.

10. Agentura, Komise a členské státy zajistí, aby subjekt, kterého se údaje týkají, mohl účinně využít svého práva na informace, na přístup, na opravu a na námitku v souladu s nařízením (ES) č. 45/2001, respektive vnitrostátními právními předpisy na ochranu údajů, kterými se provádí směrnice 95/46/ES. Rovněž zajistí, aby subjekt údajů mohl účinně uplatňovat právo na přístup k údajům, které se jej týkají,

▼B

a právo na to, aby byly nepřesné nebo neúplné údaje opraveny nebo vymazány. V rámci své příslušné odpovědnosti agentura, Komise a členské státy zajistí, aby nepřesné a neoprávněně zpracovávané údaje byly v souladu s platnými právními předpisy odstraněny. Opravy a odstranění se provedou co nejdříve, nejpozději však 60 dnů po žádosti subjektu, kterého se údaje týkají.

*Článek 82***Funkčnost portálu EU a databáze EU**

1. Agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí vypracuje funkční specifikace portálu EU a databáze EU a také harmonogram pro jejich zavedení.

2. Správní rada agentury informuje na základě zprávy nezávislého auditora Komisi, pokud shledá, že portál EU a databáze EU dosáhly plné funkčnosti a systémy splňují funkční požadavky vypracované podle odstavce 1.

3. Je-li Komise přesvědčena, že byly splněny podmínky uvedené v odstavci 2, zveřejní v tomto smyslu oznámení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

KAPITOLA XV

SPOLUPRÁCE MEZI ČLENSKÝMI STÁTY*Článek 83***Národní kontaktní místa**

1. Každý členský stát určí jedno národní kontaktní místo, aby usnadňovalo fungování postupů stanovených v kapitolách II a III.

2. Každý členský stát sdělí toto kontaktní místo uvedené v odstavci 1 Komisi. Komise zveřejní seznam národních kontaktních míst.

*Článek 84***Podpora poskytovaná Agenturou a Komisí**

Agentura podporuje fungování spolupráce členských států v rámci povolovacích postupů stanovených v kapitolách II a III tohoto nařízení a fungování spolupráce udržováním a aktualizací portálu EU a databáze EU v souladu se zkušenostmi získanými při provádění tohoto nařízení.

Komise podporuje fungování spolupráce členských států uvedené v čl. 44 odst. 2.

*Článek 85***Koordinační a poradní skupina pro klinická hodnocení**

1. Zřizuje se koordinační a poradní skupina pro klinická hodnocení, která se skládá z národních kontaktních míst uvedených v článku 83.

▼B

2. Koordinační a poradní skupina pro klinická hodnocení má tyto úkoly:
 - a) podporovat výměnu informací ohledně získaných zkušeností mezi členskými státy a Komisí, pokud jde o provádění tohoto nařízení;
 - b) pomáhat Komisi při poskytování podpory podle článku 84 druhého pododstavce;
 - c) vypracovat doporučení týkající se kritérií pro výběr členského státu zpravodaje.
3. Koordinační a poradní skupině pro klinická hodnocení předsedá zástupce Komise.
4. Koordinační a poradní skupina pro klinická hodnocení se schází v pravidelných intervalech, a kdykoli to situace vyžaduje, na žádost Komise nebo některého členského státu. Na žádost Komise nebo členského státu je na pořad jednání zařazen jakýkoli bod.
5. Sekretariát zajišťuje Komise.
6. Koordinační a poradní skupina pro klinická hodnocení přijme svůj jednací řád. Jednací řád se zveřejní.

KAPITOLA XVI**POPLATKY***Článek 86***Obecná zásada**

Tímto nařízením není dotčena možnost členských států vybírat poplatek za činnosti uvedené v tomto nařízení za předpokladu, že se výše poplatku stanoví transparentním způsobem a na základě zásady úhrady nákladů. Členské státy mohou v případě nekomerčních klinických hodnocení stanovit nižší poplatek.

*Článek 87***Jedna platba za každou činnost a každý členský stát**

Členský stát nesmí za posouzení podle kapitol II a III požadovat více plateb různým orgánům hodnocení zapojeným do tohoto posouzení.

KAPITOLA XVII**PROVÁDĚCÍ AKTY A AKTY V PŘENESENÉ PRAVOMOCI***Článek 88***Postup projednávání ve výboru**

1. Komisi je nápomocen Stálý výbor pro humánní léčivé přípravky zřízený směrnicí 2001/83/ES. Tento výbor je výborem ve smyslu nařízení (EU) č. 182/2011.
2. Odkazuje-li se na tento odstavec, použije se článek 5 nařízení (EU) č. 182/2011.

Pokud výbor nevydá žádné stanovisko, Komise navrhaný prováděcí akt nepřijme a použije se čl. 5 odst. 4 třetí pododstavec nařízení (EU) č. 182/2011.



Článek 89

Výkon přenesené pravomoci

1. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci je svěřena Komisi za podmínek stanovených v tomto článku.
2. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci uvedená v člancích 27, 39, 45, čl. 63 odst. 1 a článku 70 je svěřena Komisi na dobu 5 let počínaje dnem uvedeným v čl. 99 druhém pododstavci. Komise vypracuje zprávu o výkonu přenesené pravomoci nejpozději šest měsíců před koncem tohoto pětiletého období. Přenesení pravomoci se mlčky prodlužuje o stejně dlouhá období, pokud Evropský parlament nebo Rada nevysloví námitku proti tomuto prodloužení do tří měsíců před skončením každého z těchto období.
3. Evropský parlament nebo Rada mohou přenesení pravomoci uvedené v člancích 27, 39, 45, čl. 63 odst. 1 a článku 70 kdykoli zrušit. Rozhodnutím o zrušení se ukončuje přenesení pravomoci v něm blíže určené. Rozhodnutí nabývá účinku prvním dnem po zveřejnění v *Úředním věstníku Evropské unie* nebo k pozdějšímu dni, který je v něm upřesněn. Nedotýká se platnosti již platných aktů v přenesené pravomoci.
4. Přijetí aktu v přenesené pravomoci Komise neprodleně oznámí současně Evropskému parlamentu a Radě.
5. Akt v přenesené pravomoci přijatý podle článků 27, 39, 45, čl. 63 odst. 1 a článku 70 vstoupí v platnost, pouze pokud proti němu Evropský parlament nebo Rada nevysloví námitky ve lhůtě dvou měsíců ode dne, kdy jim byl tento akt oznámen, nebo pokud Evropský parlament i Rada před uplynutím této lhůty informují Komisi o tom, že námitky nevysloví. Z podnětu Evropského parlamentu nebo Rady se tato lhůta prodlouží o dva měsíce.

KAPITOLA XVIII

RŮZNÁ USTANOVENÍ

Článek 90

Specifické požadavky pro zvláštní skupiny léčivých přípravků

Tímto nařízením není dotčeno uplatňování vnitrostátních právních předpisů zakazujících nebo omezujících používání jakéhokoli specifického druhu lidských nebo živočišných buněk nebo prodej, výdej nebo použití léčivých přípravků, které obsahují tyto buňky, skládají se z nich nebo jsou z nich odvozeny, nebo léčivých přípravků používaných k vyvolání potratu nebo léčivých přípravků obsahujících omamné látky ve smyslu příslušných platných mezinárodních úmluv, např. Jednotné úmluvy OSN o omamných látkách z roku 1961. Členské státy oznámí Komisi znění těchto vnitrostátních právních předpisů.

Nesmějí se provádět žádná klinická hodnocení v oblasti genové terapie, která by vedla k modifikaci genetické identity zárodečné linie subjektu hodnocení.



Článek 91

Vztah s ostatními právními předpisy Unie

Tímto nařízením není dotčena směrnice Rady 97/43/Euratom ⁽¹⁾, směrnice Rady 96/29/Euratom ⁽²⁾, směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ⁽³⁾, směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES ⁽⁴⁾, směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ⁽⁵⁾, směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/53/ES ⁽⁶⁾ a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/41/ES ⁽⁷⁾.

Článek 92

Hodnocené léčivé přípravky, jiné přípravky a postupy zdarma pro subjekt hodnocení

Aniž je dotčena pravomoc členských států stanovovat svou zdravotní politiku a organizovat zdravotnictví a poskytování zdravotní péče, nesmí náklady na hodnocené léčivé přípravky, pomocné léčivé přípravky, zdravotnické prostředky používané k jejich podání a postupy výslovně požadované protokolem nést subjekt hodnocení, pokud právní předpisy dotčeného členského státu nestanoví jinak.

Článek 93

Ochrana údajů

1. Při zpracování osobních údajů podle tohoto nařízení v členských státech použijí členské státy směrnici 95/46/ES.

2. Při zpracování osobních údajů podle tohoto nařízení Komisí a agenturou se použije nařízení (ES) č. 45/2001.

⁽¹⁾ Směrnice Rady 97/43/Euratom ze dne 30. června 1997 o ochraně zdraví osob před riziky vyplývajícími z ionizujícího záření v souvislosti s lékařským ozářením a o zrušení směrnice 84/466/Euratom (Úř. věst. L 180. 9.7.1997, s. 22).

⁽²⁾ Směrnice Rady 96/29/Euratom ze dne 13. května 1996, kterou se stanoví základní bezpečnostní standardy na ochranu zdraví pracovníků a obyvatelstva před riziky vyplývajícími z ionizujícího záření (Úř. věst. L 159, 29.6.1996, s. 1).

⁽³⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí a o zrušení směrnice Rady 90/220/EHS (Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1).

⁽⁴⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES ze dne 31. března 2004 o stanovení jakostních a bezpečnostních norem pro darování, odběr, vyšetřování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk (Úř. věst. L 102, 7.4.2004, s. 48).

⁽⁵⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, vyšetření, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění směrnice 2001/83/ES (Úř. věst. L 33, 8.2.2003, s. 30).

⁽⁶⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/53/EU ze dne 7. července 2010 o jakostních a bezpečnostních normách pro lidské orgány určené k transplantaci (Úř. věst. L 207, 6.8.2010, s. 14).

⁽⁷⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/41/ES ze dne 6. května 2009 o uzavřeném nakládání s geneticky modifikovanými mikroorganismy (Úř. věst. L 125, 21.5.2009, s. 75).



Článek 94

Sankce

1. Členské státy stanoví sankce za porušení tohoto nařízení a přijmou veškerá opatření nezbytná k jejich uplatňování. Stanovené sankce musí být účinné, přiměřené a odrazující.
2. Sankce uvedené v odstavci 1 musí postihovat mimo jiné:
 - a) nesoulad s ustanoveními tohoto nařízení o předkládání informací, které by měly být veřejně dostupné, do databáze EU;
 - b) nesoulad s ustanoveními tohoto nařízení o bezpečnosti subjektu.

Článek 95

Občanskoprávní a trestněprávní odpovědnost

Tímto nařízením nejsou dotčeny vnitrostátní a unijní právní předpisy týkající se občanskoprávní a trestněprávní odpovědnosti zadavatele nebo zkoušejícího.

KAPITOLA XIX

ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 96

Zrušení

1. Směrnice 2001/20/ES se zrušuje ode dne uvedeného v článku 99 druhém pododstavci.
2. Odkazy na směrnici 2001/20/ES se považují za odkazy na toto nařízení v souladu se srovnávací tabulkou uvedenou v příloze VII.

Článek 97

Přezkum

Pět let ode dne uvedeného v článku 99 druhém pododstavci a poté každých pět let předloží Komise Evropskému parlamentu a Radě zprávu o uplatňování tohoto nařízení. Tato zpráva obsahuje posouzení dopadu nařízení na vědecko-technický pokrok, vyčerpávající informace o různých typech klinických hodnocení povolených podle tohoto nařízení a opatření, která jsou požadována za účelem zachování konkurenceschopnosti evropského klinického výzkumu. Komise případně předloží legislativní návrh vycházející z této zprávy za účelem aktualizace ustanovení tohoto nařízení.

Článek 98

Přechodná ustanovení

1. Odchylně od čl. 96 odst. 1 tohoto nařízení, pokud byla žádost o povolení klinického hodnocení předložena přede dnem uvedeným v článku 99 druhém pododstavci tohoto nařízení podle směrnice

▼B

2001/20/ES, uvedené klinické hodnocení se nadále řídí uvedenou směrnicí do tří let od uvedeného dne.

2. Odchylně od čl. 96 odst. 1 tohoto nařízení, pokud je žádost o povolení klinického hodnocení předložena v období od šesti měsíců po dni zveřejnění oznámení podle čl. 82 odst. 3 tohoto nařízení do 18 měsíců po dni zveřejnění uvedeného oznámení nebo pokud dojde k tomuto zveřejnění dříve než 28. listopadu 2015, pokud je žádost předložena od 28. května 2016 do 28. května 2017, lze uvedené klinické hodnocení zahájit v souladu s články 6, 7 a 9 směrnice 2001/20/ES. Uvedené klinické hodnocení se bude i nadále řídit uvedenou směrnicí do 42 měsíců po dni zveřejnění oznámení podle čl. 82 odst. 3 tohoto nařízení, nebo pokud dojde ke zveřejnění dříve než 28. listopadu 2015, do 28. května 2019.

*Článek 99***Vstup v platnost**

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Toto nařízení se použije nejdříve šest měsíců po zveřejnění oznámení podle čl. 82 odst. 3, ale v žádném případě ne dříve než 28. května 2016.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.



PŘÍLOHA I

DOKUMENTACE K ŽÁDOSTI PRO PŮVODNÍ ŽÁDOST

A. ÚVOD A OBECNÉ ZÁSADY

1. Je-li to vhodné, uvede zadavatel odkaz na jakékoli předchozí žádosti. Pokud tyto žádosti předložil jiný zadavatel, předloží se písemný souhlas tohoto zadavatele.
2. V případě, že má klinické hodnocení více než jednoho zadavatele, jsou v dokumentaci k žádosti uvedeny podrobné informace o odpovědnosti každého ze zadavatelů.
3. Žádost musí podepsat zadavatel nebo zástupce zadavatele. Tento podpis potvrzuje, že se zadavatel ujistil o tom, že:
 - a) poskytnuté informace jsou úplné;
 - b) přiložené dokumenty obsahují přesný výčet dostupných informací;
 - c) klinické hodnocení má být prováděno v souladu s protokolem a
 - d) klinické hodnocení má být prováděno v souladu s tímto nařízením.
4. Dokumentace k žádosti omezené na část I hodnotící zprávy uvedené v článku 11 je omezena na oddíly B až J a Q této přílohy.
5. Aniž je dotčen článek 26, dokumentace k žádosti omezené na část II hodnotící zprávy uvedené v článku 11 a dokumentace k žádosti uvedené v článku 14 je omezena na oddíly K až R této přílohy.

B. PRŮVODNÍ DOPIS

6. Průvodní dopis musí obsahovat číslo hodnocení EU a všeobecné číslo klinického hodnocení a upozorňovat na jakékoli specifické charakteristiky tohoto klinického hodnocení.
7. Není však nezbytné v průvodním dopisu opakovat informace, které jsou již obsaženy ve formuláři žádosti EU, s následujícími výjimkami:
 - a) zvláštní charakteristiky populace zařazené do tohoto klinického hodnocení, například subjekty hodnocení, které nejsou způsobilé udělit informovaný souhlas, nezletilí a těhotné nebo kojící ženy;
 - b) zda je součástí klinického hodnocení první podání nové účinné látky lidem;
 - c) zda byla vydána vědecká doporučení týkající se klinického hodnocení nebo hodnoceného léčivého přípravku agenturou, členským státem nebo třetí zemí;
 - d) zda klinické hodnocení je nebo má být součástí plánu pediatrického výzkumu podle hlavy II kapitoly 3 nařízení (ES) č. 1901/2006 (pokud již agentura vydala rozhodnutí o plánu pediatrického výzkumu, musí průvodní dopis obsahovat odkaz na rozhodnutí agentury na jejích internetových stránkách);
 - e) zda hodnocené léčivé přípravky nebo pomocné léčivé přípravky jsou omamné látky, psychotropní látky nebo radiofarmaka;

▼B

- f) zda jsou léčivé přípravky tvořeny z geneticky modifikovaných organismů nebo je obsahují;
 - g) zda zadavatel obdržel pro hodnocení léčivý přípravek pro vzácné onemocnění stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění;
 - h) kompletní seznam, včetně právního statusu všech hodnocených léčivých přípravků a seznam všech pomocných léčivých přípravků a
 - i) seznam zdravotnických prostředků, která mají být při klinickém hodnocení zkoumány, které však nejsou součástí hodnoceného léčivého přípravku nebo přípravků, spolu s prohlášením o tom, zda mají zdravotnické prostředky označení CE pro zamýšlené použití.
8. V průvodním dopise je uvedeno, kde jsou v dokumentaci k žádosti informace uvedené v odstavci 7 obsaženy.
 9. V průvodním dopise musí být uvedeno, zda zadavatel považuje klinické hodnocení za nízkointervenční klinické hodnocení, a musí obsahovat jeho podrobné odůvodnění.
 10. V průvodním dopise musí být uvedeno, zda metodika klinického hodnocení vyžaduje, aby v klinickém hodnocení byly vybrány spíše skupiny subjektů hodnocení než jednotlivé subjekty hodnocení, kterým budou podávány různé hodnocené léčivé přípravky, a v důsledku toho, zda bude možno získat informovaný souhlas zjednodušeným způsobem.
 11. V průvodním dopise je uvedeno, kde se v dokumentaci k žádosti nacházejí informace nezbytné pro posouzení, zda může existovat podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, to jest referenční bezpečnostní informace.
 12. V případě průvodního dopisu k opakované žádosti je v průvodním dopise uvedeno číslo hodnocení EU dřívější žádosti o klinické hodnocení, jsou zdůrazněny změny oproti předchozímu předložení žádosti, a případně je uvedeno, jak byly u první žádosti řešeny jakékoli nevyřešené otázky.

C. FORMULÁŘ ŽÁDOSTI EU

13. Řádně vyplněný formulář žádosti EU.

D. PROTOKOL

14. Protokol popisuje cíl, plán, metodiku, statistické rozvahy, účel a organizaci klinického hodnocení.
15. Protokol je označen:
 - a) názvem klinického hodnocení;
 - b) číslem hodnocení EU;
 - c) kódem protokolu zadavatele, které je specifické pro všechny jeho verze (je-li to vhodné);
 - d) datem a číslem verze, které se aktualizuje při každé změně protokolu;
 - e) stručným titulem nebo názvem, který je protokolu přidělen, a
 - f) jménem a adresou zadavatele a jménem a funkcí zástupce nebo zástupců zadavatele zmocněných podepsat protokol nebo jakoukoli významnou změnu protokolu.

▼B

16. Protokol je pokud možno vytvořen ve formátu umožňujícím snadné vyhledávání namísto naskenovaných obrázků.
17. Protokol obsahuje alespoň:
- a) prohlášení, že klinické hodnocení má být prováděno v souladu s protokolem, s tímto nařízením a se zásadami správné klinické praxe;
 - b) úplný seznam všech hodnocených léčivých přípravků a všech pomocných léčivých přípravků;
 - c) shrnutí poznatků z neklinických studií, které mají potenciálně klinický význam, a z jiných klinických hodnocení, která jsou pro klinické hodnocení relevantní;
 - d) souhrn známých a potenciálních rizik a přínosů, včetně zhodnocení předpokládaných přínosů a rizik umožňující posouzení v souladu s článkem 6, pro subjekty hodnocení v klinických hodnoceních v naléhavých situacích musí být zdokumentovány vědecky odůvodněný předpoklad, že účast subjektu hodnocení může mít přímý klinicky relevantní přínos;
 - e) v případě, že byli do plánu klinického hodnocení zapojeni pacienti, popis jejich způsobu zapojení;
 - f) popis a zdůvodnění dávkování, režimu dávkování, cesty a způsobu podání a doby léčby u všech hodnocených léčivých přípravků a pomocných léčivých přípravků;
 - g) prohlášení o tom, zda jsou hodnocené léčivé přípravky a pomocné léčivé přípravky použité v klinickém hodnocení registrovány; pokud jsou registrovány, zda mají být použity v klinickém hodnocení v souladu s podmínkami jejich registrace, a v případě použití neregistrovaných léčivých přípravků jako pomocných léčivých přípravků odůvodnění pro jejich použití v klinickém hodnocení;
 - h) popis skupin a podskupin subjektů účastnících se klinického hodnocení, případně včetně skupin subjektů se zvláštními potřebami, například věk, pohlaví, účast zdravých dobrovolníků, subjektů hodnocení se vzácnými a velmi vzácnými onemocněními;
 - i) odkazy na literaturu a údaje, které jsou pro klinické hodnocení relevantní a z nichž klinické hodnocení vychází;
 - j) rozbor opodstatnění klinického hodnocení umožňující posouzení v souladu s článkem 6;
 - k) popis typu klinického hodnocení, které má být provedeno, a diskuse k plánu hodnocení (případně včetně schematického diagramu návrhu, postupů a fází hodnocení);
 - l) specifikace primárních parametrů a sekundárních parametrů, pokud existují, které mají být v průběhu klinického hodnocení měřeny;
 - m) popis opatření přijatých k minimalizaci předpojatosti, včetně případné randomizace a zaslepení;
 - n) popis předpokládané délky účasti subjektu a popis pořadí a trvání všech částí klinického hodnocení, včetně případného sledování;

▼B

- o) jasnou a jednoznačnou definici ukončení daného klinického hodnocení a specifikace předpokládaného data ukončení klinického hodnocení a jeho odůvodnění, pokud to není den poslední návštěvy posledního subjektu hodnocení;
- p) popis kritérií pro ukončení částí klinického hodnocení nebo celého klinického hodnocení;
- q) uspořádání pro vedení randomizačních kódů klinických hodnocení léčby a postupy případného odslepení kódů;
- r) popis postupů pro zjištění údajů, které mají být zaznamenány přímo do formulářů záznamů každého subjektu hodnocení považovaných za zdrojové údaje;
- s) popis případných opatření k dosažení souladu s platnými pravidly pro odběr, skladování a budoucí použití biologických vzorků od subjektů klinického hodnocení, není-li obsažen v samostatném dokumentu;
- t) popis opatření pro dohledatelnost, skladování, likvidaci a vrácení hodnoceného léčivého přípravku a neregistrovaného pomocného léčivého přípravku v souladu s článkem 51;
- u) popis použitých statistických metod, jež mají být použity, případně také:
 - harmonogram jakéhokoli plánované průběžné analýzy a počtu plánovaných subjektů, které do ní mají být zařazeny,
 - důvody pro výběr velikosti vzorku,
 - výpočty síly klinického hodnocení a klinický význam,
 - hladina významnosti, která má být použita,
 - kritéria pro ukončení klinického hodnocení,
 - postupy pro zohlednění chybějících, nepoužitých a falešných dat a pro hlášení jakýchkoliv odchylek od původního statistického plánu a
 - výběr subjektů, které mají být do analýz zahrnuty;
- v) popis kritérií pro zařazení a vyloučení subjektů hodnocení, včetně kritérií pro vyřazení jednotlivých subjektů hodnocení z léčby nebo z klinického hodnocení;
- w) popis postupů týkajících se odstoupení subjektů hodnocení od léčby nebo od klinického hodnocení, včetně postupů pro sběr údajů týkajících se subjektů hodnocení, které odstoupily, postupů pro nahrazení subjektů hodnocení a sledování subjektů hodnocení, které byly z léčby nebo z klinického hodnocení vyřazeny;
- x) odůvodnění zahrnutí subjektů hodnocení, které jsou nezpůsobilé udělit informovaný souhlas, nebo jiných zvláštních kategorií osob, jako jsou nezletilí;

▼B

- y) odůvodnění výběru subjektů hodnocení podle pohlaví a věku, pokud je z klinického hodnocení vyloučena skupina určitého pohlaví nebo věku nebo pokud je nedostatečně zastoupena, vysvětlení a odůvodnění těchto kritérií vyloučení;
- z) podrobný popis náboru a postupu získávání informovaného souhlasu, zejména v případě nezpůsobilosti subjektů hodnocení udělit informovaný souhlas;
- aa) popis léčby, včetně léčivých přípravků, které jsou nebo nejsou povoleny, před nebo v průběhu klinického hodnocení;
- ab) popis postupů odpovědnosti za výdej a podávání léčivých přípravků subjektům hodnocení, včetně případného zaslepování, je-li použitelné;
- ac) popis postupů pro případné sledování compliance subjektů hodnocení, je-li použitelné;
- ad) popis opatření pro sledování provádění klinického hodnocení, je-li použitelné;
- ae) popis zajištění pro péči o subjekty hodnocení po skončení jejich účasti v klinickém hodnocení, pokud je tato další péče nezbytná z důvodu účasti subjektů hodnocení v klinickém hodnocení a pokud se liší od toho, co se běžně předpokládá podle daného zdravotního stavu;
- af) specifikace parametrů účinnosti a bezpečnosti, jakož i metod a harmonogramu pro posuzování, zaznamenávání a analyzování těchto parametrů;
- ag) popis etických úvah týkajících se klinického hodnocení, pokud nebyly popsány jinde;
- ah) prohlášení zadavatele (buď v protokolu, nebo v samostatném dokumentu) potvrzující, že zkoušející a instituce podílející se na klinickém hodnocení umožní monitorování, audity a regulační kontroly týkající se klinického hodnocení, včetně poskytnutí přímého přístupu ke zdrojovým údajům a dokumentům;
- ai) popis strategie zveřejňování;
- aj) řádné zdůvodnění pro předložení souhrnu výsledků klinických hodnocení po více než jednom roce;
- ak) popis opatření pro dodržování platných právních předpisů týkajících se ochrany osobních údajů, zejména organizačních a technických opatření, která budou provedena s cílem předejít neoprávněnému přístupu, vyzrazení, rozšíření, pozměnění nebo ztrátě zpracovávaných informací a osobních údajů;
- al) popis opatření, která budou provedena s cílem zajistit důvěrnost záznamů a osobních údajů subjektů hodnocení;
- am) popis opatření, která budou provedena v případě porušení bezpečnosti údajů, aby se zmírnily možné nepříznivé důsledky.

▼B

18. Provádí-li se klinické hodnocení s účinnou látkou, která je v Unii k dispozici pod různými obchodními názvy v řadě registrovaných léčivých přípravků, může protokol vymežit léčbu pouze uvedením účinné látky nebo anatomicko-terapeuticko-chemického kódu (ATC) (úroveň 3–5) a nemusí se uvádět obchodní název každého přípravku.
19. Co se týče oznamování nežádoucích příhod, protokol vymezí kategorie:
 - a) nežádoucích příhod nebo laboratorních odchylek rozhodujících pro hodnocení bezpečnosti, které musí být hlášeny zkoušejícím zadavateli, a
 - b) závažných nežádoucích příhod, které nevyžadují okamžité hlášení zkoušejícího zadavateli.
20. Protokol popisuje postupy pro:
 - a) zjišťování a zaznamenávání nežádoucích příhod zkoušejícím a podávání zpráv zkoušejícího o významných nežádoucích příhodách zadavateli;
 - b) podávání zpráv o nežádoucích příhodách, které byly uvedeny v protokolu jako příhody nevyžadující okamžité hlášení, zkoušejícím zadavateli;
 - c) hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky zadavatelem do databáze Eudravigilance a
 - d) sledování subjektů hodnocení po nežádoucích účincích, včetně způsobu a délky sledování.
21. V případě, že má zadavatel v úmyslu předložit jednu bezpečnostní zprávu o všech léčivých přípravcích používaných v klinickém hodnocení v souladu s čl. 43 odst. 2, jsou pro to v protokolu uvedeny důvody.
22. Otázky týkající se označování a odslepení hodnocených léčivých přípravků mohou být v případě potřeby řešeny v protokolu.
23. K protokolu se případně přiloží stanovky Výboru pro sledování bezpečnostních údajů, je-li to možné.
24. K protokolu se přiloží souhrn protokolu.

E. SOUBOR INFORMACÍ PRO ZKOUŠEJÍCÍHO

25. Je předložen soubor informací pro zkoušejícího, který byl zpracován v souladu se stavem vědeckého poznání a mezinárodními pokyny.
26. Účelem souboru informací pro zkoušejícího je poskytnout zkoušejícím a ostatním zúčastněným v klinickém hodnocení informace, které jim usnadní pochopit odůvodnění a hlavní body protokolu, jako jsou velikost dávky, frekvence/intervaly dávkování, způsoby podání a postupy sledování bezpečnosti, a dodržovat je.
27. Informace v souboru informací pro zkoušejícího musí být předloženy stručnou, jednoduchou, objektivní, vyváženou a nepropagační formou, která umožní, aby jim klinik či zkoušející porozuměl a provedl

▼B

nestranné posouzení rizika a přínosu 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.

28. Pokud je hodnocený léčivý přípravek zaregistrován a používá se v souladu s podmínkami registrace, je souborem informací pro zkoušejícího schválený souhrn údajů o přípravku. Pokud se podmínky použití v klinickém hodnocení liší od povolených podmínek, přiloží se k souhrnu údajů o přípravku přehled relevantních neklinických a klinických údajů, které podporují použití hodnoceného léčivého přípravku v klinickém hodnocení. Pokud je hodnocený léčivý přípravek v protokolu určen jen jeho účinnou látkou, zvolí zadavatel jeden souhrn údajů o přípravku jako rovnocenný souboru informací pro zkoušejícího pro všechny léčivé přípravky, které obsahují účinnou látku a používají se v kterémkoli místě klinického hodnocení.
29. 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 se nejlépe hodí k zajištění bezpečnosti pacientů.
30. Pokud souborem informací pro zkoušejícího není souhrn údajů o přípravku, obsahuje tento soubor jasně identifikovatelný oddíl nazvaný „Referenční bezpečnostní informace“. V souladu s body 10 a 11 přílohy III musí referenční bezpečnostní informace obsahovat informace o přípravku týkající se hodnoceného léčivého přípravku a o tom, jak stanovit, jaké nežádoucí účinky mají být považovány za očekávané nežádoucí účinky a o četnosti a povaze těchto nežádoucích účinků.

F. DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE SOULADU SE SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXÍ PRO HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

31. Co se týče dokumentace týkající se správné výrobní praxe, použijí se tato ustanovení.
32. Žádnou dokumentaci není nutno předkládat, pokud je hodnocený léčivý přípravek registrován a není změněn, bez ohledu na to, zda je nebo není vyráběn v Unii.
33. Pokud není hodnocený léčivý přípravek registrován a nezískal registraci od třetí země, která je smluvní stranou Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků, a není vyráběn v Unii, předloží se tyto doklady:
 - a) kopie povolení podle článku 61 a
 - b) osvědčení kvalifikované osoby v Unii, že výroba je v souladu se správnou výrobní praxí, která je alespoň rovnocenná správné výrobní praxi v Unii, pokud neexistují zvláštní opatření stanovená v dohodách o vzájemném uznávání mezi Unii a třetími zeměmi.
34. Ve všech ostatních případech se předloží kopie povolení uvedeného v článku 61.
35. Pro postupy související s hodnocenými léčivými přípravky stanovenými v článku 61 odst. 5, které nepodléhají povolení podle článku 61, se předloží dokumentace, která prokazuje soulad s požadavky uvedenými v čl. 61 odst. 6.

▼B**G. DOKUMENTACE HODNOCENÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

36. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku poskytuje informace ohledně kvality jakéhokoli hodnoceného léčivého přípravku, výroby a kontroly hodnoceného léčivého přípravku a také údaje z neklinických studií a z jeho klinického používání.

1.1 Údaje týkající se hodnoceného léčivého přípravku*Úvod*

37. Co se týče údajů, může být dokumentace hodnoceného léčivého přípravku nahrazena jinou dokumentací, kterou lze předložit samostatně nebo spolu se zjednodušenou dokumentací hodnoceného léčivého přípravku. Podrobnosti o této „zjednodušené dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku“ jsou uvedeny v oddílu 1.2 „Zjednodušená dokumentace hodnoceného léčivého přípravku prostřednictvím odkazů na jinou dokumentaci“.
38. Každý oddíl dokumentace hodnoceného léčivého přípravku uvádí podrobný obsah a slovníček pojmů.
39. Informace v dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku jsou stručné. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku nesmí být zbytečně rozsáhlá. Doporučuje se prezentovat údaje ve formě tabulek doprovázených stručným komentářem zdůrazňujícím nejdůležitější body.

Údaje o kvalitě

40. Údaje o kvalitě se předkládají logicky strukturované, jako je například f modulu 3 společného technického dokumentu.

Neklinické farmakologické a toxikologické údaje

41. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku též obsahuje souhrny neklinických farmakologických a toxikologických údajů pro každý hodnocený léčivý přípravek použitý v klinickém hodnocení v souladu s mezinárodními pokyny. Obsahuje referenční seznam provedených studií a příslušných odkazů na literaturu. Doporučuje se prezentovat údaje pokud možno ve formě tabulek doprovázených stručným komentářem zdůrazňujícím nejdůležitější body. Souhrny provedených studií umožňují posouzení vhodnosti studie a také toho, zda byla studie provedena podle přijatelného protokolu.
42. Neklinické farmakologické a toxikologické údaje se předkládají logicky strukturované, jako je například formát modulu 4 společného technického dokumentu.
43. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku namísto pouhého faktického souhrnu provedených studií poskytuje kritickou analýzu údajů včetně zdůvodnění vynechání údajů a posouzení bezpečnosti přípravku v souvislosti s navrhovaným klinickým hodnocením.
44. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku obsahuje prohlášení týkající se statusu správné laboratorní praxe nebo rovnocenných norem podle čl. 25 odst. 3.
45. Zkušební materiál použitý při studiích toxicity je reprezentativním vzorkem materiálu pro použití v klinickém hodnocení, co se týče kvalitativních a kvantitativních profilů nečistot. Příprava zkušebního materiálu je předmětem kontrol, které zajistí splnění tohoto požadavku, a tím podpoří platnost studie.

▼B*Údaje z předchozích klinických hodnocení a zkušeností u člověka*

46. Údaje z předchozích klinických hodnocení a zkušeností u člověka se předkládají logicky strukturované, jako je například formát modulu 5 společného technického dokumentu.
47. Tento oddíl poskytuje souhrny všech dostupných údajů z předchozích klinických hodnocení a zkušeností u člověka s hodnocenými léčivými přípravky.

Obsahuje rovněž prohlášení o shodě těchto předchozích klinických hodnocení se správnou klinickou praxí, jakož i odkaz na veřejný záznam podle čl. 25 odst. 6.

Celkové posouzení rizik a přínosů

48. Tento oddíl poskytuje stručný ucelený souhrn, který kriticky analyzuje neklinické a klinické údaje v souvislosti s možnými riziky a přínosy hodnoceného léčivého přípravku v navrhovaném klinickém hodnocení, pokud tyto informace již nejsou uvedeny v protokolu. Pokud v protokolu uvedeny jsou, uvede se křížový odkaz na příslušný oddíl v protokolu. V textu jsou uvedeny případné studie, které byly předčasně ukončeny, a jsou rozebrány příslušné důvody. Jakékoli hodnocení předvídatelných rizik a předpokládaných přínosů u studií na nezletilých nebo nezpůsobilých dospělých osobách zohledňuje zvláštní ustanovení uvedená v tomto nařízení.
49. V případě potřeby budou diskutovány bezpečnostní limity, co se týče relativní systémové expozice hodnocenému léčivému přípravku, a to pokud možno na základě „údajů o ploše pod křivkou“ (AUC) nebo údajů o nejvyšší koncentraci (C_{max}) podle toho, které z těchto údajů jsou považovány za důležitější, spíše než co se týče podané dávky. Dále se diskutuje klinická významnost jakýchkoli poznatků uvedených v neklinických a klinických studiích, spolu s případnými doporučeními dalšího sledování účinků a bezpečnosti v klinických hodnoceních.

1.2 Zjednodušená dokumentace hodnoceného léčivého přípravku prostřednictvím odkazů na jinou dokumentaci

50. Žadatel může odkazovat na jinou dokumentaci, která se předloží samostatně nebo spolu se zjednodušenou dokumentací hodnoceného léčivého přípravku.

Možnost odkazovat na soubor informací pro zkoušejícího

51. Žadatel může předložit buď samostatnou dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku, nebo může pro účely referenčních bezpečnostních informací a souhrnů neklinické a klinické části dokumentace hodnoceného léčivého přípravku odkazovat na soubor informací pro zkoušejícího. Ve druhém z uvedených případů souhrny neklinických a klinických informací obsahují údaje – pokud možno ve formě tabulek – poskytující dostatečně podrobný obraz umožňující posuzovatelům dospět k rozhodnutí o možné toxicitě hodnoceného léčivého přípravku a bezpečnosti jeho použití v navrhovaném klinickém hodnocení. Pokud existuje nějaký zvláštní aspekt neklinických nebo klinických údajů, který vyžaduje podrobné odborné vysvětlení nebo rozbor v míře, která přesahuje rozsah údajů, které se obvykle uvádějí v souboru informací pro zkoušejícího, předloží se neklinické a klinické informace v rámci dokumentace hodnoceného léčivého přípravku.

Možnost odkazovat na souhrn údajů o přípravku

52. Žadatel může předložit verzi souhrnu údajů o přípravku platnou v době podání žádosti jako dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku, pokud je hodnocený léčivý přípravek registrován. Přesné požadavky jsou podrobně uvedeny v tabulce 1. Pokud jsou k dispozici nové údaje, měly by být jasně uvedeny.

**Tabulka 1: Obsah zjednodušené dokumentace hodnoceného léčivého přípravku**

Typy předchozího hodnocení	Údaje o kvalitě	Neklinické údaje	Klinické údaje
Hodnocený léčivý přípravek je registrován nebo má registraci v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků a používá se v klinickém hodnocení:			
— v rámci podmínek souhrnu údajů o přípravku	Souhrn údajů o přípravku		
— mimo rámec podmínek souhrnu údajů o přípravku	Souhrn údajů o přípravku	Pokud je to vhodné	Pokud je to vhodné
— po pozměnění (například zaslepení)	P + A	Souhrn údajů o přípravku	Souhrn údajů o přípravku
Jiná léčivá forma nebo síla hodnoceného léčivého přípravku je registrována nebo má registraci v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků a hodnocený léčivý přípravek dodává držitel registrace	Souhrn údajů o přípravku + P + A	Ano	Ano
Hodnocený léčivý přípravek není registrován a nemá registraci v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků, ale účinná látka je obsažena v registrovaném léčivém přípravku a			
— je dodávána tímto výrobcem	Souhrn údajů o přípravku + P + A	Ano	Ano
— je dodávána jiným výrobcem	Souhrn údajů o přípravku + S + P + A	Ano	Ano
Hodnocený léčivý přípravek byl předmětem dřívější žádosti o povolení klinického hodnocení a byl registrován v dotčeném členském státě a nebyl pozměněn a			
— nejsou k dispozici žádné nové údaje od poslední změny žádosti o povolení klinického hodnocení	Odkaz na dříve předloženou dokumentaci		
— jsou k dispozici nové údaje od poslední změny žádosti o povolení klinického hodnocení	Nové údaje	Nové údaje	Nové údaje
— používá se za odlišných podmínek	Pokud je to vhodné	Pokud je to vhodné	Pokud je to vhodné

(S: údaje týkající se účinné látky; P: Údaje týkající se hodnoceného léčivého přípravku; A: další informace o výrobním zařízení a vybavení, hodnocení bezpečnosti cizích látek, nových pomocných látkách a roztocích pro rekonstituci a rozpouštědlech)

53. Pokud je hodnocený léčivý přípravek v protokolu definován podle účinné látky nebo za použití kódu ATC (viz bod 18 výše), může žadatel nahradit dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku jedním reprezentativním souhrnem údajů o přípravku pro každou účinnou látku nebo každou účinnou látku patřící do dané skupiny ATC. Nebo může žadatel předložit souhrnný dokument obsahující informace rovnocenné údajům v reprezentativním souhrnu údajů o přípravku pro každou účinnou látku, která by mohla být v klinickém hodnocení použita jako hodnocený léčivý přípravek.

1.3 Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku v případě placebo

54. Pokud je hodnoceným léčivým přípravkem placebo, požadavky na informace se omezí na údaje o kvalitě. Žádná další dokumentace není vyžadována, pokud má placebo totéž složení jako hodnocený léčivý přípravek (s výjimkou účinné látky), je vyráběno tímto výrobcem a není sterilní.

▼B**H. DOKUMENTACE POMOCNÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

55. Aniž je dotčen článek 65, požadavky na dokumentaci stanovené v oddílech F a G se použijí pro pomocné léčivé přípravky. Je-li však pomocný léčivý přípravek registrován v dotčeném členském státě, žádné další informace se nepožadují.

I. VĚDECKÉ PORADENSTVÍ A PLÁN PEDIATRICKÉHO VÝZKUMU

56. Je-li k dispozici, předloží se kopie souhrnného vědeckého poradenství agentury nebo kteréhokoli členského státu nebo třetí země, pokud jde o dotčené klinické hodnocení.

57. Pokud je klinické hodnocení součástí schváleného plánu pediatrického výzkumu, předloží se kopie rozhodnutí agentury o schválení plánu pediatrického výzkumu a stanovisko pediatrického výboru, pokud nejsou tyto dokumenty zcela přístupné prostřednictvím internetu. Pokud jsou zcela přístupné prostřednictvím internetu, stačí uvést odkaz na tuto dokumentaci v průvodním dopisu (viz oddíl B).

J. OBSAH OZNAČENÍ HODNOCENÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

58. Musí být k dispozici popis obsahu označení hodnoceného léčivého přípravku v souladu s přílohou VI.

K. ZPŮSOB NÁBORU (INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE JEDNOTLIVÝCH DOTČENÝCH ČLENSKÝCH STÁTŮ)

59. Nejsou-li postupy zařazení subjektů hodnocení popsány v protokolu, musí být podrobně popsány v samostatném dokumentu, v němž je jasně uvedeno, co je prvním nábořem.

60. Jestliže se nábor subjektů hodnocení provádí prostřednictvím reklamy, předloží se kopie reklamních materiálů, včetně veškerých tištěných materiálů a zvukových záznamů nebo videozáznamů. Nastíní se navržené postupy pro zpracování odpovědí na reklamu. To zahrnuje kopie komunikace používané k pozvání subjektů hodnocení k účasti v klinickém hodnocení a plánovaná opatření týkající se informací nebo poradenství pro respondenty, u nichž bylo shledáno, že nejsou vhodné pro zahrnutí do klinického hodnocení.

L. INFORMOVÁNÍ SUBJEKTU HODNOCENÍ, FORMULÁŘ INFORMOVANÉHO SOUHLASU A POSTUP INFORMOVANÉHO SOUHLASU (INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE JEDNOTLIVÝCH DOTČENÝCH ČLENSKÝCH STÁTŮ)

61. Všechny informace poskytnuté subjektům hodnocení (nebo případně jejich zákonně ustanoveným zástupcům) před jejich rozhodnutím o účasti nebo zdržení se účasti se předloží spolu s formulářem, nebo jinými alternativními prostředky podle čl. 29 odst. 1 pro zaznamenání informovaného souhlasu.

62. Popis postupů týkajících se informovaného souhlasu u všech subjektů, a to zejména:

- a) u klinického hodnocení s nezletilými nebo nezpůsobilými subjekty hodnocení se popíše postupy získání informovaného souhlasu od zákonně ustanovených zástupců a zapojení nezletilého nebo nezpůsobilého subjektu hodnocení;

▼B

- b) pokud se má použít postup s dosvědčeným souhlasem, uvedou se příslušné informace o důvodu pro použití nestranného svědka, o výběru nestranného svědka a o postupu získání informovaného souhlasu;
- c) v případě klinických hodnocení v naléhavých stavech podle článku 35 se popíše postup získání informovaného souhlasu subjektu nebo zákonně ustanoveného zástupce hodnocení k pokračování klinického hodnocení;
- d) v případě klinických hodnocení v naléhavých stavech podle článku 35, popis postupů použitých k identifikaci naléhavého stavu a jeho zdokumentování;
- e) v případě klinických hodnocení, kdy jejich metody vyžadují spíše výběr skupin subjektů hodnocení než jednotlivých subjektů, kterým jsou následně v rámci klinického hodnocení podány různé hodnocené léčivé přípravky, jak je uvedeno v článku 30, a v důsledku toho bude použit zjednodušený postup získání informovaného souhlasu, je tento zjednodušený postup popsán.

63. V případech stanovených v bodě 62 se uvedou informace poskytnuté subjektu hodnocení nebo zákonně ustanovenému zástupci.

M. VHODNOST ZKOUŠEJÍCÍHO (INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE JEDNOTLIVÝCH DOTČENÝCH ČLENSKÝCH STÁTŮ)

- 64. Předloží se seznam míst plánovaných klinických hodnocení, jména a funkce hlavních zkoušejících a plánovaný počet subjektů hodnocení v místech hodnocení.
- 65. Předloží se popis kvalifikace zkoušejících v aktuálním životopise a ostatní příslušné dokumenty. Popíše se veškerá předchozí odborná příprava v zásadách správné klinické praxe nebo zkušenosti získané při práci s klinickými hodnoceními a péči o pacienty.
- 66. Uvedou se veškeré podmínky, například ekonomické zájmy a institucionální vztahy, které by mohly ovlivnit nestrannost zkoušejících.

N. VHODNOST ZAŘÍZENÍ (INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE JEDNOTLIVÝCH DOTČENÝCH ČLENSKÝCH STÁTŮ)

- 67. Předloží se řádně odůvodněné písemné prohlášení o vhodnosti míst klinického hodnocení odpovídající povaze a použití hodnoceného léčivého přípravku a zahrnující popis vhodnosti zařízení, vybavení, lidských zdrojů a popis odborných znalostí vystavené vedoucím kliniky/instituce v místě klinického hodnocení nebo jinou odpovědnou osobou, podle systému v dotčeném členském státě.

O. DOKLAD O POJISTNÉM KRYTÍ ČI ODŠKODNĚNÍ (INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE JEDNOTLIVÝCH DOTČENÝCH ČLENSKÝCH STÁTŮ)

- 68. Předloží se případně doklad o pojistném krytí, záruce či podobném ujednání.

P. FINANČNÍ A JINÁ UJEDNÁNÍ (INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE JEDNOTLIVÝCH DOTČENÝCH ČLENSKÝCH STÁTŮ)

- 69. Stručné informace o financování klinického hodnocení.

▼B

70. Předloží se informace o finančních transakcích a náhradách vyplacených subjektům hodnocení a o zkoušejícím/místě hodnocení pro účast v klinickém hodnocení.
71. Předloží se popis jakékoli jiné dohody uzavřené mezi zadavatelem a místem hodnocení.
- Q. DOKLAD O ZAPLACENÍ POPLATKU (INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE JEDNOTLIVÝCH DOTČENÝCH ČLENSKÝCH STÁTŮ)
72. Předloží se případný doklad o zaplacení poplatku.
- R. DOKLAD, ŽE ÚDAJE BUDOU ZPRACOVÁVÁNY V SOULADU S PRÁVNÍMI PŘEDPISY UNIE O OCHRANĚ ÚDAJŮ
73. Předloží se prohlášení zadavatele nebo jeho zástupce, že údaje budou shromažďovány a zpracovávány v souladu se směrnicí 95/46/EHS.



PŘÍLOHA II

DOKUMENTACE K ŽÁDOSTI O VÝZNAMNOU ZMĚNU

A. ÚVOD A OBECNÉ ZÁSADY

1. Pokud se významná změna týká více klinických hodnocení téhož zadavatele a téhož hodnoceného léčivého přípravku, může zadavatel podat jedinou žádost o povolení významné změny. Průvodní dopis obsahuje seznam všech dotčených klinických hodnocení, jichž se žádost o významnou změnu týká, spolu s jejich čísly hodnocení EU a příslušnými kódovými čísly každého z těchto klinických hodnocení.
2. Zadavatel nebo zástupce zadavatele musí žádost podepsat. Tento podpis potvrzuje, že se zadavatel ujistil o tom, že:
 - a) poskytnuté informace jsou úplné;
 - b) přiložené dokumenty obsahují přesný výčet dostupných informací a
 - c) klinické hodnocení bude prováděno v souladu se změněnou dokumentací.

B. PRŮVODNÍ DOPIS

3. Průvodní dopis s následujícími informacemi:
 - a) v řádku pro předmět dopisu číslo klinického hodnocení EU spolu s názvem hodnocení a kódovým číslem významné změny, které umožňuje jednoznačnou identifikaci významné změny a které bude důsledně používáno v celé dokumentaci k žádosti;
 - b) identifikace žadatele;
 - c) identifikace významné změny (kódové číslo významné změny zadavatele a datum), přičemž jedna změna se může týkat několika úprav v protokolu nebo podpůrných vědeckých dokumentů;
 - d) zvýrazněný výčet veškerých úprav týkajících se změny a údaj o tom, kde se příslušná informace nebo text nachází v dokumentaci k původní žádosti;
 - e) identifikace případných informací neuvedených ve formuláři žádosti o změnu, které by mohly mít vliv na riziko pro subjekty hodnocení, a
 - f) popřípadě seznam všech klinických hodnocení, která jsou významně změněna, s úředními identifikačními čísly hodnocení EU a příslušnými kódovými čísly změn.

C. FORMULÁŘ ŽÁDOSTI O ZMĚNU

4. Řádně vyplněný formulář žádosti o změnu.

D. POPIS ZMĚNY

5. Změna se předloží a popíše takto:
 - a) výtah z dokumentů, které mají být změněny, znázorňující předchozí a nové znění pomocí funkce sledování změn dokumentu, jakož i výtah uvádějící pouze nové znění, a odůvodnění změn; a
 - b) bez ohledu na písmeno a) platí, že pokud jsou změny tak rozsáhlé nebo dalekosáhlé, že odůvodňují úplně novou verzi dokumentu, předloží se nová verze celého dokumentu (v takových případech se v doplňující tabulce uvede seznam změn v dokumentech, přičemž se seskupí shodné změny).

▼B

6. Nová verze dokumentu se označí datem a aktualizovaným číslem verze.

E. PODPŮRNÉ INFORMACE

7. Případné další podpůrné informace zahrnují alespoň:
 - a) souhrny údajů;
 - b) aktualizované celkové posouzení rizik a přínosů;
 - c) možné důsledky pro subjekty hodnocení již zařazené do klinického hodnocení;
 - d) možné důsledky pro vyhodnocení výsledků;
 - e) dokumenty, které se týkají veškerých změn informací poskytovaných subjektům hodnocení nebo jejich zákonně ustanoveným zástupcům, postupu informovaného souhlasu, formulářů informovaného souhlasu, informace pro pacienta nebo zvacích dopisů a
 - f) odůvodnění změn v žádosti o významnou změnu.

F. AKTUALIZACE FORMULÁŘE ŽÁDOSTI EU

8. Pokud významná změna zahrnuje změny údajů ve formuláři žádosti EU uvedených v příloze I, předloží se revidovaná verze tohoto formuláře. V revidovaném formuláři se zvýrazní pole dotčená významnou změnou.

G. DOKLAD O ZAPLACENÍ POPLATKU (INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE JEDNOTLIVÝCH DOTČENÝCH ČLENSKÝCH STÁTŮ)

9. Předloží se případný doklad o zaplacení poplatku.



PŘÍLOHA III

PODÁVÁNÍ ZPRÁV O BEZPEČNOSTI

1. HLÁŠENÍ ZÁVAŽNÝCH NEŽÁDOUCÍCH PŘÍHOD ZKOUŠEJÍCÍM ZADAVATELI

1. Není-li v protokolu uvedeno jinak, zkoušející nemusí aktivně sledovat nežádoucí příhody u jím léčených subjektů klinického hodnocení, jakmile je hodnocení ukončeno.

2. HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNÉ NEOČEKÁVANÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ZADAVATELEM AGENTUŘE V SOULADU S ČLÁNKEM 42

2.1 Závažná příhoda a příčinná souvislost

2. Povinnost hlásit nežádoucí příhody také zahrnuje chyby při medikaci, těhotenství a způsoby užívání neuvedené v protokolu, včetně nesprávného použití nebo zneužití přípravku.
3. Při určování, zda je nežádoucí příhoda nežádoucím účinkem, je nutno zvážit, zda existuje přiměřená pravděpodobnost stanovení příčinného vztahu mezi příhodou a hodnoceným léčivým přípravkem na základě analýzy dostupných důkazů.
4. Pokud zkoušející předkládající zprávu neposkytne informace o příčinném vztahu, zadavatel se na něj obrátí a vyzve jej, aby se k této záležitosti vyjádřil. Zadavatel nesmí snížit závažnost posouzení příčinné souvislosti zkoušejícím. Pokud zadavatel s posouzením příčinného vztahu zkoušejícím nesouhlasí, ve zprávě se uvede jak názor zkoušejícího, tak zadavatele.

2.2 „Očekávatelnost“, „neočekávatelnost“ a referenční bezpečnostní informace

5. Při určování, zda je nežádoucí účinek neočekávaný, je nutno zvážit, zda účinek doplňuje dosavadní informace o známém, již zdokumentovaném závažném nežádoucím účinku, pokud jde o specifickou, zvýšení jeho výskytu či závažnost.
6. Očekávatelnost nežádoucího účinku stanoví zadavatel v referenčních bezpečnostních informacích. Očekávatelnost nežádoucího účinku se stanoví na základě dříve pozorovaných příhod s touto účinnou látkou, a nikoli na základě předpokládaných farmakologických vlastností daného léčivého přípravku nebo příhod souvisejících s nemocí subjektu.
7. Referenční bezpečnostní informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku nebo v souboru informací pro zkoušejícího. Na umístění referenčních bezpečnostních informací v dokumentaci k žádosti odkazuje průvodní dopis. Pokud je hodnocený léčivý přípravek registrován v několika dotčených členských státech s různými souhrny údajů o přípravku, zadavatel s ohledem na bezpečnost subjektů hodnocení vybere jako referenční bezpečnostní informace nejvhodnější souhrn údajů o přípravku.
8. Referenční bezpečnostní informace se mohou v průběhu provádění klinického hodnocení změnit. Pro účely hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky se použije verze referenčních bezpečnostních informací, která byla aktuální v době vzniku podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky. Změna referenčních bezpečnostních informací tak má vliv na počet nežádoucích účinků, které budou nahlášeny jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky. Pokud jde o příslušné referenční bezpečnostní informace pro účely roční zprávy o bezpečnosti, viz oddíl 3 této přílohy.
9. Pokud zkoušející předkládající hlášení poskytl informace o očekávatelnosti, zadavatel je zohlední. Podrobný rozsah závažných neočekávaných nežádoucích účinků, které mají být hlášeny.

▼B**2.3 Informace pro hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky**

10. Tyto informace obsahují alespoň:

- a) platné číslo hodnocení EU;
- b) číslo studie zadavatele;
- c) identifikovatelný subjekt hodnocení opatřený kódem;
- d) identifikovatelnou osobu podávající hlášení;
- e) podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky;
- f) podezřelý hodnocený léčivý přípravek (včetně názvu-kódu účinné látky);
- g) posouzení příčinné souvislosti.

11. V zájmu řádného elektronického zpracování hlášení by měly být navíc dodány tyto správní informace:

- a) jedinečný identifikační kód zprávy o bezpečnosti (případu) odesílatele;
- b) datum přijetí původní informace z primárního zdroje;
- c) datum přijetí nejnovější informace;
- d) celosvětové jedinečné identifikační číslo případu;
- e) identifikační kód odesílatele.

2.4 Následná hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky

12. Pokud je první hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky uvedené v čl. 42 odst. 2 písm. a) (fatální nebo život ohrožující) neúplné, například pokud zadavatel nedodal všechny informace do sedmi dnů, zadavatel předloží doplněné hlášení založené na původních informacích do dalších osmi dnů.

13. Lhůta pro první urychlené hlášení (den 0 = Di 0) začíná běžet ve chvíli, kdy zadavatel obdrží informace, které obsahují minimální kritéria pro hlášení.

14. Pokud zadavatel obdrží zásadní nové informace o již ohlášeném případě, lhůta začíná běžet opět dnem 0, to jest dnem obdržení nové informace. Tyto informace se nahlásí jako následné hlášení do 15 dnů.

15. Pokud je první hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky uvedené v čl. 42 odst. 2 písm. c) (původně nepovažované za nežádoucí účinek s následkem smrti nebo život ohrožující, u nichž se nakonec ukázalo, že s následkem smrti nebo život ohrožující jsou) neúplné, následné hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které měly za následek smrt nebo ohrozily život, se podá co nejdříve, avšak nejpozději do sedmi dnů ode dne, kdy vyšlo najevo, že účinky měly za následek smrt nebo ohrozily život. Zadavatel předloží doplněné hlášení do dalších osmi dnů.

16. V případech podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky původně považované za účinky, které neměly za následek smrt a neohrozily život, kdy se nakonec ukáže, že uvedené účinky měly za následek smrt nebo ohrozily život, pokud první hlášení dosud nebylo podáno, se vypracuje kombinované hlášení.

2.5 Odslepení přiřazení k léčbě

17. Zkoušející odslepí nasazení léčby uchazeče v rámci probíhajícího klinického hodnocení pouze v případě, že je odslepení důležité pro bezpečnost subjektu hodnocení.

▼B

18. V hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky agentuře zadavatel odslepi nasazení léčby pouze subjektu, jehož se podezření týká.
 19. Pokud konkrétní příhoda potenciálně představuje podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, provede zadavatel odslepení pouze pro příslušný subjekt klinického hodnocení. Zaslepení se zachová pro další osoby odpovědné za průběh klinického hodnocení (vedení, monitoři, zkoušející) a osoby odpovědné za analýzu údajů a výklad výsledků po skončení hodnocení, jako jsou například pracovníci v oblasti biometrie.
 20. K odslepeným informacím mají přístup pouze osoby, které pracují na zprávách o bezpečnosti podávaných agentuře nebo monitorovacím výborům pro sledování bezpečnosti údajů (DSMB), nebo osoby, jež v průběhu klinického hodnocení provádí průběžné hodnocení bezpečnosti.
 21. Pokud však jde o klinická hodnocení prováděná u onemocnění s vysokou nemocností nebo vysokou úmrtností, jejichž parametry účinnosti mohou být také podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, nebo v případě, kdy úmrtnost či jiný „závažný“ následek (který by mohl být potenciálně hlášen jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky) je parametr účinnosti klinického hodnocení, může systematické odslepování poškodit důvěryhodnost klinického hodnocení. Za těchto a podobných okolností zadavatel v protokolu zdůrazní, které závažné příhody mají být považovány za příhody související s onemocněním a nejsou předmětem systematického odslepení a urychleného hlášení.
 22. Pokud se po odslepení ukáže, že příhoda představuje podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, použijí se pravidla hlášení, která se vztahují na podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, stanovená v článku 42 a oddílu 2 této přílohy.
3. PŘEDKLÁDÁNÍ ROČNÍCH ZPRÁV O BEZPEČNOSTI ZADAVATELEM
23. V dodatku ke zprávě se uvedou referenční bezpečnostní informace platné na počátku období, za které se předkládá zpráva.
 24. Referenční bezpečnostní informace platné na počátku období, za které se předkládá zpráva, slouží jako referenční bezpečnostní informace v průběhu období, za které se předkládá zpráva.
 25. Pokud v průběhu období, za které se předkládá zpráva, dojde k významným změnám referenčních bezpečnostních informací, uvedou se v roční zprávě o bezpečnosti. Revidované referenční bezpečnostní informace se navíc předloží v dodatku ke zprávě spolu s referenčními bezpečnostními informacemi platnými na počátku období, za které se předkládá zpráva. I když dojde ke změně referenčních bezpečnostních informací, referenční bezpečnostní informace platné na počátku období, za které se předkládá zpráva, slouží jako referenční bezpečnostní informace v průběhu uvedeného období.



PŘÍLOHA IV

Obsah shrnutí výsledků klinických hodnocení

Shrnutí výsledků klinických hodnocení obsahuje informace o těchto prvcích:

A. INFORMACE O KLINICKÉM HODNOCENÍ:

1. Identifikace klinického hodnocení (včetně názvu hodnocení a čísla protokolu).
2. Identifikátory (včetně čísla hodnocení EU a dalších identifikátorů).
3. Údaje o zadavateli (včetně vědeckých a veřejných kontaktních míst).
4. Pediatrické regulační údaje (včetně informací o tom, zda je klinické hodnocení součástí plánu pediatrického výzkumu).
5. Fáze analýzy výsledků (včetně informací o datu průběžné analýzy údajů, prozatímní nebo konečné fáze analýzy, data globálního ukončení klinického hodnocení). U opakovaných klinických hodnocení již registrovaných hodnocených léčivých přípravků, které jsou používány v souladu s podmínkami stanovenými v rozhodnutí o registraci, by ve shrnutí výsledku měly být rovněž uvedeny zjištěné nedostatky z hlediska účinnosti příslušného léčivého přípravku.
6. Obecné informace o klinickém hodnocení (včetně informací o hlavních cílech hodnocení, plánu hodnocení, vědeckého základu a odůvodnění hodnocení; datu zahájení hodnocení, opatření na ochranu zařazených subjektů hodnocení, standardní léčba a použité statistické metody).
7. Počet subjektů hodnocení (včetně informací o aktuálním počtu subjektů zahrnutých do klinického hodnocení v dotčeném členském státě, v Unii a ve třetích zemích; členění podle věkových skupin, členění podle pohlaví).

B. CHARAKTERISTIKA SUBJEKTU:

1. Nábor (včetně informací o počtu subjektů prověřených, přijatých a stažených, zařazovací a vyřazovací kritéria, údajích o randomizaci a zaslepení; použitých hodnocených léčivých přípravcích).
2. Období před zařazením do hodnocení.
3. Období po zařazení do hodnocení.

C. ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY:

1. Základní charakteristiky (povinné) – věk.
2. Základní charakteristiky (povinné) – pohlaví.
3. Základní charakteristiky (nepovinné) – studie zvláštních charakteristiky.

D. SLEDOVANÉ PARAMETRY:

1. Definice parametrů účinnosti ⁽¹⁾
2. Parametr účinnosti č. 1

Statistické analýzy

⁽¹⁾ Poskytnou se informace o všech sledovaných parametrech, jež byly vymezeny v protokolu.

▼B

3. Parametr účinnosti č. 2

Statistické analýzy

E. NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY:

1. Informace o nežádoucích příhodách.
2. Skupina podávající informace o nežádoucích příhodách.
3. Závažná nežádoucí příhoda.
4. Jiné než závažné nežádoucí příhody.

F. DALŠÍ INFORMACE:

1. Celkové významné změny.
2. Celková přerušení a opakovaná zahájení.
3. Omezení, řešení zdrojů potenciálního zkreslování výsledků a nepřesností a výhrady.
4. Prohlášení předkládající strany o správnosti předložených informací.

*PŘÍLOHA V***OBSAH SHRNUTÍ VÝSLEDKŮ KLINICKÝCH HODNOCENÍ PRO LAICKÉ OSOBY**

Shrnutí výsledků klinických hodnocení pro laické osoby obsahuje údaje o následujících prvcích:

1. Identifikace klinického hodnocení (včetně názvu hodnocení, čísla protokolu, čísla hodnocení EU a dalších identifikátorů).
2. Jméno a kontaktní údaje zadavatele.
3. Obecné informace o klinickém hodnocení (včetně informací o tom, kde a kdy bylo hodnocení prováděno, hlavních cílech hodnocení a odůvodnění jeho provádění).
4. Počet subjektů hodnocení (včetně informací o počtu subjektů zahrnutých do hodnocení v dotyčném členském státě, v Unii a ve třetích zemích; členění podle věkových skupin a členění podle pohlaví, zařazovací a vyřazovací kritéria).
5. Použité hodnocené léčivé přípravky.
6. Popis nežádoucích účinků a jejich četnost.
7. Celkové výsledky klinického hodnocení.
8. Poznámky k výsledku klinického hodnocení.
9. Sdělení, zda se předpokládají následná klinická hodnocení.
10. Sdělení, kde lze nalézt další informace.



PŘÍLOHA VI

OZNAČENÍ NA OBALU HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A POMOCNÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

A. NEREGISTROVANÉ HODNOCENÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

A.1 Obecná pravidla

1. Na vnitřním a vnějším obalu musí být uvedeny tyto údaje:
 - a) název/jméno, adresa a telefonní číslo hlavního kontaktu pro informace o přípravku, klinickém hodnocení a odslepení v případě naléhavé situace; tím může být zadavatel, smluvní výzkumná organizace nebo zkoušející (pro účely této přílohy dále jen „hlavní kontakt“);
 - b) název účinné látky a její síla nebo účinnost, a v případě zaslepených klinických hodnocení se název účinné látky objeví u názvu srovnávacího přípravku nebo placebo na obalu jak neregistrovaného léčivého přípravku, tak srovnávacího přípravku nebo placebo;
 - c) léková forma, cesta podání, množství dávek;
 - d) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace;
 - e) referenční kód klinického hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;
 - f) identifikační číslo subjektu hodnocení nebo číslo léčby a případně číslo návštěvy;
 - g) jméno zkoušejícího (není-li zahrnuto v písmenech a) nebo e));
 - h) pokyny pro užívání (lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající přípravek);
 - i) nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“ či podobná formulace;
 - j) podmínky uchovávání;
 - k) doba použitelnosti (datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost, a
 - l) nápis „Uchovávejte mimo dosah dětí“ s výjimkou přípravků používaných v takovém hodnocení, kde subjekty hodnocení nedostávají přípravek s sebou domů.
2. K objasnění některých výše uvedených informací lze použít též symboly nebo piktogramy. Lze uvést další informace, upozornění nebo pokyny pro zacházení s přípravkem.
3. Adresa a telefonní číslo hlavního kontaktu nemusí být na označení na obalu uvedeny, pokud subjekt hodnocení obdržel příbalovou informaci nebo kartu s těmito údaji a byl vyzván, aby je měl neustále při sobě.

A.2 Omezené označování na vnitřním obalu

A.2.1 Vnitřní a vnější obal poskytovaný společně

4. Pokud má být přípravek poskytnut subjektu hodnocení nebo osobě podávající léčivý přípravek ve vnitřním obalu společně s vnějším obalem a tyto obaly mají zůstat neodděleny, přičemž na vnějším

▼B

obalu jsou uvedeny údaje podle oddílu A.1, uvedou se na vnitřním obalu (nebo na jakémkoliv uzavřeném dávkovači, který obsahuje vnitřní obal) tyto údaje:

- a) název/jméno hlavního kontaktu;
- b) léková forma, cesta podání (lze vynechat u pevných perorálních lékových forem), počet dávek a v případě klinických hodnocení, která se netýkají zaslepení označení, název/identifikátor a síla/účinnost;
- c) číslo šarže a/nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace;
- d) referenční kód klinického hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení nebo číslo léčby a případně číslo návštěvy a
- f) doba použitelnosti (datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost.

A.2.2 *Malý vnitřní obal*

5. Pokud má vnitřní obal podobu blistrů nebo malých jednotek, například ampulí, na nichž údaje požadované v oddílu A.1 nelze uvést, opatří se označením se zmíněnými údaji vnější obal. Na vnitřním obalu se uvedou tyto údaje:

- a) název/jméno hlavního kontaktu;
- b) cesta podání (lze vynechat u pevných perorálních lékových forem) a v případě klinických hodnocení, která se netýkají zaslepení označení, název/identifikátor a síla/účinnost;
- c) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace;
- d) referenční kód klinického hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení/číslo léčby a případně číslo návštěvy a
- f) doba použitelnosti (datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost.

B. NEREGISTROVANÉ POMOCNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

6. Na vnitřním a vnějším obalu musí být uvedeny tyto údaje:

- a) název/jméno hlavního kontaktu;
- b) název léčivého přípravku a dále jeho síla a léková forma;
- c) údaj o účinných látkách vyjádřený kvalitativně a kvantitativně na jednotku dávky;
- d) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace;
- e) referenční kód klinického hodnocení umožňující identifikaci místa klinického hodnocení, zkoušejícího a subjektu hodnocení;

▼B

- f) pokyny pro užívání (lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající přípravek);
 - g) nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“ či podobná formulace;
 - h) podmínky uchovávání a
 - i) doba použitelnosti (datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení).
- C. DODATEČNÉ OZNAČENÍ NA OBALU REGISTROVANÝCH HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
7. V souladu s čl. 67 odst. 2 se uvedou na vnitřním obalu (nebo na jakémkoliv uzavřeném dávkovači, který obsahuje vnitřní obal) tyto údaje:
- a) název/jméno hlavního kontaktu;
 - b) referenční kód klinického hodnocení umožňující identifikaci místa klinického hodnocení, zkoušejícího, zadavatele a subjektu hodnocení;
 - c) nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“ či podobná formulace.
- D. NAHRAZENÍ INFORMACÍ
8. Kterýkoliv z údajů uvedených v oddílech A, B a C, jiný než údaje uvedené v bodu 9, smí být na obalu přípravku vynechán a poskytnut jinými prostředky (například použitím centralizovaného elektronického systému randomizace, použitím centralizovaného informačního systému) za předpokladu, že není ohrožena bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů. Toto musí být odůvodněno v protokolu.
9. Údaje uvedené v následujících písmenech nesmí být na obalu přípravku vynechány:
- a) odstavec 1, písmena b), c), d), f), j) a k);
 - b) odstavec 4, písmena b), c), e) a f);
 - c) odstavec 5, písmena b), c), e) a f);
 - d) odstavec 6, písmena b), d), e), h) a i).



PŘÍLOHA VII

SROVNÁVACÍ TABULKA

Směrnice 2001/20/ES	Toto nařízení
Čl. 1 odst. 1	Článek 1 a čl. 2 odst. 1 a 2 body 1, 2 a 4
Čl. 1 odst. 2	Čl. 2 odst. 2 bod 30
Čl. 1 odst. 3 první pododstavec	—
Čl. 1 odst. 3 druhý pododstavec	Čl. 47 třetí pododstavec
Čl. 1 odst. 4	Čl. 47 druhý pododstavec
Článek 2	Článek 2
Čl. 3 odst. 1	—
Čl. 3 odst. 2	Články 4, 28, 29 a 76
Čl. 3 odst. 3	Čl. 28 odst. 1 písm. f)
Čl. 3 odst. 4	Čl. 28 odst. 1 písm. g)
Článek 4	Čl. 10 odst. 1, články 28, 29 a 32
Článek 5	Čl. 10 odst. 2, články 28, 29 a 31
Článek 6	Články 4 až 14
Článek 7	Články 4 až 14
Článek 8	—
Článek 9	Články 4 až 14
Čl. 10 písm. a)	Články 15 až 24
Čl. 10 písm. b)	Článek 54
Čl. 10 písm. c)	Články 37 a 38
Článek 11	Článek 81
Článek 12	Článek 77
Čl. 13 odst. 1	Čl. 61 odst. 1 až 4
Čl. 13 odst. 2	Čl. 61 odst. 2
Čl. 13 odst. 3 první pododstavec	Čl. 62 odst. 1 a čl. 63 odst. 1 a 3
Čl. 13 odst. 3 druhý pododstavec	Čl. 63 odst. 1
Čl. 13 odst. 3 třetí pododstavec	—
Čl. 13 odst. 4	Článek 62
Čl. 13 odst. 5	—
Článek 14	Články 66 až 70
Čl. 15 odst. 1	Čl. 78 odst. 1, 2 a 5
Čl. 15 odst. 2	Čl. 78 odst. 6

▼B

Směrnice 2001/20/ES	Toto nařízení
Čl. 15 odst. 3	—
Čl. 15 odst. 4	—
Čl. 15 odst. 5	Články 57 a 58 a čl. 78 odst. 7
Článek 16	Článek 41
Čl. 17 odst. 1 písm. a) až c)	Článek 42
Čl. 17 odst. 1 písm. d)	—
Čl. 17 odst. 2	Článek 43
Čl. 17 odst. 3 písm. a)	—
Čl. 17 odst. 3 písm. b)	Čl. 44 odst. 1
Článek 18	—
Čl. 19 první pododstavec první věta	Článek 75
Čl. 19 první pododstavec druhá věta	Článek 74
Čl. 19 druhý pododstavec	Článek 92
Čl. 19 třetí pododstavec	—
Článek 20	—
Článek 21	Článek 88
Článek 22	—
Článek 23	—
Článek 24	—