

Návrh

VYHLÁŠKA

ze dne 2024

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

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

§ 1

Předmět úpravy

Tato vyhláška stanoví

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

§ 2

Vymezení pojmů

Pro účely této vyhlášky se rozumí

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

podmínkami stanovenými zákonem,

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

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

d) ukončením klinického hodnocení

1. okamžik stanovený protokolem,
2. okamžik, kdy se zadavatel rozhodne nepokračovat v klinickém hodnocení před jeho ukončením podle bodu 1, nebo
3. den nabytí právní moci rozhodnutí vydaného Veterinárním ústavem podle § 60 odst. 10 nebo § 61a odst. 9 zákona,

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

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

g) rezidui farmakologicky účinné látky definované jako rezidua přímo použitelným předpisem upravujícím postupy pro stanovení limitů reziduí farmakologicky účinných látek v potravinách živočišného původu¹⁾,

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

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

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

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

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

l) zaslepením postup, při kterém chovatel, popřípadě i zkoušející nebo další osoby

zúčastněné na provádění studie nemají přístup k informaci o přiřazení hodnoceného přípravku a kontrolního přípravku hodnoceným zvířatům,

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

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

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

§ 3

Struktura údajů uváděných v žádosti o schválení klinického hodnocení

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

a) obecné náležitosti žádosti podle správního řádu,

b) vědecká dokumentace ve struktuře

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

c) administrativní údaje ve struktuře

1. doklad o pojištění zadavatele a zkoušejícího, jejichž prostřednictvím je zajištěno odškodnění chovatele zvířete zařazeného do klinického hodnocení,
2. informace o tom, zda bylo klinické hodnocení za podmínek upravených v protokolu, který je předložen v žádosti, již schváleno v jiném státě Evropské unie, nebo ve třetí zemi s uvedením příslušných zemí,
3. informace o tom, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno nesouhlasné stanovisko zahraničním kontrolním úřadem, včetně případů, kdy bylo klinické hodnocení takovým úřadem ukončeno, a
4. údaje podle § 60 odst. 3 písm. b) až d) zákona

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

§ 4

Pravidla správné veterinární klinické praxe

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

§ 5

Rozsah a členění údajů uváděných v protokolu

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

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

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

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

§ 6

Způsob vedení protokolu

(1) Protokol je vypracován a veden v listinné nebo v elektronické podobě. Listinná nebo elektronická podoba vedení protokolu musí být zabezpečeny tak, aby nemohlo docházet k úpravě údajů obsažených v protokolu nepovolanými osobami nebo nepovoleným postupem.

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

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

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

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

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

§ 7

Způsob informování o zahájení klinického hodnocení

O zahájení klinického hodnocení informuje zadavatel bez zbytečného odkladu Veterinární ústav alespoň v rozsahu

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

§ 8

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

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

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

§ 9

Způsob označování veterinárních léčivých přípravků v klinickém hodnocení

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

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

(2) Vnitřní a vnější obal veterinárního léčivého přípravku obsahuje

- a) kontaktní údaj osoby určené zadavatelem pro řešení naléhavých otázek, které se mohou vyskytnout v průběhu studie,
- b) identifikace studie,
- c) identifikace léčivého přípravku v souladu s podmínkami stanovenými protokolem; pokud je to s ohledem na zvláštní podmínky studie, jako je zaslepení, možné, uvádí se
 - 1. označení léčivého přípravku,
 - 2. identifikace léčivé látky,
 - 3. síla nebo v případě imunologického veterinárního léčivého přípravku jeho potence,

4. léková forma, cesta podání, velikost balení případně množství dávek a
5. číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace,

d) podmínky uchovávání přípravku,

e) doba použitelnosti přípravku,

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

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

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

i) označení „Pouze pro zvířata“.

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

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

§ 10

Rozsah údajů uváděných ve zprávě o ukončení klinického hodnocení

(1) Zpráva o ukončení klinického hodnocení (dále jen „závěrečná zpráva“) obsahuje údaje, které poskytují komplexní a podrobný popis studie. Závěrečnou zprávu vypracuje zadavatel, zkoušející, nebo zadavatel a zkoušející společně. Z důvodu úplnosti údajů je závěrečná zpráva vypracována vždy až po ukončení studie.

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

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

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

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

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

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

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

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

§ 11

Doklady o klinickém hodnocení, které zkoušející uchovává

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

§ 12

Technický předpis

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

§ 13

Zrušovací ustanovení

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

§ 14

Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti dnem 1. července 2024.

Ministr

Písemné informace určené zkoušejícímu

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

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

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

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

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

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

f) léková forma přípravku,

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

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

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

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

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

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

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

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

Písemné informace pro chovatele

Písemné informace pro chovatele obsahují

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

klinického hodnocení získávány živočišné produkty určené k výživě člověka,

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

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

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

19. informace o zajištění důvěrnosti údajů.

Údaje o jakosti hodnocených přípravků

1. Údaje o jakosti hodnoceného neregistrovaného veterinárního léčivého přípravku obsahují

- a) název nebo jinou formu identifikace přípravku a jeho lékovou formu,
- b) kvalitativní a kvantitativní složení přípravku v souladu s podmínkami stanovenými pro veterinární léčivé přípravky v příloze II nařízení o veterinárních léčivých přípravcích¹⁾, a jeho sílu,
- c) firmy a adresy sídel všech výrobců podílejících se na výrobě přípravku, případně provádějící zaslepení vzorků, s uvedením jejich funkce ve výrobním procesu,
- d) firmu a adresu sídla výrobce provádějícího konečné propouštění přípravku,
- e) doklad o splnění podmínek správné výrobní praxe v celém průběhu výroby hodnoceného veterinárního léčivého přípravku (například certifikát správné výrobní praxe výrobce veterinárních léčivých přípravků nebo povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků),
- f) další údaje o léčivé látce nebo látkách: jméno a adresa nebo sídlo výrobce, kritéria jakosti v případě nové látky, která dosud nebyla obsažena v žádném registrovaném veterinárním léčivém přípravku, průkaz totožnosti léčivé látky a její struktury, analytické metody použité ke kontrole jakosti léčivé látky, údaje o její stabilitě, údaje o šarži nebo šaržích léčivé látky použitých pro předklinické studie a zamýšlených pro použití v klinické studii,
- g) stručný popis výroby léčivé látky a veterinárního léčivého přípravku,
- h) specifikace veterinárního léčivého přípravku, včetně kontrolních metod pro veterinární léčivý přípravek, u léčiv podávaných v krmivu i metody stanovení účinné látky v krmivu, analytické certifikáty,
- i) údaje o stabilitě veterinárního léčivého přípravku, navržená doba použitelnosti, navržené podmínky pro uchovávání,
- j) údaje o šarži nebo šaržích veterinárního léčivého přípravku použitých pro předklinické studie a zamýšlených pro použití v klinické studii,
- k) údaje o jakosti veterinárního léčivého přípravku v případě žádosti o ověřovací klinické hodnocení se uvedou v souladu s požadavky stanovenými pro dokumentaci předkládanou spolu se žádostí o registraci, resp. o změnu registrace; v případě, že se některé údaje nepředkládají, uvede se podrobné odůvodnění.

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

- a) název, lékovou formu, sílu a velikost balení,
- b) název a množství léčivé látky nebo látek a seznam všech pomocných látek,

¹⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2019, o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES, v platném znění.

c) u veterinárních léčivých přípravků registrovaných v České republice firmu a adresu sídla držitele rozhodnutí o registraci a registrační číslo přípravku,

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

Pravidla správné veterinární klinické praxe

1. Obecná pravidla

V systému správné veterinární klinické praxe

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

2. Dokumentace klinického hodnocení v systému správné veterinární klinické praxe

2.1. Dokumentaci klinického hodnocení tvoří

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

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

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

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

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

3. Činnosti zadavatele v systému správné veterinární klinické praxe

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

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

3.3. Zadavatel dále

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

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

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

d) zajistí přípravu standardních pracovních postupů pro odborné nebo administrativní

postupy používané ve studii,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Činnosti zkoušejícího v systému správné veterinární klinické praxe

4.1. Zkoušející v systému správné veterinární klinické praxe

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

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

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

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

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

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

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

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

4.7. Zkoušející v systému správné veterinární klinické praxe dále

a) předloží před zahájením klinického hodnocení zadavateli studie aktualizovaný profesní životopis, prohlášení o střetu zájmů, prohlášení o důvěrném zacházení s informacemi a jiné osobní údaje, které jsou nutné k tomu, aby klinické hodnocení proběhlo v souladu s jeho protokolem,

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

studii, změny jejich zdravotního stavu nebo významné změny v prostředí zvířat,

q) postupuje při získávání potravin od zvířat zařazených ve studii a nakládat s těmito zvířaty v souladu s podmínkami stanovenými ve schválení klinického hodnocení,

r) zaznamená všechny zjištěné nežádoucí účinky a oznamuje je neprodleně Veterinárnímu ústavu a zadavateli; v oznámení Veterinárnímu ústavu uvede údaj o místě klinického hodnocení, název nebo jméno, popřípadě jména a příjmení zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci zvířete a popis reakce, název hodnoceného a kontrolního přípravku včetně podané dávky a způsobu podání,

s) zajistí postupy kódování a s tím spojenou dokumentaci v souladu s podmínkami stanovenými v protokolu a dále zabezpečí, aby zaslepení bylo porušeno pouze v souladu s protokolem a se souhlasem zadavatele,

t) zajistí, aby osoby, které nejsou anebo nemohou být v režimu zaslepení, se na provádění studie účastnily v minimálním potřebném rozsahu,

u) v případě zaslepení zajistí rychlou identifikaci veterinárních léčivých přípravků,

v) zajistí příjem, skladování, výdej a jakoukoliv další manipulaci hodnoceným a kontrolním přípravkem a vede jejich evidenci včetně zbylých zásob,

w) uchovává hodnocený a kontrolní přípravky tak, aby bylo zajištěno, že k těmto přípravkům mají přístup pouze osoby v souladu s podmínkami stanovenými v protokolu a že jsou přípravky uchovávány za podmínek, které jsou stanoveny v protokolu studie a v označení přípravků,

x) vede a uchovává záznamy o příjmu, výdeji a použití hodnoceného a kontrolního přípravku, o stavu jejich zásob a o výsledcích zkoušek po jejich použití v napájecí vodě, nebo v krmivu, pokud to stanoví podmínky studie,

y) zajistí, že hodnocený a kontrolní přípravek jsou podávány zvířatům zařazeným do studie pouze v souladu s platným protokolem,

z) v souladu s podmínkami studie, nejméně však při ukončení studie, provede bilanci příjmu a výdeje nebo použití hodnoceného a kontrolního přípravku a veškeré nesrovnalosti zaznamená a odůvodní,

aa) zajistí při ukončení studie nebo v případě, kdy je studie přerušena odstranění hodnoceného a kontrolního přípravku, včetně zbytků krmiv s jejich obsahem, v souladu s § 88 zákona; pokud to stanoví platné znění protokolu nebo na základě písemné dohody mezi zkoušejícím a zadavatelem může zkoušející přípravky neškodně odstranit formou jejich vrácení zadavateli; o odstranění přípravků vede a uchovává zkoušející záznamy,

bb) dokumentuje nepředvídané události, které mohou ovlivnit kvalitu nebo integritu studie, a veškerá přijatá nápravná opatření,

cc) zajistí sběr a uchovávání údajů, včetně neočekávaných pozorování v souladu s podmínkami studie a podmínkami jejího schválení a to tak, aby získané údaje byly prosté zkreslení a vzhledem ke zjištěním byly správné a úplné,

dd) pořizuje a uchovává úplné záznamy o všech jednáních se zadavatelem, zástupci

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

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

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

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

hh) umožní provedení monitorování studie nebo jejího auditu,

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

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

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

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

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

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

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

5. Činnosti monitora v systému správné veterinární klinické praxe

5.1. Monitor v systému správné veterinární klinické praxe

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.1. Ve studii lze v systému správné veterinární klinické praxe použít pouze veterinární léčivý přípravek,

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

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

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

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

6.2. V neintervenční poregistrační veterinární studii lze použít pouze veterinární léčivý přípravek v souladu s podmínkami jeho registrace.

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

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

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

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

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

d) informaci o činnosti monitora a

e) informaci o vykonaných auditech.

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

Protokol obsahuje

1. Název studie.

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

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

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

5. Cíl nebo cíle studie.

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

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

8. Uspořádání studie popisující

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

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

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

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

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

osob, pro přístup ke kódům použitým ve studii.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

c) teplotní režim a podmínky ventilace stáje,

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

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

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

jsou v rámci studie zaznamenávány, jako

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

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

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

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

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

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

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

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

a) popis zacházení se zvířaty zařazenými do studie,

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

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

d) popis neškodného odstraňování nepoužitého hodnoceného a kontrolního přípravku.

16. Podmínky hodnocení účinnosti, které zahrnují

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

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

c) popis časového rozvrhu a frekvence odečítání výsledků,

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

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

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

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

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

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

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

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

20. Přílohy protokolu, které tvoří zejména

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

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

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

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

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

Protokol neintervenční poregistrační veterinární studie obsahuje

1. Název studie.

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

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

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

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

6. Odůvodnění studie, včetně její potřeby.

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

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

9. Popis metody zkoumání, který zahrnuje údaje o

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

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

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

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

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

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

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

z primárních údajů generovány výsledky studie, včetně jakýchkoliv úprav údajů a

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

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

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

Zpráva o ukončení klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků

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

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

- 1. uspořádání studie,

- 2. výběr a označení zvířat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.4. délka léčby a období sledování,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. protokol studie v platném znění,

2. data, ve kterých bylo prováděno monitorování studie,

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

4. doplňující zprávy, jako jsou analytické zprávy, statistické zprávy a další příslušné zprávy podle povahy studie,
5. kopie dokumentace studie, která poskytuje odůvodnění závěrů studie.

Doklady o klinickém hodnocení, které zkoušející uchovává

Doklady, které zkoušející uchovává, jsou

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