

EVROPSKÁ KOMISE

V Bruselu dne 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Návrh

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY

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

(Text s významem pro EHP)

{SWD(2012) 200 final}
{SWD(2012) 201 final}

DŮVODOVÁ ZPRÁVA

1. SOUVISLOSTI NÁVRHU

Klinická hodnocení, jak jsou definována ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, jsou zkoumání týkající se účinků léčivých přípravků na lidech[1], při nichž jsou léčivé přípravky použity mimo běžnou klinickou praxi na základě protokolu pokusu.

Klinická hodnocení jsou prováděna v mnoha různých souvislostech. Žádosti o registraci a publikace v lékařských časopisech jsou založeny na údajích získaných v klinických hodnoceních. Proto jsou klinická hodnocení nedílnou součástí klinického výzkumu, který je zase nezbytný pro vývoj léčivých přípravků a zlepšení lékařské péče. Bez klinických hodnocení by se neobjevovaly žádné nové léčivé přípravky, neprobíhal by další rozvoj již existujících léčivých přípravků a nedocházelo by ke zlepšení léčby léčivými přípravky, které je založeno na důkazech.

V EU/EHP je každý rok požádáno o přibližně 4 400 klinických hodnocení[2]. Přibližně 60 % klinických hodnocení je zadáváno farmaceutickým odvětvím a 40 % dalšími zúčastněnými stranami, jako jsou zástupci akademické obce.

Přibližně 24 % všech klinických hodnocení, o která se v EU žádá, jsou mnohonárodní klinická hodnocení, tj. klinická hodnocení, která mají být prováděna nejméně ve dvou členských státech. Ačkoliv se to zdá být poměrně malý podíl, těchto 24 % klinických hodnocení se týká přibližně 67 % všech subjektů zapojených do klinického hodnocení. To v průměru znamená, že klinické hodnocení s více než 40 subjekty je prováděno ve více než jednom členském státě. Čistě vnitrostátní klinická hodnocení jsou omezena na malé studie s malým náborem subjektů.

Směrnice 2001/20/ES přinesla významné zlepšení bezpečnosti a etického rozměru klinických hodnocení v EU a zlepšení spolehlivosti údajů z klinických hodnocení. Směrnice o klinických hodnoceních je však pravděpodobně nejvíce kritizovaným právním předpisem EU v oblasti léčivých přípravků. Kritika zaznívá ode všech zúčastněných stran – pacientů, představitelů odvětví i akademického výzkumu.

Dostupné údaje, které dokládají oprávněnost této kritiky:

- Počet žádostí o klinická hodnocení poklesl od roku 2007 do roku 2011 o 25 %[3].
- Náklady na provádění klinických hodnocení se zvýšily. Ve srovnání se situací před uplatňováním směrnice 2001/20/ES se personální potřeby zadavatelů z odvětví související se zajištěním procesu povolování klinických hodnocení zdvojnásobily (107 %), přičemž malé podniky čelí ještě prudšímu zvýšení. U nekomerčních zadavatelů vedl nárůst administrativních požadavků vyplývajících ze směrnice

[1] Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.
[2] Na základě číselných údajů za rok 2010.
[3] V období od roku 2007 do roku 2010 činil tento pokles 12 %.

2001/20/ES ke zvýšení administrativních nákladů o 98 %. Navíc se od zahájení provádění směrnice 2001/20/ES zvýšily poplatky související s pojištěním pro zadavatele z odvětví o 800 %.

- Průměrná prodleva v zahájení klinického hodnocení se zvýšila o 90 % na 152 dnů.

Bylo by chybou přičítat sníženou aktivitu v oblasti klinických hodnocení pouze a výlučně směrnici 2001/20/ES. Avšak směrnice 2001/20/ES měla mnoho přímých dopadů na náklady a uskutečnitelnost provádění klinických hodnocení, což následně vedlo k poklesu aktivity v oblasti klinických hodnocení v EU. Navíc se ostatní příčiny (např. mzdové náklady a potřeba provádět mnohonárodní studie k dosažení cílů v oblasti náboru subjektů hodnocení) zhoršily kvůli regulačním požadavkům a následným nákladům souvisejícím se směrnicí 2001/20/ES.

Proto se zdá, že stávající ustanovení směrnice 2001/20/ES narušila provádění klinických hodnocení v Evropě. Je proto nezbytné, aby Komise jednala.

2. VÝSLEDKY KONZULTACÍ SE ZÚČASTNĚNÝMI STRANAMI A POSOUZENÍ DOPADŮ

V rámci přípravy posouzení dopadů tohoto návrhu uskutečnila Komise dvě veřejné konzultace, první od 9. října 2009 do 8. ledna 2010 a druhou od 9. února do 13. května 2011.

V rámci obou veřejných konzultací byly dodrženy všechny „obecné zásady a minimální standardy pro konzultace zúčastněných stran prováděné Komisí“. Komise zveřejnila příslušné odpovědi a jejich shrnutí.

Kromě toho uspořádala Komise od roku 2009 několik setkání se zúčastněnými stranami, aby vyslechla jejich posouzení fungování směrnice o klinických hodnoceních a prodiskutovala dopad možných variant politiky. Dne 31. března 2011 se uskutečnil velký seminář zúčastněných stran, jehož cílem bylo vyjasnit různé body navržené v koncepčním dokumentu předloženém k veřejné konzultaci.

Komise provedla posouzení dopadů v souladu se svými pokyny pro posuzování dopadů a výsledky zveřejnila ve zprávě o posouzení dopadů.

3. PRÁVNÍ STRÁNKA NÁVRHU

3.1. OBLAST PŮSOBNOSTI (KAPITOLA 1 A 2 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

Oblast působnosti navrhovaného nařízení je v podstatě stejná jako v případě směrnice 2001/20/ES. Oblast působnosti je omezena na klinický výzkum léčivých přípravků, ale je velmi široká z toho důvodu, že vylučuje pouze klinické studie, které nezahrnují „intervenci“ (např. šetření mezi lékaři bez další intervence nebo vytěžování dat – „data mining“). Pro „neintervenční studie“, které jsou poregistračními studiemi bezpečnosti, zahájenými, řízenými nebo financovanými držitelem rozhodnutí o registraci, ať už z jeho vlastní vůle, nebo na základě povinností uložených příslušným registračním orgánem, jsou pravidla stanovena ve

směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků[4].

3.2. POVOLOVACÍ POSTUP A DOKUMENTACE K ŽÁDOSTI O POVOLENÍ (PŘEDKLÁDÁNÍ, POSUZOVÁNÍ, ROZHODNUTÍ; KAPITOLY 2, 3, 14 A 15 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

Návrh zavádí nový povolovací postup pro klinická hodnocení založený na těchto pojmech:

- Jednotná dokumentace k žádosti o povolení, částečně kodifikující stávající pokyny Komise obsažené v referenčním dokumentu EudraLex, svazek 10.

- „Jednotný portál“ pro předložení žádosti o provedení klinického hodnocení propojený s databází EU. Tento portál spravuje Evropská komise a pro zadavatele je zdarma.

- Pružný a rychlý postup posuzování bez vytvoření nového centralizovaného byrokratického aparátu. Toto posuzování je z velké míry kontrolováno členskými státy. Na posuzování se podílejí všechny členské státy, v nichž zadavatel hodlá klinické hodnocení provádět.

- Jasný mechanismus pro určení „členského státu podávajícího zprávu“.

- Jednoznačné lhůty zahrnující koncept tichého souhlasu v zájmu zajištění shody.

- Koordinační a poradní fórum k řešení problémů, které mohou během povolovacího postupu nastat. Toto fórum řídí Komise a rovněž mu předsedá.

- Jasné rozlišení mezi aspekty, na nichž členské státy při posuzování spolupracují, a aspekty ve své podstatě etické nebo vnitrostátní/místní povahy, kdy je posuzování prováděno každým členským státem zvlášť.

- V určitých přesně definovaných případech možnost, aby mohl členský stát uplatnit výjimku ze závěrů posouzení žádosti o provedení klinického hodnocení („kvalifikovaná výjimka“).

- Je ponecháno na každém členském státu, aby stanovil organizační uspořádání a vnitřní kompetence posuzování žádostí o klinické hodnocení za předpokladu, že jsou dodrženy mezinárodní pokyny týkající se nezávislosti posuzovatelů.

- Rychlý postup „rozšíření“ klinického hodnocení na další členské státy.

- Pokud je klinické hodnocení změněno poté, co bylo povoleno, je tato změna předmětem povolení pouze tehdy, pokud má významný dopad na bezpečnost nebo práva subjektů hodnocení nebo na spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení.

---

[4] Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Klíčovým prvkem pravidel pro povolování klinického hodnocení je jasné rozlišení mezi aspekty, v jejichž případě budou členské státy při posuzování žádosti o povolení klinického hodnocení spolupracovat (článek 6 navrhovaného nařízení), a aspekty, které členské státy posoudí jednotlivě (článek 7 navrhované nařízení). Mezi ně patří aspekty, které jsou ze své podstaty vnitrostátní (například odpovědnost), etické (například informovaný souhlas), či místní (například vhodnost místa klinického hodnocení) povahy.

Toto rozlišení nicméně nemá žádný vliv na orgán, který v členském státě provádí posouzení. Návrh nezasahuje do vnitřní organizace orgánů členského státu podílejících se na povolení (nebo nepovolení) klinického hodnocení. Je ponecháno na členských státech, aby stanovily takové organizační uspořádání, jež bude v souladu s povolovacím postupem tohoto nařízení.

V důsledku toho navrhované nařízení na rozdíl od směrnice 2001/20/ES nestanoví, který orgán nebo orgány *v rámci* jednoho členského státu povolují (nebo nepovolují) klinické hodnocení. Navrhované nařízení tudíž nereguluje ani neharmonizuje přesné fungování etických komisí, nenařizuje systematickou spolupráci na operativní úrovni mezi etickými komisemi v EU, ani neomezuje působnost etických komisí na čistě etické otázky (vědecký a etický rozměr nelze oddělovat).

Návrh spíše ponechává na členských státech, aby přidělování úkolů různým subjektům hodnocení organizovaly interně. Ve skutečnosti je důležité, aby členské státy zajistily nezávislé, vysoce kvalitní posouzení ve lhůtách stanovených v právních předpisech. Kromě toho je zásadní zajistit, aby se ujasnilo, které otázky jsou řešeny ve spolupráci mezi členskými státy a které otázky jsou řešeny jednotlivými členskými státy individuálně s ohledem na jejich přirozeně vnitrostátní, místní nebo etickou povahu.

Navrhované nařízení však při uskutečňování tohoto přístupu prosazuje, aby jakákoli žádost o klinické hodnocení musela být posuzována společně přiměřeným počtem osob, které jsou nezávislé a mají společně nezbytnou kvalifikaci a zkušenosti ve všech příslušných oborech, přičemž se zohlední i názor laiků. Návrh proto zůstává v souladu s mezinárodními pokyny a zajišťuje důkladné, nezávislé a vysoce kvalitní posuzování žádosti o klinické hodnocení v celé EU, bez zasahování do pravomocí jednotlivých členských států organizovat své vnitřní rozhodování o žádosti o povolení klinického hodnocení.

3.3. ROZHRANÍ S „VĚDECKÝM PORADENSTVÍM“

Nezávisle na nařízení o klinických hodnoceních mohou být regulační orgány zapojeny do přípravné fáze hodnocení v souvislosti s pomocí při přípravě protokolu[5], plánem pediatrického výzkumu[6], vědeckým poradenstvím[7] a studiemi bezpečnosti/účinnosti po povolení[8] (dále jen „vědecké poradenství“).

---

[5] Čl. 6 odst. 1 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění (Úř. věst. L 18, 22.1.2000, s. 1).

[6] Článek 15 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití (Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1).

Navrhované nařízení „nesměšuje“ aspekt vědeckého poradenství s aspektem povolení klinického hodnocení ze dvou důvodů:

- Zapojení regulačního orgánu v rámci vědeckého poradenství je koncepčně zcela jinou záležitost než povolení klinického hodnocení: zatímco regulační orgán určuje, které klinické údaje jsou *žádoucí*, aby byla registrace v pozdější fázi případně udělena nebo zachována, povolení stanoví, zda je klinické hodnocení *přijatelné* s ohledem na práva a bezpečnost pacientů, jakož i na spolehlivost a robustnost údajů. Je totiž opravdu zcela dobře možné (a občas tomu v minulosti došlo), že tyto dva přístupy přinášejí protichůdné výsledky: zatímco z hlediska budoucí úspěšné registrace může být žádoucí získat určité klinické údaje na základě pokusů na lidech, nesmí být tato klinická hodnocení přijatelná z hlediska ochrany subjektu hodnocení.

- Právní předpisy EU týkající se klinického hodnocení se klinickými hodnoceními zabývají v abstraktní rovině, tj. nezávisle na tom, zda jsou výsledky určeny k použití v budoucích žádostech o registraci nebo k jakémukoliv jinému účelu (např. zdokonalení strategií léčby, porovnávání léčby různými léčivými přípravky atd.). Tento rozdíl je obvykle projednáván v rámci schématu „obchodní“ vs. „akademická“ klinická hodnocení. Akademická hodnocení tvoří přibližně 40 % klinických hodnocení, o něž se v EU žádá. Proto by koncepce „směšování“ vědeckého poradenství a povolení klinických hodnocení nebyla schůdná pro více než jednu třetinu všech klinických hodnocení. Tento návrh chce však stimulovat zejména uvedená „akademická“ klinická hodnocení.

3.4. OCHRANA SUBJEKTŮ HODNOCENÍ A INFORMOVANÝ SOUHLAS (KAPITOLA 5 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

V souladu s čl. 3 odst. 2 písm. a) Listiny základních práv EU nesmí být žádný zákrok v lékařství a biologii proveden bez svobodného a informovaného souhlasu dotčené osoby. Právní předpisy EU musí být v souladu s touto zásadou. Pravidla týkající se ochrany subjektů hodnocení a svobodného a informovaného souhlasu byla předmětem rozsáhlých diskusí v rámci legislativního procesu vedoucího k přijetí směrnice 2001/20/ES. S výjimkou otázky klinických hodnoceních v nouzových situacích (viz odstavec níže) navrhované nařízení v podstatě tato pravidla nemění. Z hlediska přípravy návrhu jsou však z důvodu jasnosti některá ustanovení přepracována a ve vhodných případech zkrácena. Například ustanovení týkající se povolovacího postupu byla přesunuta do kapitol 2 a 3 navrhovaného nařízení a ustanovení vztahující se na náhradu škody byla přesunuta do kapitoly 12 navrhovaného nařízení.

Pokud jde o klinická hodnocení v nouzových situacích, směrnice 2001/20/ES se dosud nevztahuje na zvláštní situace, kdy je kvůli naléhavosti situace nemožné získat svobodný a informovaný souhlas subjektu hodnocení nebo zákonného zástupce

---

[7] Čl. 56 odst. 3 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky (Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1).

[8] Čl. 21a písm. b) a f) směrnice 2001/83/ES.

(„klinická hodnocení v nouzových situacích“). S cílem tuto otázku řešit byla přidána zvláštní ustanovení o klinických hodnoceních v nouzových situacích v souladu se stávajícími mezinárodními pokyny k této otázce.

Pokud jde o ochranu osobních údajů, použijí se ustanovení směrnice 95/46/ES[9] a nařízení (ES) č 45/2001[10].

V databázi EU se neshromažďují žádné osobní údaje subjektů údajů, které se hodnocení účastní.

Je důležité, aby osobní údaje zkoušejících, které mohou být shromažďovány v databázi EU, byly uchovávány v souladu s výjimkou stanovenou v čl. 17 odst. 3 písm. b) návrhu nařízení Evropského parlamentu a Rady o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováváním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů (nařízení o ochraně údajů). V případě zjištění případů pochybení při klinických hodnoceních by bylo důležité například vysledovat všechna klinická hodnocení, na nichž se podíleli titíž zkoušející, i když od ukončení uvedených klinických hodnocení uplynulo několik let.

3.5. PODÁVÁNÍ ZPRÁV O BEZPEČNOSTI (KAPITOLA 7 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

Pravidla týkající se podávání zpráv o bezpečnosti se řídí zásadami platných mezinárodních pokynů. Ve srovnání se směrnicí 2001/20/ES byla tato pravidla zefektivněna, zjednodušena a modernizována tímto způsobem:

- Možnost nepodávat zprávy o nežádoucích příhodách zkoušejícím zadavateli, pokud je tak stanoveno v protokolu.

- Přímé hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky zadavatelem do evropské databáze EudraVigilance.

- Zjednodušené předkládání roční zprávy o bezpečnosti zadavatelem. Kromě toho se roční zpráva o bezpečnosti nepředkládá pro registrované hodnocené léčivé přípravky, které jsou používány v rámci jejich schválené indikace. Na tyto přípravky se vztahují obvyklá pravidla farmakovigilance.

Podrobnosti o pravidlech pro podávání zpráv o bezpečnosti, které částečně kodifikují stávající pokyny Komise[11], jsou obsaženy v příloze navrhovaného nařízení. To usnadní aktualizaci stávajících pravidel prostřednictvím aktů v přenesené pravomoci s ohledem na technický pokrok nebo globální sbližování právních předpisů.

Pokud jde o evropskou databázi EudraVigilance, tato databáze již existuje pro účely farmakovigilančních činností v souladu se směrnicí 2001/83/ES a nařízením (ES) č. 726/2004 a je udržována a spravována Evropskou agenturou pro léčivé přípravky. Již směrnice 2001/20/ES odkazovala na tuto databázi a roli Evropské agentury pro

---

9 Úř. věst. L 281, 23.11.1995, s. 31.
10 Úř. věst. L 8, 12.1.2001, s. 1.
11 Úř. věst. C 172, 11.6.2011, s. 1.

léčivé přípravky při její správě. Navrhované nařízení nezavádí v tomto ohledu žádné změny.

3.6. PROVÁDĚNÍ HODNOCENÍ (KAPITOLA 8 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

Směrnice 2001/20/ES obsahuje poměrně málo pravidel pro vlastní provádění hodnocení. Tato pravidla jsou částečně obsažena ve směrnici Komise 2005/28/ES ze dne 8. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků[12], a částečně jsou obsažena v pokynech Komise. Navrhované nařízení tato pravidla slučuje.

3.7. HODNOCENÉ A POMOCNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY, VÝROBA, OZNAČENÍ NA OBALU (KAPITOLY 9 AŽ 10 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

Léčivé přípravky určené pro výzkumná a vývojová hodnocení jsou vyloučeny z působnosti směrnice 2001/83/ES, včetně pravidel pro jejich výrobu, dovoz a označení na obalu. Tato pravidla jsou obsažena ve směrnici 2001/20/ES, směrnici 2005/28/ES a v pokynech Komise.

Navrhované nařízení tato pravidla slučuje. Nová pravidla i nadále vycházejí z pojmu „hodnocený léčivý přípravek“. Nová navrhovaná pravidla však zřetelněji zohledňují skutečnost, že hodnocené léčivé přípravky mohou být registrovány, tj. že již byly uvedeny na trh v souladu se směrnicí 2001/83/ES.

Kromě toho zkušenost s uplatňováním směrnice 2001/20/ES ukazuje potřebu upřesnit situaci v souvislosti s léčivými přípravky používanými v rámci klinického hodnocení, které nejsou hodnocenými léčivými přípravky. Tyto „pomocné léčivé přípravky“ (doposud v prováděcích pokynech Komise označované jako „nehodnocené léčivé přípravky“) budou předmětem přiměřených pravidel pro výrobu a označení na obalu.

3.8. ZADAVATELÉ, SPOLUZADAVATELÉ, KONTAKTNÍ OSOBA V EU (KAPITOLA 11 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

Každé klinické hodnocení musí mít „zadavatele“, tj. právnickou nebo fyzickou osobu, která je odpovědná za zahájení a řízení klinického hodnocení.

Tato „odpovědnost“ nesmí být zaměňována s otázkami „odpovědnosti za újmu“ způsobenou pacientovi. Pravidla týkající se odpovědnosti za újmu závisejí na platných vnitrostátní předpisech týkajících se odpovědnosti za újmu a jsou nezávislé na odpovědnosti zadavatele.

Pokud jde o „odpovědnost“, je zcela zjevně výhodnější, aby mělo každé klinické hodnocení pouze jednoho zadavatele. „Jediný zadavatel“ je nejlepším prostředkem k zajištění toho, aby byly orgánům vykonávajícím dohled nad klinickým hodnocením

[12] Úř. věst. L 91, 9.4.2005, s. 13.

poskytovány všechny údaje týkající se celého klinického hodnocení a aby byla přijata všechna nezbytná opatření.

Klinická hodnocení jsou však stále častěji zahajovaná volnými sítěmi vědců nebo vědeckými institucemi v jednom členském státě nebo v několika členských státech. Tyto sítě mají v některých případech z praktických nebo právních důvodů potíže stanovit, která z nich bude vystupovat jako „jediný zadavatel“. Tyto sítě mohou také mít praktické nebo právní problémy při společném vytváření jednoho právního subjektu, který by působil jako „jediný zadavatel“.

Za účelem řešení tohoto problému zavádí navrhované nařízení pojem „spoluzadavatelství“, přičemž zajišťuje, aby nebyl ohrožen účinný dohled nad klinickým hodnocením. Na začátku jsou všichni spoluzadavatelé odpovědni za celé klinické hodnocení. Avšak navrhované nařízení spoluzadavatelům umožňuje, aby si odpovědnost za klinická hodnocení mezi sebou „rozdělili“. I když si spoluzadavatelé rozdělí povinnosti, mají všichni spoluzadavatelé i nadále odpovědnost stanovit zadavatele, který může přijímat opatření vyžadovaná členským státem a který může poskytovat informace o klinickém hodnocení jako celku.

Povinnosti zadavatele nezávisí na tom, kde je zadavatel usazen – ať již v EU, nebo ve třetí zemi. Nicméně pokud je zadavatel usazen ve třetí zemi, musí být uvedena kontaktní osoba v EU s cílem zajistit účinný výkon dohledu nad klinickým hodnocením. Na komunikaci s touto kontaktní osobou se nahlíží jako na komunikaci se zadavatelem.

3.9. NÁHRADA ŠKODY (KAPITOLA 12 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

Směrnice 2001/20/EC zavedla „povinné pojištění / náhradu škody“. Toto povinné pojištění / náhrada škody značně zvýšily náklady a administrativní zátěž při provádění klinických hodnocení, avšak neexistují důkazy o tom, že by se vstupem směrnice v platnost zvýšil počet škod nebo jejich výše.

Navrhované nařízení uznává, že ne všechna klinická hodnocení představují ve srovnání s léčbou v běžné klinické praxi pro subjekty hodnocení dodatečné riziko. Proto v případech, kdy neexistuje žádné dodatečné riziko, nebo v případech, kdy je dodatečné riziko zanedbatelné, není nutné zajistit pro klinické hodnocení zvláštní odškodnění (pojištění nebo náhradu škody). Dostatečné krytí je v těchto případech zajištěno pojistným krytím lékaře, instituce, nebo pojištění odpovědnosti za produkt.

V případech, kdy klinické hodnocení *představuje* dodatečné riziko, ukládá navrhované nařízení zadavateli povinnost zajistit odškodnění – ať už prostřednictvím pojištění, nebo prostřednictvím mechanismu náhrady škody. Pokud jde o mechanismus náhrady škody, stanoví navrhované nařízení členským státům povinnost zřídit vnitrostátní mechanismus náhrady škody, který funguje na neziskovém základě. To pomůže zejména „nekomerčním zadavatelům“ získat krytí pro případné náhrady škody. Pro tyto nekomerční zadavatele je od zavedení „povinného pojištění / náhrady škody“ směrnicí 2001/20/ES nesmírně obtížné získat krytí odškodnění.

3.10. INSPEKCE (KAPITOLA 13 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

Ustanovení o inspekcích vycházejí převážně ze směrnice 2001/20/ES. Pokud jde o inspekční kapacity, stanoví navrhované nařízení právní základ, který umožňuje zaměstnancům Komise provádět kontroly v členských státech a ve třetích zemích v souvislosti s *acquis* EU pro humánní léčivé přípravky a klinická hodnocení.

3.11. ZRUŠENÍ A VSTUP V PLATNOST (KAPITOLA 19 NAVRHOVANÉHO NAŘÍZENÍ)

Navrhované nařízení se zabývá aspekty upravenými směrnicí 2001/20/ES. Uvedená směrnice se proto zrušuje.

S cílem umožnit hladký přechod od pravidel (provedené) směrnice 2001/20/ES k tomuto nařízení budou oba soubory předpisů platit souběžně po dobu tří let od data použitelnosti tohoto nařízení. Tím se tento přechod usnadní, zejména pokud jde o aspekty povolovacího postupu.

3.12 ZJEDNODUŠENÍ ZÁSADNÍCH PRAVIDEL PRO KLINICKÁ HODNOCENÍ S REGISTROVANÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A NÍZKOINTERVENČNÍ KLINICKÁ HODNOCENÍ

Nařízení o klinických hodnoceních se zabývá dvěma odlišnými riziky: rizikem pro bezpečnost subjektu hodnocení a rizikem pro spolehlivost údajů. První z uvedených rizik může být výrazně variabilní v závislosti na řadě faktorů, zejména v souvislosti s:

- rozsahem znalostí a předchozími zkušenostmi s hodnoceným léčivým přípravkem (zejména s ohledem na to, zda je hodnocený léčivý přípravek registrován v EU), a
- druhem intervence (která se může pohybovat v rozmezí od jednoduchého odběru krve po komplikovanou biopsii).

Směrnice 2001/20/ES je velmi kritizována za to, že nevzala tyto rozdíly mezi riziky dostatečně v úvahu. Místo toho se závazky a omezení stanovené ve směrnici 2001/20/ES používají ve velké míře bez ohledu na rizika pro bezpečnost subjektu hodnocení.

Tento aspekt je důkladně projednán ve zprávě o posouzení dopadů. Na základě tohoto posouzení dopadů byly v celém navrhovaném nařízení důkladně zohledněny aspekty poměrnosti rizik.

3.13. PRÁVNÍ FORMA NAŘÍZENÍ

Navrhovaný právní text má podobu nařízení a nahrazuje směrnici 2001/20/ES.

Právní forma nařízení zajišťuje soudržný postup pro předkládání žádostí o povolení klinických hodnocení a jejich významné změny.

Ze zkušeností opravdu vyplývá, že obtíže vznikají tehdy, kdy členské státy v rámci vzájemné spolupráce při své práci vycházejí z „podobných, ale rozdílných“ vnitrostátních prováděcích předpisů. Pouze právní forma nařízení zajišťuje, aby členské státy vycházely při svém posuzování žádosti o povolení klinického hodnocení spíše z totožného znění, než z odlišných vnitrostátní prováděcích opatření.

Výše uvedené platí nejen pro celý povolovací postup, ale také pro všechny ostatní otázky, na něž se toto nařízení vztahuje, jako je podávání zpráv o bezpečnosti v průběhu klinických hodnocení, a pro požadavky na označení na obalu léčivých přípravků používaných v rámci klinického hodnocení.

Kromě toho zkušenost ukázala, že členské státy zneužívaly procesu provádění s cílem zavést další procedurální náležitosti.

A konečně, právní forma nařízení má výrazně zjednodušující účinek. Nahrazení prováděcích opatření na vnitrostátní úrovni umožňuje příslušným zúčastněným stranám plánovat a provádět klinické hodnocení, včetně mnohonárodních klinických hodnocení, spíše na základě jednoho regulačního rámce, než na základě „mozaiky“ 27 vnitrostátních rámců v prováděcích předpisech členských států.

I přes právní formu nařízení však zbývají oblasti, v nichž bude regulační rámec na úrovni EU doplněn vnitrostátními právními předpisy: příkladem jsou pravidla pro stanovení toho, kdo je „zákonným zástupcem“ subjektu hodnocení, a rovněž zásadní pravidla pro odpovědnost v případě vzniku škody.

3.14. PRAVOMOCI, DVOJÍ PRÁVNÍ ZÁKLAD A SUBSIDIARITA

Navrhované nařízení je, stejně jako směrnice 2001/20/ES, založeno na článku 114 Smlouvy o fungování Evropské unie (SFEU). Kromě toho je navrhované nařízení založeno na čl. 168 odst. 4 písm. c) SFEU.

Navrhované nařízení je založeno článku 114 SFEU, neboť usiluje o harmonizaci právního rámce pro klinická hodnocení. Kromě toho se navrhované nařízení snaží přispět k harmonizaci pravidel pro farmaceutické přípravky uváděné na trh, včetně povolení jejich registrace. Navíc je cílem navrhovaného nařízení harmonizovat pravidla pro léčivé přípravky používané v rámci klinického hodnocení, což umožní jejich volný pohyb v rámci Unie.

Pokud jde o harmonizaci pravidel pro klinická hodnocení, prakticky každé větší klinické hodnocení je prováděno ve více než jednom členském státě. Navíc mohou být výsledky získané v klinickém hodnocení použity jako základ pro jiná klinická hodnocení. V tomto ohledu je zásadní, aby se zajistilo, že pravidla pro práva a bezpečnost pacientů a spolehlivost a robustnost údajů budou harmonizována, aby mohla být uznávána v celé Unii.

Pokud jde o harmonizaci pravidel pro léčivé přípravky obecně, otevírají harmonizovaná pravidla pro klinická hodnocení možnost odkazovat na výsledky a závěry klinických hodnoceních v žádostech o povolení uvedení léčivého přípravku na trh Unie, včetně následných změn a rozšíření registrace.

Pokud jde o harmonizaci pravidel pro léčivé přípravky používané v rámci klinického hodnocení, je třeba připomenout, že léčivé přípravky určené pro výzkumná a vývojová hodnocení jsou vyloučeny z kodexu Společenství týkajícího se humánních léčivých přípravků. Takovéto léčivé přípravky však mohou být vyrobeny v jiném členském státě, než je stát, kde se klinické hodnocení provádí. Proto se na tyto přípravky nevztahuje sekundární právo Unie zajišťující jejich volný pohyb a zároveň zachovávající vysokou úroveň ochrany lidského zdraví.

Kromě toho je navrhované nařízení založeno na čl. 168 odst. 4 písm. c) SFEU, jelikož jeho cílem je stanovení vysokých standardů kvality a bezpečnosti léčivých přípravků. Podle čl. 168 odst. 4 a čl. 4 odst. 2 písm. k) SFEU je tato pravomoc Unie – podobně jako podle článku 114 SFEU – sdílenou pravomocí, která je vykonána přijetím navrhovaného nařízení.

Cílem navrhovaného nařízení je stanovení vysokých standardů kvality a bezpečnosti léčivých přípravků ve dvou ohledech:

- Zajišťuje, aby údaje získané v klinických hodnoceních byly spolehlivé a robustní, čímž se zajistí, že léčba a léčivé přípravky, které mají být pro pacienta „bezpečnější“, vycházejí ze spolehlivých a robustních klinických údajů. Regulační orgány, vědci, výrobní odvětví a veřejnost mohou přijímat správná rozhodnutí k zajištění vysokých standardů kvality a bezpečnosti léčivých přípravků pouze tehdy, pokud budou údaje, na jejichž základě se tato rozhodnutí přijímají, spolehlivé a robustní. Ustanovení, která toto zajišťují, se týkají zejména povolovacího postupu, pravidel pro provádění klinického hodnocení, včetně pravidel pro sledování a dohled ze strany členských států.

- Jeho cílem je stanovení vysokých standardů pro zajištění kvality a bezpečnosti léčivých přípravků podávaných subjektům hodnocení v rámci klinického hodnocení (přestože se uznává, že toto zajištění je možné pouze v rámci omezení spočívajícím v nedostatku znalostí, které jsou charakteristické pro klinické hodnocení): toto je zajištěno mimo jiné prostřednictvím povolovacího postupu stanoveného navrhovaným nařízením, jakož i pravidly pro výrobu léčivých přípravků používaných v rámci klinického hodnocení, podáváním zpráv o bezpečnosti a inspekcemi.

Ustanovení čl. 168 odst. 4 písm. c) SFEU nemůže sloužit jako jediný právní základ, ale musí být doplněno právním základem, jímž je článek 114 SFEU, a to z těchto důvodů:

- Jak je uvedeno výše, předmětem navrhovaného nařízení je stejným dílem vytvoření a fungování vnitřního trhu a stanovení vysokých standardů kvality a bezpečnosti léčivých přípravků.

- Navrhované nařízení usiluje o stanovení vysokých standardů kvality a bezpečnosti, ale také standardů pro *účinnost* humánních léčivých přípravků: s ohledem na aspekt bezpečnosti zajišťuje, že subjektům hodnocení, které se účastní klinického hodnocení, může být poskytnut účinný léčivý přípravek / účinná léčba. Jeho cílem je také zajistit, aby byly údaje získané v klinickém hodnocení spolehlivé a robustní nejen pokud jde o aspekty kvality a bezpečnosti, ale také ve vztahu k *účinnosti* léčivého přípravku. Avšak čl. 168

odst. 4 písm. c) SFEU se tímto aspektem účinnosti nezabývá explicitně. Tímto aspektem veřejného zdraví se zabývá spíše čl. 114 odst. 3 SFEU (vysoká úroveň ochrany zdraví).

Situace, jako je tato, byly řešeny neuspokojivě až do doby, kdy vstoupila v platnost směrnice 2001/20/ES. Právní předpisy, nařízení a správní akty jednotlivých členských států se liší. Tyto rozdíly donutily držitele rozhodnutí o registraci, aby své žádosti o registraci léčivého přípravku přizpůsobili. Zabraňují rovněž distribuci těchto přípravků. To mělo přímý dopad na dotvoření a fungování vnitřního trhu.

Právní předpisy EU týkající se klinických hodnocení se snaží tento problém vyřešit. Stanoví na úrovni Unie pravidla postupu, která musí být dodržována v souvislosti s aspekty, jako je povolení a provádění klinických hodnocení, podávání zpráv o bezpečnosti, výroba a označení na obalu léčivých přípravků používaných v klinickém hodnocení.

Při regulaci klinických hodnocení vykonává Unie svou sdílenou pravomoc v souladu s čl. 4 odst. 2 SFEU.

Jakékoli změny těchto pravidel členskými státy by byly v rozporu s požadavky Smlouvy, neboť je může měnit pouze Unie.

Vzhledem k výše uvedenému Smlouva v souvislosti s regulací klinických hodnocení stanoví omezení týkající se harmonizace etických aspektů povolování a regulace klinických hodnocení. Etické aspekty se týkají zejména nutnosti získat od subjektu hodnocení nebo zákonného zástupce „informovaný souhlas“. Bez ohledu na riziko, které může klinické hodnocení pro pacienta představovat, již pouhá skutečnost, že je léčba součástí experimentu, činí získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení z etického hlediska nezbytným. Proto není posouzení aspektů souvisejících s „informovaným souhlasem“ součástí spolupráce mezi členskými státy, ale je prováděno každým členským státem jednotlivě.

Existuje rovněž několik aspektů, které jsou ze své podstaty vnitrostátní povahy, zejména:

- Pravidla pro stanovení toho, kdo je „zákonným zástupcem“ subjektu hodnocení, který nemůže udělit informovaný souhlas (například proto, že je subjektem hodnocení dítě): tato pravidla se v jednotlivých zemích EU velmi liší v závislosti na národní tradicích a praxi.

- Pravidla pro rozsah a předpoklady pro odpovědnost za škody, které subjekt hodnocení utrpěl: tato pravidla jsou hluboce zakořeněna ve vnitrostátním občanském právu týkajícím se lékařské odpovědnosti. To se vztahuje nejen na závažnost nedbalosti (např. odpovědnost bez zavinění nebo objektivní odpovědnost), ale také na pravidla týkající se důkazního břemene a výpočtu rozsahu škody.

Z toho vyplývá, že ačkoliv je nařízení o klinických hodnoceních, a zejména revize směrnice 2001/20/ES, v souladu se zásadou subsidiarity, jsou ve Smlouvách stanovena omezení, ke kterým musí být přihlédnuto.

4. ROZPOČTOVÉ DŮSLEDKY

Tento návrh má následující rozpočtové důsledky:

- náklady na databáze (jednorázové náklady a údržba),
- zaměstnanci Komise odpovědní za fungování nařízení,
- náklady na schůzky členských států, aby se zajistilo, že povolovací postup stanovený v tomto nařízení řádně funguje,
- zaměstnanci Komise a jiné náklady na provádění kontrol a inspekcí ze strany Unie.

Podrobnosti o nákladech jsou uvedeny v legislativním finančním výkazu. Podrobná diskuse o nákladech je obsažena ve zprávě o posouzení dopadů.

Náklady budou hrazeny z prostředků programu Zdraví pro růst na období 2014–2020.

2012/0192 (COD)

Návrh

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY

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

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÝ PARLAMENT A RADA EVROPSKÉ UNIE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie, a zejména na článek 114 a čl. 168 odst. 4 písm. c) této smlouvy,

s ohledem na návrh Komise[13],

po postoupení návrhu legislativního aktu vnitrostátním parlamentům,

s ohledem na stanovisko Evropského hospodářského a sociálního výboru[14],

s ohledem na stanovisko Výboru regionů[15],

po konzultaci s evropským inspektorem ochrany údajů[16],

v souladu s řádným legislativním postupem[17],

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Při klinickém hodnocení by měla být chráněna bezpečnost a práva subjektů hodnocení a získané údaje by měly být spolehlivé a robustní.

(2) Aby bylo možné provádět nezávislé kontroly toho, zda jsou tyto zásady dodržovány, mělo by klinické hodnocení podléhat předchozímu povolení.

(3) Měla by být vyjasněna stávající definice klinického hodnocení uvedená ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků[18]. Za tímto účelem by měl být pojem „klinické hodnocení“ definován přesněji zavedením

---

13 Úř. věst. C , , s. .
14 Úř. věst. C , , s. .
15 Úř. věst. C , , s. .
16 XXX.
17 Úř. věst. C , , s. .
18 Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

širšího pojmu „klinická studie“, přičemž klinické hodnocení by bylo jeho kategorií. Tato kategorie by měla být definována na základě specifických kritérií. Tento přístup řádně zohledňuje mezinárodní pokyny a je v souladu s právními předpisy EU týkajícími se léčivých přípravků, které jsou založeny na dichotomii mezi „klinickým hodnocením“ a „neintervenční studií“.

(4) Směrnice 2001/20/ES usilovala o zjednodušení a harmonizaci správních předpisů týkajících se klinických hodnocení v Evropské unii. Zkušenosti však ukazují, že harmonizovaného přístupu k regulaci klinických hodnocení bylo dosaženo pouze částečně. To ztěžuje zejména provádění klinického hodnocení v několika členských státech. Vědecký vývoj však naznačuje, že klinická hodnocení se v budoucnosti budou zaměřovat na specifičtější skupiny pacientů, jako jsou podskupiny identifikované prostřednictvím genových informací. Aby bylo možné do těchto hodnocení zahrnout dostatečný počet pacientů, bude možná nutné zapojit mnoho členských států, nebo všechny. Tyto nové postupy povolování klinických hodnocení by měly stimulovat zapojení co možná největšího počtu členských států. Proto by se v zájmu zjednodušení postupů předkládání mělo zamezit vícenásobnému předkládání převážně identických informací, které by mělo být nahrazeno předložením jedné dokumentace k žádosti prostřednictvím jednotného portálu pro předkládání pro všechny dotčené členské státy.

(5) Zkušenosti se směrnicí 2001/20/ES rovněž prokázaly, že cíle zjednodušení a harmonizace správní předpisů vztahujících se na klinická hodnocení v Unii nelze dosáhnout v právní formě směrnice a že jej lze dosáhnout pouze právní formou nařízení. Pouze právní forma nařízení zajišťuje, aby členské státy vycházely při svém posuzování žádosti o povolení klinického hodnocení z totožných kritérií, a nikoli z odlišných vnitrostátních prováděcích opatření. To platí nejen pro celý povolovací postup, ale také pro všechny ostatní otázky, na které se toto nařízení vztahuje, jako je předkládání zpráv o bezpečnosti v průběhu klinických hodnocení, a pro požadavky na označení na obalu léčivých přípravků používaných v rámci klinického hodnocení.

(6) Dotčené členské státy by měly při posuzování žádosti o povolení klinického hodnocení spolupracovat. Tato spolupráce by neměla zahrnovat aspekty, které jsou ze své podstaty vnitrostátní povahy, ani etické aspekty klinického hodnocení, jako je informovaný souhlas.

(7) Tento postup by měl být pružný a efektivní, aby nedocházelo k administrativním zpožděním při zahájení klinického hodnocení.

(8) Lhůty pro posouzení dokumentace k žádosti týkající se klinických hodnocení by měly být dostatečně dlouhé, aby bylo možné dokumentaci vyhodnotit a zároveň zajistit rychlý přístup k novým, inovativním metodám léčby a zajistit, aby Unie zůstala atraktivním místem pro provádění klinických hodnocení. V této souvislosti zavedla směrnice 2001/20/ES pojem tichého souhlasu. Tento pojem by měl být zachován, aby se zajistilo, že jsou lhůty dodržovány. V případě krize v oblasti veřejného zdraví by členské státy měly mít možnost posoudit a povolit klinické hodnocení rychle. Proto by pro povolení neměly být stanoveny žádné minimální lhůty.

(9) Rizika pro bezpečnost subjektu hodnocení při klinickém hodnocení vyplývají zejména ze dvou zdrojů: hodnoceného léčivého přípravku a intervence. Mnohá klinická hodnocení však v porovnání s běžnou klinickou praxí představují pro bezpečnost subjektu hodnocení pouze minimální dodatečné riziko. Tak tomu je zejména v

případě, kdy se na hodnocený léčivý přípravek vztahuje registrace (tj. kvalita, bezpečnost a účinnost již byly posouzeny v průběhu postupu registrace) a kdy intervence v porovnání s běžnou klinickou praxí představuje pro subjekt hodnocení pouze velmi omezené dodatečné riziko. Tato „nízkointervenční klinická hodnocení“ jsou často klíčová pro posouzení standardních způsobů léčby a diagnóz, čímž optimalizují využití léčivých přípravků a přispívají tak k vysoké úrovni veřejného zdraví. Měla by podléhat méně přísným pravidlům, jako jsou kratší lhůty pro schválení.

(10) Posuzování žádosti o klinické hodnocení by se mělo zabývat zejména předpokládanými přínosy pro léčbu a veřejné zdraví („opodstatnění“) a riziky a obtížemi pro subjekt hodnocení. Pokud jde o opodstatnění, měla by být zohledněna řada aspektů, včetně toho, zda bylo klinické hodnocení doporučeno nebo uloženo regulačními orgány odpovědnými za posuzování a registraci léčivých přípravků.

(11) Povolovací postup by měl poskytnout možnost pozastavit posuzování s cílem umožnit zadavateli řešit otázky či připomínky vznesené v průběhu posuzování dokumentace. Maximální doba trvání pozastavení by měla odrážet skutečnost, zda se jedná o nízkointervenční klinické hodnocení či nikoli. Navíc by se mělo zajistit, že po ukončení pozastavení bude vždy existovat dostatek času pro posouzení předložených doplňujících informací.

(12) Některé aspekty žádosti o klinické hodnocení se týkají otázek, které jsou ze své podstaty vnitrostátní povahy, nebo etických aspektů klinického hodnocení. Tyto otázky by neměly být posuzovány ve spolupráci mezi všemi dotčenými členskými státy.

(13) Povolování klinického hodnocení by se mělo zabývat všemi aspekty souvisejícími s ochranou subjektu hodnocení a spolehlivostí a robustností údajů. Povolení provádět klinické hodnocení by proto mělo být obsaženo v jediném správním rozhodnutí dotčeného členského státu.

(14) Mělo by být ponecháno na dotčeném členském státu, aby stanovil příslušný orgán nebo orgány, které se tohoto posouzení zúčastní. Toto rozhodnutí je záležitostí vnitřní organizace každého členského státu. Členské státy by měly při stanovování vhodného orgánu nebo orgánů zajistit zapojení laických osob a pacientů. Měly by rovněž zajistit, aby byly k dispozici nezbytné odborné znalosti. Avšak ve všech případech a v souladu s mezinárodními pokyny by mělo být posouzení provedeno společně přiměřeným počtem osob, které společně mají nezbytnou kvalifikaci a zkušenosti. Osoby posuzující žádost by měly být nezávislé na zadavateli, instituci, v níž se nachází místo hodnocení, a dotčených zkoušejících a rovněž by neměly být vystaveny žádným jiným nepatřičným vlivům.

(15) V praxi si zadavatelé při předložení žádosti o povolení klinického hodnocení nejsou vždy zcela jistí tím, ve kterých členských státech bude klinické hodnocení nakonec prováděno. Mělo by být umožněno, aby zadavatelé předkládali žádost pouze na základě dokumentů posouzených společně těmi členskými státy, v nichž může být klinické hodnocení provedeno.

(16) Zadavateli by mělo být umožněno žádost o povolení klinického hodnocení stáhnout. Aby se však zajistilo spolehlivé fungování postupu posuzování, žádost o povolení

klinického hodnocení by měla být stažena pouze pro klinické hodnocení jako celek. Zadavatelé by měli mít po stažení žádosti možnost předložit novou žádost o povolení klinického hodnocení.

(17) V praxi mohou mít zadavatelé zájem klinické hodnocení po jeho počátečním povolení rozšířit na další členské státy, aby dosáhli cílů v oblasti náboru nebo z jiných důvodů. Je třeba vytvořit schvalovací mechanismus pro toto rozšíření a zároveň zamezit opětovnému posuzování žádosti všemi dotčenými členskými státy, kterých se týkalo počáteční povolení klinického hodnocení.

(18) Klinická hodnocení jsou obvykle poté, co byla povolena, předmětem mnoha změn. Tyto změny mohou souviset s prováděním, uspořádáním, metodikou, hodnoceným nebo pomocným léčivým přípravkem nebo se zkoušejícím či místem hodnocení. Pokud tyto změny mají zásadní dopad na bezpečnost nebo práva subjektu hodnocení nebo na spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení, měl by se na ně vztahovat povolovací postup podobný počátečnímu povolovacímu postupu.

(19) Obsah dokumentace k žádosti o povolení klinického hodnocení by měl být harmonizován, aby se zajistilo, že všechny členské státy budou mít k dispozici stejné informace, a aby se zjednodušil proces předkládání žádostí o klinická hodnocení.

(20) V zájmu zvýšení transparentnosti v oblasti klinických hodnocení by měly být údaje z klinických hodnocení předložené na podporu žádosti o klinické hodnocení založeny pouze na klinických hodnoceních zaznamenaných ve veřejně přístupné databázi.

(21) Mělo by být ponecháno na členských státech, aby určily jazykové požadavky na dokumentaci k žádosti. Aby se zajistilo bezproblémové fungování postupu posuzování žádosti o povolení klinického hodnocení, měly by členské státy zvážit, že jako jazyk pro dokumentaci, která není určena subjektu hodnocení, přijmou všeobecně srozumitelný jazyk v oblasti lékařství.

(22) Lidská důstojnost a právo na nedotknutelnost lidské osobnosti jsou uznány v Listině základních práv Evropské unie. Tato listina zejména stanoví, že jakýkoli zákrok v oblasti biologie a lékařství nelze provést bez svobodného a informovaného souhlasu dotčené osoby. Směrnice 2001/20/ES obsahovala rozsáhlý soubor pravidel na ochranu subjektů hodnocení. Tato pravidla by měla zůstat zachována. Pokud jde o pravidla týkající se určení zákonného zástupce nezpůsobilých a nezletilých osob, ta se v jednotlivých členských státech liší. Proto by mělo být určení zákonného zástupce nezpůsobilých a nezletilých osob ponecháno na členských státech.

(23) Toto nařízení by mělo stanovit jasná pravidla týkající se informovaného souhlasu v nouzových situacích. Takové situace se týkají případů, kdy se například pacient náhle ocitl ve stavu ohrožení života v důsledku mnohočetných zranění, mozkových nebo srdečních příhod vyžadujících okamžitý lékařský zákrok. V takových případech může být vhodný zákrok v rámci probíhajícího klinického hodnocení, které již bylo schváleno. Za určitých okolností však v důsledku bezvědomí pacienta a bez možnosti okamžité dostupnosti zákonného zástupce není možné získat informovaný souhlas před zákrokem. Nařízení by proto mělo stanovit jasná pravidla, podle nichž by takoví pacienti mohli být za velmi přísných podmínek zařazeni do klinického hodnocení. Kromě toho by uvedené klinické hodnocení mělo přímo souviset se zdravotním stavem, který způsobuje nemožnost pacienta poskytnout informovaný souhlas.

Jakékoli dřívější námitky pacienta musí být respektovány a informovaný souhlas subjektu hodnocení nebo jeho zákonného zástupce by měl být získán co nejdříve.

(24) V souladu s mezinárodními pokyny by měl být svobodný a informovaný souhlas subjektu hodnocení písemný, kromě výjimečných situací. Měl by být založen na jasných, relevantních a srozumitelných informacích.

(25) Zahájení klinického hodnocení, ukončení náboru pro klinické hodnocení a ukončení klinického hodnocení by mělo být oznámeno, aby bylo pacientům umožněno posoudit možnost účasti v klinickém hodnocení a aby se umožnil účinný dohled nad klinickým hodnocením ze strany dotčeného členského státu. V souladu s mezinárodními standardy by měly být výsledky klinického hodnocení sděleny příslušným orgánům nejpozději do jednoho roku od ukončení klinického hodnocení.

(26) Aby mohl zadavatel posoudit všechny potenciálně důležité bezpečnostní informace, měl by mu zkoušející oznámit všechny závažné nežádoucí příhody.

(27) Zadavatel by měl posoudit informace obdržené od zkoušejícího a oznámit agentuře bezpečnostní informace týkající se závažných nežádoucích příhod, u kterých existuje podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky.

(28) Agentura by měla tyto informace předat členským státům, aby je mohly posoudit.

(29) Členové *Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků* (ICH) se dohodli na souboru podrobných pokynů pro správnou klinickou praxi, které jsou již mezinárodně uznávanými normami pro uspořádání, provádění a zaznamenávání klinických hodnocení a předkládání zpráv o nich a jež jsou v souladu s principy, které mají svůj původ v helsinské deklaraci Světové lékařské asociace. Při uspořádání, provádění a zaznamenávání klinických hodnocení a předkládání zpráv o nich mohou vyvstat detailní otázky týkající se přiměřených standardů kvality. V takovém případě by měly být pokyny ICH pro správnou klinickou praxi použity jako vodítko pro uplatňování pravidel stanovených v tomto nařízení, za předpokladu, že neexistují žádné jiné zvláštní pokyny vydané Komisí a že není uvedenými pokyny toto nařízení dotčeno.

(30) Provádění klinického hodnocení by mělo být náležitě sledováno zadavatelem s cílem zajistit spolehlivost a robustnost výsledků. Při zohlednění charakteristik klinického hodnocení a dodržování základních práv subjektů hodnocení může sledování rovněž přispět k bezpečnosti subjektu hodnocení. Při stanovení rozsahu sledování by mělo být přihlédnuto k charakteristikám klinického hodnocení.

(31) Osoby podílející se na provádění klinického hodnocení, zejména zkoušející a jiní zdravotničtí pracovníci, by měly být dostatečně kvalifikované k výkonu svých úkolů v rámci klinického hodnocení a zařízení, v němž má být klinické hodnocení provedeno, by mělo být vhodné pro provádění klinického hodnocení.

(32) V závislosti na okolnostech klinického hodnocení by mělo být možné vysledovat hodnocené a některé pomocné léčivé přípravky za účelem zajištění bezpečnosti subjektu hodnocení a robustnosti a spolehlivosti údajů. Ze stejných důvodů by měly být tyto přípravky v případě nutnosti zničeny a v závislosti na okolnostech klinického hodnocení by se na ně měly vztahovat zvláštní podmínky skladování.

(33) Během klinického hodnocení si může zadavatel uvědomit závažné porušení pravidel pro provádění klinického hodnocení. To by mělo být oznámeno dotčeným členským státům, aby tyto členské státy v případě nutnosti přijaly opatření.

(34) Kromě hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky mohou existovat jiné příhody, které jsou důležité z hlediska poměru přínosů a rizik a které by měly být dotčeným členským státům včas oznámeny.

(35) V případě, že neočekávané příhody vyžadují neodkladnou změnu klinického hodnocení, zadavatel a zkoušející by měli mít možnost přijmout neodkladná bezpečnostní opatření, aniž by museli čekat na předchozí povolení.

(36) Aby se zajistil soulad provádění klinického hodnocení s protokolem a aby byli zkoušející informováni o hodnocených léčivých přípravcích, které podávají, měl by zadavatel zkoušejícím poskytnout soubor informací pro zkoušejícího.

(37) Informace získané v klinickém hodnocení by měly být přiměřeným způsobem zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány za účelem zajištění práv a bezpečnosti subjektu hodnocení, robustnosti a spolehlivosti údajů získaných z klinických hodnocení, přesného podávání zpráv a výkladu, účinného sledování ze strany zadavatele a účinné inspekce ze strany členských států nebo Komise.

(38) Aby bylo možné prokázat soulad s protokolem a s tímto nařízením, měli by zadavatel a zkoušející vést základní dokument klinického hodnocení obsahující příslušnou dokumentaci umožňující účinný dohled (sledování ze strany zadavatele a inspekce prováděné členskými státy a Komisí). Tento základní dokument klinického hodnocení by měl být vhodným způsobem archivován, aby umožňoval dohled po ukončení klinického hodnocení.

(39) Léčivé přípravky určené pro výzkumná a vývojová hodnocení nespadají do oblasti působnosti směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků[19]. Tyto léčivé přípravky zahrnují léčivé přípravky používané v rámci klinického hodnocení. S ohledem na jejich zvláštní vlastnosti by se na ně měla vztahovat zvláštní pravidla. Při stanovení těchto pravidel by mělo být rozlišováno mezi hodnocenými léčivými přípravky (zkoušený přípravek a jeho referenční přípravky, včetně placeba) a pomocnými léčivými přípravky (léčivé přípravky používané v rámci klinického hodnocení, avšak nikoliv jako hodnocené léčivé přípravky), např. léčivými přípravky používanými pro dosavadní léčbu, provokačními látkami, přípravky pro záchrannou léčbu nebo přípravky používanými k posuzování sledovaných vlastností v klinickém hodnocení. Pomocné léčivé přípravky by neměly zahrnovat průvodní léčivé přípravky, tj. léčivé přípravky, které nesouvisejí s klinickým hodnocením a nejsou relevantní pro uspořádání klinického hodnocení.

(40) Za účelem zajištění bezpečnosti subjektu hodnocení a spolehlivosti a robustnosti údajů získaných v klinickém hodnocení a s cílem umožnit distribuci hodnocených a pomocných léčivých přípravků do míst klinických hodnocení v rámci Unie by měla být stanovena pravidla týkající se výroby a dovozu jak hodnocených, tak pomocných léčivých přípravků. Jak je tomu již v případě směrnice 2001/20/ES, tato pravidla by

[19] Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

měla odrážet stávající pravidla správné výrobní praxe pro přípravky, na které se vztahuje směrnice 2001/83/ES. V některých zvláštních případech by mělo být možné v zájmu snadnějšího provádění klinického hodnocení povolit odchylky od těchto pravidel. Proto by měla použitelná pravidla umožnit jistou míru pružnosti, a to za předpokladu, že nebude ohrožena bezpečnost subjektu hodnocení ani spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení.

(41) Hodnocené a pomocné léčivé přípravky by měly být vhodně označeny, aby byla zajištěna bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení a aby byla umožněna distribuce těchto přípravků na místa klinických hodnocení v celé Unii. Pravidla pro označení na obalu by měla být přizpůsobena rizikům pro bezpečnost subjektu hodnocení a pro spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení. Pokud již byl hodnocený nebo pomocný léčivý přípravek uveden na trh jako registrovaný léčivý přípravek v souladu se směrnicí 2001/83/ES, nemělo by být pro otevřená hodnocení zpravidla vyžadováno žádné dodatečné označení. Kromě toho existují specifické přípravky, např. radiofarmaka používaná jako diagnostické hodnocené léčivé přípravky, v souvislosti s nimiž nejsou obecná pravidla pro označení na obalu vhodná vzhledem k přísně kontrolovaným podmínkám použití radiofarmak při klinických hodnoceních.

(42) V zájmu zajištění jednoznačné odpovědnosti byl v souladu s mezinárodními pokyny zaveden směrnicí 2001/20/ES pojem „zadavatel“ klinického hodnocení. Tento pojem by měl zůstat zachován.

(43) V praxi mohou existovat volné, neformální sítě výzkumných pracovníků nebo výzkumných institucí, které společně provádějí klinické hodnocení. Těmto sítím by mělo být umožněno stát se spoluzadavateli klinického hodnocení. Aby nebyl oslaben pojem odpovědnosti v klinickém hodnocení v případě, kdy má klinické hodnocení několik zadavatelů, měly by se na všechny vztahovat povinnosti zadavatele podle tohoto nařízení. Spoluzadavatelé by však měli mít možnost rozdělit si povinnosti zadavatele na základě smluvní dohody.

(44) Zadavatel klinického hodnocení může být usazený ve třetí zemi. Za účelem usnadnění dohledu a kontroly by měl zadavatel usazený ve třetí zemi určit kontaktní osobu v Unii, aby příslušnému orgánu dotčeného členského státu umožnil komunikaci se zadavatelem. Touto kontaktní osobou může být právnická nebo fyzická osoba.

(45) V případě, že v průběhu klinického hodnocení povede škoda způsobená subjektu hodnocení ke vzniku občanskoprávní či trestněprávní odpovědnosti zkoušejícího nebo zadavatele, měly by se podmínky pro odpovědnost v těchto případech, včetně otázky příčinné souvislosti a úrovně škody a sankcí, i nadále řídit vnitrostátními předpisy.

(46) Při klinických hodnoceních s neregistrovanými hodnocenými léčivými přípravky nebo v případech, kdy intervence představuje pro bezpečnost subjektu hodnocení větší než nevýznamné riziko, by měla být zajištěna kompenzace za škody úspěšně uplatněné v souladu s příslušnými právními předpisy.

(47) V současné době je taková kompenzace za škody poskytována prostřednictvím pojištění. Toto pojištění se může vztahovat na škody, které mají subjektu hodnocení v případě stanovení odpovědnosti uhradit zadavatel a zkoušející. Může také poskytnout kompenzaci subjektu hodnocení přímo bez předchozího stanovení odpovědnosti

zadavatele nebo zkoušejícího. Zkušenosti ukazují, že pojistný trh je malý a náklady na pojistné krytí jsou neúměrně vysoké. Jelikož se režimy odpovědnosti mezi jednotlivými členskými státy značně liší, je navíc pro zadavatele mnohonárodního hodnocení složité a náročné získat pojištění v souladu s těmito vnitrostátními právními předpisy. Každý členský stát by proto měl vytvořit vnitrostátní mechanismus náhrady škody, který by poskytoval náhradu škody subjektům hodnocení v souladu s platnými právními předpisy příslušného členského státu.

(48) Dotčený členský stát by měl mít pravomoc předčasně ukončit, pozastavit nebo změnit klinické hodnocení.

(49) Aby se zajistil soulad s tímto nařízením, měly by mít členské státy možnost provádět inspekce a měly by mít odpovídající inspekční kapacity.

(50) Komise by měla mít možnost kontrolovat, zda členské státy správně dohlížejí na dodržování tohoto nařízení. Komise by navíc měla mít možnost kontrolovat, zda regulační systémy třetích zemí zajišťují dodržování zvláštních ustanovení tohoto nařízení a směrnice 2001/83/ES týkající se klinických hodnocení prováděných ve třetích zemích.

(51) S cílem zefektivnit a usnadnit tok informací mezi zadavateli a členskými státy a také mezi členskými státy navzájem by měla Komise vytvořit a udržovat databázi přístupnou prostřednictvím portálu.

(52) Tato databáze by měla obsahovat všechny příslušné informace týkající se klinického hodnocení. V databázi by neměly být zaznamenávány žádné osobní údaje subjektů účastnících se klinického hodnocení. Informace v databázi by měly být veřejné, pokud zvláštní důvody nevyžadují, aby určitá informace zveřejněna nebyla z důvodu ochrany práva jednotlivce na soukromí a práva na ochranu osobních údajů uznávaných články 7 a 8 Listiny základních práv Evropské unie.

(53) V rámci jednoho členského státu může existovat několik orgánů účastnících se povolování klinických hodnoceních. Aby byla možná efektivní a účinná spolupráce mezi členskými státy, měl by každý členský stát určit jedno kontaktní místo.

(54) Povolovací postup stanovený v tomto nařízení je do značné míry kontrolován členskými státy. Komise by však měla podporovat dobré fungování tohoto postupu v souladu s tímto nařízením.

(55) Za účelem provádění činností stanovených v tomto nařízení by mělo být členským státům umožněno vybírat poplatky. Členské státy by však neměly vyžadovat vícero plateb různým orgánům, které v daném členském státě žádost o povolení klinického hodnocení posuzují.

(56) Pro zajištění jednotných podmínek provádění tohoto nařízení by Komisi měly být svěřeny prováděcí pravomoci k přijetí prováděcích aktů týkajících se inspekcí. Tyto pravomoci by měly být vykonávány v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 182/2011 ze dne 16. února 2011, kterým se stanoví pravidla a obecné

zásady způsobu, jakým členské státy kontrolují Komisi při výkonu prováděcích pravomocí[20].

(57) Aby se prostřednictvím dobře fungujícího podávání zpráv o bezpečnosti a prostřednictvím podrobných požadavků na výrobu a označení na obalu léčivých přípravků používaných v rámci klinického hodnocení zajistilo, že informace a dokumentace předložené v žádosti o povolení klinického hodnocení nebo významné změny umožní posouzení žádosti s ohledem na technický pokrok a globální regulační požadavky, a aby se zajistila vysoká úroveň ochrany subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení, měla by být Komise zmocněna k přijímání aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 290 Smlouvy o fungování Evropské unie, aby mohla měnit seznam dokumentace a informací, které mají být předloženy v žádosti o povolení klinického hodnocení nebo významné změny, měnit technické aspekty předkládání zpráv o bezpečnosti v souvislosti s klinickým hodnocením, přijímat podrobné požadavky správné výrobní praxe a měnit seznam informací, které musí být uvedeny v označení na obalu léčivých přípravků používaných v rámci klinického hodnocení. Je zvláště důležité, aby Komise v rámci přípravné činnosti vedla odpovídající konzultace, a to i na odborné úrovni. Při přípravě a vypracovávání aktů v přenesené pravomoci by Komise měla zajistit, aby byly příslušné dokumenty předány současně, včas a vhodným způsobem Evropskému parlamentu a Radě.

(58) V čl. 4 odst. 5 směrnice 2001/83/ES se stanoví, že vnitrostátní právní předpisy zakazující nebo omezující použití jakéhokoli specifického typu lidských nebo zvířecích buněk by v zásadě neměly být dotčeny uvedenou směrnici a všemi nařízeními, na které se v ní odkazuje. Stejně tak by ani tímto nařízením neměly být dotčeny vnitrostátní právní předpisy zakazující nebo omezující použití jakéhokoli specifického typu lidských nebo zvířecích buněk. Stejně jako v případě směrnice 2001/83/ES by měly členské státy tato vnitrostátní ustanovení sdělit Komisi.

(59) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 95/46/ES ze dne 24. října 1995 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů[21] se použije na zpracování osobních údajů prováděné v členských státech, pod dohledem příslušných orgánů členských států, zejména nezávislých veřejných orgánů určených členskými státy, a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 45/2001 ze dne 18. prosince 2000 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů orgány a institucemi Společenství a o volném pohybu těchto údajů[22] se použije na zpracování osobních údajů prováděné Komisí a agenturou v rámci tohoto nařízení pod dohledem evropského inspektora ochrany údajů.

(60) Aniž jsou dotčeny vnitrostátní systémy pro náklady na léčebné úkony a jejich proplácení, neměly by subjekty hodnocení za hodnocené humánní léčivé přípravky platit.

(61) Povolovací postup stanovený tímto nařízením by se měl začít používat co nejdříve, aby mohli zadavatelé využívat výhody zjednodušeného povolovacího postupu. Aby však bylo možné vytvořit na úrovni Unie obsáhlé funkce informačních technologií,

---

20 Úř. věst. L 55, 28.2.2011, s. 13.
21 Úř. věst. L 281, 23.11.1995, s. 31.
22 Úř. věst. L 8, 12.1.2001, s. 1.

které jsou pro povolovací postup potřebné, je vhodné stanovit přiměřenou lhůtu, než se toto nařízení začne používat.

(62) Aby se zajistilo, že se na provádění klinických hodnocení v Unii vztahuje pouze jeden soubor pravidel měla by být zrušena směrnice 2001/20/ES. S cílem usnadnit přechod na pravidla stanovená v tomto nařízení by mělo být zadavatelům během přechodného období umožněno zahájit a provádět klinické hodnocení v souladu se směrnicí 2001/20/ES.

(63) Toto nařízení je v souladu s nejvýznamnějšími mezinárodními pokyny o klinických hodnoceních, jako je poslední verze helsinské deklarace Světové lékařské asociace z roku 2008 a správná klinická praxe, která má svůj původ v helsinské deklaraci.

(64) Toto nařízení vychází z dvojího právního základu článku 114 a čl. 168 odst. 4 písm. c) SFEU. Jeho cílem je dotvoření vnitřního trhu, pokud jde o klinická hodnocení a humánní léčivé přípravky, a jeho základem je vysoká úroveň ochrany zdraví. Současně toto nařízení stanoví vysoké standardy kvality a bezpečnosti léčivých přípravků s cílem vyřešit společné otázky bezpečnosti související s těmito přípravky. Oba cíle jsou uskutečňovány současně. Oba cíle jsou neoddělitelně spojeny a ani jeden není druhořadý: pokud jde o článek 114 Smlouvy o fungování Evropské unie, toto nařízení harmonizuje pravidla pro provádění klinických hodnocení v EU, čímž zajišťuje fungování vnitřního trhu s ohledem na provádění klinického hodnocení v několika členských státech, přijatelnost údajů získaných v klinickém hodnocení a předložených v žádosti o povolení jiného klinického hodnocení nebo v žádosti o registraci léčivého přípravku na celém území Unie a volný pohyb léčivých přípravků používaných v rámci klinického hodnocení. Pokud jde o čl. 168 odst. 4 písm. c) Smlouvy o fungování Evropské unie, stanoví toto nařízení vysoké standardy kvality a bezpečnosti léčivých přípravků zajištěním toho, aby byly údaje získané v klinických hodnoceních spolehlivé a robustní, čímž je zajištěno, že se léčba a léčivé přípravky, které mají vést k zlepšení léčby pacientů, opírají o spolehlivé a robustní údaje. Toto nařízení navíc stanoví vysoké standardy kvality a bezpečnosti léčivých přípravků používaných v rámci klinického hodnocení, čímž zajišťuje bezpečnost subjektů hodnocení v průběhu klinického hodnocení.

(65) Toto nařízení ctí základní práva a dodržuje zásady uznané zejména Listinou základních práv Evropské unie, zejména lidskou důstojnost, nedotknutelnost lidské osobnosti, práva dítěte, respektování soukromého a rodinného života, ochranu osobních údajů a svobodu umění a vědy. Členské státy by měly toto nařízení používat v souladu s těmito právy a zásadami.

(66) Vzhledem k tomu, že cíle tohoto nařízení, kterým je zajištění spolehlivosti a robustnosti údajů z klinických hodnocení při současném zajištění bezpečnosti a práv subjektů hodnocení, nemůže být uspokojivě dosaženo na úrovni členských států, a proto jej může být z důvodu rozsahu opatření lépe dosaženo na úrovni Unie, může Unie přijmout opatření v souladu se zásadou subsidiarity stanovenou v článku 5 Smlouvy o Evropské unii. V souladu se zásadou proporcionality stanovenou v uvedeném článku nepřekračuje toto nařízení rámec toho, co je pro dosažení uvedeného cíle nezbytné,

PŘIJALY TOTO NAŘÍZENÍ:

Kapitola I
Obecná ustanovení

Článek 1
Oblast působnosti

Toto nařízení se použije na klinická hodnocení prováděná v Unii.

Toto nařízení se nepoužije na neintervenční studie.

Článek 2
Definice

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.

Použijí se rovněž tyto definice:

1) „Klinická studie“: 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 jejich bezpečnost nebo účinnost.

2) „Klinické hodnocení“: klinická studie, která splňuje tyto podmínky:

   a) hodnocené léčivé přípravky nejsou registrovány;

   b) podle protokolu klinické studie nejsou hodnocené léčivé přípravky používány v souladu s podmínkami registrace v dotčeném členském státě;

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

   d) rozhodnutí předepsat hodnocené léčivé přípravky se přijímá společně s rozhodnutím o zařazení subjektu hodnocení do klinické studie;

   e) u subjektů hodnocení se vedle běžné klinické praxe použijí diagnostické či monitorovací postupy.

3) „Nízkointervenční klinické hodnocení“: klinické hodnocení, které splňuje všechny tyto podmínky:

a) hodnocené léčivé přípravky jsou registrovány;

b) podle protokolu klinického hodnocení jsou hodnocené léčivé přípravky používány v souladu s podmínkami registrace nebo je jejich použití v jakémkoli dotčeném členském státě součástí standardní léčby;

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 studie“: klinická studie, která není klinickým hodnocením.

5) „Hodnocený léčivý přípravek“: léčivý přípravek, který se zkouší či používá pro srovnání v klinickém hodnocení, a to i jako placebo.

6) „Běžná klinická praxe“: léčebný režim obvykle používaný k léčbě, prevenci nebo diagnostice choroby nebo onemocnění.

7) „Hodnocený léčivý přípravek pro moderní terapii“: hodnocený léčivý přípravek, který je léčivým přípravkem pro moderní terapii podle definice v čl. 2 odst. 1 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007[23].

8) „Pomocný léčivý přípravek“: léčivý přípravek používaný v rámci klinického hodnocení, avšak nikoliv jako hodnocený léčivý přípravek.

9) „Registrovaný hodnocený léčivý přípravek“: 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.

10) „Registrovaný pomocný léčivý přípravek“: 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) „Dotčený členský stát“: členský stát, v němž byla předložena žádost o povolení klinického hodnocení nebo významné změny podle kapitol II a III tohoto nařízení.

12) „Významná změna“: jakákoliv změna jakéhokoliv aspektu klinického hodnocení, která je provedena po oznámení rozhodnutí uvedeného v článcích 8, 14, 19, 20 a 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.

13) „Zadavatel“: osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přebírá odpovědnost za zahájení a řízení klinického hodnocení.

---

[23] Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121.

14) „Zkoušející“: osoba odpovědná za provádění klinického hodnocení v místě klinického hodnocení.

15) „Subjekt hodnocení“: osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku, nebo jako člen kontrolní skupiny.

16) „Nezletilý“: subjekt hodnocení, který podle právních předpisů dotčeného členského státu nedosáhl věku právní způsobilosti pro udělení informovaného souhlasu.

17) „Nezpůsobilý subjekt hodnocení“: subjekt hodnocení, který není podle právních předpisů dotčeného členského státu právně způsobilý udělit informovaný souhlas z jiných důvodů než kvůli nedosažení věku právní způsobilosti pro udělení informovaného souhlasu.

18) „Zákonný zástupce“: fyzická nebo právnická osoba, orgán nebo instituce, které podle vnitrostátních právních předpisů dotčeného členského státu poskytují informovaný souhlas za subjekt hodnocení, který je nezpůsobilý nebo nezletilý.

19) „Informovaný souhlas“: postup, kterým subjekt hodnocení dobrovolně potvrzuje svou ochotu účastnit se příslušného hodnocení poté, co byl informován o všech aspektech hodnocení, které mají význam pro rozhodnutí subjektu hodnocení účastnit se.

20) „Protokol“: dokument, který popisuje cíle, uspořádání, metodiku, statistické rozvahy a organizaci klinického hodnocení.

21) „Výroba“: úplná i dílčí výroba, jakož i různé postupy rozdělování, balení, označení na obalu (včetně zaslepování).

22) „Zahájení klinického hodnocení“: první nábor potenciálního subjektu hodnocení, pokud není v protokolu stanoveno jinak.

23) „Ukončení klinického hodnocení“: poslední návštěva posledního subjektu hodnocení, pokud není v protokolu stanoveno jinak.

24) „Dočasné přerušení klinického hodnocení“: přerušení provádění klinického hodnocení zadavatelem, přičemž zadavatel má v úmyslu v hodnocení pokračovat.

25) „Pozastavení klinického hodnocení“: přerušení provádění klinického hodnocení členským státem.

26) „Správná klinická praxe“: 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.

27) „Inspekce“: 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 hodnocení, v zařízení zadavatele a/nebo smluvní výzkumné

organizace nebo v jiných zařízeních, které příslušný orgán považuje za vhodné podrobit inspekci.

28) „Nežádoucí příhoda“: každá nepříznivá změna zdravotního stavu subjektu hodnocení, jemuž byl podán léčivý přípravek, i když není nezbytně v příčinné souvislosti s touto léčbou.

29) „Závažná nežádoucí příhoda“: každá nepříznivá změna zdravotního stavu, která při jakékoliv dávce vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či pracovní neschopnost, nebo jde o vrozenou anomálii či vrozenou vadu, ohrožuje život nebo způsobí smrt.

30) „Závažný neočekávaný nežádoucí účinek“: závažný nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s referenčními bezpečnostními informacemi.

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

– jsou chráněna práva, bezpečnost a kvalita života subjektů hodnocení, a

– údaje získané v klinickém hodnocení budou spolehlivé a robustní.

Kapitola II
Povolovací postup pro klinické hodnocení

Článek 4
Předchozí povolení

Na klinické hodnocení se vztahuje povolení v souladu s touto kapitolou.

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 77 (dále jen „portál EU“).

   Zadavatel navrhne jeden z dotčených členských států jako členský stát podávající zprávu.

   Pokud si členský stát navržený jako členský stát podávající zprávu nepřeje být členským státem podávajícím zprávu, dohodne se s jiným dotčeným členským státem, že členským státem podávajícím zprávu bude tento jiný dotčený členský stát.

Pokud žádný dotčený členský stát nepřijme funkci členského státu podávajícího zprávu, bude členským státem podávajícím zprávu členský stát navržený zadavatelem.

2. Do šesti dnů po předložení dokumentace k žádosti oznámí členský stát navržený jako členský stát podávající zprávu zadavateli prostřednictvím portálu EU tyto skutečnosti:

   a) zda je členským státem podávajícím zprávu, nebo který jiný dotčený členský stát je členským státem podávajícím zprávu;

   b) zda klinické hodnocení spadá do oblasti působnosti tohoto nařízení;

   c) zda je žádost úplná v souladu s přílohou I;

   d) zda je klinické hodnocení, v případech, kdy to tvrdí zadavatel, nízkointervenčním klinickým hodnocením.

3. Pokud členský stát navržený jako členský stát podávající zprávu uvedené skutečnosti zadavateli ve lhůtě uvedené v odstavci 2 neoznámí, klinické hodnocení, o jehož povolení se žádá, se považuje za klinické hodnocení spadající do oblasti působnosti tohoto nařízení, žádost se považuje za úplnou, klinické hodnocení se považuje, v případech, kdy to tvrdí zadavatel, za nízkointervenční klinické hodnocení a členský stát navržený jako členský stát podávající zprávu je členským státem podávajícím zprávu.

4. Pokud členský stát navržený jako členský stát podávající zprávu zjistí, že žádost není úplná, že klinické hodnocení, o jehož povolení se žádá, nespadá do oblasti působnosti tohoto nařízení, nebo že klinické hodnocení není nízkointervenčním klinickým hodnocením, ačkoliv to tvrdí zadavatel, informuje o tom zadavatele prostřednictvím portálu EU a stanoví lhůtu nejvýše šesti dnů, aby umožnil zadavateli vznést připomínky nebo žádost prostřednictvím portálu EU doplnit.

   Pokud zadavatel nepředloží připomínky ani nedoplní žádost ve lhůtě uvedené v prvním pododstavci, považuje se žádost za staženou.

   Pokud členský stát navržený jako členský stát podávající zprávu neoznámí zadavateli skutečnosti uvedené v odst. 2 písm. a) až d) do tří dnů od obdržení připomínek nebo doplněné žádosti, považuje se žádost za úplnou, klinické hodnocení se považuje za klinické hodnocení spadající do oblasti působnosti tohoto nařízení, klinické hodnocení se považuje, v případech, kdy to tvrdí zadavatel, za nízkointervenční klinické hodnocení a členský stát navržený jako členský stát podávající zprávu je členským státem podávajícím zprávu.

5. Pro účely této kapitoly se datem, kdy jsou zadavateli oznámeny skutečnosti v souladu s odstavcem 2, rozumí datum ověření žádosti. Pokud nejsou uvedené skutečnosti zadavateli oznámeny, rozumí se datem ověření poslední den lhůt uvedených v odstavcích 2 a 4.

Článek 6
Zpráva o posouzení – aspekty, na které se vztahuje část I

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

   a) 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 při zohlednění současného stavu vědeckých poznatků a skutečnosti, zda bylo klinické hodnocení doporučeno nebo uloženo regulačními orgány odpovědnými za posuzování a registraci léčivých přípravků,

         – spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení při zohlednění statistických přístupů, uspořádání a metodologie hodnocení (včetně velikosti vzorku a randomizace, srovnávacího přípravku a sledovaných vlastností);

      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 minimalizaci 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;

   b) soulad s požadavky na výrobu a dovoz hodnocených léčivých přípravků a pomocných léčivých přípravků stanovenými v kapitole IX;

   c) soulad s požadavky na označení na obalu stanovenými v kapitole X;

   d) úplnost a přiměřenost souboru informací pro zkoušejícího.

2. Členský stát podávající zprávu vypracuje zprávu o posouzení. Posouzení aspektů uvedených v odstavci 1 tvoří část I zprávy o posouzení.

3. Zpráva o posouzení musí obsahovat jeden z následujících závěrů týkajících se aspektů obsažených v části I zprávy o posouzení:

   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;

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

4. Členský stát podávající zprávu předloží část I zprávy o posouzení včetně jejích závěrů zadavateli a ostatním dotčeným členským státům v těchto lhůtách:

a) do 10 dnů od data ověření pro nízkointervenční klinická hodnocení;

b) do 25 dnů od data ověření pro klinická hodnocení jiná než nízkointervenční klinická hodnocení;

c) do 30 dnů od data ověření pro každé klinické hodnocení hodnoceného léčivého přípravku pro moderní terapii.

Pro účely této kapitoly se za datum posouzení považuje datum, kdy je zpráva o posouzení předložena zadavateli a ostatním dotčeným členským státům.

5. Do data posouzení může kterýkoliv dotčený členský stát sdělit členskému státu podávajícímu zprávu veškeré úvahy týkající se žádosti. Členský stát podávající zprávu tyto úvahy náležitě zohlední.

6. Pouze členský stát podávající zprávu může mezi datem ověření a datem posouzení vyžadovat od zadavatele doplňující vysvětlení, přičemž zohlední úvahy uvedené v odstavci 5.

Pro účely získání těchto doplňujících vysvětlení může členský stát podávající zprávu pozastavit běh lhůty uvedené v odstavci 4 na dobu maximálně 10 dnů pro nízkointervenční klinická hodnocení a maximálně 20 dnů pro hodnocení jiná než nízkointervenční klinická hodnocení.

Pokud při obdržení doplňujících vysvětlení činí zbývající lhůta pro předložení části I zprávy o posouzení méně než tři dny v případě nízkointervenčních klinických hodnocení a méně než pět dní v případě jiných hodnocení než nízkointervenčních klinických hodnocení, prodlouží se na tři, respektive pět dnů.

Pokud zadavatel neposkytne doplňující vysvětlení ve lhůtě stanovené členským státem podávajícím zprávu v souladu s druhým pododstavcem, považuje se žádost za staženou.

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

7. Zadavatel může z vlastního podnětu změnit obsah žádosti pouze mezi datem ověření a datem posouzení a pouze v řádně odůvodněných případech. V tomto případě může členský stát podávající zprávu v závislosti na rozsahu změny obsahu žádosti pozastavit běh lhůty uvedené v odstavci 4 na maximálně 60 dnů.

Článek 7
Zpráva o posouzení – 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 kompenzací zkoušejících a subjektů hodnocení 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 46;

   f) soulad s článkem 47;

   g) soulad s článkem 72;

   h) soulad s platnými pravidly pro shromažďování, skladování a budoucí použití biologických vzorků subjektu hodnocení.

   Posouzení aspektů uvedených v prvním pododstavci tvoří část II zprávy o posouzení.

2. Každý dotčený členský stát dokončí vlastní posouzení do deseti dnů od data ověření. Z oprávněných důvodů může vyžadovat od zadavatele doplňující vysvětlení týkající se aspektů uvedených v odstavci 1 pouze v této lhůtě.

3. Za účelem získat od zadavatele doplňující vysvětlení může dotčený členský stát pozastavit běh lhůty uvedené v odstavci 2 na dobu maximálně 10 dnů.

   Pokud při obdržení doplňujících vysvětlení činí zbývající lhůta pro dokončení posouzení uvedeného v odstavci 1 méně než pět dnů, prodlouží se na pět dnů.

   Pokud zadavatel neposkytne doplňující vysvětlení ve lhůtě stanovené členským státem v souladu s prvním pododstavcem, považuje se žádost za staženou. Stažení se vztahuje pouze na dotčený členský stát.

   Žádost a doplňující vysvětlení 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 deseti dnů od data posouzení nebo posledního dne posouzení uvedeného v článku 7, podle toho, co nastane později.

2. Pokud je závěr členského státu podávajícího zprávu týkající se části I zprávy o posouzení takový, že provádění klinického hodnocení je přijatelné nebo přijatelné při splnění podmínek, musí být závěr dotčeného členského státu stejný jako závěr členského státu podávajícího zprávu.

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

a) významné rozdíly v běžné klinické praxi mezi dotčeným členským státem a členským státem podávajícím zprávu, v jejichž důsledku by subjektu hodnocení byla poskytnuta horší léčba než v rámci běžné klinické praxe;

b) porušení vnitrostátních právních předpisů podle článku 86.

Pokud dotčený členský stát nesouhlasí se závěrem na základě druhého pododstavce písm. a), sdělí svůj nesouhlas, spolu s podrobným zdůvodněním založeným na vědeckých a socio-ekonomických argumentech a jejich shrnutím, prostřednictvím portálu EU Komisi, všem členským státům a zadavateli.

3. Pokud je v souvislosti s částí I zprávy o posouzení klinické hodnocení přijatelné nebo přijatelné při splnění podmínek, zahrne dotčený členský stát do svého rozhodnutí závěr týkající se části II zprávy o posouzení.

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

5. Dotčené členské státy nesmí po datu posouzení vyžadovat od zadavatele doplňující vysvětlení.

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

Článek 9
Osoby posuzující žádost

1. Členské státy zajistí, aby osoby ověřující a posuzující žádost nebyly předmětem střetu zájmů, byly nezávislé na zadavateli, instituci, v níž se nachází místo hodnocení, a dotčených zkoušejících, a rovněž aby nebyly vystaveny žádným jiným nepatřičným vlivům.

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

3. Při posuzování se zohlední názor alespoň jedné osoby, jejíž hlavní oblast zájmu je nevědecké povahy. Zohlední se názor alespoň jednoho pacienta.

Článek 10
Specifické úvahy 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 osoby, 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. V žádostech o povolení klinických hodnocení uvedených v článku 32 se věnuje zvláštní pozornost okolnostem provádění klinického hodnocení.

Článek 11
Předkládání a posouzení žádostí omezených na aspekty, na které se vztahuje část I zprávy o posouzení

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

Po oznámení rozhodnutí o aspektech, na které se vztahuje část I zprávy o posouzení, může zadavatel požádat o povolení omezené na aspekty, na které se vztahuje část II zprávy o posouzení. V tomto případě se uvedená žádost posuzuje v souladu s článkem 7 a dotčený členský stát oznámí své rozhodnutí týkající se části II zprávy o posouzení v souladu s článkem 8.

Článek 12
Stažení

Zadavatel může žádost stáhnout kdykoli až do data posouzení. V takovém případě může být žádost stažena pouze s ohledem na všechny dotčené členské státy.

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.

   Žádost může být předložena pouze po datu oznámení rozhodnutí o počátečním povolení.

2. Členský stát podávající zprávu v souvislosti se žádostí uvedenou v odstavci 1 musí být členským státem podávajícím zprávu v souvislosti s počátečním povolovacím postupem.

3. Další dotčený členský stát oznámí zadavateli přes portál EU prostřednictvím jediného rozhodnutí, zda je klinické hodnocení povoleno, zda je povoleno při splnění podmínek, nebo zda je povolení zamítnuto, a to v těchto lhůtách:

   a) 25 dnů od data předložení žádosti uvedené v odstavci 1 pro nízkointervenční klinická hodnocení;

   b) 35 dnů od data předložení žádosti uvedené v odstavci 1 pro klinická hodnocení jiná než nízkointervenční klinická hodnocení;

   c) 40 dnů od data předložení žádosti uvedené v odstavci 1 pro každé klinické hodnocení hodnoceného léčivého přípravku pro moderní terapii.

4. Pokud je závěr členského státu podávajícího zprávu týkající se části I zprávy o posouzení takový, že provádění klinického hodnocení je přijatelné nebo přijatelné při splnění podmínek, musí být závěr dalšího dotčeného členského státu stejný jako závěr členského státu podávajícího zprávu podle čl. 6 odst. 3.

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

   a) významné rozdíly v běžné klinické praxi mezi dotčeným členským státem a členským státem podávajícím zprávu, v jejichž důsledku by subjektu hodnocení byla poskytnuta horší léčba než v rámci běžné klinické praxe;

   b) porušení vnitrostátních právních předpisů podle článku 86.

   Pokud další dotčený členský stát nesouhlasí se závěrem na základě druhého pododstavce písm. a), sdělí svůj nesouhlas, spolu s podrobným zdůvodněním založeným na vědeckých a socio-ekonomických argumentech a jejich shrnutím, prostřednictvím portálu EU Komisi, všem členským státům a zadavateli.

5. Mezi datem předložení žádosti podle odstavce 1 a uplynutím příslušné lhůty podle odstavce 3 může další dotčený členský stát sdělit členskému státu podávajícímu zprávu jakékoli úvahy týkající se žádosti.

6. Pouze členský stát podávající zprávu může mezi datem předložení žádosti podle odstavce 1 a uplynutím příslušné lhůty podle odstavce 3 vyžadovat od zadavatele

doplňující vysvětlení týkající se části I zprávy o posouzení, přičemž zohlední úvahy uvedené v odstavci 5.

Pro účely získání těchto dodatečných vysvětlení může členský stát podávající zprávu pozastavit běh příslušné lhůty uvedené v odstavci 3 po dobu nejvýše 10 dnů pro nízkointervenční klinická hodnoceních a maximálně 20 dní pro hodnocení jiná než nízkointervenční klinická hodnocení.

Pokud při obdržení doplňujících vysvětlení činí zbývající lhůta pro oznámení rozhodnutí uvedeného v odstavci 4 méně než tři dny v případě nízkointervenčních klinických hodnocení a méně než pět dní v případě jiných hodnocení než nízkointervenčních klinických hodnocení, prodlouží se na tři, respektive pět dnů.

Pokud zadavatel neposkytne doplňující vysvětlení ve lhůtě stanovené členským státem podávajícím zprávu v souladu s druhým pododstavcem, považuje se žádost za staženou.

Žádost a doplňující vysvětlení se předkládají prostřednictvím portálu EU.

7. Další dotčený členský stát posoudí pro své území do deseti dnů od data předložení žádosti podle odstavce 1 aspekty, které se vztahují k části II zprávy o posouzení. V této lhůtě může z oprávněných důvodů vyžadovat od zadavatele doplňující vysvětlení týkající se aspektů, které se vztahují k části II zprávy o posouzení, pokud jde o jeho území.

8. Za účelem získat doplňující vysvětlení může další dotčený členský stát pozastavit běh lhůty uvedené v odstavci 7 na dobu maximálně 10 dnů. Pokud při obdržení doplňujících vysvětlení činí zbývající lhůta pro posouzení aspektů týkajících se části II zprávy o posouzení méně než pět dnů, prodlouží se na pět dnů.

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

9. Pokud je v souvislosti s částí I zprávy o posouzení klinické hodnocení přijatelné nebo přijatelné při splnění podmínek, zahrne další dotčený členský stát do svého rozhodnutí závěr týkající se části II zprávy o posouzení.

10. Pokud další dotčený členský stát neoznámí zadavateli své rozhodnutí v příslušných lhůtách uvedených v odstavci 3, závěr o části I zprávy o posouzení se považuje za rozhodnutí dalšího dotčeného členského státu o žádosti o povolení klinického hodnocení.

11. Zadavatel nesmí předložit žádost v souladu s tímto článkem, pokud již byl zahájen postup uvedený v kapitole III v souvislosti s uvedeným klinickým hodnocením.

Kapitola III
Povolovací postup pro významnou změnu klinického hodnocení

Článek 15
Obecné zásady

Významná změna 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 zprávy o posouzení

1. Členský stát podávající zprávu o povolení významné změny musí být členským státem podávajícím zprávu v souvislosti s počátečním povolovacím postupem.

2. Do čtyř dnů po předložení dokumentace k žádosti oznámí členský stát podávající zprávu prostřednictvím portálu EU zadavateli:

   a) zda se významná změna týká aspektu, na který se vztahuje část I zprávy o posouzení;

   b) zda je žádost úplná v souladu s přílohou II;

   c) zda v případě klinického hodnocení, které je nízkointervenčním klinickým hodnocením, bude klinické hodnocení i po provedení významné změny nadále nízkointervenčním klinickým hodnocením.

3. Pokud členský stát podávající zprávu neoznámí výše uvedené skutečnosti zadavateli ve lhůtě uvedené v odstavci 2, má se za to, že významná změna, o jejíž povolení bylo požádáno, se týká aspektu, na který se vztahuje část I zprávy o posouzení, žádost se považuje za úplnou a v případě, kdy je klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením, se má za to, že zůstává nízkointervenčním klinickým hodnocením i po provedení významné změny.

4. Pokud členský stát podávající zprávu zjistí, že se žádost netýká aspektu, na který se vztahuje část I zprávy o posouzení, že žádost není úplná, nebo že klinické hodnocení již nebude navzdory tomu, co tvrdí zadavatel, po provedení významné změny nízkointervenčním klinickým hodnocením, informuje o tom zadavatele prostřednictvím portálu EU a stanoví lhůtu v délce maximálně šesti dnů, aby umožnil zadavateli prostřednictvím portálu EU vznést připomínky nebo doplnit žádost.

Pokud zadavatel nepředloží připomínky ani nedoplní žádost ve lhůtě uvedené v prvním pododstavci, považuje se žádost za staženou.

Pokud členský stát podávající zprávu neoznámí zadavateli skutečnosti v souladu s odst. 2 písm. a) až c) do tří dnů od obdržení připomínek nebo doplněné žádosti, považuje se žádost za úplnou a v případě, že je klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením, má se za to, že zůstane nízkointervenčním klinickým hodnocením i po provedení významné změny.

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

Článek 18

Posouzení významné změny aspektu, na který se vztahuje část I zprávy o posouzení

1. Členský stát podávající zprávu posoudí žádost a vypracuje zprávu o posouzení.

2. Zpráva o posouzení 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;

   c) významná změna je s ohledem na požadavky stanovené v tomto nařízení nepřijatelná.

3. Členský stát podávající zprávu předloží část I zprávy o posouzení včetně jejího závěru zadavateli a ostatním dotčeným členským státům do 15 dnů od data ověření.

   Pro účely tohoto článku a článků 19 a 23 se za datum posouzení považuje datum, kdy je zpráva o posouzení předložena zadavateli a ostatním dotčeným členským státům.

4. Do data posouzení může kterýkoliv dotčený členský stát členskému státu podávajícímu zprávu sdělit veškeré úvahy týkající se žádosti. Členský stát podávající zprávu tyto úvahy náležitě zohlední.

5. Pouze členský stát podávající zprávu může mezi datem ověření a datem posouzení vyžadovat od zadavatele doplňující vysvětlení, přičemž zohlední úvahy uvedené v odstavci 4.

   Za účelem získání těchto doplňujících vysvětlení může členský stát podávající zprávu pozastavit běh lhůty uvedené v odstavci 4 na dobu maximálně 10 dnů.

   Pokud po obdržení doplňujících vysvětlení činí zbývající lhůta pro předložení části I zprávy o posouzení méně než pět dnů, prodlouží se na pět dnů.

Pokud zadavatel neposkytne doplňující vysvětlení ve lhůtě určené členským státem podávajícím zprávu v souladu s druhým pododstavcem, považuje se žádost za staženou.

Žádost a doplňující vysvětlení se předkládají prostřednictvím portálu EU.

6. Zadavatel může z vlastního podnětu změnit obsah žádosti pouze v době mezi datem ověření a datem posouzení a pouze v řádně odůvodněných případech. V tomto případě může členský stát podávající zprávu v závislosti na rozsahu změny obsahu žádosti pozastavit běh lhůty uvedené v odstavci 3 až na 60 dnů.

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 deseti dnů od data posouzení.

2. Pokud je závěr členského státu podávajícího státu takový, že významná změna je přijatelná nebo přijatelná při splnění podmínek, musí být závěr dotčeného členského státu stejný jako závěr členského státu podávajícího zprávu.

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

   a) významné rozdíly v běžné klinické praxi mezi dotčeným členským státem a členským státem podávajícím zprávu, v jejichž důsledku by subjektu hodnocení byla poskytnuta horší léčba než v rámci běžné klinické praxe;

   b) porušení vnitrostátních právních předpisů podle článku 86.

   Pokud dotčený členský stát nesouhlasí se závěrem na základě druhého pododstavce písm. a), sdělí svůj nesouhlas, spolu s podrobným zdůvodněním založeným na vědeckých a socio-ekonomických argumentech a jejich shrnutím, prostřednictvím portálu EU Komisi, všem členským státům a zadavateli.

3. Pokud dotčený členský stát neoznámil zadavateli své rozhodnutí ve lhůtě uvedené v odstavci 1, závěr zprávy o posouzení se považuje 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 zprávy o posouzení

1. Do čtyř dnů po předložení dokumentace k žádosti oznámí dotčený členský stát prostřednictvím portálu EU zadavateli:

a) zda se významná změna týká aspektu, na který se vztahuje část II zprávy o posouzení; a

b) zda je žádost 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 zprávy o posouzení a žádost se považuje za úplnou.

3. Pokud dotčený členský stát zjistí, že se významná změna netýká aspektu, na který se vztahuje část II zprávy o posouzení, nebo že žádost není úplná, informuje o tom zadavatele prostřednictvím portálu EU a stanoví lhůtu v délce maximálně šesti dnů, aby umožnil zadavateli prostřednictvím portálu EU vznést připomínky nebo doplnit žádost.

Pokud zadavatel nepředloží připomínky ani nedoplní žádost ve lhůtě uvedené v prvním pododstavci, považuje se žádost za staženou.

Pokud dotčený členský stát neoznámí zadavateli skutečnosti v souladu s odst. 1 písm. a) a b) do tří dnů od obdržení připomínek nebo doplněné žádosti, má se za to, že významná změna se týká aspektu, na který se vztahuje část II zprávy o posouzení, a žádost se považuje za úplnou.

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

5. Dotčený členský stát posoudí žádost a 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 deseti dnů od data ověření.

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

Za účelem získání doplňujících vysvětlení může dotčený členský stát pozastavit běh lhůty uvedené v odst. 5 druhém pododstavci na dobu maximálně 10 dnů.

Pokud po obdržení doplňujících vysvětlení činí zbývající lhůta pro oznámení rozhodnutí uvedeného v odst. 5 druhém pododstavci méně než pět dnů, prodlouží se na pět dnů.

Pokud zadavatel neposkytne doplňující vysvětlení ve lhůtě stanovené členským státem v souladu s prvním a druhým pododstavcem, považuje se žádost za staženou.

Žádost a doplňující vysvětlení se předkládají prostřednictvím portálu EU.

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

Článek 21

Významná změna aspektů, na které se vztahují části I a II zprávy o posouzení

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 zprávy o posouzení, se posoudí v souladu s článkem 18 a aspekty, na které se vztahuje část II zprávy o posouzení, se posoudí v souladu s článkem 22.

Článek 22

Posouzení významné změny aspektů, na které se vztahují části I a II zprávy o posouzení – posouzení aspektů, na které se vztahuje část II zprávy o posouzení

1. Každý dotčený členský stát pro své území posoudí aspekty významné změny, na které se vztahuje část II zprávy o posouzení, do deseti dnů od data ověření.

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

3. Za účelem získání doplňujících vysvětlení od zadavatele může dotčený členský stát pozastavit běh lhůty uvedené v odstavci 1 na dobu maximálně 10 dnů.

   Pokud při obdržení doplňujících vysvětlení činí zbývající lhůta pro posouzení uvedená v odstavci 1 méně než pět dnů, prodlouží se na pět dnů.

   Pokud zadavatel neposkytne doplňující vysvětlení ve lhůtě stanovené v prvním a druhém pododstavci, považuje se žádost za staženou.

   Žádost a doplňující vysvětlení se předkládají prostřednictvím portálu EU.

Článek 23

Rozhodnutí o významné změně aspektů, na které se vztahují části I a II 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 deseti dnů od data posouzení nebo posledního dne posouzení uvedeného v článku 22, podle toho, co nastane později.

2. Pokud je závěr členského státu podávajícího zprávu takový, že významná změna, na kterou se vztahuje část I zprávy o posouzení, je přijatelná nebo přijatelná při splnění

podmínek, musí být závěr dotčeného členského státu stejný jako závěr členského státu podávajícího zprávu.

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

a) významné rozdíly v běžné klinické praxi mezi dotčeným členským státem a členským státem podávajícím zprávu, v jejichž důsledku by subjektu hodnocení byla poskytnuta horší léčba než v rámci běžné klinické praxe;

b) porušení vnitrostátních právních předpisů podle článku 86.

Pokud dotčený členský stát nesouhlasí na základě druhého pododstavce písm. a) se závěrem týkajícím se významné změny aspektů, na které se vztahuje část I zprávy o posouzení, sdělí svůj nesouhlas, spolu s podrobným zdůvodněním založeným na vědeckých a socio-ekonomických argumentech a jejich shrnutím, prostřednictvím portálu EU Komisi, všem členským státům a zadavateli.

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

4. 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 zprávy o posouzení, se považuje za rozhodnutí dotčeného členského státu o žádosti o povolení významné změny.

Článek 24
Osoby posuzující žádost

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 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 hodnocení a míst 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.

Seznam dokumentů a informací je uveden v příloze I.

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

a) odkaz na klinické hodnocení nebo klinická hodnocení, která jsou významným způsobem změněna;

b) srozumitelný popis významné změny;

c) v nezbytných případech údaje a doplňující informace vypovídající ve prospěch významné změny;

d) srozumitelný popis následků významné změny, pokud jde práva a bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení.

Seznam dokumentů a informací je uveden v příloze II.

3. Neklinické údaje předložené v dokumentaci k žádosti musí být založeny na studiích, které jsou v souladu s právními předpisy Unie pro zásady správné laboratorní praxe použitelnými v okamžiku provedení těchto studií, nebo s rovnocennými normami.

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.

5. Pokud bylo klinické hodnocení provedeno mimo Unii, musí splňovat zásady rovnocenné 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 předložené v dokumentaci k žádosti musí být založeny na klinických hodnoceních, která byla před svým zahájením zaznamenána ve veřejném registru, který je primárním registrem platformy International Clinical Trials Registry Platform Světové zdravotnické organizace (mezinárodní platforma pro registry klinických hodnocení).

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

Komise je zmocněna k přijímání aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 85 za účelem změny příloh I a II s cílem přizpůsobit je technickému pokroku nebo zohlednit globální vývoj právních předpisů.

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 léčbu a pro veřejné zdraví odůvodňují předvídatelná rizika a obtíže;

   b) soulad s písmenem a) je neustále dodržován;

   c) subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce (pokud není subjekt hodnocení způsobilý informovaný souhlas udělit) udělil informovaný souhlas;

   d) subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce (pokud není subjekt hodnocení způsobilý informovaný souhlas udělit) měl v předchozím pohovoru se zkoušejícím nebo členem zkoušejícího týmu příležitost porozumět cílům, rizikům a obtížím spojeným s klinickým hodnocením i podmínkám, za nichž má být klinické hodnocení prováděno, a byl také informován o právu kdykoliv od klinického hodnocení odstoupit, aniž by tím došel jakékoliv újmy;

   e) jsou zajištěna práva subjektu hodnocení na fyzickou a psychickou nedotknutelnost osobnosti, na soukromí a na ochranu údajů, které se ho týkají, podle směrnice 95/46/ES.

2. Práva, bezpečnost a kvalita života subjektů hodnocení mají přednost před zájmy vědy a společnosti.

3. Kterýkoliv subjekt hodnocení může kdykoliv odstoupit od klinického hodnocení tím, že odvolá svůj informovaný souhlas, aniž by tím došel jakékoliv újmy. Odvolání souhlasu neovlivní činnosti provedené na základě souhlasu před jeho odvoláním.

Článek 29
Informovaný souhlas

1. Informovaný souhlas má písemnou formu a je opatřen datem a podpisem a subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce jej uděluje svobodně poté, co byl řádně informován o povaze, významu, dopadech a rizicích klinického hodnocení. Informovaný souhlas musí být příslušným způsobem zdokumentován. Pokud subjekt hodnocení není schopen psát, může být ve výjimečných případech udělen ústní souhlas za přítomnosti alespoň jednoho nestranného svědka. Subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce obdrží kopii dokumentu, kterým byl informovaným souhlas udělen.

2. Písemné informace poskytnuté subjektu hodnocení a/nebo zákonnému zástupci za účelem získání jeho informovaného souhlas musí být stručné, jasné, relevantní a srozumitelné laikovi. Musí obsahovat lékařské i právní informace. Musí subjekt hodnocení informovat o jeho právu svůj informovaný souhlas odvolat.

3. Subjekt hodnocení má k dispozici kontaktní místo, kde může získat další informace.

Článek 30
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 zákonného zástupce, přičemž tento souhlas vyjadřuje předpokládanou vůli subjektu hodnocení;

   b) nezpůsobilý subjekt hodnocení obdržel informace o hodnocení, jeho rizicích a přínosech, které odpovídají jeho schopnosti věci porozumět;

   c) zkoušející přihlédl k výslovnému přání nezpůsobilého subjektu hodnocení, který je schopen utvořit si názor a posoudit získané informace, odmítnout účast či kdykoliv odstoupit od klinického hodnocení;

   d) nejsou poskytovány žádné pobídky či finanční podněty, kromě kompenzace za účast v klinickém hodnocení;

   e) takový výzkum je zásadní pro ověření údajů získaných z klinických hodnocení na osobách způsobilých udělit informovaný souhlas nebo jinými výzkumnými metodami;

   f) takový výzkum se vztahuje přímo k život ohrožujícímu či zneschopňujícímu zdravotnímu stavu, kterým subjekt hodnocení trpí;

   g) klinické hodnocení bylo navrženo tak, aby byla minimalizována bolest, nepohodlí, strach a další předvídatelná rizika vztahující se k danému onemocnění a vývojovému stadiu a práh rizika a stupeň zátěže jsou výslovně vymezeny a trvale sledovány;

h) lze důvodně předpokládat, že účast v klinickém hodnocení bude pro nezpůsobilý subjekt hodnocení přínosem, který převáží nad riziky nebo nevyvolá žádná rizika.

2. Subjekt hodnocení se na postupu souhlasu podílí v co nejvyšší možné míře.

Článek 31
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 zákonného zástupce, přičemž tento souhlas vyjadřuje předpokládanou vůli nezletilého;

b) nezletilý obdržel od odborníků, kteří jsou vyškoleni pro práci s dětmi nebo s ní mají zkušenosti, veškeré související informace o hodnocení, jeho rizicích a přínosech, a to způsobem přiměřeným jeho věku a vyspělosti;

c) zkoušející, s ohledem na věk a vyspělost nezletilého, který je schopen utvořit si názor a posoudit získané informace, přihlédl k jeho výslovnému přání odmítnout účast či kdykoliv odstoupit od klinického hodnocení;

d) nejsou poskytovány žádné pobídky či finanční podněty, kromě kompenzace za účast v klinickém hodnocení;

e) takový výzkum je zásadní pro ověření údajů získaných z klinických hodnocení na osobách způsobilých udělit informovaný souhlas nebo jinými výzkumnými metodami;

f) takový výzkum se vztahuje přímo ke zdravotnímu stavu, jímž dotčený nezletilý trpí, nebo je takové povahy, že jej lze provádět pouze na nezletilých;

g) klinické hodnocení bylo navrženo tak, aby byla minimalizována bolest, nepohodlí, strach a další předvídatelná rizika vztahující se k danému onemocnění a vývojovému stadiu a práh rizika a stupeň zátěže jsou výslovně vymezeny a trvale sledovány;

h) toto klinické hodnocení přináší skupině pacientů určitý přímý přínos.

2. Nezletilý se na postupu souhlasu podílí způsobem přiměřeným jeho věku a vyspělosti.

Článek 32
Klinická hodnocení v nouzových situacích

1. Odchylně od čl. 28 odst. 1 písm. c) a d), čl. 30 odst. 1 písm. a) a b) a čl. 31 odst. 1 písm. a) a b) lze informovaný souhlas za účelem pokračování klinického hodnocení získat po zahájení klinického hodnocení a informace o klinickém hodnocení mohou být poskytnuty po zahájení klinického hodnocení za předpokladu, že jsou splněny všechny tyto podmínky:

a) vzhledem k naléhavosti situace, způsobené náhlým život ohrožujícím nebo jiným náhlým vážným zdravotním stavem, není možné získat od subjektu hodnocení předchozí informovaný souhlas a není možné poskytnout subjektu hodnocení předběžné informace;

b) není k dispozici zákonný zástupce;

c) subjekt hodnocení v minulosti nevyjádřil námitky známé zkoušejícímu;

d) výzkum se přímo vztahuje k zdravotním stavu, který znemožňuje získat předchozí informovaný souhlas a poskytnout předběžné informace;

e) klinické hodnocení představuje pro subjekt hodnocení minimální riziko a velmi malou zátěž.

2. Informovaný souhlas uvedený v odstavci 1 musí být získán a informace o klinickém hodnocení musí být poskytnuty v souladu s těmito požadavky:

a) pokud jde o nezpůsobilé subjekty hodnocení a nezletilé, získá se informovaný souhlas uvedený v odstavci 1 co nejdříve od zákonného zástupce a informace uvedené v odstavci 1 musí být subjektu hodnocení poskytnuty co nejdříve;

b) pokud jde ostatní subjekty hodnocení, získá se informovaný souhlas uvedený v odstavci 1 co nejdříve od zákonného zástupce nebo od subjektu hodnocení, podle toho, co nastane dříve, a informace uvedené v odstavci 1 musí být poskytnuty zákonnému zástupci nebo subjektu hodnocení co nejdříve, podle toho, co nastane dříve.

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

Kapitola VI
Zahájení, ukončení, pozastavení, dočasné přerušení a předčasné ukončení klinického hodnocení

Článek 33
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 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 34

Ukončení klinického hodnocení a předčasné ukončení klinického hodnocení

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.

   Toto oznámení se provede do 15 dnů od konce klinického hodnocení.

3. Do jednoho roku od ukončení klinického hodnocení zašle zadavatel shrnutí výsledků klinického hodnocení do databáze EU.

   Pokud však není z vědeckých důvodů 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 vysvětlení.

4. Pokud není pozastavené nebo dočasně přerušené klinické hodnocení znovu zahájeno, považuje se pro účely tohoto nařízení za ukončení klinického rozhodnutí datum rozhodnutí zadavatele klinické hodnocení znovu nezahájit. V případě předčasného ukončení se za datum ukončení klinického hodnocení považuje datum předčasného ukončení.

5. Jestliže je v klinickém hodnocení stanoveno primární datum dokončení 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 primárního data dokončení, aniž je dotčen odstavec 3.

Článek 35

Dočasné přerušení nebo předčasné ukončení zadavatelem z důvodu bezpečnosti subjektu hodnocení

Pro účely tohoto nařízení se dočasné přerušení nebo předčasné ukončení klinického hodnocení z důvodů změny poměru přínosů a rizik a opětovné zahájení následující po takovémto dočasném přerušení klinického hodnocení považuje za významnou změnu klinického hodnocení.

Kapitola VII
Podávání zpráv o bezpečnosti v souvislosti s klinickým hodnocením

Článek 36
Elektronická databáze pro podávání zpráv o bezpečnosti

Evropská agentura pro léčivé přípravky zřízená nařízením (ES) č. 726/2004 (dále jen „agentura“) zřizuje a udržuje elektronickou databázi pro podávání zpráv uvedených v článcích 38 a 39.

Článek 37
Hlášení nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod zkoušejícím zadavateli

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

2. Zkoušející hlásí neprodleně závažné nežádoucí příhody zadavateli, pokud protokol pro určité nežádoucí příhody nestanoví, že se hlášení nevyžaduje. Zkoušející musí zaznamenat všechny závažné nežádoucí příhody. Je-li to nezbytné, zašle zkoušející zadavateli následné hlášení.

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

Článek 38
Hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky zadavatelem agentuře

1. Zadavatel hlásí elektronicky a neprodleně do elektronické databáze uvedené v článku 36 veškeré důležité informace týkající se podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hodnocených léčivých přípravků, pokud k podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky došlo v klinickém hodnocení prováděném zadavatelem nebo v klinickém hodnocení týkajícím se zadavatele.

2. Lhůta pro podávání hlášení musí vzít v úvahu závažnost účinku. Pokud je nezbytné zajistit včasné hlášení, může zadavatel předložit počáteční neúplné hlášení, po němž následuje úplné hlášení.

3. Jestliže nemá zadavatel z důvodu nedostatku zdrojů možnost podat hlášení do elektronické databáze uvedené v článku 36, 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.

Článek 39
Roční podávání zpráv zadavatelem agentuře

1. Pokud jde o neregistrované hodnocené léčivé přípravky jiné než placebo a registrované léčivé přípravky, které nejsou podle protokolu použity v souladu s podmínkami registrace, předloží zadavatel jednou ročně elektronicky agentuře zprávu o bezpečnosti každého hodnoceného léčivého přípravku použitého v klinickém hodnocení, jehož je zadavatelem.

2. 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 40
Posouzení členskými státy

1. Agentura předá elektronicky příslušným členským státům informace ohlášené v souladu s články 38 a 39.

2. Členské státy spolupracují při posuzování informací ohlášených v souladu s články 38 a 39.

Článek 41
Roční podávání zpráv zadavatelem držiteli rozhodnutí o registraci

1. Pokud jde o registrované léčivé přípravky, které jsou podle protokolu používány v souladu s podmínkami registrace, informuje zadavatel jednou ročně držitele rozhodnutí o registraci o všech podezřeních na závažné nežádoucí účinky.

2. Povinnost uvedená v odstavci 1 začíná prvním povolením klinického hodnocení v souladu s tímto nařízením. Končí ukončením klinického hodnocení.

Článek 42
Technické aspekty

Technické aspekty podávání zpráv o bezpečnosti v souladu s články 37 až 41 jsou obsaženy v příloze III. Komise je zmocněna k přijímání aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 85 za účelem změny přílohy III pro jakýkoli z těchto účelů:

– zajištění vysoké úrovně ochrany subjektů hodnocení,

– zlepšení informovanosti o bezpečnosti léčivých přípravků,

– přizpůsobení technických požadavků technickému pokroku;

– vytvoření nebo změna podrobných pravidel pro spolupráci při posuzování informací ohlášených v souladu s články 38 a 39,

– zohlednění globálního vývoje právních předpisů v oblasti klinických hodnocení.

Článek 43
Podávání zpráv o pomocných léčivých přípravcích

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

Kapitola VIII
Provádění hodnocení, dohled zadavatele, odborná příprava a zkušenosti, pomocné léčivé přípravky

Článek 44
Soulad s protokolem a správnou klinickou praxí

Klinické hodnocení se provádí v souladu s protokolem.

Aniž jsou dotčeny právní předpisy Unie a konkrétní pokyny Komise, musí zadavatel a zkoušející při vypracovávání protokolu a při používání tohoto nařízení a protokolu řádně zohlednit standardy kvality stanovené podrobnými mezinárodními pokyny pro správnou klinickou praxi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků.

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

Článek 45
Sledování

Zadavatel provádění klinického hodnocení odpovídajícím způsobem sleduje. Rozsah a povahu sledování určí zadavatel na základě všech charakteristik klinického hodnocení, včetně těchto charakteristik:

a) zda je klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením;

b) cíl a metodika klinického hodnocení;

c) míra odchylky intervence od běžné klinické praxe.

Článek 46
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.

Článek 47
Vhodnost míst hodnocení

Zařízení, v nichž se má klinické hodnocení provádět, musí být vhodná pro klinické hodnocení.

Článek 48
Sledování, skladování, ničení a vracení léčivých přípravků

1. Hodnocené léčivé přípravky musí být vysledovatelné, skladované, ničené a vracené způsobem vhodným a přiměřeným k zajištění bezpečnosti subjektu hodnocení a spolehlivosti a robustnosti údajů získaných v klinickém hodnocení, přičemž se vezme v úvahu, zda je hodnocený léčivý přípravek registrován a zda je klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením.

   První pododstavec se použije také na neregistrované pomocné léčivé přípravky.

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

Článek 49
Hlášení závažných porušení

1. Pokud si je zadavatel v souvislosti s klinickým hodnocením, jehož je zadavatelem, vědom závažného porušení tohoto nařízení nebo znění protokolu platného v době porušení, oznámí toto porušení dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU do sedmi dnů od zjištění tohoto porušení.

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

Článek 50
Další ohlašovací povinnosti významné pro bezpečnost subjektu hodnocení

1. Zadavatel oznámí dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU neprodleně všechny neočekávané příhody, které ovlivňují poměr přínosů a rizik klinického hodnocení, ale nejsou podezřením na závažné neočekávané nežádoucí účinky podle článku 38.

2. Zadavatel předloží dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU všechny inspekční zprávy orgánů třetí země týkající se klinického hodnocení prováděného uvedeným zadavatelem.

Článek 51
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 o této příhodě a o přijatých opatřeních neprodleně informuje dotčené členské státy prostřednictvím portálu EU.

3. Tímto článkem nejsou dotčeny kapitoly II a VII.

Článek 52
Soubor informací pro zkoušejícího

1. Zadavatel poskytne zkoušejícímu soubor informací pro zkoušejícího.

2. Soubor informací pro zkoušejícího obsahuje všechny klinické a neklinické údaje o hodnoceném léčivém přípravku důležité pro klinické hodnocení.

3. Soubor informací pro zkoušejícího musí být aktualizován alespoň jednou ročně a pokaždé, když se objeví nové bezpečnostní údaje.

Článek 53
Zaznamenávání, zpracovávání, správa a uchovávání informací

1. Veškeré informace o klinickém hodnocení jsou zaznamenávány, zpracovávány, spravovány a 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 54
Základní dokument klinického hodnocení

Zadavatel a zkoušející vedou základní dokument klinického hodnocení.

Obsah základního dokumentu klinického hodnocení umožňuje ověřovat provádění klinického hodnocení s ohledem na všechny charakteristiky klinického hodnocení, včetně toho, zda je klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením.

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.

Článek 55
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 pěti 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 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 56
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.

Kapitola IX
Výroba a dovoz hodnocených léčivých přípravků a pomocných léčivých přípravků

Článek 57
Oblast působnosti

Aniž je dotčen článek 1, tato kapitola se použije na výrobu a dovoz hodnocených léčivých přípravků a pomocných léčivých přípravků.

Článek 58
Povolení k výrobě a dovozu

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

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 osoby, která splňuje podmínky stanovené v čl. 49 odst. 2 a 3 směrnice 2001/83/ES (dále jen „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, a podrobné informace o kvalifikované osobě.

4. Článek 42 až čl. 46 písm. e) směrnice 2001/83/ES se použijí na povolení k výrobě a dovozu uvedené v odstavci 1.

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

a) opětovné označení na obalu, opětovné balení nebo rekonstituce před použitím nebo balením, 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 uvedených institucích;

b) výroba radiofarmak používaných jako diagnostické hodnocené léčivé přípravky, pokud jsou uvedené procesy prováděny v nemocnicích, zdravotních střediscích či na klinikách lékárníky nebo jinými osobami, které jsou v dotčeném členském státě oprávněny takové činnosti provádět, a v případě, že jsou hodnocené léčivé přípravky určené k použití výhradně v uvedených institucích;

c) přípravu léčivých přípravků uvedených v čl. 3 odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES.

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. Učiní uvedené procesy předmětem pravidelných inspekcí.

Článek 59
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 60, a osvědčí, že jsou tyto požadavky splněny.

2. Osvědčení uvedené v odstavci 1 poskytne zadavatel na základě žádosti dotčeného členského státu.

Článek 60
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 (dále jen „správná výrobní praxe“). Komise je zmocněna k přijímání aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 85 za účelem specifikace podrobných požadavků správné výrobní praxe 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.

2. Odstavec 1 se nepoužije na procesy uvedené v čl. 58 odst. 5.

3. Hodnocené léčivé přípravky dovážené do Unie musí být vyrobeny s použitím standardů kvality, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům kvality stanoveným na základě tohoto nařízení.

Článek 61
Změna registrovaných hodnocených léčivých přípravků

Články 58, 59 a 60 se použijí na registrované hodnocené léčivé přípravky pouze s ohledem na jakoukoliv změnu těchto přípravků, na kterou se nevztahuje registrace.

Článek 62
Výroba pomocných léčivých přípravků

Pokud není pomocný léčivý přípravek registrován a pokud je registrovaný pomocný léčivý přípravek změněn a na tuto změnu se nevztahuje registrace, musí být vyroben s použitím standardů nezbytných k zajištění odpovídající kvality.

Kapitola X
Označení na obalu

Článek 63
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 účastnících se klinického hodnocení;

b) informace k identifikaci klinického hodnocení;

c) informace k identifikaci léčivého přípravku;

d) informace související s použitím léčivého přípravku.

2. Informace, které musí 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 hodnocení, skutečnost, zda jsou přípravky hodnocenými nebo pomocnými léčivými přípravky a zda se jedná o přípravky s charakteristickými vlastnostmi.

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

Článek 64

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. 63 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 s ohledem na zajištění bezpečnosti subjektu 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 hodnocení a kontaktní osoby. Seznam těchto dalších údajů uváděných na vnějším a vnitřním obalu je uveden v příloze IV.

Článek 65

Radiofarmaka používaná jako hodnocené léčivé přípravky pro stanovení lékařské diagnózy

Články 63 a 64 se nevztahují na radiofarmaka používaná jako hodnocené léčivé přípravky pro stanovení lékařské diagnózy.

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 66

Jazyk

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

Článek 67
Akty v přenesené pravomoci

Komise je zmocněna k přijímání aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 85 za účelem změny přílohy IV, aby se zajistila bezpečnost subjektů hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení nebo aby se zohlednil technický pokrok.

Kapitola XI
Zadavatel a zkoušející

Článek 68
Zadavatel

Klinické hodnocení může mít jednoho nebo několik zadavatelů.

Jakýkoli zadavatel může pověřit některými nebo všemi svými úkoly jednotlivce, společnost, instituci nebo organizaci. Takovým pověřením není dotčena odpovědnost zadavatele.

Zkoušející a zadavatel může být tatáž osoba.

Článek 69
Spoluzadavatelství

1. Pokud má klinické hodnocení více než jednoho zadavatele, vztahují se odpovědnosti zadavatele podle tohoto nařízení na všechny zadavatele, pokud zadavatelé nerozhodnou jinak prostřednictvím 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 všichni zadavatelé odpovědni za stanovení jednoho zadavatele odpovědného za každou z těchto oblastí:

   a) dodržování povinností zadavatele v povolovacích postupech stanovených v kapitolách II a III;

   b) poskytování odpovědí na všechny otázky subjektů hodnocení, zkoušejících nebo kteréhokoli dotčeného členského státu týkající se klinického hodnocení;

   c) provádění opatření přijatých v souladu s článkem 74.

Článek 70
Kontaktní osoba zadavatele v Unii

Pokud není zadavatel klinického hodnocení usazen v Unii, zajistí, aby byla v Unii usazena kontaktní osoba. Uvedená kontaktní osoba je adresátem veškeré komunikace se zadavatelem stanovené v tomto nařízení. Jakákoliv komunikace s uvedenou kontaktní osobou se považuje za komunikaci se zadavatelem.

Článek 71
Odpovědnost

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

Kapitola XII
Náhrada škody, pojištění a vnitrostátní mechanismus odškodnění

Článek 72
Náhrada škody

Pro klinická hodnocení jiná než nízkointervenční klinická hodnocení zadavatel zajistí, aby v souladu s platnými právními předpisy týkajícími se odpovědnosti zadavatele a zkoušejícího byla poskytnuta náhrada za jakoukoliv škodu, kterou subjekt hodnocení utrpí. Tato náhrada škody se poskytne nezávisle na finančních možnostech zadavatele a zkoušejícího.

Článek 73
Vnitrostátní mechanismus odškodnění

1. Členské státy zřídí vnitrostátní mechanismus odškodnění pro náhrady škod uvedené v článku 72.

2. Zadavatel je považován za dodržující článek 72, pokud využívá vnitrostátní mechanismus odškodnění v dotčeném členském státě.

3. Použití vnitrostátního mechanismu odškodnění je bezplatné, pokud, z objektivních důvodů, nebylo klinické hodnocení v době předložení žádosti o povolení uvedeného klinického hodnocení určeno k použití pro získání registrace léčivého přípravku.

   V případě všech ostatních klinických hodnocení může být použití vnitrostátního mechanismu odškodnění zpoplatněno. Členské státy stanoví uvedený poplatek na neziskovém základě, přičemž zohlední riziko klinického hodnocení, potenciální škodu a pravděpodobnost škody.

Kapitola XIII
Dohled ze strany členských států, inspekce a kontroly Unie

Článek 74
Nápravná opatření přijímaná členskými státy

1. Pokud má dotčený členský stát objektivní důvody se domnívat, že požadavky stanovené v tomto nařízení již nejsou splněny, může přijmout tato opatření:

   a) může klinické hodnocení předčasně ukončit;

   b) může klinické hodnocení pozastavit;

c) může změnit kterýkoli aspekt klinického hodnocení.

2. Opatření uvedená v odstavci 1 se sdělí všem dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU.

Článek 75
Inspekce členských států

1. Členské státy jmenují inspektory, aby dohlíželi na dodržování tohoto nařízení. Zajistí, aby tito inspektoři měli odpovídající kvalifikaci a byli náležitě vyškoleni.

2. Za provádění inspekcí odpovídá členský stát, ve kterém inspekce probíhá.

3. Pokud dotčený členský stát hodlá 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. Agentura koordinuje spolupráci týkající se inspekcí mezi členskými státy, inspekcí prováděných členskými státy ve třetích zemích a inspekcí prováděných v rámci žádosti o registraci podle nařízení (ES) č. 726/2004.

5. Po inspekci vyhotoví členský stát, na jehož odpovědnost byla inspekce provedena, inspekční zprávu. Uvedený členský stát poskytne inspekční zprávu zadavateli příslušného klinického hodnocení a prostřednictvím portálu EU vloží inspekční zprávu do databáze EU.

Členský stát uvedený v prvním pododstavci zajistí při poskytování inspekční zprávy zadavateli ochranu důvěrnosti.

6. Komise prostřednictvím prováděcích aktů určí způsoby provádění inspekčních postupů. Uvedené prováděcí akty se přijmou v souladu s přezkumným postupem podle čl. 84 odst. 2.

Článek 76
Kontroly Unie a inspekce 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 přílohy I směrnice 2001/83/ES;

c) zda regulační systém použitelný pro klinická hodnocení prováděná mimo Unii zaručuje, že je dodržen čl. 25 odst. 3 tohoto nařízení.

2. Komise může provádět inspekce, pokud to považuje za nezbytné.

Kapitola XIV
Infrastruktura IT

Článek 77
Portál EU

Komise 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.

Údaje a informace předložené prostřednictvím portálu EU se uchovávají v databázi EU uvedené v článku 78.

Článek 78
Databáze EU

1. Komise zřídí a udržuje databázi na úrovni Unie (dále jen „databáze EU“). Komise se považuje za správce databáze.

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

2. Cílem zřízení databáze EU je umožnit příslušným orgánům členských států spolupráci do míry, která je zapotřebí k uplatňování tohoto nařízení, a vyhledávání konkrétních klinických hodnocení. Umožní též zadavatelům odkazovat na předchozí předložení žádosti o povolení klinického hodnocení nebo významné změny.

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

   – ochrana osobních údajů v souladu s nařízením (ES) č. 45/2001,

   – ochrana důvěrných informací obchodní povahy,

   – zajištění účinného dohledu nad prováděním klinického hodnocení členskými státy.

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

5. Žádné osobní údaje subjektů hodnocení nejsou veřejně přístupné.

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

7. Komise a členské státy zajistí, aby subjekt údajů 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, a právo na to, aby byly nepřesné nebo

neúplné údaje opraveny a vymazány. V rámci svých příslušných odpovědností 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 do 60 dnů po žádosti subjektu údajů.

Kapitola XV
Spolupráce mezi členskými státy

Článek 79
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 Komisi. Komise zveřejní seznam kontaktních míst.

Článek 80
Podpora poskytovaná Komisí

Komise podporuje fungování spolupráce členských států v rámci povolovacích postupů uvedených v kapitolách II a III tohoto nařízení a fungování spolupráce podle čl. 40 odst. 2.

Článek 81
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 79.

2. Koordinační a poradní skupina pro klinická hodnocení má tyto úkoly:

   a) podporovat výměnu informací ohledně získaných zkušeností, pokud jde o provádění tohoto nařízení, mezi členskými státy a Komisí;

   b) pomáhat Komisi při poskytování podpory podle článku 80.

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.

5. Sekretariát zajišťuje Komise.

Kapitola XVI
Poplatky

Článek 82
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.

Článek 83
Jeden poplatek na každou činnost a každý členský stát

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

Kapitola XVII
Prováděcí akty a akty v přenesené pravomoci

Článek 84
Výbor

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.

   Má-li být stanovisko výboru získáno písemným postupem, je tento postup ukončen bez výsledku, pokud tak o tom ve lhůtě stanovené pro vydání stanoviska rozhodl předseda výboru nebo pokud o to požádá prostá většina členů výboru.

Článek 85
Výkon přenesené pravomoci

1. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci je svěřena Komisi za podmínek stanovených v tomto článku.

2. Přenesení pravomoci uvedené v článcích 27, 42, 60 a 67 je svěřeno Komisi na dobu neurčitou počínaje dnem vstupu tohoto nařízení v platnost.

3. Evropský parlament nebo Rada mohou přenesení pravomoci uvedené v článcích 27, 42, 60 a 67 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, 42, 60 a 67 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 86
Léčivé přípravky, které obsahují buňky, skládají se z nich nebo jsou z nich odvozeny

Tímto nařízením není dotčeno uplatňování vnitrostátních právních předpisů zakazujících nebo omezujících používání jakéhokoli specifického druhu lidských nebo živočišných buněk nebo prodej, dodání nebo použití léčivých přípravků, které obsahují tyto buňky, skládají se z nich nebo jsou z nich odvozeny, z důvodů, o nichž toto nařízení nepojednává. Členské státy oznámí Komisi znění dotčených vnitrostátních právních předpisů.

Článek 87
Vztah s ostatními právními předpisy

Tímto nařízením není dotčena směrnice Rady 97/43/Euratom[24], směrnice Rady 96/29/Euratom[25], směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES[26] a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/41/ES[27].

Článek 88
Hodnocené léčivé přípravky zdarma pro subjekt hodnocení

Aniž je dotčena pravomoc členských států stanovovat jejich zdravotní politiku a organizovat zdravotnictví a poskytování zdravotní péče, nesmí náklady na hodnocené léčivé přípravky nést subjekt hodnocení.

Článek 89
Ochrana údajů

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

---

[24] Úř. věst. L 180, 9.7.1997, s. 22.
[25] Úř. věst. L 159, 29.6.1996, s. 1.
[26] Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.
[27] Úř. věst. L 125, 21.5.2009, s. 75.

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

Článek 90
Občanskoprávní a trestněprávní odpovědnost

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

Kapitola XIX
Závěrečná ustanovení

Článek 91
Zrušení

1. Směrnice 2001/20/ES se zrušuje s účinkem od [*uveďte přesné datum – dva roky po vyhlášení tohoto nařízení*].

2. Odchylně od odstavce 1, pokud byla žádost o povolení klinického hodnocení předložena před dnem stanoveným v čl. 92 odst. 2 [datum použitelnosti] podle směrnice 2001/20/ES, uvedené klinické hodnocení se nadále řídí uvedenou směrnicí do [*uveďte přesné datum – pět let po vyhlášení tohoto nařízení*].

3. Odkazy na směrnici 2001/20/ES se považují za odkazy na toto nařízení v souladu se srovnávací tabulkou uvedenou v příloze V.

Článek 92
Přechodná ustanovení

Odchylně od čl. 91 odst. 1, pokud je žádost o povolení klinického hodnocení předložena v době od [*uveďte přesné datum – dva roky od vyhlášení tohoto nařízení*] do [*uveďte přesné datum – tři roky po vyhlášení*], 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 [*uveďte přesné datum – pět let po vyhlášení tohoto nařízení*].

Článek 93
Vstup v platnost

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

Použije se ode dne [*vložte přesné datum – dva roky po jeho vyhlášení*].

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

V Bruselu dne

Za Evropský parlament *předseda*	*Za Radu* *předseda*

PŘÍLOHA I
Dokumentace k žádosti pro původní žádost

1. ÚVOD A OBECNÉ ZÁSADY

1. Je-li to vhodné, uvede zadavatel odkaz na předchozí žádosti. Pokud tyto žádosti předložil jiný zadavatel, předloží se písemný souhlas tohoto zadavatele.

2. Zadavatel musí žádost podepsat. Tento podpis potvrzuje, že se zadavatel ujistil o tom, že:

   - poskytnuté informace jsou úplné,
   - přiložené dokumenty obsahují přesný výčet dostupných informací,
   - klinické hodnocení bude prováděno v souladu s protokolem.

3. Dokumentace k žádosti uvedené v článku 11 je omezena na oddíly 2 až 10 této přílohy.

4. Aniž je dotčen článek 26, dokumentace k žádosti uvedené v článku 14 je omezena na oddíly 11 až 17 této přílohy.

2. PRŮVODNÍ DOPIS

5. Průvodní dopis musí upozorňovat na zvláštnosti klinického hodnocení.

6. Není však nezbytné v průvodním dopisu opakovat informace, které jsou již obsaženy ve formuláři žádosti EU, s následujícími výjimkami:

   - zvláštní charakteristiky hodnocené populace, například subjekty hodnocení, které nejsou způsobilé udělit informovaný souhlas, nebo nezletilí,
   - zda je součástí hodnocení první podání nové účinné látky lidem,
   - zda vědecká doporučení týkající se klinického hodnocení nebo hodnoceného léčivého přípravku byla vydána agenturou nebo příslušným vnitrostátním orgánem členského státu nebo třetí země, a
   - zda hodnocení je nebo má být součástí plánu pediatrického výzkumu podle hlavy II kapitoly 3 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití[28] (pokud již agentura vydala rozhodnutí o plánu pediatrického výzkumu, musí průvodní dopis obsahovat odkaz na rozhodnutí agentury na jejích internetových stránkách),
   - zda hodnocené léčivé přípravky nebo pomocné léčivé přípravky jsou omamnými a psychotropními látkami,

[28] Úř. věst. L 378, 27.11.2006, s. 1.

- zda zadavatel obdržel pro hodnocený léčivý přípravek nebo onemocnění stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění.

7. V průvodním dopise je uvedeno, kde jsou příslušné informace obsaženy v dokumentaci k žádosti.

8. V průvodním dopise je uvedeno, kde jsou v dokumentaci k žádosti obsaženy referenční bezpečnostní informace pro posouzení, zda může existovat podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky.

9. V případě průvodního dopisu k opakované žádosti jsou v průvodním dopise zdůrazněny změny oproti předchozímu předložení žádosti.

3. FORMULÁŘ ŽÁDOSTI EU

10. Řádně vyplněný formulář žádosti EU.

4. PROTOKOL

11. Protokol popisuje cíl, návrh, metodiku, statistické rozvahy a organizaci hodnocení.

12. Protokol je označen názvem, kódovým číslem protokolu zadavatele, které je specifické pro všechny jeho verze (pokud je k dispozici), a datem a číslem verze, které se aktualizuje při každé změně protokolu, a stručným titulem nebo názvem, který mu je přidělen.

13. Protokol obsahuje zejména:

- jasnou a jednoznačnou definici ukončení dotčeného klinického hodnocení (většinou to bude datum poslední návštěvy posledního subjektu hodnocení, případné výjimky z tohoto pravidla jsou v protokolu zdůvodněny),
- rozbor opodstatnění klinického hodnocení a jeho uspořádání umožňující posouzení v souladu s článkem 6,
- zhodnocení předpokládaných přínosů a rizik umožňující posouzení v souladu s článkem 6,
- kritéria pro zařazení a vyloučení,
- odůvodnění zahrnutí subjektů hodnocení, které jsou nezpůsobilé udělit informovaný souhlas, nebo jiných zvláštních kategorií osob, jako jsou nezletilí,
- pokud jsou z klinického hodnocení vyloučeny starší osoby nebo ženy, vysvětlení a odůvodnění těchto kritérií vyloučení,
- podrobný popis náboru a postupu získávání informovaného souhlasu, zejména v případě nezpůsobilosti subjektů hodnocení udělit informovaný souhlas,
- shrnutí monitorovacích opatření,

- popis politiky zveřejňování,

- popis opatření pro péči o subjekty hodnocení po skončení jejich účasti v hodnocení, pokud je tato další péče nezbytná z důvodu účasti subjektů hodnocení v hodnocení a pokud se liší od toho, co se běžně předpokládá podle daného zdravotního stavu,

- popis opatření, pokud existují, pro sledování, skladování, ničení a vracení hodnoceného léčivého přípravku a pomocného léčivého přípravku v souladu s článkem 48,

- 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,

- popis opatření, která budou provedena s cílem zajistit důvěrnost záznamů a osobních údajů dotčených subjektů hodnocení v klinických hodnoceních,

- popis opatření, která budou provedena v případě porušení bezpečnosti údajů, aby se zmírnily možné nepříznivé důsledky,

- řádně podložené důvody pro předložení souhrnu výsledků klinických hodnocení po více než jednom roce,

- zdůvodnění použití neregistrovaných pomocných léčivých přípravků.

14. Provádí-li se klinické hodnocení s účinnou látkou, která je v Evropské unii k dispozici pod různými obchodními názvy v řadě registrovaných léčivých přípravků, může protokol vymezit léčbu pouze uvedením účinné látky nebo anatomicko-terapeuticko-chemického kódu (ATC) (úroveň 3–5) a nemusí se uvádět obchodní název každého přípravku.

15. Co se týče oznamování nežádoucích příhod, protokol vymezí

- nežádoucí příhody nebo laboratorní odchylky rozhodující pro hodnocení bezpečnosti, které mají být hlášeny zadavateli, a

- závažné nežádoucí příhody, které nevyžadují nahlášení zkoušejícím.

16. Otázky týkající se označování a odslepení hodnocených léčivých přípravků mohou být v případě potřeby řešeny v protokolu.

17. K protokolu se přiloží souhrn protokolu.

5. SOUBOR INFORMACÍ PRO ZKOUŠEJÍCÍHO

18. 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.

19. 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 nestranné posouzení rizika a výnosů účelnosti 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 hodnocení, a prezentuje se ve formě souhrnů.

20. 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.

21. V případě mezinárodního hodnocení, kde léčivým přípravkem, který má být použit v každém členském státě, je ten, který je povolen na vnitrostátní úrovni, a souhrn údajů o přípravku se v jednotlivých 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.

22. Pokud souborem informací pro zkoušejícího není souhrn údajů o přípravku, obsahuje tento soubor jasně identifikovatelný oddíl, který stanoví, jaké nežádoucí účinky mají být považovány za očekávané nežádoucí účinky, včetně informací o četnosti a povaze nežádoucích účinků („referenční bezpečnostní informace“).

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

23. Co se týče dokumentace týkající se správné výrobní praxe, použijí se tato ustanovení.

24. Žádnou dokumentaci není nutno předkládat v těchto případech:

- hodnocený léčivý přípravek je registrován, není změněn a je vyráběn v EU, nebo
- hodnocený léčivý přípravek není vyráběn v EU, ale je registrován a není změněn.

25. Pokud není hodnocený léčivý přípravek registrován a nezískal registraci od třetí země, která je smluvní stranou Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků, a není vyráběn v EU, předloží se tyto doklady:

- kopie povolení k dovozu podle článku 58, a
- osvědčení kvalifikované osoby v EU, že výroba je v souladu se správnou výrobní praxí, která je alespoň rovnocenná správné výrobní praxi v EU, pokud neexistují zvláštní opatření stanovená v dohodách o vzájemném uznávání mezi EU a třetími zeměmi.

26. Ve všech ostatních případech se předloží kopie povolení k výrobě nebo dovozu uvedeného v článku 58.

27. Pro hodnocené léčivé přípravky, jejichž výroba či dovoz nepodléhá povolení podle článku 58, se předloží dokumentace, která prokazuje soulad s požadavky uvedenými v čl. 58 odst. 6.

7. DOKUMENTACE HODNOCENÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

28. 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.

7.1.1. Údaje týkající se hodnoceného léčivého přípravku

7.1.1.1. Úvod

29. 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 7.1.2.

30. V úvodu dokumentace hodnoceného léčivého přípravku je uveden podrobný obsah a slovníček pojmů.

31. 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.

7.1.1.2. Údaje o kvalitě

32. Údaje o kvalitě se předkládají logicky strukturované.

7.1.1.3. Neklinické farmakologické a toxikologické údaje

33. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku též obsahuje souhrny neklinických farmakologických a toxikologických údajů pro každý hodnocený léčivý přípravek použitý v klinickém hodnocení. 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.

34. Neklinické farmakologické a toxikologické údaje se předkládají logicky strukturované, například podle nadpisů v současném znění modulu 4 *společného technického dokumentu*, nebo ve formátu elektronického společného technického dokumentu (eCTD).

35. 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.

36. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku obsahuje prohlášení týkající se statusu správné laboratorní praxe nebo rovnocenných norem podle čl. 25 odst. 3.

37. 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.

7.1.1.4. Údaje z předchozích klinických hodnocení a zkušeností u člověka

38. Údaje z klinických hodnocení a zkušeností u člověka se předkládají logicky strukturované, například podle nadpisů v současném znění modulu 5 *společného technického dokumentu*, nebo ve formátu eCTD.

39. Tento oddíl poskytuje souhrny všech dostupných údajů z předchozích klinických hodnocení a zkušeností u člověka s hodnocenými léčivými přípravky.

40. Obsahuje prohlášení o shodě uváděných klinických hodnocení se správnou klinickou praxí, jakož i odkaz na veřejný záznam podle čl. 25 odst. 4 až 6.

7.1.1.5. Celkové posouzení rizik a přínosů

41. Tento oddíl poskytuje stručný ucelený souhrn, který kriticky analyzuje neklinické a klinické údaje v souvislosti s možnými riziky a přínosy navrhovaného 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 o nezletilých nebo nezpůsobilých dospělých osobách zohledňuje zvláštní ustanovení uvedená v tomto nařízení.

42. V případě potřeby se rozeberou 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 aplikované dávky. Dále se rozebere klinická významnost jakýchkoli poznatků uvedených v neklinických a klinických studiích, spolu s případnými doporučeními dalšího sledování účinků a bezpečnosti v klinických hodnoceních.

7.1.2. Zjednodušená dokumentace hodnoceného léčivého přípravku prostřednictvím odkazů na jinou dokumentaci

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

7.1.2.1. Možnost odkazovat na soubor informací pro zkoušejícího

44. Žadatel může předložit buď samostatnou dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku, nebo může pro účely předklinické a klinické části dokumentace

hodnoceného léčivého přípravku odkazovat na soubor informací pro zkoušejícího. Ve druhém z uvedených případů souhrny předklinických 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 hodnocení. Pokud existuje nějaký zvláštní aspekt předklinických 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 předklinické a klinické informace v rámci dokumentace hodnoceného léčivého přípravku.

7.1.2.2. Možnost odkazovat na souhrn údajů o přípravku

45. Žadatel může předložit aktuální verzi souhrnu údajů o přípravku jako dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku, pokud je hodnocený léčivý přípravek registrován. Přesné požadavky jsou podrobně uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Obsah zjednodušené dokumentace hodnoceného léčivého přípravku

<table>
<tr><th>Typy předchozího hodnocení</th><th>Údaje o kvalitě</th><th>Neklinické údaje</th><th>Klinické údaje</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Hodnocený léčivý přípravek je registrován nebo má registraci v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků a používá se v hodnocení:
– v rámci podmínek souhrnu údajů o přípravku</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Souhrn údajů o přípravku</td></tr>
<tr><td>– mimo rámec podmínek souhrnu údajů o přípravku</td><td>Souhrn údajů o přípravku</td><td>Pokud je to vhodné</td><td>Pokud je to vhodné</td></tr>
<tr><td>– po pozměnění (např. zaslepení)</td><td>P+A</td><td>Souhrn údajů o přípravku</td><td>Souhrn údajů o přípravku</td></tr>
<tr><td>Jiná léková forma nebo síla hodnoceného léčivého přípravku je registrována nebo má registraci v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků a hodnocený léčivý přípravek dodává držitel registrace</td><td>Souhrn údajů o přípravku + P + A</td><td>Ano</td><td>Ano</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Hodnocený léčivý přípravek není registrován a nemá registraci v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků, ale účinná látka je obsažena v registrovaném léčivém přípravku a
– je dodávána tímtéž výrobcem</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Souhrn údajů o přípravku + P + A</td><td>Ano</td><td>Ano</td></tr>
<tr><td>– je dodávána jiným výrobcem</td><td>Souhrn údajů o přípravku + S + P + A</td><td>Ano</td><td>Ano</td></tr>
<tr><td rowspan="2">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</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Odkaz na dříve předloženou dokumentaci</td></tr>
</table>

hodnocení – 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 agens, nových pomocných látkách a rozpouštědlech pro rekonstituci a ředidlech)

46. Pokud je hodnocený léčivý přípravek v protokolu definován podle účinné látky nebo za použití kódu ATC (viz oddíl 4 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.

7.1.3. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku v případě placeba

47. 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, je vyráběno tímtéž výrobcem a není sterilní.

8. DOKUMENTACE POMOCNÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

48. Aniž je dotčen článek 62, požadavky na dokumentaci stanovené v oddílech 6 a 7 se použijí i pro pomocné léčivé přípravky. Je-li však pomocný léčivý přípravek registrován v dotčeném členském státě, žádné další informace se nepředloží.

9. VĚDECKÉ PORADENSTVÍ A PLÁN PEDIATRICKÉHO VÝZKUMU

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

50. Pokud je klinické hodnocení součástí schváleného plánu pediatrického výzkumu, předloží se kopie rozhodnutí agentury o dohodě ohledně plánu pediatrického výzkumu a stanovisko pediatrického výboru, pokud nejsou tyto dokumenty zcela přístupné prostřednictvím internetu. Pokud zcela přístupné prostřednictvím internetu jsou, stačí uvést odkaz na tuto dokumentaci v průvodním dopisu (viz oddíl 2).

10. OBSAH OZNAČENÍ HODNOCENÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

51. Nejsou-li postupy náboru subjektů hodnocení popsány v protokolu, musí být podrobně popsány v samostatném dokumentu.

52. 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 reakcí na reklamu. To zahrnuje plánovaná opatření týkající se informací nebo poradenství pro respondenty, u nichž bylo shledáno, že nejsou vhodní pro zahrnutí do hodnocení.

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

53. Všechny informace pro subjekty hodnocení (nebo případně rodiče či zákonného zástupce) před jejich rozhodnutím o účasti nebo zdržení se účasti se předloží spolu s formulářem společně s formulářem pro písemný informovaný souhlas.

54. Popis postupů týkajících se informovaného souhlasu za zvláštních okolností, který se předloží:

- u hodnocení s nezletilými nebo nezpůsobilými subjekty hodnocení se popíší postupy získání informovaného souhlasu od rodiče/rodičů nebo zákonného zástupce a zapojení nezletilého nebo nezpůsobilého subjektu hodnocení,

- pokud se má použít postup s dosvědčeným souhlasem, uvedou se příslušné informace o důvodu pro použití svědka, o výběru svědka a o postupu získání informovaného souhlasu,

- v případě klinických hodnocení podle článku 32 se popíše postup získání informovaného souhlasu zákonného zástupce a subjektu hodnocení k pokračování klinického hodnocení,

- v případě klinických hodnocení v nouzových situacích popis postupů použitých k identifikaci naléhavé situace a jejímu zdokumentování.

55. V těchto případech se uvedou informace poskytnuté subjektu hodnocení a rodičům nebo zákonnému zástupci.

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

56. Předloží se seznam míst plánovaných klinických hodnocení, jméno a funkce zkoušejících odpovědných za tým zkoušejících, kteří provádějí klinické hodnocení v místě klinického hodnocení (dále jen „hlavní zkoušející“), a počet subjektů hodnocení v místech hodnocení.

57. Předloží se popis kvalifikace hlavních 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.

58. Uvedou se veškeré podmínky, například ekonomické zájmy, u nichž se lze domnívat, že ovlivňují nestrannost hlavních zkoušejících.

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

59. Předloží se písemné prohlášení o vhodnosti míst hodnocení vystavené vedoucím kliniky/instituce v místě hodnocení nebo jinou odpovědnou osobou, podle systému v členském státě.

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

16. FINANČNÍ UJEDNÁNÍ (INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE JEDNOTLIVÝCH DOTČENÝCH ČLENSKÝCH STÁTŮ)

60. Předloží se informace o finančních transakcích a náhradách vyplacených subjektům hodnocení a o zkoušejícím/místě hodnocení pro účast v klinickém hodnocení.

61. Předloží se popis jakékoli dohody uzavřené mezi zadavatelem a místem hodnocení.

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

PŘÍLOHA II
Dokumentace k žádosti o významnou změnu

1. 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. Průvodní dopis a oznámení obsahují seznam všech dotčených klinických hodnocení spolu s jejich úředními identifikačními čísly a příslušnými kódovými čísly změny.

2. Zadavatel musí žádost podepsat. Tento podpis potvrzuje, že se zadavatel ujistil o tom, že:

- poskytnuté informace jsou úplné,
- přiložené dokumenty obsahují přesný výčet dostupných informací,
- klinické hodnocení bude prováděno v souladu se změněnou dokumentací.

2. PRŮVODNÍ DOPIS

3. Průvodní dopis s následujícími informacemi:

– v řádku pro předmět dopisu číslo EU hodnocení a číslo protokolu zadavatele (pokud je k dispozici) spolu s názvem hodnocení a kódovým číslem změny zadavatele umožňujícím jednoznačnou identifikaci významné změny, přičemž se dbá na soustavné požívání kódového čísla,

– identifikace žadatele,

– identifikace změny (kódové číslo významné změny zadavatele a datum), přičemž jedna změna by se mohla týkat několika změn v protokolu nebo podpůrných vědeckých dokumentech,

– zvýrazněný výčet veškerých zvláštních otázek týkajících se změny a údaj o tom, kde se příslušná informace nebo text nachází v dokumentaci k původní žádosti,

– identifikace případných informací neuvedených ve formuláři žádosti o změnu, které by mohly mít vliv na riziko pro subjekty hodnocení,

– popřípadě seznam všech dotčených klinických hodnocení s úředními identifikačními čísly a příslušnými kódovými čísly změn (viz výše).

3. FORMULÁŘ ŽÁDOSTI O ZMĚNU

4. POPIS ZMĚNY

4. Změna se popíše takto:

– výtah z pozměněných dokumentů znázorňující předchozí a nové znění pomocí funkce sledování změn dokumentu, jakož i výtah uvádějící pouze nové znění,

– bez ohledu na předchozí bod 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).

5. Nová verze se označí datem a aktualizovaným číslem verze.

5. PODPŮRNÉ INFORMACE

6. Další podpůrné informace případně zahrnují:

– souhrny údajů,

– aktualizované celkové posouzení rizik a přínosů,

– možné důsledky pro subjekty hodnocení již zařazené do hodnocení,

– možné důsledky pro vyhodnocení výsledků.

6. AKTUALIZACE FORMULÁŘE ŽÁDOSTI EU

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

PŘÍLOHA III
Podávání zpráv o bezpečnosti

1. HLÁŠENÍ ZÁVAŽNÝCH NEŽÁDOUCÍCH PŘÍHOD ZKOUŠEJÍCÍM ZADAVATELI

1. Nežádoucí příhoda může být jakýkoli nepříznivý a nechtěný projev (například včetně odchylky laboratorních výsledků), příznak nebo onemocnění časově spojené s užíváním léčivého přípravku.

2. Zkoušející nahlásí závažné nežádoucí příhody uvedené v čl. 37 odst. 2 neprodleně po zjištění závažné nežádoucí příhody. V případě potřeby se zašle následné hlášení, která zadavateli umožní určit, zda závažná nežádoucí příhoda vyžaduje přehodnocení přínosů a rizik klinického hodnocení.

3. Zkoušející odpovídá za to, že zadavateli nahlásí všechny závažné nežádoucí příhody týkající se subjektů hodnocení, které léčí v rámci svého klinického hodnocení. Není-li v protokolu uvedeno jinak, zkoušející nemusí aktivně sledovat nežádoucí příhody u jím léčených subjektů hodnocení, jakmile je hodnocení ukončeno.

4. Pokud se zkoušející dozví o závažných nežádoucích příhodách, k nimž došlo po ukončení hodnocení u jím léčených subjektů hodnocení, nahlásí tyto příhody zadavateli.

2. HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNÉ NEOČEKÁVANÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ZADAVATELEM AGENTUŘE

2.1. Závažná příhoda, závažný „účinek“

5. Zdravotní příhoda, jež vyžaduje intervenci, aby se předešlo některé z charakteristik/následků uvedených v čl. 2 druhém pododstavci bodě 29, je závažná nežádoucí příhoda.

6. Definice nežádoucí příhody zahrnuje také chyby při medikaci a způsoby užívání neuvedené v protokolu, včetně nesprávného použití nebo zneužití přípravku.

7. Z definice vyplývá přiměřená pravděpodobnost, že mezi příhodou a hodnoceným léčivým přípravkem existuje příčinný vztah. To znamená, že existují fakta (důkazy) či argumenty, které svědčí o příčinném vztahu.

8. Pokud zkoušející předkládající zprávu neposkytne informace o příčinném vztahu, zadavatel se na něj obrátí a vyzve jej, aby se k tomuto aspektu 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“

9. Co se týče neočekávatelnosti, hlášení, která dosavadní informace o známém, již zdokumentovaném závažném nežádoucím účinku významně doplní, pokud jde o specifičnost, zvýšení jeho výskytu či závažnost, představují neočekávané příhody.

10. Očekávatelnost nepříznivého účinku stanoví zadavatel v referenčních bezpečnostních informacích. Děje se tak s ohledem na dříve pozorované příhody, a nikoli na základě toho, co lze očekávat podle farmakologických vlastností daného léčivého přípravku.

11. Referenční bezpečnostní informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku nebo v souboru informací pro zkoušejícího. Na referenční bezpečnostní informace odkazuje průvodní dopis, který se předkládá spolu s dokumentací k žádosti. 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.

12. Referenční bezpečnostní informace se mohou v průběhu provádění klinického hodnocení změnit. Pro účely hlášení o 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.

13. Pokud zkoušející předkládající hlášení poskytl informace o očekávatelnosti, zadavatel je zohlední.

2.3. Podrobný rozsah závažných neočekávaných nežádoucích účinků, které mají být hlášeny

14. Zadavatel klinického hodnocení, které se provádí alespoň v jednom členském státě, hlásí tato podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky:

- všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která vyvstanou při daném klinickém hodnocení, a to nezávisle na tom, zda podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky vyvstalo v místě hodnocení v členském státě či v dotčené třetí zemi, a

- všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky související se stejnou účinnou látkou (bez ohledu na lékovou formu, sílu či zkoumanou indikaci), která vyvstanou při klinickém hodnocení prováděném výhradně v třetí zemi, pokud je klinické hodnocení

  – zadáno týmž zadavatelem, nebo

  – zadáno jiným zadavatelem, který je buď součástí téže mateřské společnosti nebo se podílí na společném vývoji léčivého přípravku na základě oficiální dohody s uvedeným jiným zadavatelem. Poskytnutí hodnoceného léčivého přípravku nebo informací o bezpečnostních otázkách potenciálnímu budoucímu držiteli rozhodnutí o registraci by nemělo být považováno za společný vývoj.

15. Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která vyvstanou po ukončení hodnocení, se rovněž nahlásí.

2.4. Lhůty pro hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které měly za následek smrt nebo ohrozily život

16. V případě podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které měly za následek smrt nebo ohrozily život, zadavatel nahlásí alespoň minimální informace co nejdříve, v každém případě nejpozději do sedmi dnů ode dne, kdy se o takovém případě dozvěděl.

17. Pokud je první hlášení neúplné, např. pokud zadavatel nedodal všechny informace/posudky do sedmi dnů, zadavatel předloží doplněné hlášení založené na původních informacích do dalších osmi dnů.

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

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

2.5. Lhůty pro hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které neměly za následek smrt ani neohrozily život

20. Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které neměly za následek smrt a neohrozily život, se nahlásí do 15 dnů.

21. Pokud se v případě podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky původně považované za účinky, které neměly za následek smrt a neohrozily život, nakonec ukáže, že uvedené účinky měly za následek smrt nebo ohrozily život, nahlásí se podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které neměly za následek smrt a neohrozily život, co nejdříve, nejpozději však do 15 dnů. 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. Informace o následném hlášení jsou uvedeny v oddílu 2.4.

22. 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, přičemž první hlášení dosud nebylo podáno, se vypracuje kombinované hlášení.

2.6. Odslepení nasazení léčby

23. Zadavatel hlásí pouze podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, při nichž je nasazení léčby subjektu hodnocení odslepeno.

24. Zkoušející odslepí nasazení léčby v rámci probíhajícího klinického hodnocení pouze v případě, že je to důležité pro bezpečnost subjektu hodnocení.

25. Zadavatel v případě, že konkrétní příhoda může představovat podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, provede odslepení pouze pro příslušný subjekt hodnocení. Zaslepení se zachová pro osoby odpovědné za průběh hodnocení (vedení, monitoři, zkoušející) a osoby odpovědné za analýzu údajů a výklad výsledků po

skončení hodnocení, jako jsou například pracovníci v oblasti biometriky. 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 hodnocení provádí průběžné hodnocení bezpečnosti.

26. Pokud však jde o hodnocení zaměřená na 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 budou považovány za příhody související s onemocněním a nebudou předmětem systematického odslepení a urychleného hlášení.

27. V každém případě platí, že pokud se po odslepení ukáže, že příhoda představuje podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky (například pokud jde o očekávatelnost), použijí se pravidla hlášení, která se vztahují na podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky.

3. PŘEDKLÁDÁNÍ ROČNÍCH ZPRÁV O BEZPEČNOSTI ZADAVATELEM

28. V dodatku ke zprávě se uvedou referenční bezpečnostní informace platné na počátku období, za které se předkládá zpráva.

29. 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.

30. 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
Označení na obalu hodnocených léčivých přípravků a pomocných léčivých přípravků

1. NEREGISTROVANÉ HODNOCENÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

1.1. 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 nouze; tím může být zadavatel, smluvní výzkumná organizace nebo zkoušející (pro účely této přílohy dále jen „hlavní kontakt“);

   b) léková forma, cesta podání, množství dávek a v případě otevřených hodnocení název/identifikátor a síla/účinnost;

   c) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace;

   d) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;

   e) identifikační číslo subjektu hodnocení / číslo léčby a případně číslo návštěvy;

   f) jméno zkoušejícího (není-li zahrnuto v písmenech a) nebo d));

   g) pokyny pro užívání (lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající přípravek);

   h) nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“ či podobná formulace;

   i) podmínky uchovávání;

   j) doba použitelnosti (spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc/rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost;

   k) 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 manipulaci.

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, že je měl neustále při sobě.

1.2. Omezené označování na vnějším obalu

1.2.1. Vnitřní a vnější obal poskytovaný společně

4. Pokud má být přípravek poskytnut subjektu hodnocení nebo osobě podávající lék ve vnitřním obalu společně s vnějším obalem a tyto obaly mají zůstat neodděleny, přičemž na vnějším obalu jsou uvedeny údaje podle oddílu 1.1, 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 tuhých perorálních lékových forem), množství dávek a v případě otevřených hodnocení název/identifikátor a síla/účinnost;

   c) číslo šarže a/nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace;

   d) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;

   e) identifikační číslo subjektu hodnocení / číslo léčby a případně číslo návštěvy.

1.2.2. Malý vnitřní obal

5. Pokud má vnitřní obal podobu blistrů nebo malých jednotek, např. ampulí, na nichž údaje požadované v oddílu 1.1 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 tuhých perorálních lékových forem) a v případě otevřených hodnocení název/identifikátor a síla/účinnost;

   c) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace;

   d) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;

   e) identifikační číslo subjektu hodnocení / číslo léčby a případně číslo návštěvy.

2. 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) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci místa hodnocení, zkoušejícího a subjektu hodnocení.

3. DODATEČNÉ OZNAČENÍ NA OBALU REGISTROVANÝCH HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

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

a) název/jméno hlavního kontaktu;

b) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci místa hodnocení, zkoušejícího a subjektu hodnocení.

4. NAHRAZENÍ INFORMACÍ

8. Kterýkoliv z údajů uvedených v oddílech 1, 2 a 3 smí být vynechán a nahrazen jinými prostředky (např. 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.

PŘÍLOHA V
Srovnávací tabulka

Směrnice 2001/20/ES	Toto nařízení
Čl. 1 odst. 1	Článek 1, čl. 2 první pododstavec a druhý pododstavec body 1, 2 a 4
Čl. 1 odst. 2	Čl. 2 druhý pododstavec bod 26
Čl. 1 odst. 3 první pododstavec	-
Čl. 1 odst. 3 druhý pododstavec	Čl. 44 třetí pododstavec
Čl. 1 odst. 4	Čl. 44 druhý pododstavec
Článek 2	Článek 2
Čl. 3 odst. 1	-
Čl. 3 odst. 2	Články 4, 28, čl. 29 odst. 1, článek 72
Čl. 3 odst. 3	-
Čl. 3 odst. 4	Čl. 29 odst. 3
Článek 4	Články 28, 31, čl. 10 odst. 1
Článek 5	Články 28, 30, čl. 10 odst. 2
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 51
Čl. 10 písm. c)	Články 34 a 35
Článek 11	Článek 78
Článek 12	Článek 74
Čl. 13 odst. 1	Čl. 58 odst. 1 až 4
Čl. 13 odst. 2	Čl. 58 odst. 2

Čl. 13 odst. 3 první pododstavec	Čl. 59 odst. 1, čl. 60 odst. 1 a 3
Čl. 13 odst. 3 druhý pododstavec	Čl. 60 odst. 1
Čl. 13 odst. 3 třetí pododstavec	-
Čl. 13 odst. 4	Čl. 59 odst. 2
Čl. 13 odst. 5	-
Článek 14	Články 63 až 67
Článek 15	Článek 75
Článek 16	Článek 37
Čl. 17 odst. 1 písm. a) až c)	Článek 38
Čl. 17 odst. 1 písm. d)	-
Čl. 17 odst. 2	Článek 39
Čl. 17 odst. 3 písm. a)	-
Čl. 17 odst. 3 písm. b)	Čl. 40 odst. 1
Článek 18	-
Čl. 19 první pododstavec první věta	Článek 71
Čl. 19 první pododstavec druhá věta	Článek 70
Čl. 19 druhý pododstavec	Článek 88
Čl. 19 třetí pododstavec	-
Článek 20	-
Článek 21	Článek 84
Článek 22	-
Článek 23	-
Článek 24	-

LEGISLATIVNÍ FINANČNÍ VÝKAZ

1. RÁMEC NÁVRHU/PODNĚTU

1.1. Název návrhu/podnětu

1.2. Příslušné oblasti politik podle členění ABM/ABB

1.3. Povaha návrhu/podnětu

1.4. Cíle

1.5. Odůvodnění návrhu/podnětu

1.6. Doba trvání akce a finanční dopad

1.7. Předpokládaný způsob řízení

2. SPRÁVNÍ OPATŘENÍ

2.1. Pravidla pro sledování a podávání zpráv

2.2. Systém řízení a kontroly

2.3. Opatření k zamezení podvodů a nesrovnalostí

3. ODHADOVANÝ FINANČNÍ DOPAD NÁVRHU/PODNĚTU

3.1. Okruhy víceletého finančního rámce a dotčené výdajové rozpočtové linie

3.2. Odhadovaný dopad na výdaje

3.2.1. Odhadovaný souhrnný dopad na výdaje

3.2.2. Odhadovaný dopad na operační prostředky

3.2.3. Odhadovaný dopad na prostředky správní povahy

3.2.4. Soulad se stávajícím víceletým finančním rámcem

3.2.5. Příspěvky třetích stran

3.3. Odhadovaný dopad na příjmy

LEGISLATIVNÍ FINANČNÍ VÝKAZ

1. RÁMEC NÁVRHU/PODNĚTU

1.1. Název návrhu/podnětu

Návrh nařízení Evropského parlamentu a Rady o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES

1.2. Příslušné oblasti politik podle členění ABM/ABB[29]

Veřejné zdraví.

Náklady budou hrazeny z prostředků programu Zdraví pro růst na období 2014–2020.

1.3. Povaha návrhu/podnětu

X Návrh/podnět se týká **nové akce**

☐ Návrh/podnět se týká **nové akce následující po pilotním projektu / přípravné akci**[30]

☐ Návrh/podnět se týká **prodloužení stávající akce**

☐ Návrh/podnět se týká **akce přesměrované na jinou akci**

1.4. Cíle

1.4.1. Víceleté strategické cíle Komise sledované návrhem/podnětem

Návrh má za cíl podpořit veřejné zdraví a výzkum v EU stanovením harmonizovaných pravidel týkajících se povolení a provádění klinických hodnocení.

1.4.2. Specifické cíle a příslušné aktivity ABM/ABB

Specifický cíl č. 1: Elektronický „portál EU“ a „databáze EU“ pro předkládání žádostí o povolení klinických hodnocení a jejich sledování.

Specifický cíl č. 2: Aktualizace „modulu klinického hodnocení“ stávající databáze EudraVigilance s cílem zajistit zpracování zpráv o bezpečnosti během klinických hodnocení.

Specifický cíl č. 3: Systém spolupráce mezi členskými státy při posuzování žádosti o povolení klinického hodnocení.

Specifický cíl č. 4: Mechanismus „systémových inspekcí“ regulačních systémů třetích zemí pro klinická hodnocení.

---

[29] ABM: řízení podle činností (Activity-Based Management) – ABB: sestavování rozpočtu podle činností (Activity-Based Budgeting).

[30] Uvedené v čl. 49 odst. 6 písm. a) nebo b) finančního nařízení.

Příslušné aktivity ABM/ABB Veřejné zdraví

1.4.3. Očekávané výsledky a dopady

Upřesněte účinky, které by návrh/podnět měl mít na příjemce / cílové skupiny.

Dopady na zadavatele klinických hodnocení (jak na „komerční zadavatele“, tak na „nekomerční zadavatele“): snížení administrativní zátěže pro předkládání žádostí o klinická hodnocení a významné změny.

Dopady na pacienty a zdravotnické systémy: rychlejší přístup k novým a inovativním léčivým přípravkům a způsobům léčby.

1.4.4. Ukazatele výsledků a dopadů

Upřesněte ukazatele, podle kterých je možno uskutečňování návrhu/podnětu sledovat.

- počet klinických hodnocení požadovaných v EU, jakož i počet subjektů hodnocení,
- počet mnohonárodních klinických hodnocení požadovaných v EU, jakož i počet subjektů hodnocení,
- počet dnů od dokončení protokolu do náboru prvního pacienta,
- úroveň správních nákladů představujících administrativní zátěž a provozních nákladů klinických hodnocení prováděných v EU, a
- počet klinických hodnocení prováděných mimo EU pro vytvoření údajů uváděných v žádosti o povolení klinického hodnocení léčivého přípravku.

1.5. Odůvodnění návrhu/podnětu

1.5.1. Potřeby, které mají být uspokojeny v krátkodobém nebo dlouhodobém horizontu

Směrnici o klinických hodnocení kritizují všechny zúčastněné strany (od pacientů přes výzkumné pracovníky až po podniky), neboť v EU údajně způsobila významný pokles přitažlivosti výzkumu zaměřeného na pacienta a souvisejících studií. Počet klinických hodnocení, o něž bylo v EU požádáno, vskutku klesl z 5 028 (v roce 2007) na 3 800 v roce 2011. Tento trend značně snižuje konkurenceschopnost Evropy v oblasti klinického výzkumu, a má proto negativní dopad na vývoj nových a inovativních způsobů léčby a léčivých přípravků.

Je zapotřebí se touto tendencí a těmito výhradami zabývat.

1.5.2. Přidaná hodnota ze zapojení EU

Harmonizovaná pravidla otevírají možnost odkazovat v žádostech o povolení k uvedení léčivého přípravku na trh Unie, včetně následných změn a rozšíření registrace, na výsledky a zjištění klinických hodnocení.

To má zásadní význam v případě klinických hodnocení, jelikož prakticky každé větší klinické hodnocení se provádí ve více členských státech.

Dalším faktorem je, že léčivé přípravky určené pro výzkumná a vývojová hodnocení jsou vyloučeny z kodexu Společenství týkajícího se humánních léčivých přípravků. Uvedené přípravky mohou být vyrobeny v jiném členském státě než v tom, kde se klinické hodnocení provádí. Proto se na tyto přípravky nevztahují výhody sekundárních právních předpisů Unie, které zajišťují jejich volný pohyb a zároveň vysokou úroveň ochrany lidského zdraví.

1.5.3. Závěry vyvozené z podobných zkušeností v minulosti

V oblasti regulace léčivých přípravků existují od roku 1975 mechanismy pro usnadnění registrace léčivého přípravku na vnitřním trhu. Tato zkušenost se ukázala jako velmi úspěšná. Některé prvky současné iniciativy navazují na zkušenosti získané v oblasti registrace léčivých přípravků.

Na druhé straně byla směrnice o klinických hodnoceních z roku 2001, která nestanovila žádný mechanismus spolupráce mezi členskými státy, částečně negativním příkladem, který nemá být následován.

1.5.4. Provázanost a možná synergie s dalšími relevantními nástroji

Synergie očekávaná při revizi právních předpisů týkajících se „zdravotnických prostředků“: tyto právní předpisy stanoví podobný „portál EU“ pro „klinické zkoušky“ (klinický výzkum se zdravotnickými prostředky), jako je plánován pro klinická hodnocení.

1.6. Doba trvání akce a finanční dopad

☐ **Časově omezený** návrh/podnět

– ☐ Návrh/podnět s platností od [DD/MM]RRRR do [DD/MM]RRRR

– ☐ Finanční dopad od RRRR do RRRR

X **Časově neomezený** návrh/podnět

– Provádění s počátečním obdobím od roku 2014 do roku 2016 (počáteční období je doba ode dne vstupu tohoto nařízení v platnost, tj. dvacet dní po jeho vyhlášení, do dne použitelnosti tohoto nařízení: v průběhu této doby musí Komise přijmout veškerá prováděcí opatření, aby zajistila, že toto nařízení může ke dni použitelnosti nařízení fungovat,

– poté plné fungování.

1.7. Předpokládaný způsob řízení[31]

X **Přímé centralizované řízení** Komisí

☐ **Nepřímé centralizované řízení**, při kterém jsou úkoly plnění rozpočtu svěřeny:

– ☐ výkonným agenturám

– ☐ subjektům zřízeným Společenstvími[32]

– ☐ vnitrostátním veřejnoprávním subjektům / subjektům pověřeným výkonem veřejné služby

– ☐ osobám pověřeným prováděním zvláštních opatření podle hlavy V Smlouvy o Evropské unii a označeným v příslušném základním právním aktu ve smyslu článku 49 finančního nařízení

☐ **Sdílené řízení** s členskými státy

☐ **Decentralizované řízení** s třetími zeměmi

☐ **Společné řízení** s mezinárodními organizacemi ***(upřesněte)***

Pokud vyberete více způsobů řízení, upřesněte je v části „Poznámky“.

Poznámky

---

31 Vysvětlení způsobů řízení spolu s odkazem na finanční nařízení jsou k dispozici na stránkách BudgWeb: http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_en.html

32 Uvedené v článku 185 finančního nařízení.

2. SPRÁVNÍ OPATŘENÍ

2.1. Pravidla pro sledování a podávání zpráv

Upřesněte četnost a podmínky.

Komise zřídila mechanismy pro spolupráci s členskými státy na sledování provádění *acquis* EU v oblasti regulace farmaceutických a klinických hodnocení. Zejména „farmaceutický výbor“ bude poskytovat fórum ke sledování a posuzování uplatňování nového nařízení.

2.2. Systém řízení a kontroly

2.2.1. Zjištěná rizika

Portál EU se stává příliš složitým a nesplňuje požadavky uživatelů (členských států a zadavatelů). Portál EU by tedy neměl zjednodušující účinek, jehož by měl dosáhnout.

2.2.2. Předpokládané metody kontroly

Těsné a pravidelné kontakty s vývojáři portálu EU.

Opakovaná setkání se zúčastněnými stranami a členskými státy, aby bylo zajištěno, že portál EU vychází vstříc potřebám uživatelů.

2.3. Opatření k zamezení podvodů a nesrovnalostí

Upřesněte stávající či předpokládaná preventivní a ochranná opatření.

Vedle uplatnění všech regulačních kontrolních mechanismů vyvine GŘ SANCO strategii boje proti podvodům v souladu s novou strategií Komise pro boj proti podvodům (CAFS) přijatou dne 24. června 2011 s cílem zajistit mimo jiné, že jsou jeho interní kontrolní mechanismy zaměřené na boj proti podvodům plně v souladu s CASF a že přístup ředitelství k řízení rizik souvisejících s podvody umožňuje odhalovat rizika podvodů a přiměřeně reagovat. V případě potřeby budou vytvořeny síťové skupiny a přiměřené nástroje informačních technologií určené pro analýzu případů podvodů týkajících se finančních prováděcích činností v rámci nařízení o klinických hodnoceních. Zejména bude zavedena řada opatření jako:

– rozhodnutí, dohody a smlouvy vyplývající z finančních prováděcích činností nařízení o klinických hodnoceních budou výslovně opravňovat Komisi, včetně Evropského úřadu pro boj proti podvodům, a Účetní dvůr k provádění auditů, kontrol na místě a inspekcí,

– ve fázi vyhodnocování výzev k předkládání návrhů/nabídek se navrhovatelé a uchazeči prověří podle kritérií pro vyloučení na základě prohlášení a systému včasného varování (EWS),

– pravidla, jimiž se řídí způsobilost nákladů, se zjednoduší v souladu s ustanoveními finančního nařízení,

– všem pracovníkům, kteří se podílí na řízení smluv, i auditorům a kontrolorům, kteří ověřují

prohlášení příjemců na místě, se zajistí pravidelná školení v problematice podvodů a nesrovnalostí.

3. ODHADOVANÝ FINANČNÍ DOPAD NÁVRHU/PODNĚTU

3.1. Okruhy víceletého finančního rámce a dotčené výdajové rozpočtové linie

- Stávající výdajové rozpočtové linie

V pořadí okruhů víceletého finančního rámce a rozpočtových linií.

Okruh víceletého finančního rámce	Rozpočtová linie	Druh výdaje	Příspěvek			
	číslo [název: Program veřejného zdraví]	RP/NRP (33)	zemí ESVO[34]	kandidátských zemí[35]	třetích zemí	ve smyslu čl. 18 odst. 1 písm. aa) finančního nařízení
3B	17.03.XX	RP/~~NRP~~	~~ANO~~/ NE	~~ANO~~/NE	~~ANO~~/ NE	~~ANO~~/NE

- Nové rozpočtové linie, jejichž vytvoření se požaduje

V pořadí okruhů víceletého finančního rámce a rozpočtových linií.

Okruh víceletého finančního rámce	Rozpočtová linie	Druh výdaje	Příspěvek			
	číslo [název……..]	RP/NRP	zemí ESVO	kandidátských zemí	třetích zemí	ve smyslu čl. 18 odst. 1 písm. aa) finančního nařízení
[…]	[XX.YY.YY.YY.] […]	[…]	ANO/ NE	ANO/NE	ANO/ NE	ANO/NE

33 RP = rozlišené prostředky / NRP = nerozlišené prostředky.

34 ESVO: Evropské sdružení volného obchodu.

35 Kandidátské země a případně potenciální kandidátské země západního Balkánu.

3.2. Odhadovaný dopad na výdaje

3.2.1. Odhadovaný souhrnný dopad na výdaje

EUR

Okruh víceletého finančního rámce:	Číslo 3B	Program veřejného zdraví

GŘ: SANCO			Rok 2014[36]	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2020 a následující roky	**CELKEM**
• Operační prostředky										
Číslo rozpočtové linie 17.03.XX	Závazky	(1)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	**2 959 000**
	Platby	(2)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	**2 959 000**
Číslo rozpočtové linie	Závazky	(1a)								
	Platby	(2a)								
Prostředky správní povahy financované z rámce na zvláštní programy[37]										
Číslo rozpočtové linie: 17.01.04.02		(3)	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
CELKEM prostředky pro GŘ SANCO	Závazky	=1+1a +3	952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	**3 693 000**
	Platby	=2+2a +3	504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	**3 693 000**

[36] Všechny uvedené ceny jsou současné ceny.

[37] Technická a/nebo administrativní pomoc a výdaje na podporu provádění programů a/nebo akcí EU (bývalé linie „BA“), nepřímý výzkum, přímý výzkum.

• Operační prostředky CELKEM	Závazky	(4)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	**2 959 000**
	Platby	(5)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	**2 959 000**
• Prostředky správní povahy financované z rámce na zvláštní programy CELKEM		(6)	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
CELKEM prostředky z OKRUHU SANCO víceletého finančního rámce	Závazky		952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	**3 693 000**
	Platby		504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	**3 693 000**

Má-li návrh/podnět dopad na více okruhů:

• Operační prostředky CELKEM	Závazky	(4)								
	Platby	(5)								
• Prostředky správní povahy financované z rámce na zvláštní programy CELKEM		(6)								
CELKEM prostředky z OKRUHU 1 až 4 víceletého finančního rámce (referenční částka)	Závazky	=4+ 6								
	Platby	=5+ 6								

Okruh víceletého finančního rámce:	**5**	„Správní výdaje“

EUR

		Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2020 a následující roky	**CELKEM**
GŘ: SANCO									
• Lidské zdroje[38]		222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	**4 730 000**[39]
• Ostatní správní výdaje				**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**
CELKEM GŘ **SANCO**[40]	Prostředky			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

CELKEM prostředky z OKRUHU 5 víceletého finančního rámce[41]	(Závazky celkem = platby celkem)			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

EUR

[38] V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plného pracovního úvazku k datu použitelnosti) přesunuty v rámci GŘ SANCO.

[39] V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plného pracovního úvazku) přesunuty v rámci GŘ SANCO. V důsledku toho se náklady na lidské zdroje nepřičtou v poli „Celkem“ pro okruh 5.

[40] V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plného pracovního úvazku) přesunuty v rámci GŘ SANCO. V důsledku toho se náklady na lidské zdroje nepřičtou v poli „Celkem GŘ SANCO“.

[41] V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plného pracovního úvazku) přesunuty v rámci GŘ SANCO. V důsledku toho se náklady na lidské zdroje nepřičtou v poli „Celkem“ pro okruh 5.

		Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2020 a následující roky	**CELKEM**
CELKEM prostředky z OKRUHU 1 až 5 víceletého finančního rámce	Závazky	952 000	1 140 000	444 000	402 000	394 000	402 000	410 000	**4 144 000**
	Platby	504 000	1 056 000	877 000	441 000	389 000	402 000	410 000 + 65 000	**4 144 000**

3.2.2. Odhadovaný dopad na operační prostředky

– ☐ Návrh/podnět nevyžaduje využití operačních prostředků

– X Návrh/podnět vyžaduje využití operačních prostředků, jak je vysvětleno dále:

Prostředky na závazky v EUR

Uveďte cíle a výstupy			Rok 2014		Rok 2015		Rok 2016		Rok 2017		Rok 2108		Rok 2019		Rok 2020 a následující roky		**CELKEM**	
	VÝSTUPY																	
⇩	Druh výstupu	Průměrné náklady výstupu	Počet výstupů	Náklady	Počet výstupů	Náklady	Počet výstupů	Náklady	Počet výstupů	Náklady	Počet výstupů	Náklady	Počet výstupů	Náklady	Počet výstupů	Náklady	Celkový počet výstupů	Náklady celkem
SPECIFICKÝ CÍL Č. 1 Elektronický „portál EU“ a „databáze EU“ pro předkládání žádostí o povolení klinických hodnocení a jejich sledování																		
– Výstup	Elektronický	1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000	
Mezisoučet za specifický cíl č. 1		1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000	
SPECIFICKÝ CÍL Č. 2 Aktualizace „modulu klinického hodnocení“ stávající databáze EudraVigilance s cílem zajistit zpracování zpráv o bezpečnosti během klinických hodnocení.																		
– Výstup	Aktualizace IT	1	300 000	1	300 000											2	600 000	

Mezisoučet za specifický cíl č. 2	1	300 000	1	300 000											2	600 000
– Výstup Schůze																
– Výstup Systémo																
NÁKLADY CELKEM	2	895 000	2	1 082 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	9	2 959 000

3.2.3. Odhadovaný dopad na prostředky správní povahy

3.2.3.1. Shrnutí

– ☐ Návrh/podnět nevyžaduje využití správních prostředků

– X Návrh/podnět vyžaduje využití správních prostředků, jak je vysvětleno dále:

	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2020 a následující roky	**CELKEM**
OKRUH 5 víceletého finančního rámce								
Lidské zdroje[42]	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	**4 730 000**[43]
Ostatní správní výdaje			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**
Mezisoučet za OKRUH 5 víceletého finančního rámce[44]			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

Mimo OKRUH 5[45] **víceletého finančního rámce**								
Lidské zdroje								
Ostatní správní výdaje	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
Mezisoučet mimo OKRUH 5 víceletého finančního rámce	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**

[42] V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plného pracovního úvazku) přesunuty v rámci GŘ SANCO.

[43] V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plného pracovního úvazku) přesunuty v rámci GŘ SANCO. V důsledku toho se náklady na lidské zdroje nepřičtou v poli „mezisoučet“ pro okruh 5.

[44] V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plného pracovního úvazku) přesunuty v rámci GŘ SANCO. V důsledku toho se náklady na lidské zdroje nepřičtou v poli „mezisoučet“ pro okruh 5.

[45] Technická a/nebo administrativní pomoc a výdaje na podporu provádění programů a/nebo akcí EU (bývalé linie „BA“), nepřímý výzkum, přímý výzkum.

CELKEM[46]	**57 000**	**58 000**	**206 000**	**209 000**	**214 000**	**218 000**	**223 000**	**1 185 000**

[46] V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plného pracovního úvazku) přesunuty v rámci GŘ SANCO. V důsledku toho se náklady na lidské zdroje nepřičtou v poli „celkem“ správních výdajů.

3.2.3.2. Odhadované potřeby v oblasti lidských zdrojů

– X Návrh/podnět nevyžaduje využití lidských zdrojů[47]

– ☐ Návrh/podnět vyžaduje využití lidských zdrojů, jak je vysvětleno dále:

–		Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2020 a následující roky	CELKEM
17 01 01 01 (v ústředí a v zastoupeních Komise)[48]		1,75 ekvivalentů plného pracovního úvazku	1.75 ekvivalentů plného pracovního úvazku	6,75 ekvivalentů plného pracovního úvazku	6,75 ekvivalentů plného pracovního úvazku	6,75 ekvivalentů plného pracovního úvazku	6,75 ekvivalentů plného pracovního úvazku	6,75 ekvivalentů plného pracovního úvazku	
XX 01 01 02 (při delegacích)									
XX 01 05 01 (v nepřímém výzkumu)									
10 01 05 01 (v přímém výzkumu)									
XX 01 02 01 (SZ, ZAP, VNO z celkového rámce)									
XX 01 02 02 (SZ, ZAP, MOD, MZ a VNO při delegacích)									
XX 01 04 ***yy*** [49]	– v ústředí[50]								
	– při delegacích								
XX 01 05 02 (SZ, ZAP, VNO v nepřímém výzkumu)									
10 01 05 02 (SZ, ZAP, VNO v přímém výzkumu)									
Jiné rozpočtové linie (upřesněte)									
CELKEM									

XX je oblast politiky nebo dotčená hlava rozpočtu.

Potřeby v oblasti lidských zdrojů budou pokryty ze zdrojů GŘ, které jsou již vyčleněny na řízení akce a/nebo byly vnitřně přeobsazeny v rámci GŘ, a případně doplněny z dodatečného přídělu, který lze řídícímu GŘ poskytnout v rámci ročního přidělování a s ohledem na rozpočtová omezení.

Popis úkolů:

---

47 V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plného pracovního úvazku) přesunuty v rámci GŘ SANCO.

48 V souladu se zprávou o posouzení dopadů budou nezbytné dodatečné lidské zdroje (1,75 ekvivalentu plného pracovního úvazku + 5 ekvivalentů plných pracovních úvazků) přesunuty v rámci GŘ SANCO.

49 Dílčí strop na externí pracovníky z operačních prostředků (bývalé linie „BA“).

50 V podstatě na strukturální fondy, Evropský zemědělský fond pro rozvoj venkova (EZFRV) a Evropský rybářský fond.

Úředníci a dočasní zaměstnanci	Obecné otázky v souvislosti s povolovacím postupem pro klinická hodnocení. Příprava, vedení a sledování příslušné skupiny odborníků. „Systémové inspekce“ ve třetích zemích.
Externí zaměstnanci	

3.2.4. Soulad se stávajícím víceletým finančním rámcem

– X Návrh/podnět je v souladu s víceletým finančním rámcem na období 2014–2020.

– ☐ Návrh/podnět si vyžádá úpravu příslušného okruhu víceletého finančního rámce.

Upřesněte požadovanou úpravu, příslušné rozpočtové linie a odpovídající částky.

– ☐ Návrh/podnět vyžaduje použití nástroje pružnosti nebo změnu víceletého finančního rámce[51].

Upřesněte potřebu, příslušné okruhy a rozpočtové linie a odpovídající částky.

3.2.5. Příspěvky třetích stran

– X Návrh/podnět nepočítá se spolufinancováním od třetích stran.

– Návrh/podnět počítá se spolufinancováním podle následujícího odhadu:

prostředky v milionech EUR (zaokrouhleno na 3 desetinná místa)

	Rok **N**	Rok **N+1**	Rok **N+2**	Rok **N+3**	... vložit počet let podle trvání finančního dopadu (viz bod 1.6)			Celkem
Upřesněte spolufinancující subjekt								
Spolufinancované prostředky CELKEM								

[51] Viz body 19 a 24 interinstitucionální dohody.

3.3. Odhadovaný dopad na příjmy

– X Návrh/podnět nemá žádný finanční dopad na příjmy.