

## II

(Sdělení)

## SDĚLENÍ ORGÁNŮ, INSTITUCÍ A JINÝCH SUBJEKTŮ EVROPSKÉ UNIE

## EVROPSKÁ KOMISE

**Sdělení Komise – Podrobné pokyny k žádosti příslušným orgánům o povolení klinického hodnocení humánního léčivého přípravku, oznámení zásadních změn a oznámení o ukončení hodnocení („KLH-1“)**

(2010/C 82/01)

## 1. ÚVOD

## 1.1 Právní základ

1. Tyto podrobné pokyny vycházejí z čl. 9 odst. 8 směrnice 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<sup>(1)</sup> (dále jen „směrnice 2001/20/ES“), která stanoví:

„Po konzultaci s členskými státy Komise vytvoří a zveřejní podrobné pokyny k:

a) formátu a obsahu žádosti uvedené v odstavci 2 (tj. předání platné žádosti o povolení příslušnému orgánu členského státu, v němž zadavatel plánuje provádět klinické hodnocení), stejně jako k dokumentaci předkládané s uvedenou žádostí, s ohledem na jakost a výrobu hodnoceného léčivého přípravku, veškeré toxikologické a farmakologické zkoušky, protokol a klinické informace o hodnoceném léčivém přípravku, včetně souboru informací pro zkoušejícího;

b) úpravě a obsahu navrhované změny podle čl. 10 písm. a) v souvislosti se zásadními změnami prováděnými v protokolu;

c) oznámení o ukončení klinického hodnocení.“

2. Tyto pokyny se týkají aspektů souvisejících s etickými komisemi pouze pokud, pokud jsou ustanovení směrnice 2001/20/ES shodná, co se týče příslušného vnitrostátního orgánu i etické komise. To znamená, že následující body těchto pokynů se vztahují také na etické komise:

— procedurální aspekty oznámení „zásadních změn“ (body 3.1 až 3.3 a 3.5 až 3.8) a

— oznámení o ukončení klinického hodnocení (bod 4).

Co se týče ostatních aspektů, odkazuje se na samostatné pokyny Komise vycházející z článku 8 směrnice 2001/20/ES.

3. Podle čl. 3 odst. 1 směrnice 2001/20/ES musí být všechny vnitrostátní požadavky týkající se klinických hodnocení v souladu s postupy a lhůtami uvedenými ve směrnici 2001/20/ES, například s postupy a lhůtami pro povolení klinického hodnocení, oznámení zásadní změny a oznámení o ukončení klinického hodnocení. Tento dokument poskytuje pokyny k těmto aspektům.

4. Členské státy EU, smluvní státy Evropského hospodářského prostoru (dále jen „EHP“)<sup>(2)</sup> a osoby, které žádají o povolení klinického hodnocení (dále jen „žadatelé“), oznamují zásadní změny a oznamují ukončení klinického hodnocení v EU, by měly při uplatňování směrnice 2001/20/ES zohledňovat tyto pokyny.

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

<sup>(2)</sup> Pro účely tohoto dokumentu je nutno odkazy na EU, členské státy EU nebo členské státy chápat tak, že zahrnují i EHP nebo smluvní státy EHP, není-li uvedeno jinak.

### 1.2 Oblast působnosti

5. Tyto pokyny se týkají žádostí o povolení, změn a oznámení o ukončení klinického hodnocení v oblasti působnosti směrnice 2001/20/ES. Směrnice 2001/20/ES se vztahuje na všechna klinická hodnocení definovaná v čl. 2 písm. a) uvedené směrnice. Co se týče výrazu „léčivé přípravky“, označuje humánní léčivé přípravky, jak jsou definovány v čl. 1 odst. 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků<sup>(1)</sup> (dále jen „směrnice 2001/83/ES“). Patří mezi ně i léčivé přípravky, jejichž farmakologický, imunologický nebo metabolický účinek je dosud nejistý a je předmětem zkoumání.

6. Patří mezi ně také léčivé přípravky, které jsou konkrétně pojednány v právním předpisu EU o léčivech, jako například léčivé přípravky pro moderní terapii<sup>(2)</sup> nebo léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo lidské plazmy, jak jsou definovány v čl. 1 odst. 10 směrnice 2001/83/ES.

7. Směrnice 2001/20/ES se také vztahuje na intervenční klinická hodnocení léčivých přípravků pro pediatrickou populaci a intervenční klinická hodnocení léčivých přípravků vyráběných nebo rekonstituovaných v (nemocniční) lékárně a určených k přímému podávání účastníkům klinických hodnocení.

8. Výjimky uvedené v článku 3 směrnice 2001/83/ES nejsou relevantní, co se týče oblastí působnosti směrnice 2001/20/ES a těchto pokynů.

9. Směrnice 2001/20/ES se nevztahuje na:

- zdravotnické prostředky, aktivní implantabilní zdravotnické prostředky a diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro*, jak jsou definovány v právních předpisech Společenství<sup>(3)</sup>,<sup>(4)</sup>,<sup>(5)</sup>,

- kosmetické prostředky, jak jsou definovány v právních předpisech Společenství<sup>(6)</sup>,

- potraviny, jak jsou definovány v právních předpisech Společenství<sup>(7)</sup>.

10. Aby bylo možno stanovit „hranici“ mezi těmito oborovými právními předpisy (např. léčivé přípravky/potraviny, léčivé přípravky/kosmetické prostředky, léčivé přípravky/zdravotnické prostředky), platí zavedená kritéria stanovená v judikatuře Evropského soudního dvora a odkazuje se na příslušné pokyny<sup>(8)</sup>.

### 1.3 Definice

11. Pro účely těchto pokynů také platí definice uvedené ve směrnici 2001/20/ES, jejích prováděcích předpisech a relevantních pokynech v současném znění. Co se týče prováděcích pokynů, jsou další užitečné definice uvedeny zejména v těchto pokynech:

- pokyny k hodnoceným léčivým přípravkům a dalším léčivým přípravkům používaným v klinických hodnoceních (k pojmu „hodnocené léčivé přípravky“)<sup>(9)</sup>,

- příloha 13 Pokynů pro správnou výrobní praxi – výroba hodnocených léčivých přípravků<sup>(10)</sup>,

- pokyny Komise pro farmakovigilanci u humánních léčivých přípravků (k pojmu „neintervenční hodnocení“)<sup>(11)</sup>, a

- dokument obsahující otázky a odpovědi ke směrnici o klinických hodnoceních<sup>(12)</sup>.

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67, ve znění pozdějších předpisů.

<sup>(2)</sup> Jak jsou definovány v čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004, Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121 (dále jen „nařízení č. 1394/2007“).

<sup>(3)</sup> Směrnice Rady 93/42/EHS ze dne 14. června 1993 o zdravotnických prostředcích (Úř. věst. L 169, 12.7.1993, s. 1), ve znění pozdějších předpisů.

<sup>(4)</sup> Směrnice Rady 90/385/EHS ze dne 20. června 1990 o sblížení právních předpisů členských států týkajících se aktivních implantabilních zdravotnických prostředků (Úř. věst. L 189, 20.7.1990, s. 17), ve znění pozdějších předpisů.

<sup>(5)</sup> Směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/79/ES ze dne 27. října 1998 o diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro* (Úř. věst. L 331, 7.12.1998, s. 1), ve znění pozdějších předpisů.

<sup>(6)</sup> Směrnice Rady 76/768/EHS ze dne 27. července 1976 o sblížení právních předpisů členských států týkajících se kosmetických prostředků (Úř. věst. L 262, 27.9.1976, s. 169), ve znění pozdějších předpisů.

<sup>(7)</sup> Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 178/2002 ze dne 28. ledna 2002, kterým se stanoví obecné zásady a požadavky potravinového práva, zřizuje se Evropský úřad pro bezpečnost potravin a stanoví postupy týkající se bezpečnosti potravin (Úř. věst. L 31, 1.2.2002, s. 1), ve znění pozdějších předpisů.

<sup>(8)</sup> Srov. například [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm)

<sup>(9)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(10)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(11)</sup> Svazek 9A Pravidel pro léčivé přípravky v Evropské unii (září 2008), část 1, bod 7.1 (s. 90).

<sup>(12)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

12. Pro účely těchto pokynů se „dotyčným členským státem“ rozumí členský stát, ve kterém se má klinické hodnocení provádět. Pro dané klinické hodnocení může být několik dotyčných členských států (mezinárodní klinická hodnocení). „Zemí Mezinárodní konference o harmonizaci“ se rozumí třetí země, která je stranou *Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků*, tzn. USA a Japonsko.

## 2. ŽÁDOST O POVOLENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

### 2.1 Procedurální aspekty

#### 2.1.1 Právní základ

13. Čl. 9 odst. 1 druhý pododstavec a čl. 9 odst. 2 směrnice 2001/20/ES zní:

„Zadavatel smí zahájit klinické hodnocení až po vydání kladného stanoviska etickou komisí a pouze pokud mu příslušný orgán daného členského státu nesdělí důvody nepřijatelnosti. ...

Před zahájením každého klinického hodnocení se požaduje, aby zadavatel podal platnou žádost o povolení příslušnému orgánu členského státu, v němž plánuje provádět klinické hodnocení<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Srov. též 11. bod odůvodnění směrnice 2001/20/ES: „Zpravidla by povolení mělo být implicitní, tj. pokud proběhlo v etické komisi hlasování ve prospěch a příslušný orgán nevznesl v dané lhůtě námitky, mělo by být možné zahájit klinické hodnocení.““

#### 2.1.2 Žádost o povolení, příslušné lhůty, tiché povolení

14. Žadatel podává žádost o povolení klinického hodnocení příslušnému vnitrostátnímu orgánu dotyčného členského státu.

15. Podle čl. 9 odst. 4 směrnice 2001/20/ES se posouzení platné žádosti o povolení příslušným vnitrostátním orgánem provede co nejdříve a nesmí překročit 60 kalendářních dnů.

16. Ověření žádosti o povolení je zahrnuto ve lhůtě 60 kalendářních dnů. Dnem 0 je den přijetí žádosti. Pokud je žádost platná a do 60 dnů nebyly předneseny žádné důvody nepřijatelnosti, je klinické hodnocení příslušným vnitrostátním orgánem dotyčného členského státu povoleno („tiché povolení“)<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> V celém tomto dokumentu bude používán výraz „povolení“.

17. Nicméně čl. 9 odst. 4, 5 a 6 směrnice 2001/20/ES stanoví důležité výjimky z pravidel o lhůtách a implicitním povolení, co se týče určitých léčivých přípravků, včetně léčivých přípravků, jejichž účinná látka je biologickým produktem lidského či živočišného původu nebo které obsahují biologické složky lidského či živočišného původu nebo jejichž výroba vyžaduje takové složky. Výjimky se také vztahují na léčivé přípravky pro genovou terapii, somatickou buněčnou terapii, včetně xenogenní buněčné terapie, a všech léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy.

#### 2.1.3 Rozsah povolení

18. Povolení klinického hodnocení příslušným vnitrostátním orgánem je platné pro klinické hodnocení prováděné v daném členském státě. Toto povolení nelze považovat za vědecké doporučení k programu vývoje hodnoceného léčivého přípravku.

#### 2.1.4 Následný postup po žádosti o povolení

##### 2.1.4.1 Žádost není platná

19. Pokud žádost není platná, příslušný vnitrostátní orgán by o tom měl žadatele vyrozumět během prvních 10 kalendářních dnů lhůty uvedené v bodě 2.1.2. Přitom je nutno uvést důvody.

##### 2.1.4.2 Změny předložené dokumentace během fáze hodnocení

20. Po podání žádosti o povolení se předložená dokumentace může změnit. K tomu může dojít:

— na základě informace od příslušného vnitrostátního orgánu, že žádost není platná (viz bod 2.1.4.1). V takovém případě začíná lhůta stanovená v čl. 9 odst. 4 směrnice 2001/20/ES plynout znovu, jakmile je přijata platná žádost,

— z podnětu žadatele. V praxi může mít žadatel zájem změnit předloženou dokumentaci. K tomu může dojít v důsledku důvodů nepřijatelnosti vznesených příslušným vnitrostátním orgánem jiného dotyčného členského státu nebo dotyčné třetí země, pokud chce žadatel zajistit, aby dokumentace předložená ve všech dotyčných členských státech/dotyčných třetích zemích byla shodná. V takovém případě začíná lhůta stanovená v čl. 9 odst. 4 směrnice 2001/20/ES plynout znovu, nebo

— na základě oznámení důvodů nepřijatelnosti vznesených příslušným vnitrostátním orgánem dotyčného členského státu: v takovém případě se použije čl. 9 odst. 3 směrnice 2001/20/ES.

### 2.1.4.3 Stažení

21. Neočekávané události nebo doplňující informace mohou vyžadovat, aby žadatel stáhl žádost o povolení, ještě než příslušný vnitrostátní orgán přijme své rozhodnutí o povolení. Žadatel by měl vyrozumět příslušný vnitrostátní orgán dotyčného členského státu, jakmile si uvědomí, že hodlá žádost stáhnout. Prvotní kontakt by měl proběhnout faxem nebo elektronickou poštou a měl by zahrnovat číslo EudraCT a další identifikační údaje hodnocení. Pokud k prvotnímu kontaktu dojde telefonicky, měla by po něm z důvodů zpětné vysledovatelnosti následovat komunikace faxem nebo elektronickou poštou. Co nejdříve po prvotním kontaktu by měl následovat formální dopis s oznámením o stažení obsahující stručný výčet důvodů.
22. Pokud chce žadatel předložit žádost znovu, musí ji v průvodním dopise („průvodní dopis k opakované žádosti“) a v určeném poli formuláře žádosti o povolení klinického hodnocení označit jako opakovanou žádost. Původní číslo EudraCT se použije upravené tak, že za pořadové číslo se doplní písmeno: A při prvním opakovaném předložení, B při druhém opakovaném předložení a tak dále.

### 2.1.5 Vzájemný vztah s dalšími požadavky pro udělení povolení

23. Žadatel by měl zajistit, aby žádosti popřípadě splňovaly i další požadavky, které se týkají klinických hodnocení léčivých přípravků. Například pokud hodnoceným léčivým přípravkem je geneticky modifikovaný organismus („GMO“), může být nezbytné získat povolení od příslušného vnitrostátního orgánu v dotyčném členském státě k uzavřenému nakládání s ním nebo k jeho záměrnému uvolnění v souladu se směrnicí Rady 90/219/EHS ze dne 23. dubna 1990 o uzavřeném nakládání s geneticky modifikovanými mikroorganismy<sup>(1)</sup> nebo směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí a o zrušení směrnice Rady 90/220/EHS<sup>(2)</sup>.

### 2.1.6 Další otázky

24. Dokumentace žádosti by se měla předkládat pouze v elektronické podobě, tzn. prostřednictvím telematického systému (pokud je v dané zemi dostupný), elektronické pošty nebo poštou zasláního disku CD ROM. Pokud je dokumentace zaslána v tištěné podobě, měla by se omezit pouze na podepsaný průvodní dopis.
25. Komise vyzývá příslušné vnitrostátní orgány, aby připouštěly anglický jazyk ve své komunikaci s žadateli a u dokumentace, která není určena veřejnosti nebo účastníkům klinických hodnocení, například u vědecké dokumentace.

## 2.2 Přidělení čísla EudraCT

26. Před podáním žádosti příslušnému vnitrostátnímu orgánu by si měl žadatel opatřit jedinečné číslo EudraCT z databázového systému Společenství pro klinická hodnocení (EudraCT)<sup>(3)</sup> postupem popsáním v současném znění *Podrobných pokynů k Evropské databázi pro klinická hodnocení*<sup>(4)</sup>. Toto číslo identifikuje protokol hodnocení, ať už se hodnocení provádí v jednom místě hodnocení nebo ve více místech hodnocení v jednom členském státě nebo ve více členských státech. Aby číslo EudraCT obdržel z databáze automaticky, musí žadatel poskytnout některé informace<sup>(5)</sup>.

## 2.3 Průvodní dopis

27. Žadatel by měl spolu s žádostí předložit podepsaný průvodní dopis. Na řádku pro předmět dopisu by mělo být uvedeno číslo EudraCT a neměnné číslo protokolu zadavatele (pokud je k dispozici) spolu s názvem klinického hodnocení.
28. V průvodním dopisu by měl zadavatel upozornit na zvláštnosti klinického hodnocení.
29. Není však nezbytné v průvodním dopisu opakovat informace, které jsou již obsaženy v žádosti o povolení klinického hodnocení, a to s těmito výjimkami:
- zvláštní charakteristiky hodnocené populace, například účastníci klinického hodnocení, kteří nejsou způsobilí udělit informovaný souhlas, nebo nezletilé osoby,
  - zda součástí hodnocení je první podání nové účinné látky lidem,
  - zda existují vědecká doporučení týkající se hodnocení nebo hodnoceného léčivého přípravku, vydaná Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“) 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<sup>(6)</sup>. Pokud agentura již vydala rozhodnutí o plánu pediatrického výzkumu, měl by průvodní dopis obsahovat odkaz na rozhodnutí agentury na jejích internetových stránkách (viz také bod 2.9).

<sup>(3)</sup> <https://eudract.ema.europa.eu/>

<sup>(4)</sup> EudraLex, svazek 10; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(5)</sup> Je nutno mít na zřeteli, že pediatrická klinická hodnocení zahrnutá ve schváleném plánu pediatrického výzkumu a prováděná ve třetí zemi je taktéž třeba zadat do databáze EudraCT (srov. bod 2.2.1 sdělení Komise 2009/C28/01).

<sup>(6)</sup> Úř. věst. L 378, 27.11.2006, s. 1.

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 117, 8.5.1990, s. 1, ve znění pozdějších předpisů.

<sup>(2)</sup> Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1, ve znění pozdějších předpisů.

30. V průvodním dopisu by měl žadatel zdůraznit, zda hodnocený léčivý přípravek nebo nehodnocený léčivý přípravek je omamná nebo psychotropní látka.

31. Žadatel by měl uvést, kde jsou příslušné informace obsaženy v dokumentaci žádosti.

32. Žadatel by měl v průvodním dopisu přesně uvést, kde jsou v dokumentaci žádosti obsaženy referenční bezpečnostní informace pro posouzení, zda může existovat podezření na neočekávané závažné nežádoucí účinky.

33. V případě průvodního dopisu k opakované žádosti (viz bod 2.1.4.3) by měl žadatel zdůraznit změny oproti předchozímu podání žádosti.

#### 2.4 Formulář žádosti o povolení klinického hodnocení

34. Pro klinická hodnocení spadající do oblasti působnosti směrnice 2001/20/ES je k dispozici jednotný celounijní formulář žádosti o povolení klinického hodnocení, zveřejněný ve svazku 10 předpisů *EudraLex – Pravidla pro léčivé přípravky v Evropské unii* <sup>(1)</sup>.

35. Některé z informací ve formuláři, jako například informace týkající se žadatele a jmen zkoušejících, budou relevantní jen v jednom členském státě.

36. Podpis žadatele potvrzuje, že zadavatel se ujistil o tom, že:

- poskytnuté informace jsou úplné,
- přiložené dokumenty obsahují přesný výčet dostupných informací,
- klinické hodnocení bude prováděno v souladu s protokolem a
- klinické hodnocení bude prováděno a podezření na neočekávané závažné nežádoucí účinky a informace týkající se výsledků budou hlášeny v souladu s použitelnými právními předpisy.

37. Pokud je formulář podán v tištěné podobě (srov. bod 2.1.6), měl by žadatel uložit úplný soubor údajů formuláře žádosti o povolení klinického hodnocení jako počítačový soubor ve formátu XML za použití příslušné funkce a předložit elektronickou kopii tohoto souboru ve formátu XML na disku CD-ROM.

38. Další informace o formuláři žádosti o povolení klinického hodnocení a způsobu jeho vyplnění jsou dostupné v současném znění těchto dokumentů:

— Podrobné pokyny k Evropské databázi pro klinická hodnocení <sup>(2)</sup>,

— Příručka uživatele databáze EudraCT <sup>(3)</sup>, a

— Často kladené dotazy ohledně databáze EudraCT <sup>(4)</sup>.

39. Kromě toho agentura provozuje zvláštní oddělení poskytující podporu žadatelům, kteří mají dotazy ohledně databáze EudraCT <sup>(5)</sup>.

40. Některé informace uvedené ve formuláři žádosti o povolení klinického hodnocení budou zveřejněny po jeho zadání do databáze EudraCT příslušným vnitrostátním orgánem dotyčného členského státu. To se provádí zveřejněním určitých datových polí obsažených v databázi EudraCT podle příslušných pokynů zveřejněných Komisí <sup>(6)</sup>.

#### 2.5 Protokol

41. Podle čl. 2 písm. h) první věty směrnice 2001/20/ES se protokolem rozumí „dokument, který popisuje cíl či cíle, návrh, metodiku, statistické rozvahy a organizaci hodnocení.“

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

43. Co se týče obsahu a formátu protokolu, odkazuje se na bod 6 *Pokynu Společenství pro správnou klinickou praxi* (CPMP/ICH/135/95) <sup>(7)</sup>. Protokol by měl zejména obsahovat:

- jasnou a jednoznačnou definici ukončení dotyčného hodnocení. Většinou to bude datum poslední návštěvy posledního pacienta, který podstupuje hodnocení. Případné výjimky z tohoto pravidla by měly být v protokolu zdůvodněny, a

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(4)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(5)</sup> EudraCT Helpdesk, e-mail: [eudract@ema.europa.eu](mailto:eudract@ema.europa.eu); tel. +44 2075237523; fax +44 2074188669.

<sup>(6)</sup> EudraLex, svazek 10, kapitola V. ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(7)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- popis plánu poskytování jakékoli další péče účastníkům klinického hodnocení po skončení jejich účasti v hodnocení, pokud se liší od toho, co se běžně předpokládá podle zdravotního stavu účastníka klinického hodnocení.
44. Protokol by měl obsahovat jasné vyjádření ohledně dílčích studií prováděných ve všech místech hodnocení nebo jen v určitých místech.
45. Protokol by měl také obsahovat informace nezbytné pro posouzení klinického hodnocení etickou komisí. Za tímto účelem by měl protokol zahrnovat tyto informace:
- rozbor opodstatnění klinického hodnocení a jeho uspořádání umožňující posouzení s ohledem na čl. 6 odst. 3 písm. a) směrnice 2001/20/ES,
  - zhodnocení předpokládaných přínosů a rizik požadované v čl. 3 odst. 2 písm. a) směrnice 2001/20/ES (srov. čl. 6 odst. 3 písm. b) směrnice 2001/20/ES),
  - zdůvodnění zahrnutí účastníků, kteří jsou nezpůsobilí udělit informovaný souhlas, nebo jiných zvláštních kategorií osob, jako jsou nezletilé osoby (srov. čl. 6 odst. 3 písm. g) směrnice 2001/20/ES), a
  - podrobný popis náboru a postupu získávání informovaného souhlasu, zejména pokud jsou účastníci nezpůsobilí udělit informovaný souhlas (srov. čl. 6 odst. 3 písm. k) směrnice 2001/20/ES).
46. Další podrobnosti jsou uvedeny v samostatných pokynech Komise vycházejících z článku 8 směrnice 2001/20/ES.
47. Zadavatel může chtít provést klinické hodnocení účinné látky, která je dostupná v Evropské unii pod různými obchodními názvy v celé řadě léčivých přípravků registrovaných v dotyčném členském státě. Může tomu tak být například za účelem prozkoumání místní klinické praxe v každém místě provádění klinického hodnocení v dotyčném členském státě. V takovém případě může protokol vymežit léčbu pouze uvedením účinné látky nebo kódu ATC (anatomicko-terapeuticko-chemický kód) (úroveň 3–5) a nemusí se uvádět obchodní název každého přípravku.
48. Co se týče oznamování nežádoucích příhod, protokol
- může vymežit závažné nežádoucí příhody, které nevyžadují neprodlené nahlášení zkoušejícím (srov. čl. 16 odst. 1 směrnice 2001/20/ES), a
  - musí vymežit nežádoucí příhody nebo laboratorní odchylky rozhodující pro hodnocení bezpečnosti, které mají být hlášeny zadavateli (srov. čl. 16 odst. 2 směrnice 2001/20/ES).
49. V určitých případech může být nutno řešit otázky odslepení hodnoceného léčivého přípravku v protokolu. Podrobnosti jsou uvedeny v pokynech k nahlásování nežádoucích účinků zveřejněných ve svazku 10 předpisů *EudraLex – Pravidla pro léčivé přípravky v Evropské unii* <sup>(1)</sup>.
50. Co se týče klinických hodnocení zahrnujících první podání nové účinné látky lidem, další poučení je uvedeno v *Pokynu ke strategiím zjišťování a zmírňování rizik při klinických hodnoceních léčivých přípravků zahrnujících první podání nové účinné látky lidem* <sup>(2)</sup>.
51. K protokolu by měl být přiložen souhrn protokolu.
52. Protokol by měl být podepsaný zadavatelem a
- celkovým koordinujícím zkoušejícím v případě multicentrického hodnocení (včetně mezinárodního hodnocení) nebo
  - hlavním zkoušejícím v případě hodnocení prováděného v jednom místě.

## 2.6 Soubor informací pro zkoušejícího

53. Podle čl. 2 písm. g) směrnice 2001/20/ES se souborem informací pro zkoušejícího rozumí „soubor klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivém přípravku nebo přípravcích, které jsou významné pro studium přípravku nebo přípravků prováděné na lidských subjektech“.
54. K žádosti o povolení klinického hodnocení musí být přiložen soubor informací pro zkoušejícího nebo dokument použitý namísto souboru informací pro zkoušejícího (viz níže). Jeho účelem 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.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (viz <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>).

55. Obsah, formát a postupy aktualizování souboru informací pro zkoušejícího musí být v souladu s čl. 8 odst. 1 směrnice Komise 2005/28/ES, 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<sup>(1)</sup> (dále jen „směrnice 2005/28/ES“), a s *Pokynem Společenství pro správnou klinickou praxi* (CPMP/ICH/135/95). Měl by být vypracován na základě všech dostupných informací a dokladů, které podporují odůvodnění navrhovaného klinického hodnocení a bezpečné používání hodnoceného léčivého přípravku v rámci hodnocení, a měl by být prezentován ve formě souhrnu.

56. Namísto souboru informací pro zkoušejícího lze použít schválený souhrn údajů o přípravku, pokud je hodnocený léčivý přípravek zaregistrován v kterémkoli členském státě nebo zemi Mezinárodní konference o harmonizaci a používá se v souladu s podmínkami registrace. Co se týče zemí Mezinárodní konference o harmonizaci, používá se dokument rovnocenný souhrnu údajů o přípravku. Pokud se podmínky použití v klinickém hodnocení liší od povolených podmínek, měl by být k souhrnu údajů o přípravku přiložen 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, měl by zadavatel zvolit 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 provádění klinického hodnocení.

57. 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, by měl zadavatel zvolit jeden souhrn údajů o přípravku, který nahrazuje soubor informací pro zkoušejícího pro celé klinické hodnocení. Tímto souhrnem údajů o přípravku by měl být ten, který se nejlépe hodí k zajištění bezpečnosti pacientů.

58. Soubor informací pro zkoušejícího v nejnovějším znění schválený příslušným vnitrostátním orgánem nebo rovnocenný dokument (např. souhrn údajů o přípravku v případě přípravků uváděných na trh) slouží jako referenční bezpečnostní informace pro posouzení pravděpodobnosti případných nežádoucích účinků, které by se mohly během klinického hodnocení vyskytnout.

## 2.7 Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku

59. V čl. 2 písm. d) směrnice 2001/20/ES je hodnocený léčivý přípravek definován takto:

„Léková forma účinné látky nebo placebo, která se zkouší či používá pro srovnání v klinickém hodnocení, včetně již registrovaných přípravků, pokud se používají nebo

upravují způsobem, který se odlišuje od registrované podoby (jiná forma nebo balení), nebo pokud se používají pro neregistrovanou indikaci nebo za účelem získání dalších informací o registrované podobě.“

60. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku poskytuje informace ohledně kvality jakéhokoli hodnoceného léčivého přípravku (tzn. včetně referenčního přípravku a placebo), výroby a kontroly hodnoceného léčivého přípravku a také údaje z neklinických studií a z jeho klinického používání. Nicméně v mnoha případech, kdy je hodnocený léčivý přípravek zaregistrován, se dokumentace hodnoceného léčivého přípravku nevyžaduje. Odkazuje se na bod 2.7.1 (ohledně souladu se správnou výrobní praxí) a bod 2.7.3 (ohledně údajů).

### 2.7.1 Soulad se správnou výrobní praxí

61. Co se týče souladu se správnou výrobní praxí, není nutno předkládat žádnou dokumentaci v těchto případech:

- hodnocený léčivý přípravek je zaregistrován v EU nebo v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci, není pozměněn a je vyroben v EU nebo
- hodnocený léčivý přípravek není vyroben v EU, ale je zaregistrován v EU a není pozměněn.

62. Pokud není hodnocený léčivý přípravek zaregistrován v EU nebo v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci a není vyroben v EU, je nutno předložit tuto dokumentaci:

- kopii povolení k dovozu podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/20/ES a
- osvědčení kvalifikované osoby v EU, že výroba je v souladu se správnou výrobní praxí, která je alespoň rovnocenná správné výrobní praxi v EU. Co se týče tohoto osvědčení, existují zvláštní opatření stanovená v dohodách o vzájemném uznávání mezi EU a třetími zeměmi<sup>(2)</sup>.

63. Ve všech ostatních případech by měl žadatel za účelem doložení souladu se správnou výrobní praxí podle směrnice 2003/94/ES a podrobného prováděcího pokynu pro hodnocené léčivé přípravky<sup>(3)</sup> předložit kopii povolení k výrobě nebo dovozu podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/20/ES s uvedením rozsahu povolení k výrobě nebo dovozu.

### 2.7.2 Údaje týkající se hodnoceného léčivého přípravku

#### 2.7.2.1 Úvodní poznámky

64. 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 bodě 2.7.3.

<sup>(2)</sup> Další informace jsou k dispozici na internetové adrese: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

<sup>(3)</sup> Příloha 13 svazku 4 předpisů *EudraLex – Pravidla pro léčivé přípravky v Evropské unii*. ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 91, 9.4.2005, s. 13.

65. V úvodu dokumentace hodnoceného léčivého přípravku by měl být uveden podrobný obsah a slovníček pojmů.
66. Informace v dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku by měly být stručné. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku by neměla být zbytečně rozsáhlá. Doporučuje se prezentovat údaje ve formě tabulek doprovázených stručným komentářem zdůrazňujícím nejdůležitější body.
67. Co se týče jednotlivých konkrétních typů hodnocených léčivých přípravků, poskytuje pokyny také agentura, přičemž tyto pokyny jsou k dispozici ve svazku 3 předpisů *EudraLex – Pravidla pro léčivé přípravky v Evropské unii* <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.2 Údaje o jakosti

68. Údaje o jakosti je nutno předložit logicky strukturované, například podle nadpisů v současném znění *Pokynu k požadavkům na chemickou a farmaceutickou dokumentaci jakosti týkající se hodnocených léčivých přípravků v klinických hodnoceních* <sup>(2)</sup>. Tento dokument také obsahuje pokyny ohledně jakosti placeb.
69. Co se týče biotechnologických hodnocených léčivých přípravků, odkazuje se na *Pokyn k hodnocení virové bezpečnosti biotechnologických hodnocených léčivých přípravků v platném znění* <sup>(3)</sup>.
70. Ve výjimečných případech, kdy nečistoty nejsou zdůvodněně specifikací nebo když jsou zjištěny nečekané nečistoty (neuvezené ve specifikaci), by mělo být přiloženo osvědčení o rozboru zkoušených přípravků. Žadatelé by měli zvážit nezbytnost předložit certifikát TSE.

#### 2.7.2.3 Neklinické farmakologické a toxikologické údaje

71. Žadatel by měl také předložit souhrny neklinických farmakologických a toxikologických údajů pro každý hodnocený léčivý přípravek použitý v klinickém hodnocení. Také by měl předložit referenční seznam provedených studií a příslušných odkazů na literaturu. Úplné údaje ze studií a kopie odkazovaných materiálů by měly být poskytnuty na vyžádání. Doporučuje se prezentovat údaje pokud možno ve formě tabulek doprovázených stručným komentářem zdůrazňujícím nejdůležitější body. Souhrny provedených studií by měly umožňovat posouzení vhodnosti studie a také toho, zda byla studie provedena podle přijatelného protokolu.

72. Neklinické farmakologické a toxikologické údaje je nutno předložit logicky strukturované, například podle nadpisů v současném znění modulu 4 *Společného technického dokumentu* <sup>(4)</sup>, nebo ve formátu eCTD.

73. Odkazuje se na zvláštní pokyny Společenství obsažené ve svazku 3 předpisů *EudraLex* <sup>(5)</sup> a zejména na *Pokyn k neklinickým bezpečnostním studiím pro provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků a jejich registraci v platném znění* (CPMP/ICH/286/95).

74. Tato část by namísto pouhého faktického souhrnu provedených studií měla poskytnout kritickou analýzu údajů včetně zdůvodnění vynechání údajů a posouzení bezpečnosti přípravku v souvislosti s navrhovaným klinickým hodnocením.

75. Protokoly by měly popřípadě splňovat požadavky pokynů pro správnou laboratorní praxi. Žadatel by měl poskytnout výkaz souladu či nesouladu všech studií se správnou laboratorní praxí.

76. Zkušební materiál použitý při studiích toxicity by měl být reprezentativním vzorkem materiálu navrhovaného pro použití v klinickém hodnocení, co se týče kvalitativních a kvantitativních profilů nečistot. Příprava zkušebního materiálu by měla být předmětem kontrol, které zajistí splnění tohoto požadavku a tím podpoří platnost studie.

#### 2.7.2.4 Údaje z předchozích klinických hodnocení a zkušeností u člověka

77. Údaje z klinických hodnocení a zkušeností u člověka je nutno předložit logicky strukturované, například podle nadpisů v současném znění modulu 5 *Společného technického dokumentu* <sup>(6)</sup>, nebo ve formátu eCTD.

78. Tato část by měla poskytnout souhrny všech dostupných údajů z předchozích klinických hodnocení a zkušeností u člověka s navrhovanými hodnocenými léčivými přípravky.

79. Všechny studie by měly být provedeny v souladu se zásadami správné klinické praxe. Za tímto účelem by měl žadatel předložit:

— prohlášení o shodě uváděných klinických hodnocení se správnou klinickou praxí,

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 v konečném znění ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(3)</sup> Ref. EMEA/CHMP/BWP/398498/2005 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf>).

<sup>(4)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

<sup>(5)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm)

<sup>(6)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)



— pokud uváděné klinické hodnocení probíhalo ve třetí zemi, je nutno uvést odkaz na zápis tohoto klinického hodnocení do veřejného rejstříku, pokud je k dispozici. Pokud není klinické hodnocení zveřejněno v rejstříku, je nutno toto vysvětlit a zdůvodnit.

80. Neexistují žádné zvláštní požadavky na údaje z klinických studií, které je nutno poskytnout, aby mohlo být uděleno povolení klinického hodnocení. Toto je spíše nutno posuzovat případ od případu. V tomto ohledu poskytujte poučení pokyn *Obecné úvahy ke klinickým hodnocením* (CPMP/ICH/291/95) <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.5 Celkové posouzení rizik a přínosů

81. Tato část by měla poskytnout 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, měl by žadatel uvést křížový odkaz na příslušnou část v protokolu. V textu by měly být uvedeny případné studie, které byly předčasně ukončeny, a rozbrány příslušné důvody. Jakékoli hodnocení předvídatelných rizik a předpokládaných přínosů u studií o nezletilých osobách nebo nezpůsobilých dospělých osobách by mělo zohledňovat ustanovení článků 3 až 5 směrnice 2001/20/ES.

82. Zadavatel by měl popřípadě rozebrat míru bezpečnosti, co se týče relativní systémové expozice hodnocenému léčivému přípravku, a to pokud možno na základě údajů o ploše pod křivkou nebo údajů o nejvyšší koncentraci ( $C_{max}$ ) podle toho, které z těchto údajů jsou považovány za důležitější, spíše než co se týče aplikované dávky. Zadavatel by měl také rozebrat klinickou významnost jakýchkoli poznatků uvedených v neklinických a klinických studiích, spolu s případnými doporučeními dalšího sledování účinků a bezpečnosti v klinických hodnoceních.

#### 2.7.3 Zjednodušená dokumentace hodnoceného léčivého přípravku prostřednictvím odkazů na jinou dokumentaci

83. Žadatel může odkazovat na jinou dokumentaci, kterou lze předložit samostatně nebo spolu se zjednodušenou dokumentací hodnoceného léčivého přípravku tak, aby byly uvedeny informace stanovené v tabulce 1.

#### 2.7.3.1 Možnost odkazovat na soubor informací pro zkoušejícího

84. 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 by souhrny předklinických a klinických informací měly obsahovat 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, měl by žadatel předložit předklinické a klinické informace v rámci dokumentace hodnoceného léčivého přípravku.

#### 2.7.3.2 Možnost odkazovat na souhrn údajů o přípravku nebo na posouzení dokumentace hodnoceného léčivého přípravku v jiné žádosti o povolení klinického hodnocení

85. Žadatel může jako dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku předložit současné znění souhrnu údajů o přípravku (nebo – v případě zemí Mezinárodní konference o harmonizaci – dokumentaci rovnocennou souhrnu údajů o přípravku), pokud je hodnocený léčivý přípravek zaregistrován v kterémkoli členském státě nebo v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci. Přesné požadavky jsou podrobně uvedeny v tabulce 1.

86. Kromě toho mohla být dokumentace hodnoceného léčivého přípravku předložena již dříve tímtož nebo jiným žadatelem, takže ji má příslušný vnitrostátní orgán dotyčného členského státu k dispozici. V takových případech mohou žadatelé uvést křížový odkaz na dříve předloženou dokumentaci. Pokud dokumentaci předložil jiný žadatel, je nutno předložit dopis od takového žadatele, který příslušný vnitrostátní orgán opravňuje ke křížovému odkazu na tyto údaje. Přesné požadavky jsou podrobně uvedeny v tabulce 1.

87.

Tabulka 1

Obsah zjednodušené dokumentace hodnoceného léčivého přípravku

Typy předchozího hodnocení	Údaje o jakosti	Neklinické údaje	Klinické údaje
Hodnocený léčivý přípravek je zaregistrován v kterémkoli členském státě EU nebo v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci a používá se v hodnocení:			
— v rámci podmínek souhrnu údajů o přípravku	Souhrn údajů o přípravku		
— mimo rámec podmínek souhrnu údajů o přípravku	Souhrn údajů o přípravku	Pokud je to vhodné	Pokud je to vhodné
— po pozměnění (např. zaslepení)	P + A	Souhrn údajů o přípravku	Souhrn údajů o přípravku

<sup>(1)</sup> <http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>

Typy předchozího hodnocení	Údaje o jakosti	Neklinické údaje	Klinické údaje
Jiná léková forma nebo síla hodnoceného léčivého přípravku je zaregistrována v kterémkoli členském státě EU nebo v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci a hodnocený léčivý přípravek dodává držitel registrace	Souhrn údajů o přípravku + P + A	Ano	Ano
Hodnocený léčivý přípravek není zaregistrován v žádném členském státě EU ani v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci, ale účinná látka je součástí léčivého přípravku, který je zaregistrován v členském státě EU a			
— je dodáván tímž výrobce	Souhrn údajů o přípravku + P + A	Ano	Ano
— je dodáván jiným výrobcem	Souhrn údajů o přípravku + S + P + A	Ano	Ano
Hodnocený léčivý přípravek byl předmětem dřívější žádosti o povolení klinického hodnocení a byl zaregistrován v dotyčném členském státě <sup>(1)</sup> a nebyl pozměněn a			
— nejsou k dispozici žádné nové údaje od poslední změny žádosti o povolení klinického hodnocení	Odkaz na dříve předloženou dokumentaci		
— jsou k dispozici nové údaje od poslední změny žádosti o povolení klinického hodnocení	Nové údaje	Nové údaje	Nové údaje
— používá se za odlišných podmínek	Pokud je to vhodné	Pokud je to vhodné	Pokud je to vhodné

(S: údaje týkající se účinné látky; P: údaje týkající se hodnoceného léčivého přípravku; A: dodatky k současnému znění Pokynu k požadavkům na chemickou a farmaceutickou dokumentaci jakosti týkající se hodnocených léčivých přípravků v klinických hodnoceních <sup>(2)</sup>.)

<sup>(1)</sup> Zadavatel by měl předložit dopis s povolením křížového odkazu na údaje předložené jiným žadatelem.

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 v konečném znění ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

88. Pokud je žadatel držitelem registrace a předložil žádost o pozměnění souhrnu údajů o přípravku, která dosud není schválena a která je významná pro posouzení dokumentace hodnoceného léčivého přípravku, co se týče bezpečnosti pacientů, je nutno vysvětlit povahu změny a její důvody.

89. Pokud je hodnocený léčivý přípravek v protokolu definován podle účinné látky nebo za použití kódu ATC (viz bod 2.5 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 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.

#### 2.7.4 Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku v případě placeba

90. Pokud je hodnoceným léčivým přípravkem placebo, lze požadavky na předkládané informace omezit v souladu s požadavky stanovenými v tabulce 2.

91.

Tabulka 2

#### Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku v případě placeba

Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku v případě placeba	Údaje o jakosti	Neklinické údaje	Klinické údaje
Hodnoceným léčivým přípravkem je placebo	P+A	Ne	Ne
Hodnoceným léčivým přípravkem je placebo a má totéž složení jako zkoušený hodnocený léčivý přípravek, je vyráběno tímž výrobcem a není sterilní	Ne	Ne	Ne

Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku v případě placeba	Údaje o jakosti	Neklinické údaje	Klinické údaje
Hodnoceným léčivým přípravkem je placebo a bylo předloženo v rámci dřívější žádosti o povolení klinického hodnocení v dotyčném členském státě	Ne	Ne	Ne

(S: údaje týkající se účinné látky; P: údaje týkající se hodnoceného léčivého přípravku; A: dodatky k současnému znění Pokynů k požadavkům na chemickou a farmaceutickou dokumentaci jakosti týkající se hodnocených léčivých přípravků v klinických hodnoceních <sup>(1)</sup>).

<sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 v konečném znění ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

## 2.8 Nehodnocené léčivé přípravky použité v klinickém hodnocení

92. Léčivé přípravky použité v rámci klinického hodnocení, které nespádají do rámce definice hodnoceného léčivého přípravku, jsou nehodnocené léčivé přípravky. „Hranici“ mezi hodnocenými a nehodnocenými léčivými přípravky popisují *Pokyny k hodnoceným léčivým přípravkům a dalším léčivým přípravkům používaným v klinických hodnoceních* <sup>(1)</sup>.
93. Důrazně se doporučuje používat nehodnocené léčivé přípravky, které jsou zaregistrovány v dotyčném členském státě. Pokud to není možné, další volbou by měly být nehodnocené léčivé přípravky zaregistrované v jiném členském státě. Není-li to možné, další volbou by měly být nehodnocené léčivé přípravky zaregistrované v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci nebo třetí zemi, která má s EU uzavřenou dohodu o vzájemném uznávání („země s dohodou o vzájemném uznávání“) <sup>(2)</sup>. Pokud ani to není možné, další volbou by měly být nehodnocené léčivé přípravky zaregistrované v jiné třetí zemi. Jinak lze použít neregistrovaný nehodnocený léčivý přípravek.
94. Co se týče požadavků na dokumentaci nehodnocených léčivých přípravků, odkazuje se na příslušné pokyny zveřejněné ve svazku 10 předpisů *EudraLex – Pravidla pro léčivé přípravky v Evropské unii* <sup>(3)</sup>.

## 2.9 Přehled dalších dokumentů, které je nutno předložit

95. Dokumentace k žádosti předložené příslušnému vnitrostátnímu orgánu dotyčného členského státu by měla obsahovat tyto další dokumenty:
- 1) kopie stanoviska etické komise dotyčného členského státu – ať už je žádost podána současně nebo následně – jakmile je k dispozici, pokud ovšem etická komise žadatele nevyrozuměla, že své stanovisko zaslala v kopii příslušnému vnitrostátnímu orgánu dotyčného členského státu. Předložení tohoto dokumentu až po podání žádosti o povolení klinického hodnocení se nepovažuje za změnu dokumentace ve smyslu bodu 2.1.4.2;

<sup>(1)</sup> Srov. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> Těmito třetími zeměmi jsou Kanada, Japonsko, Švýcarsko, Austrálie a Nový Zéland.

<sup>(3)</sup> Srov. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- 2) je-li k dispozici, kopie souhrnu vědeckých doporučení od kteréhokoli členského státu nebo agentury ohledně klinického hodnocení. Předložení tohoto dokumentu až po podání žádosti o povolení klinického hodnocení se nepovažuje za změnu dokumentace ve smyslu bodu 2.1.4.2;
  - 3) pokud je klinické hodnocení součástí schváleného plánu pediatrického výzkumu, je nutno předložit kopii 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 v průvodním dopisu uvést odkaz na tuto dokumentaci (viz bod 2.3). Předložení tohoto dokumentu až po podání žádosti o povolení klinického hodnocení se nepovažuje za změnu dokumentace ve smyslu bodu 2.1.4.2;
  - 4) obsah označení hodnoceného léčivého přípravku;
  - 5) v případě poplatků je nutno předložit doklad o zaplacení.
96. Tabulka 3 obsahuje výsledný přehled dokumentace, kterou je nutno předložit.

Tabulka 3

### Seznam dokumentace, která se má podle těchto podrobných pokynů předkládat příslušnému vnitrostátnímu orgánu dotyčného členského státu

- průvodní dopis s obsahem stanoveným v bodě 2.3,
- formulář žádosti o povolení klinického hodnocení,
- protokol s obsahem stanoveným v bodě 2.5,
- soubor informací pro zkoušejícího nebo dokument, který jej nahrazuje, jak je stanoven v bodě 2.6,
- dokumentace hodnocených léčivých přípravků nebo zjednodušená dokumentace hodnocených léčivých přípravků, jak je stanovena v bodech 2.7 a 2.7.3,
- dokumentace nehodnocených léčivých přípravků, jak je stanovena v bodě 2.8,
- další dokumentace stanovená v bodě 2.9.

## 2.10 Další vnitrostátní požadavky na dokumenty

97. Vnitrostátní požadavky na obsah dokumentace k žádosti o povolení klinického hodnocení mohou být komplexnější než seznam dokumentace stanovený v bodě 2.9, a to v následujících dvou případech:

2.10.1 *Dokumenty týkající se informací důležitých pro etické komise, ale výjimečně posuzovaných příslušnými vnitrostátními orgány podle čl. 6 odst. 4 směrnice 2001/20/ES*

98. Dokumenty týkající se informací, které jsou podle čl. 6 odst. 2 směrnice 2001/20/ES hodnoceny pouze etickou komisí, by se neměly předkládat příslušnému vnitrostátnímu orgánu dotyčného členského státu.

99. Pokud však členský stát podle čl. 6 odst. 4 směrnice 2001/20/ES rozhodl, že jeho příslušný vnitrostátní orgán zodpovídá za posouzení

— ustanovení týkajících se odškodnění či kompenzace,

— pojištění či odškodnění, které má pokrýt odpovědnost zkoušejícího nebo zadavatele,

— kompenzace a odměn zkoušejícím a účastníkům klinického hodnocení, nebo

— dohod mezi zadavatelem a místy provádění klinického hodnocení,

je nutno příslušnou dokumentaci předložit příslušnému vnitrostátnímu orgánu daného členského státu.

100. Členské státy, které se rozhodnou rozšířit rozsah posouzení, za které zodpovídá příslušný vnitrostátní orgán, jsou povinny o tom vyrozumět Komisi, ostatní členské státy a agenturu. Tyto členské státy jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské komise pro klinická hodnocení <sup>(1)</sup>.

2.10.2 *Dokumenty týkající se informací o komplexnější ochraně účastníků klinických hodnocení podle čl. 3 odst. 1 směrnice 2001/20/ES*

101. Některé členské státy mohou mít přijatá vnitrostátní ustanovení o ochraně subjektů klinického hodnocení, která jsou komplexnější než ustanovení směrnice 2001/20/ES (srov. čl. 3 odst. 1 směrnice 2001/20/ES).

102. Aby mohl příslušný vnitrostátní orgán posoudit soulad s těmito vnitrostátními ustanoveními (dále jen „základní vnitrostátní ustanovení“), mohou členské státy požadovat

další informace v dokumentaci k žádosti o povolení klinického hodnocení.

103. Členské státy však mohou tyto další informace vyžadovat jen v případě, že základní vnitrostátní ustanovení je v souladu se směrnicí 2001/20/ES. Zejména musí být základní vnitrostátní ustanovení

— jasně zaměřeno na komplexnější ochranu subjektů klinického hodnocení než ustanovení směrnice 2001/20/ES,

— vhodné a přiměřené vzhledem ke sledovanému cíli,

— v souladu s postupy stanovenými ve směrnici 2001/20/ES a

— v souladu s lhůtami stanovenými ve směrnici 2001/20/ES.

104. Komise zajistí soulad základních vnitrostátních ustanovení s těmito požadavky.

### 3. OZNAMOVÁNÍ ZMĚN A SOUVISEJÍCÍ OPATŘENÍ

#### 3.1 Právní základ a oblast působnosti

105. Čl. 10 písm. a) směrnice 2001/20/ES zní:

„Po zahájení klinického hodnocení může zadavatel provádět změny protokolu. Pokud jsou tyto změny zásadní a je pravděpodobné, že ovlivní bezpečnost subjektů hodnocení nebo že změní výklad vědeckých dokumentů podporujících klinické hodnocení, nebo pokud jsou jinak významné, oznámí zadavatel příslušným orgánům daného členského státu nebo členských států důvody a obsah těchto změn a informuje příslušnou etickou komisi nebo komise podle článků 6 ‚Etická komise‘ a 9 ‚Zahájení klinického hodnocení‘.“

106. Vzhledem ke shodným právním následkům změny, která je „zásadní a je pravděpodobné, že ovlivní bezpečnost subjektů hodnocení nebo že změní výklad vědeckých dokumentů podporujících klinické hodnocení,“ a změny, která je „jinak významná,“ označuje pojem „zásadní změna“ používaný v těchto pokynech oba typy změn.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

107. Oznámení nebo předložení informací<sup>(1)</sup> je povinné pouze tehdy, pokud je daná změna podstatnou změnou. Směrnice 2001/20/ES nevyžaduje oznámení ani okamžité předložení informací o nepodstatných změnách. Příslušné vnitrostátní orgány dotyčného členského státu ani jeho etická komise nemohou zadavateli uložit povinnost předkládat informace o nepodstatných změnách. V tomto ohledu platí pravidla pro nepodstatné změny (srov. bod 3.6).

### 3.2 Pojem „změna“

108. Za „změnu“ ve smyslu čl. 10 písm. a) směrnice 2001/20/ES se nepovažují tyto změny:

- změna dokumentace předložené příslušnému vnitrostátnímu orgánu během probíhajícího posouzení žádosti o povolení příslušným vnitrostátním orgánem (tyto aspekty viz bod 2.1.4.2) a
- změna dokumentace předložené etické komisi během probíhajícího posouzení žádosti o povolení etickou komisí.

109. Čl. 10 písm. a) směrnice 2001/20/ES pojednává pouze o změnách schváleného *protokolu*. Toto je nutno chápat tak, že to zahrnuje veškerou dokumentaci předloženou v souvislosti se schváleným protokolem.

110. Každoroční zpráva o bezpečnosti podle čl. 17 odst. 2 směrnice 2001/20/ES *sama o sobě není* změnou, a není jí tudíž nutno oznamovat jako podstatnou změnu příslušnému vnitrostátnímu orgánu dotyčného členského státu. Zadavatel si však musí ověřit, zda údaje obsažené v každoroční zprávě o bezpečnosti nevyžadují změnu dokumentace předložené spolu s žádostí o povolení klinického hodnocení. Pokud je tato změna podstatná, vztahují se na tyto změny pravidla pro oznamování podstatných změn.

111. Změna kontaktní osoby nebo kontaktních údajů kontaktní osoby (např. změna adresy elektronické pošty nebo poštovní adresy) se nepovažuje za změnu, pokud zadavatel a zákonný zástupce zůstává stejný. Zadavatel by však měl zajistit, aby se příslušný vnitrostátní orgán dotyčného členského státu o této změně co nejdříve dozvěděl, aby mohl příslušný vnitrostátní orgán vykonávat svou kontrolní funkci.

### 3.3 Pojem „podstatná“

112. Změny klinického hodnocení jsou považovány za „podstatné“, pokud je pravděpodobné, že budou mít významný dopad na:

— bezpečnost nebo tělesnou či duševní nedotknutelnost účastníků klinického hodnocení, nebo

— vědeckou hodnotu klinického hodnocení.

113. Ve všech případech je nutno změnu považovat za „podstatnou“ jen v případě, že je splněno jedno nebo obě výše uvedená kritéria.

114. Je na zadavateli, aby posoudil, zda má být změna považována za „podstatnou“. Toto posouzení je nutno provádět případ od případu s ohledem na výše uvedená kritéria. Odpovědnost za toto posouzení je sice na straně zadavatele, avšak příslušný vnitrostátní orgán by měl zadavateli neprodleně a zdarma poradit, pokud se na něj zadavatel obrátí.

115. Při uplatňování těchto kritérií je však nutno postupovat obezřetně, aby nedocházelo k nadměrnému oznamování. Zejména, ne každou změnu formuláře žádosti o povolení klinického hodnocení je nutno apriorně považovat za „podstatnou“ změnu.

116. Každoroční aktualizace souboru informací pro zkoušejícího podle článku 8 směrnice 2005/28/ES *sama o sobě* není podstatnou změnou. Zadavatel si však musí ověřit, zda se aktualizace týká změn, které je nutno považovat za podstatné. V takovém případě se na takovou změnu vztahují pravidla pro oznamování podstatných změn.

117. Zadavatel by měl také posoudit, zda kombinace podstatných změn nevedla ke změnám klinického hodnocení v takovém rozsahu, že musí být považováno za zcela nové klinické hodnocení, které by pak bylo předmětem nového schvalovacího řízení.

### 3.4 Příklady

118. S ohledem na tato kritéria by pro rozhodování zadavatele v jednotlivých případech měly jako vodítko sloužit následující příklady. Tyto příklady se týkají pouze aspektů posuzovaných příslušným vnitrostátním orgánem dotyčného členského státu. Co se týče aspektů posuzovaných etickou komisí, odkazuje se na pokyny Komise vycházející z článku 8 směrnice 2001/20/ES.

#### 3.4.1 Změny týkající se protokolu klinického hodnocení

119. Co se týče protokolu, níže je uveden nikoli vyčerpávající seznam změn, které jsou typicky „podstatné“:

- a) změna hlavního cíle klinického hodnocení;

<sup>(1)</sup> Směrnice 2001/20/ES rozlišuje mezi *oznámením* příslušnému vnitrostátnímu orgánu a *informováním* etické komise. Pro účely těchto pokynů se oba tyto úkony označují výrazem „oznámení“.

- b) změna primárního nebo sekundárního cíle, která bude mít pravděpodobně významný dopad na bezpečnost nebo vědeckou hodnotu klinického hodnocení;
- c) použití nového způsobu měření primárního cíle;
- d) nové toxikologické nebo farmakologické údaje nebo nový výklad toxikologických nebo farmakologických údajů, které budou mít pravděpodobně dopad na posouzení rizik a přínosů;
- e) změna definice ukončení klinického hodnocení, přestože hodnocení prakticky již skončilo;
- f) přidání ramene klinického hodnocení nebo skupiny placeb;
- g) změna kritérií pro zařazení nebo vyloučení, jako jsou změny věkového rozpětí, pokud je pravděpodobné, že budou mít tyto změny významný dopad na bezpečnost nebo vědeckou hodnotu klinického hodnocení;
- h) snížení počtu kontrolních návštěv;
- i) změna postupu diagnostického nebo lékařského sledování, která bude mít pravděpodobně významný dopad na bezpečnost nebo vědeckou hodnotu klinického hodnocení;
- j) odvolání nezávislé komise monitorující údaje;
- k) změna hodnocených léčivých přípravků;
- l) změna dávkování hodnocených léčivých přípravků;
- m) změna způsobu podání hodnocených léčivých přípravků;
- n) změna návrhu studie, která bude mít pravděpodobně významný dopad na primární nebo hlavní sekundární statistickou analýzu nebo posouzení rizik a přínosů.
120. Co se týče protokolu, níže je uveden nikoli vyčerpávající seznam změn, které typicky nejsou „podstatné“:
- a) změny identifikace klinického hodnocení (např. názvu klinického hodnocení apod.);
- b) přidání nebo vypuštění výzkumných nebo terciárních cílů;
- c) mírné prodloužení trvání klinického hodnocení (o méně než 10 % celkového trvání klinického hodnocení);
- d) prodloužení celkového trvání klinického hodnocení o více než 10 %, pokud:
- se neprodlouží doba vystavení léčbě hodnoceným léčivým přípravkem,
  - se nezmění definice ukončení klinického hodnocení, a
  - nezmění se monitorovací opatření;
- e) změna počtu účastníků klinického hodnocení v každém místě provádění klinického hodnocení, pokud celkový počet účastníků v dotyčném členském státě zůstává stejný nebo pokud je jeho zvýšení či snížení nevýznamné vzhledem k absolutnímu počtu účastníků;
- f) změna počtu účastníků klinického hodnocení v dotyčném členském státě, pokud celkový počet účastníků zůstává stejný nebo pokud je jeho zvýšení či snížení nevýznamné vzhledem k absolutnímu počtu účastníků;
- g) změna dokumentace použité výzkumným týmem k záznamu údajů studie (např. formuláře záznamů jednotlivých subjektů hodnocení nebo formuláře pro sběr údajů);
- h) další sledování bezpečnosti, které není součástí neodkladného bezpečnostního opatření, nýbrž je přijato s ohledem na zásadu předběžné opatrnosti;
- i) menší objasnění k protokolu;
- j) oprava typografických chyb.
- 3.4.2 *Změny týkající se dokumentace hodnocených léčivých přípravků*
121. Co se týče změn dokumentace hodnocených léčivých přípravků, příslušné poučení je uvedeno v kapitole 8 Pokynu k požadavkům na chemickou a farmaceutickou dokumentaci jakosti týkající se hodnocených léčivých přípravků v klinických hodnoceních <sup>(1)</sup>.
- 3.4.3 *Změny týkající se souboru informací pro zkoušejícího*
122. Co se týče souboru informací pro zkoušejícího, níže je uveden nikoli vyčerpávající seznam změn, které jsou typicky „podstatné“:
- <sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 v konečném znění ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

- a) nové toxikologické nebo farmakologické údaje nebo nový výklad toxikologických nebo farmakologických údajů pro zkoušejícího;
- b) změny referenčních bezpečnostních informací pro každoroční zprávu o bezpečnosti.
- 3.4.4 *Změny týkající se jiných počátečních dokumentů na podporu žádosti o povolení klinického hodnocení*
123. Co se týče dalších počátečních dokumentů, níže je uveden nikoli vyčerpávající seznam změn, které jsou typicky „podstatné“:
- a) změna zadavatele nebo jeho zákonného zástupce;
- b) odebrání nebo pozastavení platnosti registrace hodnoceného léčivého přípravku.
124. Co se týče dalších počátečních dokumentů, níže je uveden nikoli vyčerpávající seznam změn, které typicky *nejsou* „podstatné“:
- a) jakákoli změna jiných osob než zadavatele nebo jeho zákonného zástupce, například žadatele, pracovníků klinického výzkumu, kteří sledují klinické hodnocení pro zkoušejícího, a organizací klinického výzkumu (je nutno si uvědomit, že odpovědnost za klinické hodnocení vůči příslušnému vnitrostátnímu orgánu má vždy zadavatel nebo jeho zákonný zástupce);
- b) jakákoli změna kontaktních údajů osob uvedených v dokumentaci (avšak viz bod 3.2, co se týče kontaktních údajů kontaktní osoby);
- c) změny vnitřní organizace zadavatele nebo osob, které byly pověřeny určitými úkoly;
- d) změny logistických opatření pro skladování nebo přepravu vzorků;
- e) změna technického vybavení;
- f) přidání nebo vypuštění *samo o sobě* jiného dotyčného členského státu nebo třetí země.
125. Podstatné změny se mohou týkat informací významných pro posouzení prováděné příslušným vnitrostátním orgánem, etickou komisí nebo oběma těmito subjekty.
126. V případě podstatných změn informací, které posuzuje pouze příslušný vnitrostátní orgán dotyčného členského státu, by měl zadavatel oznámit změnu pouze příslušnému vnitrostátnímu orgánu.
127. V případě podstatných změn informací, které podle směrnice 2001/20/ES posuzuje pouze etická komise dotyčného členského státu, by měl zadavatel oznámit změnu pouze etické komisi. To je zvláště významné u informací týkajících se:
- místa provádění klinického hodnocení (čl. 6 odst. 3 písm. f) směrnice 2001/20/ES),
  - písemných informací, které mají být předávány účastníkům klinického hodnocení za účelem získání informovaného souhlasu (čl. 6 odst. 3 písm. g) směrnice 2001/20/ES) a
  - zkoušejícího (čl. 6 odst. 3 písm. d) směrnice 2001/20/ES).
128. Tyto aspekty jsou pojednány v samostatných pokynech Komise vycházejících z článku 8 směrnice 2001/20/ES.
129. V případě podstatných změn, které ovlivňují informace posuzované příslušným vnitrostátním orgánem i etickou komisí dotyčného členského státu, by měl zadavatel předložit oznámení současně.
130. Není nutno oznamovat „pouze pro informaci“ podstatné změny jednomu subjektu (příslušnému vnitrostátnímu orgánu nebo etické komisi), pokud tyto informace posuzuje příslušný druhý subjekt.
131. V praxi je nezbytné, aby spolu příslušný vnitrostátní orgán a etická komise dotyčného členského státu navzájem komunikovali, aby byla zajištěna výměna zkušeností nebo informací. To může být obzvláště významné například pro
- posuzování vědeckých informací vyžadující specifickou odbornost,
  - zajištění účinných inspekcí míst provádění klinických hodnocení, a
  - aktualizaci relevantních informací v databázi EudraCT.
- 3.5 **Koho je nutno vyrozumět?**

### 3.6 Nepodstatné změny

132. Zadavatel nemusí oznamovat nepodstatné změny příslušnému vnitrostátnímu orgánu nebo etické komisi. Nepodstatné změny by však měly být zaznamenány a obsaženy v dokumentaci, když se následně předkládá, například při následném oznámení podstatné změny. To je zvláště významné u formuláře žádosti o povolení klinického hodnocení. Tento formulář je nutno celý aktualizovat při každé podstatné změně. Dokumentace nepodstatných změn by také měla být k dispozici na vyžádání pro účely inspekce v místě provádění klinického hodnocení nebo v prostorách zadavatele podle toho, co přichází v úvahu.

### 3.7 Formát a obsah oznámení

133. Oznámení podstatné změny by mělo zahrnovat:

a) podepsaný průvodní dopis včetně:

- čísla EudraCT a čísla protokolu zadavatele (pokud je k dispozici) spolu s názvem hodnocení na řádku pro předmět dopisu a také kódového čísla zadavatele pro změnu umožňujícího jednoznačnou identifikaci podstatné změny. Je nutno dbát, aby se kódové číslo používalo soustavně,
- identifikace žadatele,
- identifikace změny (kódové číslo zadavatele pro podstatnou změnu <sup>(1)</sup> a datum). Jedna změna by se mohla týkat několika změn v protokolu nebo podpůrných vědeckých dokumentech,
- zvýrazněného výčtu veškerých zvláštních otázek týkajících se změny spolu s uvedením, kde se příslušná informace nebo text nachází v původní dokumentaci k žádosti,
- identifikace případných informací neuvedených ve formuláři oznámení změny, které by mohly mít vliv na riziko pro účastníky hodnocení,
- popřípadě seznamu všech dotčených klinických hodnocení s čísly EudraCT a příslušnými kódovými čísly změn (viz výše);

b) formulář oznámení změny v platném znění, který je zveřejněn ve svazku 10 předpisů *EudraLex – Pravidla*

<sup>(1)</sup> Kódové číslo identifikuje změnu a odkazuje na všechny předané dokumenty. O tom, jaký kód se má používat, rozhoduje zadavatel. V oddílu E1 formuláře pro oznámení změny je nutno vyplnit datum a verzi nové změny, které se tento formulář týká.

pro léčivé přípravky v Evropské unii <sup>(2)</sup>. Pouze tento formulář oznámení změny by se měl používat;

c) popis změny:

- výtah z pozmeněných 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 potřebu celé nové verze dokumentu, je nutno předložit novou verzi celého dokumentu. V takovém případě by měl být v doplňkové tabulce uveden seznam změn provedených v jednotlivých dokumentech. V tomto seznamu lze shodné změny seskupit.

Nová verze by měla být označena datem a aktualizovaným číslem verze;

d) podpůrné informace, popřípadě včetně:

- souhrnné údaje,
- aktualizovaného celkového posouzení rizik a přínosů,
- možných důsledků pro subjekty již zařazené do hodnocení,
- možných důsledků pro vyhodnocení výsledků;

e) revidovanou kopii souboru ve formátu XML obsahující změněné údaje, pokud podstatná změna zahrnuje změny položek ve formuláři žádosti o povolení klinického hodnocení. Pokud není formulář předložen prostřednictvím telematického systému, je nutno v revidovaném formuláři zvýraznit pole dotčená podstatnou změnou <sup>(3)</sup>.

134. Pokud podstatná změna ovlivňuje více než jedno klinické hodnocení téhož zadavatele se stejným hodnoceným léčivým přípravkem, může zadavatel předat příslušnému vnitrostátnímu orgánu nebo etické komisi dotčeného členského státu jediné oznámení. Průvodní dopis a oznámení by měly obsahovat seznam všech dotčených klinických hodnocení spolu s jejich čísly EudraCT a příslušnými kódovými čísly změny. Pokud podstatná změna vyžaduje změnu několika formulářů žádosti o povolení klinického hodnocení, je nutno aktualizovat všechny formuláře (viz bod 3.7).

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> Oddíl A4 formuláře žádosti o povolení klinického hodnocení by měl obsahovat verzi a datum původně schváleného protokolu, přičemž tento údaj by se neměl měnit, když je protokol později změněn. Oddíl B4 formuláře pro oznámení změny by měl obsahovat verzi a datum aktuálně schváleného protokolu. Je nutno vzít v úvahu, že oddíl H formuláře žádosti o povolení klinického hodnocení není třeba měnit, jelikož se týká stavu žádosti o povolení klinického hodnocení předložené etické komisi v okamžiku předložení žádosti o povolení klinického hodnocení příslušnému vnitrostátnímu orgánu.



### 3.8 Doba na reakci, provádění

135. Čl. 10 písm. a) druhý a třetí pododstavec směrnice 2001/20/ES zní:

„Na základě podrobností uvedených v čl. 6 odst. 3 a v souladu s článkem 7 vydá etická komise stanovisko ve lhůtě nejvýše 35 dnů ode dne přijetí návrhu změn ve správné a náležitě formě. Pokud je toto stanovisko nepříznivé, nesmí zadavatel provést změnu protokolu.

Pokud je stanovisko etické komise příznivé a příslušné orgány členských států nevznesly žádné důvody nepřijatelnosti výše uvedených zásadních změn, pokračuje zadavatel v provádění klinického hodnocení podle změněného protokolu. Pokud tomu tak není, zadavatel buď zohlední důvody nepřijatelnosti a příslušným způsobem upraví navrhovanou změnu protokolu, nebo navrhovanou změnu stáhne.“

136. Etická komise tudíž musí ve lhůtě 35 kalendářních dnů vydat stanovisko k platnému oznámení navrhované podstatné změny. Pokud není oznámení považováno etickou komisí za platné, měla by o tom etická komise žadatele vyrozumět během prvních 10 kalendářních dnů této 35denní lhůty. Přitom je nutno uvést důvody.

137. Co se týče příslušného vnitrostátního orgánu, není ve směrnici 2001/20/ES stanovena žádná lhůta a vzhledem k době na schválení žádostí o povolení se příslušné vnitrostátní orgány vyzývají, aby reagovaly ve lhůtě 35 kalendářních dnů od obdržení platného oznámení změny. Ověření předloženého oznámení je zahrnuto v této lhůtě. Pokud není oznámení platné (například když dokumentace neobsahuje požadované dokumenty podle těchto pokynů), měl by o tom příslušný vnitrostátní orgán žadatele vyrozumět během prvních 10 kalendářních dnů této 35denní lhůty. Přitom je nutno uvést důvody. Tuto dobu na reakci lze prodloužit, pokud je takové prodloužení odůvodněno s ohledem na povahu podstatné změny, například pokud příslušný vnitrostátní orgán musí konzultovat skupinu odborníků nebo výbor. V takových případech by měl příslušný vnitrostátní orgán oznámit zadavateli délku takového prodloužení a jeho důvody. Pokud příslušný vnitrostátní orgán uvede, že nevznáší žádné důvody nepřijatelnosti, může zadavatel změny provést, i když uplynulo méně než 35 dnů od oznámení podstatné změny.

138. V případě změn předložených buď jen samotné etické komisí, nebo jen samotnému příslušnému vnitrostátnímu orgánu může zadavatel změnu provést, pokud je

stanovisko etické komise příznivé nebo pokud příslušný vnitrostátní orgán nevznesl žádné důvody nepřijatelnosti.

139. Do té doby může klinické hodnocení pokračovat na základě původní dokumentace, pokud se ovšem nepoužijí pravidla pro naléhavá bezpečnostní opatření.
140. Žadatelé by si měli být vědomi, že tyto postupy mají zajistit rychlé a účinné zpracování podstatných změn. Na základě těchto skutečností je pravděpodobné, že neuspokojivá dokumentace povede k nepřijetí podstatné změny. Nepřijetím není dotčeno právo žadatele podat oznámení znovu.
141. Po schválení je zadavatel povinen zajistit sdělení změn zkoušejícím.

### 3.9 Oznámení naléhavých bezpečnostních opatření

142. Čl. 10 písm. b) směrnice 2001/20/ES zní:

„Aniž je dotčeno písmeno a), přijmou zadavatel a zkoušející ve světle okolností, především v případě výskytu jakékoliv nové příhody týkající se provádění klinického hodnocení či vývoje hodnoceného léčivého přípravku, může-li tato nová příhoda ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, vhodná neodkladná bezpečnostní opatření k ochraně subjektů hodnocení před bezprostředním nebezpečím. Zadavatel neprodleně informuje příslušné orgány o uvedených nových příhodách a přijatých opatřeních a zároveň zajistí jejich souběžné oznámení etické komisí.“

143. Příkladem neodkladných bezpečnostních opatření je, když se z důvodu bezpečnosti účastníků klinické hodnocení dočasně přeruší (viz bod 3.10) nebo se zavedou doplňková monitorovací opatření.
144. Neodkladná bezpečnostní opatření lze přijmout bez předchozího vyrozumění příslušného vnitrostátního orgánu. Zadavatel však musí dodatečně příslušný vnitrostátní orgán a etickou komisí dotyčného členského státu co nejdříve informovat o nových událostech, přijatých opatřeních a plánu dalšího postupu. Pokud k prvotnímu kontaktu dojde telefonicky, měla by po něm z důvodů zpětné vysledovatelnosti následovat komunikace faxem nebo elektronickou poštou. Poté by měla následovat písemná zpráva.
145. Následné oznámení neodkladných bezpečnostních opatření je nezávislé na povinnosti:

- oznamovat podstatné změny (viz výše),
- oznámit předčasné ukončení klinického hodnocení ve lhůtě 15 dnů podle čl. 10 písm. c) směrnice 2001/20/ES (viz bod 4.2.2 níže), a
- oznamovat nežádoucí příhody a závažné nežádoucí účinky v souladu s články 16 a 17 směrnice 2001/20/ES.

„Pokud má členský stát objektivní důvody se domnívat, že podmínky uvedené v žádosti o povolení podle čl. 9 odst. 2 již nejsou plněny nebo má informace vzbuzující pochybnosti o bezpečnosti nebo vědecké platnosti klinického hodnocení, může klinické hodnocení pozastavit či zakázat a uvědomí o tom zadavatele.“

S výjimkou případů, kdy hrozí bezprostřední riziko, požádá členský stát předtím, než rozhodne, zadavatele a/nebo zkoušejícího o jejich stanovisko tak, aby bylo doručeno do jednoho týdne.

### 3.10 Dočasné přerušení klinického hodnocení

146. Dočasné přerušení klinického hodnocení je takové přerušení hodnocení, se kterým se nepočítá ve schváleném protokolu, přičemž existuje úmysl v hodnocení pokračovat.

V tomto případě daný příslušný orgán neprodleně informuje ostatní příslušné orgány, dotčenou etickou komisi, agenturu a Komisi o svém rozhodnutí pozastavit nebo zakázat hodnocení a o důvodech tohoto rozhodnutí.“

147. Dočasné přerušení může být:

- podstatnou změnou, nebo
- součástí neodkladného bezpečnostního opatření ve smyslu čl. 10 písm. b) směrnice 2001/20/ES. V takovém případě je nutno oznámit dočasné přerušení klinického hodnocení okamžitě nebo, v souladu s lhůtou stanovenou v čl. 10 písm. c) druhé větě směrnice 2001/20/ES, nejpozději do 15 dnů od data, kdy bylo hodnocení dočasně přerušeno.

152. Pokud je klinické hodnocení po pozastavení ukončeno, použijí se pravidla o oznámení ukončení klinického hodnocení (viz bod 4.2 níže).

### 3.12 Nedodržení platných pravidel o klinických hodnoceních

153. Čl. 12 odst. 2 směrnice 2001/20/ES zní:

„Pokud má příslušný orgán objektivní důvody se domnívat, že zadavatel nebo zkoušející nebo kterákoliv jiná osoba podílející se na provádění klinického hodnocení nadále neplní stanovené povinnosti, neprodleně o tom dotčenou osobu informuje a určí postup, kterým daná osoba musí tento stav napravit. Příslušný orgán neprodleně informuje o tomto postupu etickou komisi, ostatní příslušné orgány a Komisi.“

148. Důvody a rozsah, např. zastavení nábory nebo přerušení léčby subjektů již zahrnutých do klinického hodnocení, je nutno jasně vysvětlit v oznámení (v případě podstatné změny, viz bod 3.7) nebo v následném vyrozumění (v případě neodkladných bezpečnostních opatření, viz bod 3.9).

154. Tento „postup“ příslušného vnitrostátního orgánu by měl mít harmonogram provádění a datum, kdy by měl zadavatel zpětně podat příslušnému vnitrostátnímu orgánu zprávu o postupu a dokončení jeho provádění.

149. Nové zahájení hodnocení je nutno považovat za podstatnou změnu, přičemž je třeba předložit důkazy, že je bezpečné v hodnocení pokračovat.

150. Pokud se zadavatel rozhodne v dočasně přerušném hodnocení nepokračovat, měl by o tom vyrozumět příslušný vnitrostátní orgán dotčeného členského státu ve lhůtě 15 dnů od svého rozhodnutí podle čl. 10 písm. c) druhé větě směrnice 2001/20/ES (viz bod 4.2).

155. Zadavatel by měl zajistit okamžité provedení „postupu“ stanoveného příslušným vnitrostátním orgánem a zpětně podat příslušnému vnitrostátnímu orgánu dotčeného členského státu zprávu o postupu a dokončení jeho provádění v souladu se stanoveným harmonogramem.

### 3.11 Pozastavení/zákaz klinického hodnocení příslušným vnitrostátním orgánem v případě pochybností o bezpečnosti nebo vědecké platnosti

151. Čl. 12 odst. 1 směrnice 2001/20/ES zní:

156. Příslušný vnitrostátní orgán musí o „postupu“ informovat ostatní příslušné vnitrostátní orgány, etickou komisi dotčeného členského státu a Komisi.

#### 4. OZNÁMENÍ O UKONČENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

##### 4.1 Právní základ a oblast působnosti

157. Čl. 10 písm. c) směrnice 2001/20/ES zní:

„Do 90 dnů od ukončení klinického hodnocení oznámí zadavatel příslušným orgánům daného členského státu či členských států a etické komisi, že klinické hodnocení skončilo. Pokud musí být klinické hodnocení ukončeno předčasně, zkracuje se tato lhůta na 15 dnů a důvody se jasně vysvětlí.“

158. „Ukončení klinického hodnocení“ není ve směrnici 2001/20/ES definováno. Definice ukončení klinického hodnocení by měla být uvedena v protokolu (poučení viz bod 2.5). Změny definice viz bod 3.4.1.

##### 4.2 Postup oznámení ukončení klinického hodnocení

###### 4.2.1 Obecná pravidla

159. Zadavatel musí oznámit ukončení klinického hodnocení, bylo-li hodnocení ukončeno ve všech dotyčných členských státech / třetích zemích. Ukončení klinického hodnocení se definuje v protokolu (viz bod 4.1).

160. Toto oznámení je nutno podat příslušnému vnitrostátnímu orgánu a etické komisi všech dotyčných členských států ve lhůtě 90 dnů od ukončení klinického hodnocení. K tomuto účelu by se měl použít formulář zveřejněný ve svazku 10 předpisů EudraLex – Pravidla pro léčivé přípravky v Evropské unii <sup>(1)</sup>.

161. Vyrozuměné členské státy odpovídají za zadání této informace do databáze EudraCT.

###### 4.2.2 Zkrácená lhůta pro předčasné ukončení

162. Dřívější ukončení klinického hodnocení, které není založeno na bezpečnosti, nýbrž na jiných důvodech, jako je například rychlejší nábor, než se očekávalo, se nepovažuje za „předčasné ukončení“.

163. V případě předčasného ukončení musí zadavatel okamžitě a nejpozději ve lhůtě 15 dnů po ukončení hodnocení oznámit ukončení klinického hodnocení příslušnému vnitrostátnímu orgánu a etické komisi dotyčného členského státu, jasně vysvětlit důvody a popsat případná návazná opatření přijatá z bezpečnostních důvodů.

##### 4.3 Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení

164. Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení je součástí oznámení o ukončení klinického hodnocení, třebaže se obvykle předkládá teprve po oznámení o ukončení klinického hodnocení. V případě nepediatrického klinického hodnocení by měl zadavatel tuto souhrnnou zprávu předložit do jednoho roku po ukončení celého klinického hodnocení. Pro pediatrická klinická hodnocení jsou lhůty stanoveny ve sdělení Komise 2009/C28/01. Co se týče opatření pro předání souhrnné zprávy o klinickém hodnocení, jejího formátu, obsahu a její přístupnosti pro veřejnost, odkazuje se na sdělení Komise 2009/C28/01 a 2008/C168/02 a jejich prováděcí technické pokyny <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)