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

►B

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

(Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34)

Ve znění:

		Úřední věstník		
		Č.	Strana	Datum
►M1	Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006	L 378	1	27.12.2006
►M2	Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 596/2009 ze dne 18. června 2009	L 188	14	18.7.2009
►M3	Směrnice Evropského parlamentu a Rady (EU) 2022/642 ze dne 12. dubna 2022	L 118	4	20.4.2022

▼B

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

Článek 1

Oblast působnosti

1. Tato směrnice stanoví, zejména s ohledem na uplatňování správné klinické praxe, zvláštní ustanovení pro provádění klinických hodnocení, a to včetně multicentrických hodnocení, léčivých přípravků definovaných v článku 1 směrnice 65/65/EHS na lidských subjektech. Tato směrnice se nevztahuje na neintervenční hodnocení.

2. Správná klinická praxe je soubor mezinárodně uznávaných etických a vědeckých požadavků na jakost, které musí být dodržovány při navrhování, provádění, zaznamenávání a předkládání zpráv o klinických hodnoceních s účastí lidských subjektů. Dodržování této správné praxe zaručuje ochranu práv, bezpečnosti a kvality života subjektů hodnocení a věrohodnost výsledků klinického hodnocení.

▼M2

3. Komise přijme zásady týkající se správné klinické praxe a podrobná pravidla, která jsou s nimi v souladu, a případně upraví uvedené zásady a podrobná pravidla tak, aby zohledňovaly technický a vědecký pokrok. Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 21 odst. 3.

Komise tyto zásady a podrobná pravidla zveřejní.

▼B

4. Veškerá klinická hodnocení, včetně studií biologické dostupnosti a bioekvivalence, se navrhují, provádějí a zprávy o nich se předkládají v souladu se zásadami správné klinické praxe.

Článek 2

Definice

Pro účely této směrnice se rozumí:

a) „klinickým hodnocením“: jakékoliv zkoumání prováděné na lidských subjektech za účelem objevit či ověřit klinické, farmakologické a/nebo jiné farmakodynamické účinky jednoho nebo více hodnocených léčivých přípravků a/nebo zjistit nežádoucí účinky jednoho či více hodnocených léčivých přípravků a/nebo studovat absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování jednoho nebo více hodnocených léčivých přípravků s cílem přesvědčit se o jeho či jejich bezpečnosti a/nebo účinnosti;

   To zahrnuje klinická hodnocení prováděná buď v jednom, či ve více místech, ať již v jednom, nebo více členských státech;

b) „multicentrickým klinickým hodnocením“: klinické hodnocení prováděné podle jednoho protokolu, ale ve více než jednom místě, a tedy i více než jedním zkoušejícím, přičemž místa hodnocení se mohou nacházet v jednom členském státu, v několika členských státech a/nebo v členských státech a třetích zemích;

▼B

c) „neintervenčním hodnocením“: studie, při níž jsou léčivý přípravek či léčivé přípravky předepisovány obvyklým způsobem v souladu s podmínkami registrace. O přiřazení konkrétní léčebné strategie pacientovi nerozhoduje předem protokol klinického hodnocení, ale je dáno stávající praxí a předepisování léku je zřetelně oddělené od rozhodnutí o zařazení pacienta do studie. U pacientů se nepoužijí žádné dodatečné diagnostické či monitorovací postupy a pro analýzu shromážděných údajů se použijí epidemiologické metody;

d) „hodnoceným léčivým přípravkem“: léková forma účinné látky nebo placeba, 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;

e) „zadavatelem“: osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přebírá odpovědnost za zahájení, řízení a/nebo financování klinického hodnocení;

f) „zkoušejícím“: lékař nebo osoba vykonávající profesi schválenou v členském státě pro provádění hodnocení na základě požadovaného vědeckého vzdělání a zkušeností s péčí o pacienty. Zkoušející je odpovědný za provádění klinického hodnocení v místě hodnocení. Pokud provádí klinické hodnocení tým osob v jednom místě hodnocení, je zkoušejícím vedoucí odpovědný za tým a lze jej nazývat hlavním zkoušejícím;

g) „souborem informací pro zkoušejícího“: soubor klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivém přípravku nebo přípravcích, které jsou významné pro studium přípravku nebo přípravků prováděné na lidských subjektech;

h) „protokolem“: dokument, který popisuje cíl či cíle, návrh, metodiku, statistické rozvahy a organizaci hodnocení. Pojem protokol se vztahuje na protokol, jeho následné verze a změny;

i) „subjektem“: osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku nebo jako člen kontrolní skupiny;

j) „informovaným souhlasem“: rozhodnutí zúčastnit se klinického hodnocení, jež má písemnou formu a je opatřeno datem a podpisem, které je učiněno svobodně po obdržení příslušných informací o povaze, významu, dopadech a rizicích hodnocení, je příslušně dokumentováno a je učiněno osobou způsobilou k jeho udělení nebo, pokud osoba není k udělení informovaného souhlasu způsobilá, jejím zákonným zástupcem; pokud daná osoba není schopna psát, může být ve výjimečných případech v souladu s vnitrostátními právními předpisy udělen ústní souhlas za přítomnosti alespoň jednoho svědka;

k) „etickou komisí“: nezávislý orgán členského státu tvořený zdravotnickými pracovníky a osobami bez lékařského vzdělání, jejichž odpovědností je chránit práva, bezpečnost a kvalitu života lidských subjektů účastnících se hodnocení a zaručit veřejnosti takovou ochranu mimo jiné vyjádřením stanoviska k protokolu hodnocení, vhodnosti zkoušejících a přiměřenosti zařízení, k metodám a dokumentům používaným pro informování subjektů hodnocení a k získání jejich informovaného souhlasu;

▼B

l) „inspekcí“: příslušným orgánem provedené úřední přezkoumání dokumentů, zařízení, záznamů, organizace zabezpečování jakosti 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;

m) „nežádoucí příhodou“: každá nepříznivá změna zdravotního stavu pacienta nebo subjektu klinického hodnocení, jemuž byl podán léčivý přípravek, i když není nezbytně v příčinné souvislosti s touto léčbou;

n) „nežádoucím účinkem“: každá nepříznivá a nezamýšlená reakce na hodnocený léčivý přípravek při jakékoliv podané dávce;

o) „závažnou nežádoucí příhodou či závažným nežádoucím účinkem“: nežádoucí příhoda či nežádoucí účinek, které při jakékoliv dávce zapříčiní smrt, ohrožují život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví či pracovní neschopnost, nebo jde o vrozenou anomálii či vrozenou vadu;

p) „neočekávaným nežádoucím účinkem“: nežádoucí účinek, jehož povaha či závažnost není v souladu s použitelnými informacemi o přípravku (např. se souborem informací pro zkoušejícího u neregistrovaného hodnoceného přípravku nebo souhrnem údajů o přípravku u registrovaného přípravku).

Článek 3

Ochrana subjektů klinického hodnocení

1. Tato směrnice se použije, aniž jsou dotčena vnitrostátních ustanovení pro ochranu subjektů klinického hodnocení, pokud jsou tato ustanovení komplexnější než ustanovení této směrnice a jsou v souladu s postupy a lhůtami uvedenými v této směrnici. Členské státy, pokud tak již neučinily, přijmou podrobná pravidla na ochranu osob, které nejsou způsobilé udělit informovaný souhlas, před zneužitím.

2. Klinické hodnocení lze provádět pouze tehdy, pokud zejména:

a) předvídatelná rizika a obtíže jsou vyváženy předpokládanými přínosy pro subjekty hodnocení a pro další současné a budoucí pacienty. Klinické hodnocení lze zahájit pouze tehdy, pokud etická komise a/nebo příslušný orgán dojdou k závěru, že očekávané přínosy pro léčbu a veřejné zdraví odůvodňují rizika, a může pokračovat pouze tehdy, pokud je dodržování tohoto požadavku neustále sledováno;

b) subjekt hodnocení nebo, jestliže tato osoba není způsobilá informovaný souhlas udělit, jeho zákonný zástupce měl v předchozím pohovoru se zkoušejícím nebo členem zkoušejícího týmu příležitost porozumět cílům, rizikům a obtížím spojeným s hodnocením i podmínkám, za nichž má být hodnocení prováděno, a byl také informován o svém právu kdykoliv od klinického hodnocení odstoupit;

c) jsou zajištěna práva subjektu hodnocení na fyzickou a psychickou nedotknutelnost osobnosti, na soukromí a na ochranu údajů o jeho osobě podle směrnice 95/46/ES;

▼B

d) subjekt hodnocení nebo, jestliže tato osoba není způsobilá informovaný souhlas udělit, jeho zákonný zástupce poskytl písemný souhlas poté, co byl informován o povaze, významu, dopadech a rizicích klinického hodnocení; pokud tato osoba není schopna psát, lze ve výjimečných případech v souladu s vnitrostátními právními předpisy poskytnut ústní souhlas za přítomnosti alespoň jednoho svědka;

e) subjekt hodnocení může kdykoliv odstoupit od klinického hodnocení tím, že odvolá svůj informovaný souhlas, aniž by tím došel jakékoliv újmy;

f) existují předpisy týkající se pojištění nebo náhrady škody k pokrytí odpovědnosti zkoušejícího a zadavatele.

3. Za lékařskou péči poskytovanou subjektům hodnocení a za lékařská rozhodnutí přijatá ve vztahu k nim je odpovědný přiměřeně kvalifikovaný lékař nebo případně kvalifikovaný zubní lékař.

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

Článek 4

Klinická hodnocení na nezletilých

Kromě dalších příslušných omezení lze provádět klinické hodnocení u nezletilých pouze tehdy, pokud

a) byl získán informovaný souhlas rodičů nebo zákonného zástupce; souhlas musí vyjadřovat předpokládanou vůli nezletilého a lze jej kdykoliv odvolat, aniž by tím nezletilý došel újmy;

b) nezletilý obdržel od pracovníků, kteří mají zkušenosti s prací s nezletilými, informace o hodnocení, jeho rizicích a přínosech, které odpovídají jeho schopnosti věci porozumět;

c) je zkoušejícím, případně hlavním zkoušejícím, vzato v úvahu výslovné přání nezletilého, 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;

e) dané klinické hodnocení přináší skupině pacientů přímý přínos a pouze pokud je takový výzkum zásadní pro ověření údajů získaných z klinických hodnocení na osobách způsobilých udělit informovaný souhlas nebo jinými výzkumnými metodami; navíc by se měl takový výzkum vztahovat přímo ke klinickému stavu, jímž dotčený nezletilý trpí, nebo by měl být takové povahy, že jej lze provádět pouze na nezletilých;

f) jsou dodrženy odpovídající vědecké pokyny agentury;

▼B

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

h) protokol schválila etická komise se zkušenostmi v oblasti dětského lékařství, nebo která klinické, etické a psychosociální otázky z oblasti dětského lékařství konzultovala a

i) zájmy pacienta vždy převažují nad zájmy vědy a společnosti.

Článek 5

Klinická hodnocení na nezpůsobilých dospělých, kteří nejsou schopni udělit právoplatný informovaný souhlas

V případě ostatních osob, které nejsou způsobilé udělit právoplatný informovaný souhlas, se použijí veškeré příslušné požadavky uvedené pro osoby schopné takový souhlas poskytnout. Kromě těchto požadavků mohou být nezpůsobilí dospělí, kteří neudělili nebo neodmítli udělit informovaný souhlas před počátkem jejich nezpůsobilosti, zařazeni do klinických hodnocení pouze tehdy, pokud

a) byl získán informovaný souhlas zákonného zástupce; souhlas musí vyjadřovat předpokládanou vůli subjektu a lze jej kdykoliv odvolat, aniž by tím subjekt došel újmy;

b) osoba, která není schopna udělit právoplatný informovaný souhlas, obdržela o klinickém hodnocení, jeho rizicích a přínosech informace, které odpovídají její schopnosti věci porozumět;

c) je zkoušejícím, případně hlavním zkoušejícím, vzato v úvahu výslovné přání subjektu, 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;

e) je takový výzkum zásadní pro ověření údajů získaných z klinických hodnocení na osobách schopných udělit informovaný souhlas nebo jinými výzkumnými metodami a vztahuje se přímo k život ohrožujícímu či zneschopňujícímu klinickému stavu, kterým dotčený nezpůsobilý dospělý trpí;

f) byla klinická hodnocení navržena tak, aby byla minimalizována bolest, nepohodlí, strach a další předvídatelná rizika vztahující se k danému onemocnění a vývojovému stádiu; práh rizika a stupeň zátěže musí být výslovně vymezeny a trvale sledovány;

g) protokol schválila etická komise se zkušenostmi s danou chorobou a postiženou skupinou pacientů nebo která klinické, etické a psychosociální otázky z oblasti dané choroby a postižené skupiny pacientů konzultovala;

h) zájmy pacienta vždy převažují nad zájmy vědy a společnosti a

▼B

i) lze důvodně předpokládat, že podávání léčivého přípravku, který má být zkoušen, bude pro pacienta přínosem, který převáží nad riziky nebo nevyvolá žádná rizika.

Článek 6

Etická komise

1. Pro účely provádění klinických hodnocení přijmou členské státy opatření nezbytná pro ustavení a činnost etických komisí.

2. Etická komise vydá před zahájením klinického hodnocení stanovisko k jakékoliv vyžádané otázce.

3. Při přípravě svého stanoviska etická komise zohlední zejména

a) opodstatnění klinického hodnocení a jeho uspořádání;

b) zda je hodnocení předpokládaných přínosů a rizik podle čl. 3 odst. 2 písm. a) uspokojivé a zda jsou závěry odůvodněné;

c) protokol;

d) vhodnost zkoušejícího a jeho spolupracovníků;

e) soubor informací pro zkoušejícího;

f) kvalitu zařízení;

g) přiměřenost a úplnost předkládané písemné informace a postupu, kterým se bude získávat informovaný souhlas, a odůvodnění výzkumu na osobách nezpůsobilých udělit informovaný souhlas vzhledem ke zvláštním omezením stanoveným v článku 3;

h) ustanovení pro odškodnění či kompenzaci v případě poškození či smrti, které lze přisoudit klinickému hodnocení;

i) jakékoliv pojištění či odškodnění, které má pokrýt odpovědnost zkoušejícího a zadavatele;

j) výši a případně způsob odměňování či kompenzací zkoušejících a subjektů hodnocení a významné prvky každé dohody uzavřené mezi zadavatelem a místem hodnocení;

k) způsob náboru subjektů hodnocení.

4. Bez ohledu na ustanovení tohoto článku může členský stát rozhodnout, že za posouzení záležitostí uvedených v odst. 3 písm. h), i) a j) tohoto článku a za vydání stanoviska k nim je odpovědný příslušný orgán, který určil pro účely článku 9.

Pokud členský stát využije tohoto ustanovení, informuje Komisi, ostatní členské státy a agenturu.

5. Etická komise vydá nejpozději do 60 dnů ode dne přijetí platné žádosti své odůvodněné stanovisko žadateli a příslušnému orgánu daného členského státu.

6. V průběhu posuzování žádosti o stanovisko může etická komise zaslat jednu žádost o doplňující informace k údajům, které již žadatel předložil. Lhůta stanovená v odstavci 5 se pozastaví až do přijetí doplňujících informací.

▼B

7. Prodloužení lhůty 60 dnů podle odstavce 5 není přípustné, s výjimkou klinických hodnocení léčivých přípravků pro genovou terapii či somatickou buněčnou terapii nebo léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy. V tomto případě se připustí prodloužení o nejvýše 30 dnů. U těchto přípravků lze danou lhůtu 90 dnů prodloužit o dalších 90 dnů v případě konzultací skupiny či výboru podle předpisů a postupů daného členského státu. V případě xenogenní buněčné terapie není lhůta pro vydání stanoviska omezena.

Článek 7

Jediné stanovisko

U multicentrických klinických hodnocení omezených na území jediného členského státu zavedou členské státy postup, který bez ohledu na počet etických komisí zajistí přijetí jediného stanoviska za daný členský stát.

V případě multicentrických klinických hodnocení prováděných zároveň ve více než jednom členském státě se vydá jediné stanovisko za každý členský stát, jehož se klinické hodnocení týká.

Článek 8

Podrobné pokyny

Komise po konzultaci s členskými státy a zainteresovanými stranami vypracuje a zveřejní podrobné pokyny k formátu žádosti a dokumentaci, která se s žádostí o stanovisko předkládá etické komisi, zejména s ohledem na informace, které jsou poskytovány subjektům, a k přiměřeným zárukám ochrany osobních údajů.

Článek 9

Zahájení klinického hodnocení

1. Členské státy přijmou nezbytná opatření, aby byl dodržen postup popsaný v tomto článku pro zahájení klinického hodnocení.

Zadavatel smí zahájit klinické hodnocení až po vydání kladného stanoviska etickou komisí a pouze pokud mu příslušný orgán daného členského státu nesdělí důvody nepřijatelnosti. Tyto rozhodovací postupy podle přání zadavatele mohou či nemusí probíhat souběžně.

2. Před zahájením každého klinického hodnocení se požaduje, aby zadavatel podal platnou žádost o povolení příslušnému orgánu členského státu, v němž plánuje provádět klinické hodnocení.

3. Pokud příslušný orgán členského státu sdělí zadavateli důvody nepřijatelnosti, může zadavatel pouze jednou pozměnit obsah žádosti podle odstavce 2 tak, aby zohlednil dané důvody. Pokud zadavatel odpovídajícím způsobem žádost nezmění, považuje se žádost za zamítnutou a klinické hodnocení nesmí být zahájeno.

4. Posouzení platné žádosti o povolení příslušným orgánem podle odstavce 2 se provede co nejrychleji a nesmí překročit 60 dnů. Členské státy mohou v rozsahu své odpovědnosti stanovit lhůtu kratší než 60

▼B

dnů, pokud je to v souladu se stávající praxí. Příslušný orgán však může sdělit zadavateli před koncem této lhůty, že neshledal důvody nepřijatelnosti.

Další prodloužení lhůty uvedené v prvním pododstavci není přípustné s výjimkou případů klinických hodnocení léčivých přípravků uvedených v odstavci 6, pro něž se připustí prodloužení nejvýše o 30 dnů. U těchto přípravků lze danou lhůtu 90 dnů prodloužit o dalších 90 dnů v případě konzultací skupiny či výboru podle předpisů a postupů příslušného členského státu. V případě xenogenní buněčné terapie není lhůta pro vydání stanoviska omezena.

5. Aniž je dotčen odstavce 6, lze vyžadovat písemné povolení před zahájením klinického hodnocení u klinických hodnocení takových léčivých přípravků, které nejsou registrovány ve smyslu směrnice 65/65/EHS a jsou uvedeny v části A přílohy nařízení (EHS) č. 2309/93, a dalších léčivých přípravků se zvláštními charakteristickými znaky, jako jsou léčivé přípravky, jejichž účinná látka či účinné látky jsou biologickým produktem či biologickými produkty lidského či živočišného původu nebo které obsahují biologické složky lidského či živočišného původu nebo jejichž výroba vyžaduje takové složky.

6. Písemné povolení se vyžaduje před zahájením klinických hodnocení léčivých přípravků pro genovou terapii, somatickou buněčnou terapii, včetně xenogenní buněčné terapie, a všech léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy. Nesmějí se provádět žádná klinická hodnocení povahy genové terapie, která vedou k modifikaci genetické identity subjektu.

7. Toto povolení se vydá, aniž je dotčeno použití směrnic Rady 90/219/EHS ze dne 23. dubna 1990 o uzavřeném nakládání s geneticky modifikovanými mikroorganismy ([1]) a 90/220/EHS ze dne 23. dubna 1990 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí ([2]).

8. Po konzultaci s členskými státy Komise vytvoří a zveřejní podrobné pokyny k

a) formátu a obsahu žádosti uvedené v odstavci 2, 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.

Článek 10

Provádění klinického hodnocení

Provádění klinického hodnocení lze změnit podle dále popsaného postupu:

([1]) Úř. věst. L 117, 8.5.1990, s. 1. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí 98/81/ES (Úř. věst. L 330, 5.12.1998, s. 13).
([2]) Úř. věst. L 117, 8.5.1990, s. 15. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 97/35/ES (Úř. věst. L 169, 27.6.1997, s. 72).

▼B

a) 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 článku 6 a 9.

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 náležité 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;

b) 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 komisi;

c) 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.

Článek 11

Výměna informací

1. Členské státy, na jejichž území se koná klinické hodnocení, zadají do evropské databáze, která je přístupná pouze příslušným orgánům členských států, agentuře a Komisi,

a) výňatky ze žádosti o povolení podle čl. 9 odst. 2;

b) jakékoliv změny žádosti podle čl. 9 odst. 3;

c) jakékoliv změny protokolu podle čl. 10 písm. a);

d) příznivé stanovisko etické komise;

▼B

e) oznámení o ukončení klinického hodnocení a

f) odkaz na provedené inspekce k přezkoušení shody se správnou klinickou praxí.

2. Na odůvodněnou žádost kteréhokoliv členského státu, agentury nebo Komise dodá příslušný orgán, jemuž byla žádost o povolení podána, veškeré další informace týkající se daného klinického hodnocení, které nejsou obsaženy v evropské databázi.

3. Po konzultaci s členskými státy Komise vytvoří a zveřejní podrobné pokyny k příslušným údajům, které mají být obsaženy v evropské databázi, kterou provozuje ve spolupráci s agenturou, stejně jako způsoby elektronické výměny údajů. Takto vytvořené podrobné pokyny musí zajišťovat přísnou důvěrnost údajů.

▼M1

4. Odchylně od odstavce 1 agentura zveřejní část informací o pediatrických klinických hodnoceních zaznamenaných do evropské databáze v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití ([1]).

▼B

Článek 12

Pozastavení hodnocení nebo porušení povinností

1. 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.

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.

2. 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.

Článek 13

Výroba a dovoz hodnocených léčivých přípravků

▼M2

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výroba či dovoz hodnocených léčivých přípravků podléhaly povolení.

Komise stanoví minimální požadavky, které k získání povolení musí žadatel a následně držitel povolení splňovat.

([1]) Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1.

▼M2

Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 21 odst. 3.

▼M3

Odchylně od prvního pododstavce povolí příslušné orgány Spojeného království s ohledem na Severní Irsko a do 31. prosince 2024 příslušné orgány Kypru, Irska a Malty, aby byly hodnocené léčivé přípravky dováženy z jiných částí Spojeného království než Severního Irska bez takového povolení, pokud jsou splněny všechny následující podmínky:

a) hodnocené léčivé přípravky dovezené na Kypr, do Irska, na Maltu nebo do Severního Irska prošly certifikací k propuštění šarží buď v Unii, jak je stanoveno v odst. 3 písm. a), nebo v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku v souladu s požadavky stanovenými v odst. 3 písm. b);

b) hodnocené léčivé přípravky jsou dostupné pouze subjektům v členském státě, do nějž jsou tyto léčivé přípravky dováženy nebo, pokud jsou dováženy do Severního Irska, jsou dostupné pouze subjektům v Severním Irsku.

▼B

2. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby měl držitel povolení podle odstavce 1 trvale a nepřetržitě k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby, která je v souladu s podmínkami stanovenými v článku 23 druhé směrnice Rady 75/319/EHS ze dne 20. května 1975 o sbližování právních a správních předpisů týkajících se hromadně vyráběných léčivých přípravků ([1]) odpovědná zejména za výkon povinností uvedených v odstavci 3 tohoto článku.

3. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 21 směrnice 75/319/EHS, aniž je dotčen její vztah k výrobci či dovozci, byla v souvislosti s postupy uvedenými v článku 25 zmíněné směrnice odpovědná za zajištění toho, aby

a) v případě hodnocených léčivých přípravků vyrobených v dotčeném členském státě byla každá šarže léčivých přípravků vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky směrnice Komise 91/356/EHS ze dne 13. června 1991, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky ([2]), s podklady ke specifikacím přípravku a s informacemi oznámenými podle čl. 9 odst. 2 této směrnice;

b) v případě hodnocených léčivých přípravků vyrobených ve třetí zemi byla každá výrobní šarže vyrobena a zkontrolována v souladu s normami správné výrobní praxe alespoň rovnocennými těm, které stanovuje směrnice Komise 91/356/EHS, v souladu s podklady ke specifikacím přípravku, a aby každá výrobní šarže byla zkontrolována v souladu s informacemi oznámenými podle čl. 9 odst. 2 této směrnice;

c) v případě hodnoceného léčivého přípravku, který je srovnávacím přípravkem ze třetí země a který je registrovaný, byla každá výrobní šarže podrobena všem vyžadovaným analýzám, zkouškám

([1]) Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 13. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Rady 93/39/ES (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 22).
([2]) Úř. věst. L 193, 17.7.1991, s. 30.

▼B

a kontrolám nezbytným pro potvrzení její jakosti v souladu s informacemi oznámenými podle čl. 9 odst. 2 této směrnice, pokud nelze získat dokumentaci osvědčující, že každá výrobní šarže byla vyrobena za podmínek alespoň rovnocenných výše uvedeným normám správné výrobní praxe.

Podrobné pokyny k prvkům, které je třeba zohlednit při hodnocení přípravků za účelem propouštění šarží v rámci Společenství, se vytvoří podle pokynů pro správnou výrobní praxi, a zejména podle přílohy 13 těchto pokynů. Takové pokyny se přijmou postupem podle čl. 21 odst. 2 této směrnice a zveřejní se v souladu s článkem 19a směrnice 75/319/EHS.

Pokud jsou plněna ustanovení písmen a), b) nebo c), nemusí být hodnocené léčivé přípravky podrobovány dalším kontrolám, jsou-li dováženy do jiného členského státu společně s osvědčením o propuštění šarže podepsaným kvalifikovanou osobou.

4. Ve všech případech musí kvalifikovaná osoba osvědčit v registru nebo v rovnocenném dokumentu, že každá výrobní šarže odpovídá ustanovením tohoto článku. Uvedený registr nebo rovnocenný dokument musí být průběžně aktualizován podle prováděných činností a musí zůstat k dispozici zástupcům příslušného orgánu po dobu vymezenou předpisy daného členského státu. Tato doba nesmí v žádném případě být kratší než pět let.

5. Každá osoba, která v souvislosti s hodnocenými léčivými přípravky vykonává činnosti kvalifikované osoby podle článku 21 směrnice 75/319/EHS v době, kdy se tato směrnice použije v členském státě, v němž se uvedená osoba nachází, avšak nesplňuje podmínky stanovené v článcích 23 a 24 uvedené směrnice, je oprávněna v těchto činnostech v daném členském státě pokračovat.

Článek 14

Označení na obalu

Údaje, které musí být uvedeny alespoň v úředním jazyce či jazycích členského státu na vnějším obalu hodnoceného léčivého přípravku nebo na vnitřním obalu, pokud neexistuje vnější obal, zveřejní Komise v pokynech pro správnou výrobní praxi pro hodnocené léčivé přípravky, přijatých v souladu s článkem 19a směrnice 75/319/EHS.

Tyto pokyny dále stanoví upravená ustanovení týkající se označení na obalu hodnocených léčivých přípravků určených pro klinická hodnocení s následujícími charakteristikami:

— plánování hodnocení nevyžaduje zvláštní postupy výroby či balení,

— hodnocení je prováděno s léčivými přípravky registrovanými ve smyslu směrnice 65/65/EHS v členských státech, kterých se studie týká, a vyráběnými nebo dováženými v souladu s ustanoveními směrnice 75/319/EHS,

— pacienti účastnící se hodnocení vykazují tutéž charakteristiku jako ti, kteří jsou uvedeni v indikaci stanovené ve výše uvedené registraci.

▼B

Článek 15

Ověření souladu hodnocených léčivých přípravků se správnou klinickou a výrobní praxí

1. Za účelem ověření souladu s ustanoveními pro správnou klinickou a výrobní praxi jmenují členské státy inspektory, aby prováděli inspekce v místech dotčených prováděním klinického hodnocení, zejména v místě či místech hodnocení, v místě výroby hodnoceného léčivého přípravku, v jakékoliv laboratoři používané pro analýzy při klinickém hodnocení a/nebo v prostorách zadavatele.

Inspekce provádí příslušný orgán daného členského státu, který informuje agenturu; jsou prováděny jménem Společenství a výsledky uznávají všechny ostatní členské státy. Tyto inspekce koordinuje agentura v rámci svého zmocnění podle nařízení (EHS) č. 2309/93. Členský stát může v této věci požádat o spolupráci jiný členský stát.

2. Po inspekci se vypracuje zpráva o inspekci. Musí být dostupná zadavateli, přičemž musí být zajištěna ochrana důvěrných aspektů. Může být dána k dispozici ostatním členským státům, etické komisi a agentuře, a to na jejich odůvodněnou žádost.

3. Na žádost agentury v rámci jejího zmocnění podle nařízení (EHS) č. 2309/93 nebo na žádost jednoho z dotčených členských států a po konzultaci s dotčenými členskými státy může Komise vyžádat novou inspekci, pokud se při ověřování souladu s touto směrnicí objeví mezi členskými státy odlišnosti.

4. S výhradou případných dohod uzavřených mezi Společenstvím a třetími zeměmi mohou buď Komise na základě přijetí odůvodněné žádosti členského státu či z vlastního podnětu, nebo členský stát navrhnout, aby byly místo hodnocení a/nebo prostory zadavatele a/nebo výrobce usazeného ve třetí zemi podrobeny inspekci. Inspekci provedou řádně kvalifikovaní inspektoři Společenství.

5. Podrobné pokyny k dokumentaci klinického hodnocení, která tvoří základní dokument o hodnocení, k archivaci, kvalifikaci inspektorů a inspekčním postupům pro ověření souladu daného klinického hodnocení s touto směrnicí, se přijmou a přepracují postupem podle čl. 21 odst. 2.

Článek 16

Oznamování nežádoucích příhod

1. Zkoušející hlásí neprodleně všechny závažné nežádoucí příhody zadavateli, s výjimkou těch, které protokol či soubor informací pro zkoušejícího určují jako příhody nevyžadující neprodlené hlášení. Po neprodleném hlášení následují podrobné písemné zprávy. V neprodlených a následných hlášeních jsou subjekty identifikovány pomocí jedinečných číselných kódů, které byly subjektům přiřazeny.

2. Nežádoucí příhody a/nebo laboratorní odchylky vymezené protokolem jako rozhodující pro hodnocení bezpečnosti se zadavateli hlásí podle požadavků na hlášení a ve lhůtě stanovené protokolem.

▼B

3. V případě ohlášení úmrtí subjektu zkoušející poskytne zadavateli a etické komisi všechny vyžádané doplňující informace.

4. Zadavatel vede podrobné záznamy o všech nežádoucích příhodách, které mu zkoušející oznámí. Tyto záznamy se předloží členským státům, na jejichž území se klinické hodnocení provádí, pokud o ně požádají.

Článek 17

Oznamování závažných nežádoucích účinků

1. a) Zadavatel zajistí, aby veškeré důležité informace o podezřeních na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které měly za následek smrt nebo ohrožují život, byly zaznamenávány a hlášeny co nejrychleji příslušným orgánům ve všech dotčených členských státech a etické komisi, v každém případě nejpozději do sedmi dnů ode dne, kdy se zadavatel o takovém případě dozví, a aby byly poté důležité doplňující informace sděleny do dalších osmi dnů.

b) Veškerá další podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky se hlásí příslušným orgánům a dotčené etické komisi co nejdříve, nejpozději však do patnácti dnů ode dne, kdy se zadavatel o této skutečnosti poprvé dozví.

c) Každý členský stát zajistí, aby veškerá podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hodnoceného léčivého přípravku, o kterých se dozví, byla zaznamenána.

d) Zadavatel také informuje ostatní zkoušející.

2. Po dobu trvání klinického hodnocení zadavatel jednou ročně poskytuje členským státům, na jejichž území je klinické hodnocení prováděno, a etické komisi výčet všech podezření na závažné nežádoucí účinky, která se v tomto období vyskytla, a zprávu o bezpečnosti subjektů hodnocení.

3. a) Každý členský stát dohlédne, aby veškerá podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hodnoceného léčivého přípravku, o kterých se dozví, byla okamžitě zanesena do evropské databáze, k níž mají podle čl. 11 odst. 1 přístup pouze příslušné orgány členských států, agentura a Komise.

b) Agentura zpřístupní informace oznámené zadavatelem příslušným orgánům členských států.

Článek 18

Pokyny ke zprávám

Komise po konzultaci s agenturou, členskými státy a zainteresovanými stranami vytvoří a zveřejní podrobné pokyny ke shromažďování, ověřování a předkládání zpráv o nežádoucích příhodách/účincích, společně s postupy pro dekódování při závažných neočekávaných nežádoucích účincích.

▼B

Článek 19

Obecná ustanovení

Touto směrnicí není dotčena občanskoprávní a trestněprávní odpovědnost zadavatele nebo zkoušejícího. Za tímto účelem musí být zadavatel nebo jeho zákonný zástupce usazený ve Společenství.

Pokud členské státy nestanovily přesné podmínky pro výjimečné okolnosti, poskytne zadavatel hodnocené léčivé přípravky a případně pomůcky používané pro jejich podání zdarma.

Členské státy informují o takových podmínkách Komisi.

▼M2

Článek 20

Komise upraví tuto směrnici tak, aby zohledňovala vědecký a technický pokrok.

Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 21 odst. 3.

Článek 21

1. Komisi je nápomocen Stálý výbor pro humánní léčivé přípravky podle čl. 121 odst. 1 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků ([1]).

2. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se články 5 a 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.

Doba uvedená v čl. 5 odst. 6 rozhodnutí 1999/468/ES je tři měsíce.

3. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se čl. 5a odst. 1 až 4 a článek 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.

▼B

Článek 22

Používání

1. Členské státy přijmou a zveřejní právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí nejpozději do 1. května 2003. Neprodleně o nich uvědomí Komisi.

Budou tyto předpisy používat nejpozději od 1. května 2004.

Tato opatření přijatá členskými státy musí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Způsob odkazu si stanoví členské státy.

([1]) Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

▼B

2. Členské státy sdělí Komisi znění vnitrostátních právních předpisů, které přijmou v oblasti působnosti této směrnice.

Článek 23

Vstup v platnost

Tato směrnice vstupuje v platnost dnem vyhlášení v *Úředním věstníku Evropských společenství*.

Článek 24

Určení

Tato směrnice je určena členským státům.