

**VYHLÁŠKA**

ze dne 23. června 2008

**o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků**

Ministerstvo zdravotnictví a Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 114 odst. 2 a k provedení § 51 odst. 2 písm. h), § 52 odst. 6, § 53 odst. 1, 8, 12 a 13, § 54 odst. 1, § 55 odst. 7 až 9, § 56 odst. 1 písm. a), § 56 odst. 7, § 57 odst. 2, § 58 odst. 8, § 59 odst. 1, § 60 odst. 2, 4, 5 a 9, § 61 odst. 2 písm. a) a b) bodů 1 a 6, § 61 odst. 2 písm. c) a § 61 odst. 4 písm. e) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech):

**ČÁST PRVNÍ****SPOLEČNÁ USTANOVENÍ****§ 1****Úvodní ustanovení**

(1) Tato vyhláška zpracovává příslušné předpisy Evropských společenství<sup>1)</sup> a upravuje pravidla správné klinické praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčivých přípravků (dále jen "klinické hodnocení").

(2) Pro účely této vyhlášky se rozumí

- a) zahájením klinického hodnocení humánního léčivého přípravku okamžik, kdy první subjekt hodnocení podle § 51 odst. 2 písm. g) zákona o léčivech nebo jeho zákonný zástupce podepíše informovaný souhlas s účastí v daném klinickém hodnocení v České republice; v akutních situacích podle § 52 odst. 9 zákona o léčivech se zahájením provádění klinického hodnocení rozumí okamžik, kdy zkoušející rozhodne v souladu s protokolem zařadit první subjekt hodnocení do daného klinického hodnocení a učiní o tom písemný záznam v dokumentaci,
- b) zahájením klinického hodnocení veterinárního léčivého přípravku okamžik, kdy klinické hodnocení bylo povoleno Veterinárním ústavem,
- c) ukončením klinického hodnocení okamžik, kdy ve vztahu k subjektům hodnocení je proveden v České republice poslední úkon stanovený protokolem klinického hodnocení; za takový úkon se však nepovažuje následné sledování subjektu hodnocení; pokud protokol klinického hodnocení stanoví ukončení klinického hodnocení odlišně, považuje se za ukončení klinického hodnocení okamžik stanovený protokolem,

- d) rezidui všechny léčivé látky nebo jejich metabolity přetrvávající v mase nebo v jiných produktech zvířat, kterým byl hodnocený veterinární léčivý přípravek aplikován,
- e) záznamy subjektů hodnocení dokumenty v listinné, obrazové nebo elektronické podobě určené k zaznamenávání všech informací, které jsou podle protokolu klinického hodnocení předávány zadavateli o každém subjektu hodnocení,
- f) smluvní výzkumnou organizací fyzická nebo právnická osoba ve smluvním vztahu k zadavateli, která zajišťuje plnění jedné nebo více činností nebo funkcí zadavatele vztahujících se ke klinickému hodnocení,
- g) zabezpečováním jakosti všechny plánované a systematické postupy, které mají zajistit, že klinické hodnocení je prováděno a údaje z klinického hodnocení jsou získávány, zaznamenávány a hlášeny v souladu se správnou klinickou praxí a souvisejícími právními předpisy,
- h) řízením jakosti postupy a činnosti zajišťující v rámci systému zabezpečování jakosti splnění požadavků na jakost všech činností vztahujících se ke klinickému hodnocení,
- i) standardními pracovními postupy podrobné písemné metody provádění jednotlivých úkonů v rámci klinického hodnocení, jejichž cílem je dosáhnout jednotného provádění těchto úkonů,
- j) identifikačním kódem subjektu hodnocení jednoznačný identifikátor přidělený zkoušejícím každému subjektu hodnocení s cílem zabránit prozrazení totožnosti subjektu hodnocení,
- k) zaslepením se při klinickém hodnocení rozumí postup, při kterém subjekt hodnocení, popřípadě i zkoušející nebo další osoby podílející se na klinickém hodnocení nemají přístup k informaci o přiřazení hodnoceného léčivého přípravku jednotlivým subjektům hodnocení,
- l) významnou změnou protokolu klinického hodnocení taková změna, u níž je pravděpodobné, že ovlivní bezpečnost subjektů hodnocení nebo změní vědeckou hypotézu daného klinického hodnocení.

(3) Při provádění klinického hodnocení radiofarmak není ustanoveními této vyhlášky dotčen atomový zákon a právní předpisy vydané k jeho provedení<sup>2)</sup>.

Klinické hodnocení se provádí v souladu s protokolem klinického hodnocení podle přílohy č. 1 této vyhlášky (dále jen "protokol") a dodatky protokolu.

## ČÁST DRUHÁ

### KLINICKÉ HODNOCENÍ HUMÁNNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

#### HLAVA PRVNÍ

#### ETICKÁ KOMISE

#### Ustavení, složení a činnost etické komise

##### § 3

(1) Ustavením etické komise podle § 53 odst. 1 zákona o léčivech se rozumí písemné jmenování členů etické komise. Etická komise je složena nejméně z 5 členů odpovídající kvalifikace a se zkušeností posuzovat a hodnotit předkládané klinické hodnocení z hlediska vědeckého, lékařského a etického. Před jmenováním členů etické komise si zdravotnické zařízení nebo Ministerstvo zdravotnictví (dále jen "osoba"), které etickou komisi ustavuje, vyžádá jejich písemný souhlas s členstvím v etické komisi a s dodržováním podmínek uvedených v § 53 odst. 2 písm. a) až c) zákona o léčivech.

(2) Při jmenování nových členů etické komise poté, kdy tato komise již byla ustavena, se postupuje podle odstavce 1 obdobně.

(3) Ústav zveřejňuje seznam etických komisí v České republice s uvedením zejména kontaktní adresy etické komise, odborného zaměření jejích členů, data ustavení, popřípadě zániku, a informace, zda jde o etickou komisi pro multicentrická klinická hodnocení a jaká stanoviska k navrhovaným klinickým hodnocením byla touto etickou komisí vydána.

(4) Pokud má etická komise vykonávat i činnost etické komise pro multicentrická hodnocení, požádá o toto určení Ministerstvo zdravotnictví a současně poskytne Ústavu kopii žádosti spolu s dokumentací stanovenou pro činnost etické komise zákonem o léčivech a touto vyhláškou. Ústav ve lhůtě 60 dnů ověří, zda tato etická komise splňuje stanovené podmínky, a předá své stanovisko Ministerstvu zdravotnictví. Ministerstvo zdravotnictví rozhodne do 30 dnů od obdržení stanoviska Ústavu, zda etická komise může být určena jako etická komise pro multicentrická hodnocení. Toto určení Ministerstvo zdravotnictví oznámí etické komisi, zdravotnickému zařízení, které ji ustavilo, a Ústavu.

(5) Probíhá-li ve zdravotnickém zařízení klinické hodnocení, ke kterému byl vydán souhlas etickou komisí ustavenou zdravotnickým zařízením, vedoucí zdravotnického zařízení vytvoří podmínky k tomu, aby tato etická komise vykonávala činnost po celou dobu trvání klinického hodnocení v tomto zdravotnickém zařízení, a pokud dojde ke změnám v jejím složení, aby byla zajištěna plynulá návaznost její činnosti, jakož i jejích práv a povinností.

##### § 4

(1) Etická komise vydává svá stanoviska na schůzích, jejichž konání předem ohlásí způsobem, který je popsán v písemných pracovních postupech etické komise podle odstavce 2. Své stanovisko vyjadřují pouze ti členové etické komise, kteří se účastní projednávání daného klinického hodnocení a jsou s ním seznámeni. Stanovisko etické komise lze přijmout pouze tehdy, je-li etická komise usnášeníschopná. Pro přijetí stanoviska je potřebné vyjádření nejméně pěti členů etické komise, mezi nimiž je přítomen člen, který nemá zdravotnické vzdělání ani odbornou vědeckou kvalifikaci, a člen, který není v pracovním poměru, obdobném pracovněprávním vztahu nebo v závislém postavení ke zdravotnickému zařízení, ve kterém bude navrhované klinické hodnocení probíhat, přičemž to musí být dvě rozdílné osoby. Přijímání stanoviska etické komise se nezúčastní zkoušející.

(2) Etická komise plní své funkce podle písemných pracovních postupů, které zahrnují zejména

- a) určení jejího složení s uvedením jména, případně jmen a příjmení a kvalifikace členů a zdravotnického zařízení, které ji ustavuje,
- b) způsob plánování schůzí, jejich oznámení členům etické komise a vedení schůzí,
- c) posuzování žádostí o souhlas etické komise se zahájením klinického hodnocení a provádění průběžného dohledu nad klinickým hodnocením,
- d) způsob určení průběžného dohledu nad klinickým hodnocením,
- e) urychlené posuzování a vydávání stanoviska k administrativním změnám v probíhajícím klinickém hodnocení,
- f) vymezení způsobu, jak etická komise přistupuje k hlášením zkoušejících, informacím získaným dohledem nad klinickým hodnocením nebo získaným jiným způsobem, a vymezení způsobu, jakým etická komise písemně sdělí zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení svá stanoviska ke klinickému hodnocení, důvody pro svá stanoviska a případné postupy pro přezkoumání stanoviska,
- g) vymezení způsobu a lhůt, jak etická komise sděluje údaje požadované zákonem o léčivech a touto vyhláškou zkoušejícímu nebo zadavateli, Ústavu a v případě etické komise pro multicentrická hodnocení též etickým komisím, pokud jsou ustaveny v místech klinického hodnocení,
- h) pracovní postupy podle jiných právních předpisů<sup>3)</sup>, pokud etická komise vydává svá stanoviska i pro jiné oblasti biomedicínského výzkumu než pro klinické hodnocení.

(3) Záznamy uchovávané etickou komisí musí být zpřístupněny na požádání úřadů, které vykonávají státní správu podle § 10 zákona o léčivech, a zahraničních kontrolních úřadů v oblasti léčiv.

(4) Písemné pracovní postupy, seznam členů etické komise a prohlášení, že etická komise byla ustavena a pracuje v souladu se správnou klinickou praxí a souvisejícími právními předpisy, etická komise na požádání poskytne zkoušejícímu, zadavateli nebo úřadům uvedeným v odstavci 3.

(5) Zápisy z jednání etické komise obsahují datum, hodinu a místo jednání, seznam přítomných členů, seznam dalších přizvaných přítomných, hlavní body diskuse, záznam stanoviska včetně způsobu, jakým bylo stanovisko přijato, záznam o oznámení možnosti střetu zájmů a podpis nejméně jednoho člena komise.

(6) V případě zániku etické komise oznamuje osoba, která etickou komisí ustavila nebo určila, Ústavu, zda činnost zaniklé etické komise přebírá jiná etická komise, dále sdělí seznam probíhajících klinických hodnocení, nad kterými zaniklá etická komise vykonávala dohled, a jakým způsobem je zajištěno uchování nebo předání dokumentace zaniklé etické komise.

## § 5

### **Udělení stanoviska s prováděním klinického hodnocení**

(1) Etická komise vyjádří stanovisko s prováděním klinického hodnocení na podkladě písemné žádosti a po posouzení předložené dokumentace. Žádost o vyjádření stanoviska s prováděním klinického hodnocení předkládá příslušné etické komisí zkoušející nebo zadavatel. Písemnosti a podklady se etické komisí předkládají v českém jazyce; etická komise může umožnit předložení písemností a podkladů i v jiném jazyce.

(2) Etické komisí se předkládá

- a) protokol a jeho případné dodatky,
- b) text informovaného souhlasu a další písemné informace poskytované subjektům hodnocení,
- c) postupy pro nábor subjektů hodnocení, zejména inzerce,
- d) soubor informací pro zkoušejícího obsahující dostupné údaje o bezpečnosti hodnoceného léčivého přípravku,
- e) podrobné informace o kompenzacích výdajů a odměnách pro subjekty hodnocení,
- f)

životopis zkoušejícího nebo jiné dokumenty potvrzující jeho kvalifikaci,

- g) návrh pojistné smlouvy nebo pojistná smlouva zajišťující pojištění pro zkoušejícího a zadavatele podle § 52 odst. 3 písm. f) zákona o léčivech,
- h) další dokumenty vyžádané etickou komisí.

(3) Při posuzování kompenzací, pojištění a odměn etická komise posuzuje vždy, zda

- a) kompenzace nebo zajištění odškodnění subjektu hodnocení pro případ smrti nebo škody vzniklé na zdraví v důsledku jeho účasti v klinickém hodnocení jsou zajištěny pojistnou smlouvou,
- b) pojištění odpovědnosti za škodu pro zkoušejícího a zadavatele je zajištěno pojistnou smlouvou, popřípadě zda pojištění odpovědnosti zkoušejícího nebo zadavatele není součástí jejich pracovněprávních vztahů,
- c) kompenzace nepřesahují výdaje vynaložené subjektem hodnocení nebo zkoušejícím v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení a dále zda odměna pro zkoušející je předem známa a pevně stanovena a zda zadavatel předložil společně se žádostí písemné sdělení o výši této odměny,
- d) výše odměny pro subjekty hodnocení odpovídá povaze klinického hodnocení, a to zejména ve vztahu k těm výzkumným úkonům, z nichž nemá subjekt hodnocení přímý prospěch.

(4) V případě klinických hodnocení, kdy není před zařazením subjektu hodnocení do klinického hodnocení možno získat jeho informovaný souhlas, etická komise posoudí, jakým způsobem a v jakých lhůtách je v protokolu zajištěno vyžádání informovaného souhlasu zákonného zástupce subjektu hodnocení nebo subjektu hodnocení samého, a zváží, zda není účelné podmínit zařazení každého jednotlivého subjektu hodnocení svým souhlasem.

(5) Své stanovisko poskytne etická komise zadavateli a Ústavu ve lhůtě stanovené § 53 odst. 9 a 10 zákona o léčivech.

(6) Jde-li o multicentrické klinické hodnocení, etická komise pro multicentrická hodnocení předá své stanovisko místním etickým komisím pro jednotlivá místa klinického hodnocení uvedeným v žádosti, zadavateli a Ústavu ve lhůtě stanovené § 53 odst. 9 a 10 zákona o léčivech. Místní etické komise poskytnou své stanovisko rovněž zadavateli, příslušné etické komisi pro multicentrická hodnocení a Ústavu v souladu s § 53 odst. 9 a 10 zákona o léčivech.

(7) Stanovisko etické komise obsahuje

- a) identifikační údaje o posouzeném klinickém hodnocení, zejména název klinického hodnocení, uvedení zadavatele a místo hodnocení, číslo protokolu, případně identifikační číslo evropské databáze EudraCT (dále jen "evropská databáze"), datum doručení žádosti a seznam míst provádění klinického hodnocení, ke kterým se etická komise vyjádřila a nad kterými vykonává dohled,
- b) seznam hodnocených dokumentů,
- c) výrok a jeho odůvodnění,
- d) datum vydání stanoviska a podpis nejméně jednoho člena etické komise, který je k tomu oprávněn písemným postupem podle § 4 odst. 2,
- e) v případech klinických hodnocení, kdy není možno před zařazením subjektu hodnocení do klinického hodnocení získat jeho informovaný souhlas, se etická komise výslovně vyjádří, zda souhlasí s postupem zařazování subjektů hodnocení uvedeným v protokolu, a uvede, zda podmiňuje zařazení každého jednotlivého subjektu hodnocení svým souhlasem; v případě, že zařazení každého jednotlivého subjektu hodnocení svým souhlasem podmíní, uvede rovněž způsob, jakým zkoušející tento souhlas vyžádá a jakým způsobem bude etickou komisí příslušné vyjádření neodkladně poskytnuto,
- f) v případě, že stanovisko vydává etická komise pro multicentrická hodnocení, uvede se tato skutečnost a zároveň se uvede seznam míst klinického hodnocení, ke kterým se tato komise vyjádřila a nad kterými vykonává dohled.

## § 6

### **Změny podmínek klinického hodnocení**

(1) Oznamování významných změn protokolu podle § 56 odst. 1 písm. a) zákona o léčivech se provádí písemně s odůvodněním a návrhem přepracované příslušné části dokumentace, k níž se taková změna a dodatek protokolu vztahují. Jde-li o dodatek protokolu administrativní nebo organizační povahy anebo spočívající ve změně údajů, kterými jsou například telefon, fax, adresa elektronické pošty, nezbytných pro zajištění součinnosti etických komisí a Ústavu se zadavatelem, zadavatel neprodleně informuje Ústav a etické komise, které k danému klinickému hodnocení vyjádřily své stanovisko. Takový dodatek se nepovažuje za významnou změnu protokolu.

(2) Při posouzení dodatku protokolu a vydání stanoviska k tomuto dodatku etická komise postupuje podle § 5 obdobně.

(3) Odvolání souhlasného stanoviska etické komise podle § 53 odst. 13 zákona o léčivech oznamuje etická komise neprodleně písemně zkoušejícímu, zadavateli a Ústavu. Kromě případů, kdy je ohrožena bezpečnost subjektů hodnocení, si etická komise předtím, než rozhodne, vyžádá stanovisko zadavatele, popřípadě zkoušejícího. Etická komise pro multicentrická hodnocení si předtím, než rozhodne, rovněž vyžádá stanoviska místních etických komisí v jednotlivých místech klinického hodnocení.

(4) Odvolání souhlasu etické komise obsahuje

- a) identifikační údaje o klinickém hodnocení, zejména jeho název, uvedení zadavatele a míst klinického hodnocení, pro která je souhlas odvoláván, číslo protokolu, případně identifikační číslo evropské databáze,
- b) odůvodnění odvolání souhlasu,
- c) opatření k ukončení klinického hodnocení, zejména k převodu subjektu hodnocení na jinou léčbu, byl-li souhlas odvolán z důvodu ohrožení bezpečnosti subjektů hodnocení a nejsou-li uvedena již v protokolu,
- d) datum odvolání souhlasu a podpis nejméně jednoho člena etické komise, který je k tomu na základě písemného postupu etické komise oprávněn.

## HLAVA DRUHÁ

### ZKOUŠEJÍCÍ

#### § 7

#### **Základní činnosti zkoušejícího<sup>4)</sup>**

(1) Před zahájením klinického hodnocení se zkoušející obeznámí se správným používáním a vlastnostmi hodnoceného léčivého přípravku, jak jsou popsány v protokolu a jeho dodatcích, v souboru informací pro zkoušejícího a v dalších informačních materiálech poskytnutých zadavatelem.

(2) Zkoušející získá před zařazením každého subjektu hodnocení do studie písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení nebo jeho zákonného zástupce; v případech klinických hodnocení, kdy před zařazením subjektu hodnocení do klinického hodnocení není možno získat takový souhlas, se postupuje podle § 52 odst. 9 zákona o léčivech a podle § 5 odst. 4.

(3) Zkoušející, který je v závislém poměru k provozovateli zdravotnického zařízení<sup>5)</sup>, získá před zahájením klinického hodnocení souhlas provozovatele s jeho prováděním.

(4) Zkoušející v rámci správné klinické praxe



- a) zajišťuje, aby všechny osoby spolupracující na provádění klinického hodnocení v daném místě byly dostatečně zkušené a přiměřeně kvalifikované a byly náležitě informovány o protokolu a jeho dodatcích, o hodnocených léčivých přípravcích a o svých úkolech v souvislosti s klinickým hodnocením,
- b) vede písemnou evidenci osob, které pověřil prováděním úkolů podstatných pro průběh klinického hodnocení,
- c) zajišťuje, že subjektu hodnocení je poskytnuta přiměřená lékařská péče v případě nežádoucí příhody, včetně klinicky významné odchylky laboratorních hodnot od hodnot normálních, ke které došlo v souvislosti s účastí subjektu hodnocení v klinickém hodnocení,
- d) zjistí-li nebo je-li informován o souběžně probíhajícím onemocnění subjektu hodnocení, informuje subjekt hodnocení o této skutečnosti,
- e) v případě souhlasu subjektu hodnocení informuje o jeho účasti v klinickém hodnocení jeho ošetřujícího lékaře,
- f) vyvine přiměřené úsilí ke zjištění důvodů pro předčasné odstoupení subjektu hodnocení z klinického hodnocení, aniž by byla dotčena práva subjektu hodnocení.

(5) Zkoušející nebo jím pověřená osoba vede záznamy o dodávání hodnoceného léčivého přípravku na místo provádění klinického hodnocení, o stavu zásob hodnoceného léčivého přípravku v místě klinického hodnocení, o užívání každým ze subjektů hodnocení a o vrácení nevyužívaného hodnoceného léčivého přípravku zadavateli nebo o jiném způsobu jeho likvidace. Tyto záznamy obsahují datum, množství, šarže, dobu použitelnosti a kódová čísla přiřazená hodnocenému léčivému přípravku a subjektům hodnocení. Zkoušející vede záznamy prokazatelně dokumentující, že subjektům hodnocení byly poskytnuty dávky hodnoceného léčivého přípravku uvedené v protokolu, a vykazující nakládání se všemi hodnocenými léčivými přípravky převzatými od zadavatele.

(6) Zkoušející zajistí, aby hodnocený léčivý přípravek byl užíván výhradně v souladu se schváleným protokolem, dále zajistí informovanost každého subjektu hodnocení o správném způsobu používání hodnoceného léčivého přípravku a v intervalech vhodných pro dané klinické hodnocení kontroluje, zda každý subjekt hodnocení postupuje podle pokynů.

(7) Pokud se v klinickém hodnocení provádí náhodný výběr subjektů hodnocení, zkoušející zajistí, že identifikační kód bude odtajněn pouze v souladu s protokolem.

(8) Je-li klinické hodnocení zaslepeno, zkoušející neprodleně informuje zadavatele o jakémkoliv předčasném odslepení hodnoceného léčivého přípravku a tuto skutečnost

dokumentuje.

## § 8

### **Poučení a informovaný souhlas subjektu hodnocení**

(1) Náležitosti poučení subjektu hodnocení a informovaného souhlasu jsou uvedeny v příloze č. 2 této vyhlášky. Při získávání informovaného souhlasu nesmí být subjekt hodnocení nepatřičně ovlivňován k účasti nebo pokračování v klinickém hodnocení.

(2) Pro získání informovaného souhlasu s účastí v klinickém hodnocení zkoušející používá a předává subjektům hodnocení pouze takové informační materiály, které jsou odsouhlaseny zadavatelem a schváleny příslušnou etickou komisí nebo Ústavem. Tyto informační materiály se aktualizují, odsouhlasují a schvalují, kdykoli jsou k dispozici nové informace podstatné pro subjekty hodnocení.

(3) Zkoušející nebo osoba jím pověřená před získáním informovaného souhlasu poskytne subjektu hodnocení, popřípadě jeho zákonnému zástupci příležitost pro zhodnocení informací k rozhodnutí a ke vznesení dotazů ohledně klinického hodnocení; tyto dotazy se zodpoví.

(4) Zkoušející nebo osoba jím pověřená poskytne subjektu hodnocení nebo jeho zákonnému zástupci stejnopis podepsaného a datem opatřeného informovaného souhlasu, jakož i kopii písemných informací o klinickém hodnocení určených pro subjekty hodnocení, případně včetně veškerých změn a dodatků. V případě, že informovaný souhlas poskytl kromě zákonného zástupce též subjekt hodnocení, obdrží kopii tohoto souhlasu i subjekt hodnocení.

(5) V případě klinického hodnocení na nezletilých osobách

- a) zkoušející získá informovaný souhlas podle § 52 odst. 6 písm. a) zákona o léčivech,
- b) zkoušející nebo osoba jím pověřená, která má zkušenosti s prací s nezletilými osobami, poskytne nezletilé osobě v rozsahu jejích předpokládaných schopností porozumění pravdivé informace o klinickém hodnocení, zejména o jeho rizicích a přínosech, o možném nepohodlí a případných obtížích, jakož i o oprávnění kdykoli od klinického hodnocení odstoupit,
- c) umožňují-li to schopnosti nezletilé osoby, poskytne jí zkoušející nebo osoba jím pověřená písemné informace o klinickém hodnocení v rozsahu odpovídajícím jejímu stupni vývoje a respektuje její přání ohledně účasti v klinickém hodnocení,
- d) vykonává etická komise dohled minimálně v půlročních intervalech; pokud daná etická komise nemá zkušenosti v oblasti dětského lékařství, zajistí pro vykonávání dohledu spoluúčast odborníka kvalifikovaného v oblasti dětského lékařství.

## § 9

### **Záznamy a zprávy**

(1) Před zahájením klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení, kde je klinické hodnocení prováděno, musí být osobám podílejícím se na klinickém hodnocení k dispozici dokumenty uvedené v oddílu I. přílohy č. 3 této vyhlášky. Tato příloha rovněž stanoví v oddílech II. a III. dokumentaci, která je vedena v průběhu a po ukončení klinického hodnocení. Tyto dokumenty musí být osobám podílejícím se na klinickém hodnocení k dispozici, pokud v povolení klinického hodnocení není stanoveno jinak.

(2) Zkoušející zajistí přesné, úplné, čitelné a včasné zaznamenávání údajů v záznamech subjektů hodnocení a ve všech zprávách. Záznamy zkoušejícího do záznamů subjektů hodnocení jsou v souladu se zdrojovými dokumenty; případné nesrovnalosti musí být odůvodněny.

(3) Každá změna nebo oprava v záznamech subjektů hodnocení se označuje datem, podpisem osoby, která provedla změnu, a popřípadě vysvětlením; změna nebo oprava se připojí k původnímu záznamu. Změny nebo opravy provádí zkoušející, jeho spolupracovníci oprávnění změny nebo opravy provádět, nebo zadavatelem pověřené osoby podle písemných pracovních postupů zadavatele; taková změna nebo oprava je potvrzena podpisem osoby, která změnu nebo opravu provedla.

(4) Záznamy související s klinickým hodnocením v místě provádění klinického hodnocení jsou přístupné zadavateli, členům etické komise a pověřeným osobám kontrolních úřadů podle § 4 odst. 3.

(5) Zkoušející na základě vyžádání zadavatele, osoby uvedené v § 21 odst. 3 nebo § 22 odst. 2, etické komise nebo kontrolních úřadů umožní přímý přístup ke všem požadovaným záznamům souvisejícím s klinickým hodnocením.

(6) Zkoušející informuje neprodleně písemnou zprávou zadavatele, příslušnou etickou komisi a zdravotnické zařízení o jakýchkoliv změnách významně ovlivňujících vedení klinického hodnocení, popřípadě zvyšujících riziko subjektů hodnocení.

(7) Dokumentaci klinického hodnocení zkoušející uchovává tak, aby byla zajištěna ochrana údajů o osobě subjektu hodnocení podle jiného právního předpisu<sup>6)</sup>. Po ukončení klinického hodnocení zkoušející zajistí uchování zdrojových dokumentů v souladu s předpisy stanovujícími uchovávání zdravotnické dokumentace<sup>7)</sup> a v souladu s § 56 odst. 7 zákona o léčivech; identifikační kódy subjektů hodnocení se uchovávají nejméně po dobu 15 let.

## § 10

### **Oznamování závažných nežádoucích příhod**

(1) Oznámení závažné nežádoucí příhody zadavateli podle § 58 odst. 1 zákona o léčivech obsahuje údaj o místě hodnocení, název nebo jméno zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci subjektu hodnocení, popis příhody, název léčivého přípravku vyvolávajícího závažnou nežádoucí příhodu, včetně podávané dávky a způsobu

podání. Pokud hlášení není provedeno písemně, neprodleně se potvrdí podrobnou písemnou zprávou. V neprodlených a případných následných písemných zprávách se subjekty hodnocení identifikují přednostně identifikačním kódem.

(2) Nežádoucí příhody včetně laboratorních odchylek, které jsou uvedeny v protokolu jako kritické z hlediska hodnocení bezpečnosti, jsou hlášeny v souladu s požadavky na hlášení a v časových termínech upřesněných zadavatelem v protokolu.

## § 11

### **Přerušení klinického hodnocení a jeho ukončení před provedením všech úkonů stanovených protokolem**

(1) Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo ukončeno před provedením všech úkonů stanovených protokolem, zkoušející o tom neprodleně informuje subjekty hodnocení a zajistí jejich další léčbu a sledování zdravotního stavu.

(2) Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo ukončeno za podmínek uvedených v odstavci 1

a)

zkoušejícím bez předchozího souhlasu zadavatele, zkoušející o tom neprodleně informuje Ústav, zadavatele a etickou komisi, popřípadě etické komise, které se k danému klinickému hodnocení vyjadřovaly; zadavateli a etické komisi nebo etickým komisím, které se k danému klinickému hodnocení vyjadřovaly, poskytne podrobné písemné vysvětlení,

b)

zadavatelem nebo Ústavem, zkoušející o tom neprodleně informuje etickou komisi, popřípadě etické komise, které se k danému klinickému hodnocení vyjadřovaly, které poskytne podrobné písemné vysvětlení.

(3) Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo předčasně ukončeno v důsledku trvalého nebo dočasného odvolání souhlasu etické komise, zkoušející o tom neprodleně informuje zdravotnické zařízení.

## HLAVA TŘETÍ

### ZADAVATEL

## § 12

### **Základní činnosti zadavatele**

(1) Zadavatel zajišťuje zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení jakosti a používání písemně zpracovaných standardních pracovních postupů zaručujících, že klinické hodnocení, včetně provádění s ním souvisejících laboratorních zkoušek a zacházení s údaji, bude prováděno a údaje budou získávány, dokumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a

hlášeny v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe a jinými právními předpisy<sup>8)</sup>, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost. V případě, že se provádění klinického hodnocení účastní smluvní výzkumná organizace nebo jiný subjekt, mají tito zaveden systém zabezpečování a řízení jakosti obdobně jako zadavatel.

(2) Zadavatel určí zkoušejícího s přihlédnutím k jeho kvalifikaci, povaze klinického hodnocení a vybavení zdravotnického zařízení, ve kterém má být klinické hodnocení provedeno. Zadavatel dohodne se zkoušejícím, zdravotnickým zařízením nebo dalšími osobami podílejícími se na klinickém hodnocení písemnou smlouvou, která může být i přílohou protokolu, podmínky provádění klinického hodnocení, včetně jeho financování a náhrady výdajů na léčení v případě poškození zdraví subjektu hodnocení v souvislosti s jeho účastí na hodnocení, odpovědnost za jednání s etickou komisí nebo Ústavem, uchovávání dokumentace a podávání zpráv a informací. Před uzavřením smlouvy o provedení klinického hodnocení poskytne zadavatel zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení protokol a aktualizovaný soubor informací pro zkoušejícího k seznámení se s těmito dokumenty a dalšími poskytnutými informacemi.

(3) Zadavatel zajistí, aby zkoušející

- a) prováděl klinické hodnocení v souladu se správnou klinickou praxí, příslušnými právními předpisy, podle protokolu odsouhlaseného zadavatelem a v souladu se stanoviskem etické komise,
- b) dodržoval postupy pro zaznamenávání a hlášení údajů.

(4) Zadavatel dále zajistí, aby zkoušející zabezpečil, že

- a) základní dokumenty týkající se klinického hodnocení budou uchovávány, dokud zadavatel neoznámí zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení, že již nejsou potřebné,
- b) bude umožněn přístup do zdravotnických zařízení provádějících klinické hodnocení, ke zdrojovým dokumentům a ke zprávám pro účely monitorování, auditů, inspekcí Ústavu nebo zahraničních kontrolních úřadů.

(5) Zadavatel dále zajišťuje písemnou smlouvou jednoznačné vymezení povinností, funkcí a činností, které přenáší na smluvní výzkumnou organizaci, jestliže se taková organizace účastní provádění klinického hodnocení; odpovědnost za správnost a úplnost získaných údajů zadavatele však zůstává nedotčena.

(6) Před zahájením klinického hodnocení zadavatel vymezí, ustanoví a rozdělí všechny povinnosti a funkce vztahující se ke klinickému hodnocení a zajišťuje, aby se na veškerých činnostech souvisejících s přípravou, prováděním, vyhodnocováním, monitorováním a auditu klinického hodnocení podílely pouze dostatečně kvalifikované a zkušené osoby, aby tyto osoby byly poučeny o svých právech, povinnostech a popřípadě funkcích a aby jejich

kvalifikace byla dokumentována.

(7) Zadavatel ustanoví pro subjekty hodnocení nebo jejich zákonné zástupce náležitě kvalifikovaného a snadno dostupného lékaře pro poskytování konsultací o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvislosti s klinickým hodnocením.

(8) Protokol, volba lékové formy, dávkování i délka a způsob podávání hodnoceného léčivého přípravku musí být podloženy dostatečnými údaji o bezpečnosti a účinnosti z neklinických studií, popřípadě klinických hodnocení.

(9) Zjistí-li zadavatel porušení protokolu studie, standardních pracovních postupů, zásad správné klinické praxe, právních předpisů nebo požadavků Ústavu zkoušejícím, zdravotnickým zařízením nebo dalšími osobami podílejícími se na klinickém hodnocení, provede neprodleně opatření za účelem zajištění odstranění nedostatků. Jestliže monitorování nebo audit odhalily závažné nebo trvalé porušení podle předchozí věty na straně zkoušejícího nebo zdravotnického zařízení, ukončí zadavatel účast zkoušejícího v klinickém hodnocení nebo ukončí klinické hodnocení v tomto místě.

(10) Jestliže zadavatel je zároveň zkoušejícím, vztahují se na něj i ustanovení platná pro zkoušejícího, s výjimkou odstavce 4.

(11) V případě klinického hodnocení, které probíhá na více místech, zadavatel zajišťuje, že

- a) před zahájením klinického hodnocení jsou dokumentovány odpovědnosti koordinujícího zkoušejícího, pokud je určen, a ostatních zúčastněných zkoušejících,
- b) všichni zkoušející získají pokyny pro dodržování protokolu, jednotného souboru standardů pro posuzování klinických a laboratorních výsledků a pro vyplňování záznamů subjektů hodnocení,
- c) je umožněna komunikace mezi zkoušejícími,
- d) zkoušející jsou informováni o závažných neočekávaných nežádoucích účincích hodnocených léčivých přípravků, které se vyskytly v ostatních místech klinického hodnocení,
- e) v případě změny klinického hodnocení nebo doplnění žádosti na základě nesouhlasného stanoviska etické komise pro multicentrická hodnocení k tomuto hodnocení, předloží novou žádost stejné etické komisi pro multicentrická hodnocení.

(12) Zadavatel zajišťuje ověření, že každý subjekt hodnocení poskytl písemný souhlas s přímým přístupem do jeho původní zdravotní dokumentace za účelem monitorování, auditu, kontroly etickou komisí a inspekce kontrolního úřadu v souvislosti s klinickým hodnocením.

### **Žádost o povolení a ohlášení klinického hodnocení Ústavu**

(1) Žádost o povolení klinického hodnocení nebo ohlášení klinického hodnocení podle § 55 odst. 2 zákona o léčivech podává zadavatel Ústavu. V případě, že žádost nebo ohlášení podává jiná osoba než zadavatel, předkládá se s žádostí nebo ohlášením pověření zadavatele pro tuto osobu. Jednotlivé části dokumentace se předkládají samostatně, s průběžně očíslovanými stránkami, opatřené uvedením obsahu. K žádosti se přiloží doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti nebo ohlášení.

(2) S žádostí o povolení klinického hodnocení nebo ohlášením klinického hodnocení se předkládá ve dvojím vyhotovení následující dokumentace:

- a) výčet předkládané dokumentace,
- b) protokol a jeho případné dodatky obsahující údaje uvedené v příloze č. 1 této vyhlášky,
- c) písemné informace určené zkoušejícímu, a to buď ve formě souboru informací pro zkoušejícího, který obsahuje údaje podle přílohy č. 4 této vyhlášky, nebo ve formě souhrnu údajů o přípravku,
- d) písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení nebo jeho zákonného zástupce v českém jazyce s případnými dodatky,
- e) písemné informace určené subjektům hodnocení včetně poučení subjektu hodnocení nebo jeho zákonného zástupce v českém jazyce,
- f) formuláře záznamů subjektů hodnocení,
- g) informace, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno některou etickou komisí nebo zahraničním kontrolním úřadem nesouhlasné stanovisko,
- h) farmaceutické údaje o hodnocených léčivých přípravcích podle přílohy č. 5 této vyhlášky,
- i) v případě multicentrického klinického hodnocení informaci o tom, které etické komisi pro multicentrická hodnocení byla předložena žádost o stanovisko,
- j)

souhrn o studii v českém jazyce.

Jde-li o klinická hodnocení, jejichž cílem není získání podkladů pro registraci nebo vývoj léčivého přípravku a na nichž se nepodílí výrobci léčivých přípravků ani osoby s nimi obchodně propojené, mohou být po projednání s Ústavem rozsah takové dokumentace i její vedení a uchovávání upraveny přiměřeně povaze daného klinického hodnocení, například pokud jde o dokumentaci podle písmene h).

(3) Jde-li o klinické hodnocení podléhající povolení a hodnoceným léčivým přípravkem je geneticky modifikovaný organismus<sup>9)</sup>, předkládá se spolu s žádostí, popřípadě před vydáním povolení, doklad o zapsání geneticky modifikovaného organismu do Seznamu geneticky modifikovaných organismů a produktů schválených pro uvádění do oběhu v České republice podle zákona o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty. Spolu s žádostí se předkládá hodnocení rizika podle jiného právního předpisu<sup>10)</sup>.

(4) Na základě vyžádání Ústavu předloží zadavatel další podklady potřebné k posouzení daného klinického hodnocení, například informace požadované Státním úřadem pro jadernou bezpečnost v případě klinických hodnocení s radiofarmaky. Ústav může jednotlivé části požadované dokumentace podle odstavce 2, postup charakteristický pro jednotlivé typy klinického hodnocení a z toho vycházející požadavky a potřebné podklady oznámit zveřejněním ve svém informačním prostředí.

## § 14

### **Vedení klinického hodnocení, sběr údajů a uchovávání záznamů**

(1) Zadavatel v průběhu klinického hodnocení průběžně vyhodnocuje postup klinického hodnocení, bezpečnost hodnoceného léčivého přípravku, popřípadě kritické parametry účinnosti a na základě zjištěných poznatků činí příslušná opatření, včetně změn podmínek provádění klinického hodnocení nebo jeho ukončení.

(2) Při použití elektronického nebo dálkového systému vedení údajů o klinickém hodnocení zadavatel

- a) zajistí a doloží, že tyto elektronické systémy splňují jím stanovená kritéria na úplnost, přesnost, spolehlivost a jsou vhodné pro daný účel,
- b) udržuje standardní pracovní postupy pro používání těchto systémů,
- c) zajišťuje, že navržené systémy dovolují změny údajů takovým způsobem, že jsou dokumentovány a vložené údaje nejsou vymazány,
- d) udržuje bezpečnostní systém zabraňující neoprávněnému přístupu k údajům,
- e)



vede seznam osob, které jsou oprávněny provádět změny údajů,

f)

zajišťuje odpovídajícím způsobem zálohování údajů,

g)

zajišťuje zaslepení údajů, jestliže je klinické hodnocení zaslepeno, a to po dobu trvání zaslepení klinického hodnocení.

(3) Pokud jsou údaje nebo pozorování získané v průběhu klinického hodnocení dále zpracovávány, musí být umožněno porovnání původních údajů a pozorování se zpracovanými daty.

(4) Zadavatel používá jednoznačný identifikační kód subjektů hodnocení umožňující identifikaci všech sledovaných údajů jednotlivých subjektů hodnocení.

(5) Zadavatel zajistí před zahájením a v průběhu klinického hodnocení vypracování a vedení dokumentace podle přílohy č. 3 této vyhlášky. Každou změnu ve vlastnictví údajů získaných z klinického hodnocení a případné přerušení klinického vývoje hodnoceného léčivého přípravku oznámí zadavatel Ústavu.

(6) Zadavatel uchovává po ukončení klinického hodnocení dokumenty uvedené v příloze č. 3 této vyhlášky.

(7) Zadavatel vypracuje písemné postupy zajišťující, aby změny učiněné zástupci zadavatele v záznamech subjektů hodnocení byly nezbytné, dokumentované a odsouhlasené zkoušejícím. V případě uskutečnění takových změn zástupce zadavatele poskytne zkoušejícímu záznam o změnách a opravách.

(8) Jde-li o klinické hodnocení, kdy je zadavatelem zkoušející, zdravotnické zařízení, vysoká škola nebo stát prostřednictvím své organizační složky a na kterém se nepodílí výrobce léčivých přípravků ani osoba s ním obchodně propojená a pokud tak bylo dohodnuto mezi zadavatelem a Ústavem, zajišťuje vkládání údajů o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hodnoceného léčivého přípravku do evropské databáze Ústav.

## § 15

### **Informace o průběhu klinického hodnocení**

(1) Po zahájení klinického hodnocení zadavatel nejpozději do 60 dnů informuje písemně Ústav a etickou komisi pro multicentrická hodnocení, pokud taková komise k danému klinickému hodnocení vyjádřila své stanovisko, o datu a místě, kde bylo klinické hodnocení zahájeno v České republice.

(2) O zahájení klinického hodnocení v daném místě informuje zkoušející místní etickou komisi, která k tomuto klinickému hodnocení vydala stanovisko a nad tímto hodnocením vykonává dohled.

(3) Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 6 této vyhlášky.

(4) Roční zpráva o bezpečnosti podle § 58 odst. 8 zákona o léčivech obsahuje údaje uvedené v příloze č. 7 této vyhlášky. Zadavatel předkládá zprávu každoročně do 60 dnů od uzavření sběru údajů.

## § 16

### **Ohlášení změny podmínek klinického hodnocení**

(1) Za významné změny podmínek klinického hodnocení, které se ohlašují Ústavu a etickým komisím, které k danému klinickému hodnocení vyjádřily své stanovisko, se považují dodatky protokolu spočívající v podstatných změnách dokumentace, například změny plánovaného počtu subjektů hodnocení, dávkování a délky podávání hodnocených léčivých přípravků, změny vstupních a výstupních podmínek, vyhodnocovaných parametrů nebo postupů odběru vzorků a změny hodnocených léčivých přípravků ovlivňující jejich kvalitu, například změny složení, výrobního postupu, specifikací skladovacích podmínek a doby použitelnosti. K ohlášení změny podmínek klinického hodnocení se přiloží doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti.

(2) Závažné změny podmínek klinického hodnocení, které mění charakter klinického hodnocení, například změny cílů klinického hodnocení, podstatné změny kritérií výběru subjektů hodnocení a podstatné změny hodnocených léčivých přípravků, se považují za nové klinické hodnocení.

## § 17

### **Ostatní informace o hodnoceném léčivém přípravku a klinickém hodnocení**

Zadavatel v průběhu klinického hodnocení neprodleně písemně informuje Ústav a etické komise, které k danému klinickému hodnocení vyjádřily své stanovisko, o

- a) změně svého sídla nebo adresy,
- b) nových poznatků o hodnoceném léčivém přípravku,
- c) opatřeních úřadů cizích států nebo etických komisí, která se vztahují k danému klinickému hodnocení a mohou ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení,
- d) přerušení klinického hodnocení nebo jeho předčasném ukončení v České republice; v tomto případě informaci poskytne nejpozději do 15 dnů; tato informace obsahuje údaje uvedené v příloze č. 8 této vyhlášky,
- e)

zastavení vývoje léčivého přípravku.

## § 18

### **Informace o ukončení klinického hodnocení a souhrnná zpráva**

(1) Informace o ukončení klinického hodnocení v České republice podle § 56 odst. 5 zákona o léčivech obsahuje údaje uvedené v příloze č. 8 této vyhlášky.

(2) Zadavatel po ukončení provádění klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu, ve které uvede závěry daného klinického hodnocení a jejich interpretaci. Souhrnná zpráva obsahuje náležitosti uvedené v příloze č. 9 této vyhlášky.

## § 19

### **Hodnocené léčivé přípravky a jejich označování**

(1) Zadavatel zajišťuje, že

- a) hodnocené léčivé přípravky jsou charakterizovány přiměřeně stupni jejich vývoje,
- b) pro hodnocené léčivé přípravky jsou stanoveny vhodná doba, teplota a další podmínky uchovávání a v případě potřeby určeny i postupy pro přípravu nebo úpravu hodnocených léčivých přípravků před podáním subjektům hodnocení a pomůcky pro jejich aplikaci a že hodnocené léčivé přípravky jsou stabilní po celou dobu jejich používání,
- c) hodnocené léčivé přípravky jsou baleny, distribuovány a uchovávány v souladu se správnou distribuční praxí tak, aby byly prokazatelně chráněny před kontaminací a znehodnocením během dopravy a uchovávání,
- d) hodnocené léčivé přípravky jsou připravovány, upravovány, kontrolovány, uchovávány a vydávány v souladu se správnou lékárenskou praxí, osoby, které zajišťují uvedené činnosti musí splňovat odborné předpoklady<sup>11)</sup>,
- e) hodnocené léčivé přípravky jsou řádně označeny podle odstavce 2 a případně kódovány; v případě zaslepeného klinického hodnocení zadavatel zajišťuje, že hodnocené léčivé přípravky jsou kódovány způsobem umožňujícím zaslepení a že systém kódování umožňuje rychlou identifikaci hodnoceného léčivého přípravku v případě, že to vyžaduje zdravotní stav subjektu hodnocení; každé porušení zaslepení musí být zjistitelné,
- f)

jde-li o klinická hodnocení, jejichž cílem není získání podkladů pro registraci nebo vývoj léčivého přípravku a na nichž se nepodílí výrobci léčivých přípravků ani osoby s nimi obchodně propojené, rozsah označování hodnocených léčivých přípravků lze po projednání s Ústavem upravit přiměřeně povaze daného klinického hodnocení.

(2) Označení vnějšího i vnitřního obalu hodnoceného léčivého přípravku uvádí

- a) název zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště nebo zkoušejícího,
- b) lékovou formu, cestu podání, množství dávek, v případě otevřeného klinického hodnocení i název a sílu léčivého přípravku,
- c) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu,
- d) referenční kód klinického hodnocení umožňující identifikaci klinického hodnocení, místa klinického hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uvedeno jinde,
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení, popřípadě číslo léčby a případně číslo návštěvy,
- f) jméno zkoušejícího, pokud není zahrnuto v označení podle písmene a) nebo d), pokyny pro užívání, s tím, že lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající hodnocený léčivý přípravek,
- g) text "Pouze pro účely klinického hodnocení" nebo jiná obdobná formulace,
- h) podmínky uchovávání,
- i) doba použitelnosti (spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoli nejednoznačnost,
- j) text "Uchovávejte mimo dosah dětí" s výjimkou hodnocených léčivých přípravků používaných v takovém klinickém hodnocení, kde subjektům hodnocení je podáván hodnocený léčivý přípravek pod dohledem zkoušejícího.

V odůvodněných případech s cílem zajistit bezpečné používání hodnoceného léčivého přípravku subjektem hodnocení se na vnitřním obalu uvádějí alespoň údaje umožňující jednoznačnou identifikaci obsahu balení.

(3) V případě změny data určujícího dobu použitelnosti se obal hodnoceného léčivého přípravku označí dalším štítkem, na kterém se uvede nové datum a zopakuje se číslo identifikující šarži. Toto označení provádí osoba určená zadavatelem v souladu se standardním pracovním postupem zadavatele.

(4) Pokud jsou v průběhu klinického vývoje hodnoceného léčivého přípravku provedeny významné změny lékové formy, zajistí zadavatel před použitím nové lékové formy v klinickém hodnocení údaje o nové lékové formě potřebné k posouzení, zda a do jaké míry provedené změny ovlivní farmakokinetický profil hodnoceného léčivého přípravku.

(5) Zadavatel neposkytne zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení hodnocený léčivý přípravek, dokud neobdržel všechny dokumenty potřebné v daném místě pro zahájení klinického hodnocení, především souhlasné stanovisko etické komise a povolení Ústavu k provádění klinického hodnocení.

(6) Zadavatel zajišťuje

- a) vedení záznamů dokládajících přepravu, příjem, uchovávání, vrácení a likvidaci hodnocených léčivých přípravků,
- b) vytvoření a uplatnění systému stahování hodnocených léčivých přípravků a dokumentování stahování, zejména stažení závadného hodnoceného léčivého přípravku, vrácení hodnocených léčivých přípravků po ukončení klinického hodnocení a vrácení hodnocených léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti,
- c) vytvoření a uplatnění systému zacházení s nepoužitými hodnocenými léčivými přípravky, včetně dokumentování tohoto zacházení.

(7) Zadavatel zajistí dostatečné množství hodnoceného léčivého přípravku pro přezkoušení specifikací v případě potřeby a uchovávání záznamů o analýzách a charakteristikách vzorků jednotlivých šarží; zadavatel zajistí uchovávání vzorků hodnoceného léčivého přípravku do vyhodnocení údajů získaných při klinickém hodnocení, pokud to umožňuje jejich stabilita.

## § 20

### **Změna zadavatele**

Žádost o změnu zadavatele obsahuje kromě náležitostí vyžadovaných zákonem následující údaje a dokumentaci:

- a) identifikaci klinického hodnocení, kterého se změna týká,
- b)

jméno, popřípadě jména, příjmení a adresu místa pobytu, popřípadě adresu bydliště mimo území České republiky, dosavadního zadavatele, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firma, popřípadě název, a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a jméno, popřípadě jména, příjmení a adresu místa pobytu, popřípadě adresu bydliště mimo území České republiky, osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firma, popřípadě název, a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a návrh data, ke kterému se má změna uskutečnit,

c)

prohlášení zadavatele a osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, a to s úředně ověřenými podpisy, že úplná a aktualizovaná dokumentace týkající se klinického hodnocení nebo kopie této dokumentace byla zpřístupněna nebo předána osobě, na kterou má být rozhodnutí převedeno, s tím, že tato dokumentace odpovídá dokumentaci předložené Ústavu v rámci žádosti o povolení nebo ohlášení klinického hodnocení, včetně aktualizované dokumentace předložené Ústavu ke dni provedení změny,

d)

plán zajištění informovanosti o změně zadavatele v rámci daného klinického hodnocení, zahrnující například dodatek k protokolu, informace zkoušejícím, informace subjektům hodnocení a označení hodnocených léčivých přípravků zohledňující danou změnu.

## HLAVA ČTVRTÁ

### MONITOROVÁNÍ A AUDIT KLINICKÉHO HODNOCENÍ

#### § 21

#### **Monitorování klinického hodnocení**

(1) Dohled nad klinickým hodnocením zajišťuje zadavatel monitorováním klinického hodnocení, kterým ověřuje především, že

a)

práva a bezpečnost všech subjektů hodnocení nejsou narušeny,

b)

zaznamenávané údaje jsou správné, úplné a ověřitelné na základě zdrojových dokumentů,

c)

klinické hodnocení probíhá v souladu s poslední schválenou verzí protokolu a jeho případnými dodatky, správnou klinickou praxí a souvisejícími právními předpisy.

(2) Rozsah a způsob monitorování zadavatel určí s ohledem na cíl, účel, uspořádání, složitost, zaslepení, rozsah a cílové parametry daného klinického hodnocení. Monitorování se zpravidla provádí před zahájením, v průběhu a po ukončení klinického hodnocení.

(3) Zadavatel může ustanovit osoby, které sledují klinické hodnocení v místě klinického hodnocení před jeho zahájením, v jeho průběhu a při jeho ukončení (dále jen "monitoři") a zajišťují součinnost zadavatele se zkoušejícími. Tyto osoby

- a) mají příslušnou kvalifikaci a znalosti potřebné k monitorování klinického hodnocení; jejich kvalifikace je dokumentována,
- b) jsou seznámeny s hodnocenými léčivými přípravky, protokolem, písemným informovaným souhlasem a dalšími písemnými informacemi poskytovanými subjektům hodnocení, standardními pracovními postupy zadavatele, správnou klinickou praxí a právními předpisy vztahujícími se ke klinickému hodnocení.

(4) Při monitorování klinického hodnocení postupují monitoři podle přílohy č. 10 této vyhlášky.

## § 22

### **Audit**

(1) Za audit se považuje systematické a na zadavateli nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jež má určit, zda byly realizovány činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení a zda byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle protokolu, standardních pracovních postupů zadavatele, správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů.

(2) Zadavatel určí k provádění auditu osoby, které jsou nezávislé na prováděném klinickém hodnocení, nezajišťují jeho monitorování ani kontrolu zabezpečování jakosti (dále jen "auditoři"); auditoři mají náležitou kvalifikaci a znalosti potřebné k provádění auditů klinického hodnocení a jejich kvalifikace je dokumentována.

(3) Zadavatel zajistí, aby audity byly prováděny podle písemných, jím vypracovaných postupů, které stanoví předmět auditu, způsob provedení auditu, frekvenci auditů, formu a obsah zpráv o auditu.

(4) Plán auditů a zvolené postupy se přizpůsobují povaze klinického hodnocení, především s ohledem na údaje předkládané kontrolním úřadům, počtu subjektů hodnocení, typu a složitosti klinického hodnocení, míře rizika pro subjekty hodnocení a případně i nedostatkům při dodržování zásad správné klinické praxe nebo právních předpisů zjištěným v dosavadním průběhu klinického hodnocení.

(5) Pozorování a nálezy auditorů se dokumentují a tyto záznamy se uchovávají v souladu s přílohou č. 3 této vyhlášky.

(6) Při zjištění nedostatků v činnosti zkoušejícího, zdravotnického zařízení nebo zadavatele s ohledem na dodržování protokolu, standardních postupů, správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů auditem provede zadavatel neprodleně nápravná opatření.

(7) Jestliže nedostatky podle odstavce 6 jsou závažné nebo trvalé, zadavatel ukončí účast zkoušejícího nebo zdravotnického zařízení v klinickém hodnocení a informuje neprodleně o této skutečnosti etickou komisí a Ústav. Stejným způsobem zadavatel postupuje, byly-li takové nedostatky zjištěny monitorováním klinického hodnocení podle § 21.

## ČÁST TŘETÍ

### KLINICKÉ HODNOCENÍ VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

#### § 23

#### Zkoušející

Základní činnosti zkoušejícího jsou:

- a) před zahájením klinického hodnocení předložit zadavateli aktualizovaný profesní životopis, případně dále prohlášení o střetu zájmů, prohlášení o důvěrném zacházení s informacemi a jiné osobní údaje, které jsou nutné k tomu, aby klinické hodnocení proběhlo v souladu s jeho protokolem,
- b) zajistit, že klinické hodnocení bude vedeno v souladu s protokolem a bude se řídit zásadami správné klinické praxe,
- c) uchovávat v dokumentaci klinického hodnocení podepsané a datované kopie protokolu klinického hodnocení včetně všech dodatků; každý dodatek protokolu připravený zadavatelem nebo zkoušejícím musí být jimi podepsán s uvedením data a musí přesně uvádět, co bylo změněno včetně zdůvodnění,
- d) upozornit ihned zadavatele na jakékoliv odchylky od protokolu klinického hodnocení,
- e) zajistit dostatečně kvalifikovaný personál, včetně činností prováděných podle dílčích smluv, pro řádné vedení klinického hodnocení a informovat odpovídajícím způsobem personál pracující na klinickém hodnocení nebo pečující o zvířata a poskytovat mu příslušné materiály a informace obdržené od zadavatele,
- f) zajistit během klinického hodnocení používání odpovídajících a dobře udržovaných zařízení a přístrojů a dodržování standardních operačních postupů,
- g) zajistit informovaný souhlas od každého chovatele zvířat před jejich zařazením do klinického hodnocení, a to na základě odpovídající informace týkající se účasti v klinickém hodnocení,



- h) dohlížet na ustájení, krmení a péči o zvířata v místě klinického hodnocení a informovat chovatele o zvířatech ustájených mimo jejich trvalé ustájení,
- i) dokumentovat všechny zákroky a postupy, zdravotní změny zvířat a významné změny životního prostředí,
- j) zabezpečit požadavky protokolu na používání požitelných produktů získaných ze zvířat produkujících potraviny, kterým byly podány hodnocené nebo kontrolní veterinární léčivé přípravky, a dodržovat stanovená opatření pro likvidaci hodnocených zvířat,
- k) informovat bezodkladně zadavatele o nežádoucích účincích,
- l) zabezpečit, aby jakékoliv zaslepení bylo porušeno pouze v souladu s protokolem a se souhlasem zadavatele,
- m) zajistit příjem, skladování, distribuci a jakoukoliv další manipulaci s hodnoceným a kontrolním veterinárním léčivým přípravkem a vést příslušnou evidenci včetně zbylých zásob,
- n) zajistit podávání hodnocených a kontrolních veterinárních léčivých přípravků zvířatům pouze v souladu s protokolem klinického hodnocení,
- o) porovnat po ukončení klinického hodnocení záznamy o příjmu, použití a zbytcích hodnocených a kontrolních veterinárních léčivých přípravků a vysvětlit případné rozdíly,
- p) zajistit při přerušení nebo ukončení klinického hodnocení příslušnou dokumentaci o bezpečné likvidaci hodnoceného a kontrolního veterinárního léčivého přípravku včetně zbytků jimi medikovaných krmiv,
- q) dokumentovat nepředvídané události, které mohou ovlivnit průběh klinického hodnocení, a přijatá opatření,
- r) uchovávat kompletní záznamy všech návštěv, dopisů a jiných kontaktů se zadavatelem, zástupci zainteresovaných autorit i jiných osob vztahujících se k uspořádání, vedení a dokumentaci klinického hodnocení,
- s)

bezpečně skladovat, chránit před poškozením nebo zničením veškerou dokumentaci klinického hodnocení včetně jejích kopií, a to po dobu stanovenou § 61 odst. 4 písm. e) zákona o léčivech,

- t) poskytnout zadavateli na jeho žádost podepsanou dokumentaci klinického hodnocení nebo její ověřenou kopii s tím, že jednu kopii si ponechá, a případně se zúčastnit vypracování souhrnné zprávy,
- u) umožnit monitorování a audity kontrolující kvalitu klinického hodnocení a Veterinárnímu ústavu provádění inspekci zařízení používaných zkoušejícím a veškeré dokumentace včetně poskytnutí vyžádaných kopií za účelem ověření dodržování protokolu klinického hodnocení.

## § 24

### **Zadavatel**

(1) Základní činnosti zadavatele jsou

- a) zajistit vědecky zdůvodněné informace o účinnosti a bezpečnosti hodnoceného veterinárního léčivého přípravku, na základě kterých lze určit jednoznačný závěr, že neexistují žádné důvody, pro které by nebylo možné klinické hodnocení provést,
- b) vybrat zkoušejícího, zaručit jeho kvalifikaci, zabezpečit jeho dostupnost po celou dobu trvání klinického hodnocení a ověřit jeho souhlas s převzetím zodpovědnosti za klinické hodnocení v souladu s protokolem a zásadami správné klinické praxe,
- c) jmenovat kvalifikovaného monitora,
- d) sjednávat v nutných případech přípravu standardních operačních postupů použitých v rámci klinického hodnocení,
- e) připravit po konzultaci se zkoušejícím protokol klinického hodnocení ve shodě se zásadami správné klinické praxe a podepsat ho spolu se zkoušejícím; spolu se zkoušejícím dále odsouhlasit a podepsat veškeré dodatky k protokolu,
- f) zajistit u multicentrického klinického hodnocení, že všichni zkoušející provádějí toto hodnocení v souladu s protokolem na základě jednotného systému zaznamenávání údajů a jednotné instrukce o stanovených postupech,
- g)

informovat zkoušejícího o patřičných chemických, farmaceutických, toxikologických, bezpečnostních a jiných významných informacích, které se stanou dostupnými během klinického hodnocení, a zajistit, že o nich bude informován i Veterinární ústav,

- h) zaznamenat všechny zjištěné nežádoucí účinky,
- i) zajistit správnou likvidaci všech zvířat zařazených do klinického hodnocení a všech od nich získaných požitelných produktů v souladu se stanovenými požadavky,
- j) připravit a uchovat záznamy o zásilkách hodnoceného a kontrolního veterinárního léčivého přípravku; v případě přerušení nebo ukončení klinického hodnocení zajistit správnou likvidaci všech jejich zásob včetně jimi medikovaných krmiv,
- k) uchovávat dokumentaci klinického hodnocení, chránit ji před poškozením nebo zničením po dobu stanovenou zákonem o léčivech,
- l) zajistit kvalitu a integritu údajů z klinického hodnocení prostřednictvím auditu.

(2) Zadavatel může, je-li to účelné, pověřit formou písemné smlouvy kvalifikované smluvní organizace zajištěním vybraných nebo všech jeho činností, které souvisí s klinickým hodnocením.

## § 25

### **Monitor**

Základní činnosti monitora jsou

- a) poskytovat stanovisko pro zadavatele ve věci stanovení zkoušejícího,
- b) poskytnout zkoušejícímu potřebné informace týkající se klinického hodnocení, a to formou osobní či telefonické konzultace, případně jinou formou, na které se dohodne monitor se zkoušejícím, a to vždy, když si to vyžádají okolnosti klinického hodnocení,
- c) přesvědčit se, že zkoušející a personál mají dostatečný časový prostor k provedení klinického hodnocení, zajistit, že místo klinického hodnocení bude odpovídajícím způsobem vybaveno prostorově, zařízením, přístroji i personálně a že po dobu jeho trvání bude dostupný potřebný počet zvířat,
- d) ověřit, že personál pracující na klinickém hodnocení bude informován o všech významných skutečnostech týkajících se klinického hodnocení,

- e) zajistit, aby zkoušející porozuměl požadavkům klinického hodnocení a přijal odpovědnost za jeho provedení,
- f) pracovat v souladu s požadavky zadavatele, dostatečně často navštívit zkoušejícího, a to před, v průběhu a po ukončení klinického hodnocení, za účelem dodržení protokolu a správné klinické praxe,
- g) zajistit, aby byl zajištěn informovaný souhlas chovatele před přijetím zvířat do klinického hodnocení,
- h) zaručit, že všechny údaje jsou přesně, správně a úplně zaznamenány a nečitelná, chybná nebo opravená dokumentace je plně vysvětlena,
- i) ověřit, že skladování, vydávání a evidence zásob hodnoceného a kontrolního veterinárního léčivého přípravku jsou bezpečné a vhodné a nepoužitý hodnocený a kontrolní veterinární léčivý přípravek je vrácen zadavateli nebo vhodně zlikvidován,
- j) prověřit prvotní záznamy a jinou dokumentaci klinického hodnocení nezbytnou pro dodržení protokolu studie a prověřit, zda informace uchovávané zkoušejícím jsou úplné a přesné,
- k) připravit a udržovat úplné záznamy všech návštěv, dopisů a jiných kontaktů se zkoušejícím, zadavatelem a zástupci všech dalších zúčastněných organizací s dostatečnými detaily pro úkony, které mohou být provedeny zkoušejícím a zadavatelem,
- l) potvrdit dodržování zásad správné klinické praxe zkoušejícím prostřednictvím podepsaných a datovaných zpráv o kontaktech, proběhnutých návštěvách a doložených činnostech během provádění klinického hodnocení; na konci klinického hodnocení je předložit zadavateli.

## § 26

### **Audit**

(1) Zadavatel určí k provádění auditu auditory (§ 22 odst. 2), kteří mají náležitou kvalifikaci a znalosti k provedení auditu klinického hodnocení. Kvalifikace auditorů je dokumentována.

(2) Zadavatel zajistí, aby audity byly prováděny podle písemných, zadavatelem vypracovaných postupů, které stanoví předmět auditu, způsob jeho provedení, frekvenci, formu a obsah zpráv o auditu.

(3) Plán auditu a zvolené postupy se řídí významem a účelem klinického hodnocení, počtem hodnocených zvířat, typem a složitostí hodnocení, úrovní rizik pro hodnocená zvířata a dosavadními poznatky o klinickém hodnocení.

(4) Při zjištění závažných nedostatků provede zadavatel neprodleně nápravná opatření, popřípadě ukončí klinické hodnocení. O těchto opatřeních ihned informuje Veterinární ústav. Stejně se postupuje i při zjištění takových nedostatků monitorem.

(5) Pozorování a nálezy auditora jsou dokumentovány a zadavatel uchovává potvrzení o vykonaných auditech.

## § 27

### **Hodnocené veterinární léčivé přípravky a jejich označení**

V rámci správné klinické praxe splňují veterinární léčivé přípravky použité v klinickém hodnocení následující podmínky

- a) jsou označeny přiměřeně podle § 19 odst. 2 a slovy "Pouze pro použití v klinickém hodnocení" a "Pouze pro zvířata",
- b) je stanovena vhodná doba, teplota a případně další podmínky jejich uchovávání,
- c) mají vyhovující stabilitu po celou dobu jejich používání,
- d) jsou v obalu, který je chrání před kontaminací a znehodnocením během jejich přepravy a uchování,
- e) uchovává se jejich dostatečné množství pro případnou kontrolu a dále se uchovávají záznamy o analýzách a charakteristikách vzorků jednotlivých šarží, a to do doby vyhodnocení údajů získaných při klinickém hodnocení,
- f) v případě zaslepení klinického hodnocení musí systém kódování umožnit rychlou identifikaci těchto přípravků; porušení musí být zjistitelné,
- g) vyrábí se v souladu se zásadami správné výrobní praxe.

## § 28

### **Žádost o povolení klinického hodnocení**

(1) Žádost o povolení klinického hodnocení předkládá Veterinárnímu ústavu ve dvojitě vyhotovení zadavatel, a to na příslušném formuláři.

(2) Přílohu žádosti tvoří následující údaje:

- a) povolení k použití pokusných zvířat vydané příslušným státním orgánem podle jiných právních předpisů,
- b) souhlas chovatele zvířat,
- c) protokol klinického hodnocení včetně formulářů pro záznamy o hodnocených zvířatech a jeho případné dodatky zpracované v souladu s požadavky uvedenými v příloze č. 11 této vyhlášky,
- d) písemné informace určené zkoušejícímu, a to buď ve formě souhrnu údajů o přípravku nebo souboru dostupných informací o přípravku s údaji uvedenými v příloze č. 12 této vyhlášky,
- e) písemné informace pro chovatele v českém jazyce, obsahující údaje podle přílohy č. 13 této vyhlášky,
- f) farmaceutické údaje o hodnocených veterinárních léčivých přípravcích podle přílohy č. 14 této vyhlášky,
- g) doklad o uhrazení nákladů,
- h) informace, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno nesouhlasné stanovisko zahraničním kontrolním úřadem.

(3) Na základě vyžádání Veterinárního ústavu předloží zadavatel další podklady potřebné pro posouzení daného klinického hodnocení. Případné specifické požadavky na jednotlivé části dokumentace jsou zveřejňovány v informačním prostředku Veterinárního ústavu.

(4) Je-li hodnoceným veterinárním léčivým přípravkem geneticky modifikovaný organismus, předkládají se spolu se žádostí dokumenty podle § 60 odst. 4 písm. b) zákona o léčivech.

## **Dokumenty, záznamy a zprávy**

(1) O průběhu klinického hodnocení je vedena dokumentace uvedená v příloze č. 15 této vyhlášky.

(2) Každá změna nebo oprava v dokumentaci, záznamech o hodnocených zvířatech, případně zprávách musí být označena datem a podpisem, v případě potřeby i vysvětlením, přičemž původní záznam musí být zachován. Změny nebo opravy se provádějí podle písemných pracovních postupů zadavatele.

(3) Dokumenty, záznamy a zprávy související s klinickým hodnocením musí být přístupné zadavateli, Veterinárnímu ústavu, monitorovi a osobám provádějícím audit.

(4) Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 16 této vyhlášky.

### § 30

#### **Oznamování závažných nežádoucích účinků**

Oznámení Veterinárnímu ústavu a zadavateli obsahuje údaj o místě klinického hodnocení, název nebo jméno, popřípadě jména a příjmení zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci zvířete a popis reakce, název hodnoceného a kontrolního veterinárního léčivého přípravku včetně podané dávky a způsobu aplikace. Oznámení Veterinárnímu ústavu se učiní nejpozději do 15 dnů od zachycení události, v případě smrti nebo ohrožení života zvířete se informace doručí nejpozději do 7 dnů.

### § 31

#### **Přerušeni a předčasné ukončení klinického hodnocení**

Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo předčasně ukončeno, zkoušející o tom neprodleně informuje zadavatele, chovatele, Veterinární ústav a příslušnou Krajskou veterinární správu a zajistí další léčbu a sledování zdravotního stavu hodnocených zvířat.

### § 32

#### **Informace o ukončení klinického hodnocení a souhrnná zpráva**

(1) Informaci o ukončení klinického hodnocení předkládá zadavatel Veterinárnímu ústavu do 60 dnů po ukončení klinického hodnocení.

(2) Informace o ukončení klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 17 této vyhlášky.

(3) Zadavatel po ukončení klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu, ve které uvede závěry daného klinického hodnocení a jejich zhodnocení. Souhrnná

zpráva obsahuje náležitosti uvedené v příloze č. 18 této vyhlášky.

## ČÁST ČTVRTÁ ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

§ 33

### Zrušovací ustanovení

Zrušuje se:

1. vyhláška č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv,
2. vyhláška č. 301/2003 Sb., kterou se mění vyhláška č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv.

§ 34

### Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti prvním dnem kalendářního měsíce následujícího po dni vyhlášení.

Ministr:  
MUDr. **Julínek**, MBA v. r.

Ministr:  
Mgr. **Gandalovič** v. r.

- 
- 1) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, ve znění nařízení (ES) č. 1901/2006.  
Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 9. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.
  - 2)



- Například vyhláška č. 307/2002 Sb., o radiační ochraně, ve znění vyhlášky č. 499/2005 Sb.
- 3)
- Například zákon č. 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.
- 4)
- § 52 odst. 2 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).
- 5)
- § 6 odst. 1 písm. c) zákona č. 378/2007 Sb.
- 6)
- Zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.
- 7)
- § 67b zákona č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, ve znění pozdějších předpisů.  
Vyhláška č. 385/2006 Sb., o zdravotnické dokumentaci, ve znění pozdějších předpisů.  
Zákon č. 499/2004 Sb., o archivnictví a spisové službě a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.
- 8)
- Například vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv.
- 9)
- § 2 písm. d) zákona č. 78/2004 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty.
- 10)
- § 5 vyhlášky č. 209/2004 Sb., o bližších podmínkách nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty.
- 11)
- § 79 odst. 5 zákona č. 378/2007 Sb.