

Zásady správnej klinickej praxe

**VICH Topic
GL9 (GCP)**

Zásady správnej klinickej praxe

ÚVOD

Cieľom tohto dokumentu je poskytnúť usmernenie k navrhovaniu a vykonávaniu všetkých klinických štúdií veterinárnych liekov u cieľových druhov.

Je určený všetkým jednotlivcom a organizáciám zapojeným do navrhovania, vykonávania, monitorovania, zaznamenávania, auditu, analýzy a podávania správ o klinických štúdiách na cieľových druhoch a jeho cieľom je zabezpečiť, aby sa takéto štúdie vykonávali a dokumentovali v súlade so zásadami správnej klinickej praxe (GCP).

Správna klinická prax má byť medzinárodnou etickou a vedeckou normou kvality pre navrhovanie, vykonávanie, monitorovanie, zaznamenávanie, audit, analýzu a podávanie správ o klinických štúdiách hodnotiacich veterinárne lieky. Dodržiavanie tejto normy poskytuje verejnosti záruku integrity údajov klinickej štúdie a toho, že sa venovala náležitá pozornosť dobrým životným podmienkam zvierat a ochrane personálu zapojeného do štúdie, životného prostredia a potravinového reťazca ľudí a zvierat.

Toto usmernenie bolo vypracované podľa zásad Medzinárodnej spolupráce pri harmonizácii technických požiadaviek na registráciu veterinárnych liekov (VICH) a poskytne jednotnú normu pre Európsku úniu (EÚ), Japonsko a Spojené štáty americké (USA) s cieľom uľahčiť vzájomné uznávanie klinických údajov príslušnými regulačnými orgánmi. Toto usmernenie bolo vypracované s ohľadom na súčasné postupy v EÚ, Japonsku a USA spolu s postupmi v Austrálii a na Novom Zélande.

Toto usmernenie by sa malo dodržiavať pri vypracúvaní údajov z klinických štúdií, ktoré sa majú predložiť regulačným orgánom.

Toto usmernenie predstavuje súčasný najlepší úsudok príslušných regulačných orgánov o správnej klinickej praxi. Nevytvára ani nepriznáva práva žiadnej osobe a nezaväzuje príslušné regulačné orgány ani verejnosť. Môže sa použiť alternatívny prístup, ak takýto prístup spĺňa príslušné regulačné požiadavky. Ak sa zadávateľ rozhodne použiť alternatívne postupy alebo praktiky, odporúča sa prerokovať ich s regulačným orgánom.

Ak sa v usmerňovacom dokumente uvádza požiadavka uložená zákonom, táto požiadavka je zákonom a jej platnosť a účinnosť sa jej zahrnutím do usmerňovacieho dokumentu nijako nemení.

1. SLOVNÍK

Audit

Systematické a nezávislé preskúmanie činností súvisiacich so štúdiou a dokumentácie s cieľom určiť, či sa hodnotená štúdia vykonáva alebo vykonávala správne a či údaje sú alebo boli zaznamenané, analyzované a presne nahlásené v súlade s protokolom štúdie, štandardnými pracovnými postupmi (SOP) súvisiacimi so štúdiou, správnu klinickou praxou (GCP) a platnými regulačnými požiadavkami.

Cieľové zviera

Konkrétne zviera podľa druhu, kategórie a plemena identifikované ako zviera, pre ktoré je určený skúšaný veterinárny prípravok.

Formuláre na hlásenie prípadu/formuláre na zachytenie údajov/registračné listy

Tlačené, optické, elektronické alebo magnetické dokumenty špeciálne určené na zaznamenávanie protokolom požadovaných a iných pozorovaní študovaných zvierat alebo laboratórnych výsledkov.

Informovaný súhlas

Zdokumentovaný proces, ktorým majiteľ alebo zástupca majiteľa dobrovoľne potvrdzuje ochotu majiteľa umožniť svojmu zvieraťu (zvieratám) účasť na konkrétnej štúdii po tom, ako bol informovaný o všetkých aspektoch štúdie, ktoré sú relevantné pre rozhodnutie o účasti.

Inšpekcia

Činnosť príslušného regulačného orgánu, ktorý v súlade so svojimi zákonnými právomocami vykonáva úradnú kontrolu dokumentácie štúdie, zariadení, vybavenia, hotových a nedokončených materiálov (a súvisiacej dokumentácie), označovania a akýchkoľvek iných zdrojov súvisiacich s registráciou skúšaného veterinárneho lieku, ktoré sa môžu nachádzať na akomkoľvek mieste súvisiacom so štúdiou.

Klinická štúdia

Jediný vedecký pokus vykonaný na cieľovom druhu s cieľom otestovať aspoň jednu hypotézu relevantnú pre navrhované tvrdenie (tvrdenia) o účinnosti alebo o bezpečnosti pri používaní skúmaného veterinárneho lieku na cieľovom zvierati. Na účely tohto usmernenia sú pojmy klinická štúdia a štúdia synonymá.

Kontrola kvality (QC)

Operatívne techniky a činnosti vykonávané v rámci systému zabezpečenia kvality s cieľom overiť, či boli splnené požiadavky na kvalitu činností súvisiacich so štúdiou.

Kontrolný liek

Akýkoľvek schválený liek používaný v súlade s pokynmi na etikete alebo akékoľvek placebo, ktoré sa používa ako referenčné v klinickej štúdii na porovnanie so skúšaným veterinárnym liekom, ktorý sa hodnotí.

Likvidácia skúšaných veterinárnych liekov

Osud skúšaných veterinárnych a kontrolných liekov počas štúdie alebo po jej ukončení. Napríklad po dodržaní všetkých obmedzení na minimalizáciu obáv o verejné zdravie sa lieky môžu vrátiť zadávateľovi, spáliť alebo zlikvidovať inými schválenými metódami.

Likvidácia študijných zvierat

Osud študijných zvierat alebo produktov pochádzajúcich zo skúmaných zvierat určených na výrobu potravín počas štúdie alebo po jej ukončení. Napríklad po splnení všetkých obmedzení na minimalizáciu obáv o verejné zdravie sa zvieratá môžu poraziť, vrátiť do stáda, prediť alebo vrátiť majiteľovi.

Monitor

Jednotlivec zodpovedný za dohľad nad klinickou štúdiou a za zabezpečenie jej vykonávania, zaznamenávania a vykazovania v súlade s protokolom štúdie, štandardnými operačnými postupmi (SOP), správnu klinickou praxou (GCP) a príslušnými regulačnými požiadavkami.

Multicentrická štúdia

Štúdia vykonávaná podľa jedného protokolu štúdie na viac ako jednom mieste.

Nespracované údaje

Všetky originálne pracovné hárky, kalibračné údaje, záznamy, memorandá a poznámky z prvej ruky o pozorovaniach a činnostiach štúdie, ktoré sú potrebné na rekonštrukciu a hodnotenie štúdie. Nespracované údaje môžu okrem iného zahŕňať fotografické materiály, magnetické, elektronické alebo optické médiá, informácie zaznamenané z automatizovaných prístrojov a ručne zaznamenané hárky údajov. Telekomunikačné prenosy a prepísané údaje sa nepovažujú za nespracované údaje.

Nežiaduca udalosť (AE)

Akékoľvek pozorovanie u zvierat, ktoré je nepriaznivé a nepredvídateľné a vyskytuje sa po použití veterinárneho lieku alebo skúšaného veterinárneho lieku, bez ohľadu na to, či sa považuje za súvisiace s liekom alebo nie.

Odchýlka od protokolu štúdie

Odchýlka od postupov uvedených v protokole štúdie. Odchýlky od protokolu štúdie by sa mali zaznamenať ako vyhlásenie podpísané a datované skúšajúcim, v ktorom sa opíše odchýlka a dôvod jej vzniku (ak je možné ho identifikovať).

Overená kópia

Kópia, ktorá je úplným odrazom originálneho dokumentu, ktorá obsahuje vyhlásenie podpísané a datované osobou (osobami), ktorá kópiu vyhotovila, potvrdzujúce, že táto kópia je úplná a presná.

Protokol štúdie

Dokument podpísaný a datovaný skúšajúcim a zadávateľom, ktorý úplne opisuje cieľ(-e), návrh, metodiku, štatistické úvahy a organizáciu štúdie. V protokole štúdie sa môže uviesť aj pozadie a zdôvodnenie štúdie, ale tieto informácie môžu byť uvedené v iných dokumentoch, na ktoré sa protokol štúdie odvoláva. V tomto usmernení pojem protokol štúdie zahŕňa všetky zmeny a doplnenia protokolu štúdie.

Randomizácia

Proces zaradenia zvierat (alebo skupín zvierat) do liečebných alebo kontrolných skupín s použitím prvku náhody na určenie zaradenia s cieľom znížiť skreslenie.

Regulačné orgány

Orgány, ktoré majú zákonnú právomoc regulovať. V tomto usmernení výraz „regulačné orgány“ zahŕňa orgány, ktoré kontrolujú predložené klinické údaje a vykonávajú inšpekcie.

Skúšaný veterinárny liek

Akákoľvek biologická alebo farmaceutická forma alebo akékoľvek krmivo pre zvieratá obsahujúce jednu alebo viac účinných látok, ktoré sa hodnotia v klinickej štúdii s cieľom preskúmať akýkoľvek ochranný, terapeutický, diagnostický alebo fyziologický účinok pri podávaní alebo aplikácii zvieratú.

Správna klinická prax (GCP)

Štandard pre navrhovanie, vykonávanie, monitorovanie, zaznamenávanie, audit, analýzu a podávanie správ o klinických štúdiách. Dodržiavanie normy poskytuje záruku, že údaje a hlásené výsledky sú úplné, správne a presné, že sú zabezpečené dobré životné podmienky zvierat zapojených do štúdie a bezpečnosť personálu zapojeného do štúdie a že je chránené životné prostredie a potravinový reťazec ľudí a zvierat.

Súlady (vo vzťahu k štúdiám)

Dodržiavanie protokolu štúdie, príslušných SOP, správnej klinickej praxe a príslušných regulačných požiadaviek.

Štandardný operačný postup (SOP)

Podrobný písomný pokyn na uľahčenie konzistentnosti pri vykonávaní konkrétnej funkcie.

Štúdijné zviera

Akékoľvek zviera, ktoré sa zúčastňuje na klinickej štúdii, buď ako príjemca skúšaného veterinárneho prípravku, alebo ako kontrolné zviera.

Uplatniteľné regulačné požiadavky

Všetky zákony a nariadenia príslušného regulačného orgánu, ktoré sa týkajú vykonávania štúdií s použitím skúšaných veterinárnych produktov.

Veterinárny liek

Akýkoľvek výrobok so schváleným tvrdením, že má ochranný, terapeutický alebo diagnostický účinok alebo že ovplyvňuje fyziologické funkcie, keď sa podáva alebo aplikuje zvieratú. Tento pojem sa vzťahuje na farmaceutiká, biologické lieky, diagnostiká a modifikátory fyziologických funkcií.

Vyšetrovateľ

Osoba zodpovedná za všetky aspekty vykonávania štúdie na mieste štúdie. Ak štúdiu vykonáva skupina jednotlivcov na mieste štúdie, skúšajúci je vedúci skupiny.

Zabezpečenie kvality (QA)

Plánovaný a systematický proces zavedený s cieľom zabezpečiť, aby sa štúdia vykonávala a údaje sa zhromažďovali, dokumentovali (zaznamenávali) a vykazovali v súlade s týmito usmerneniami a platnými regulačnými požiadavkami.

Zadávatel'

Jednotlivec, spoločnosť, inštitúcia alebo organizácia, ktorá preberá zodpovednosť za začatie, riadenie a financovanie klinickej štúdie skúšaného veterinárneho výrobku.

Zaslepenie (maskovanie)

Postup na zníženie potenciálnej zaujatosti štúdie, pri ktorom určený personál štúdie nie je informovaný o pridelení liečby.

Záverečná správa o štúdii (FSR)

Komplexný opis štúdie skúšaného veterinárneho lieku, ktorý je napísaný po ukončení zberu všetkých prvotných údajov alebo po ukončení štúdie a ktorý úplne opisuje ciele a experimentálne materiály a metódy (vrátane štatistických analýz), prezentuje výsledky štúdie a obsahuje kritické hodnotenie výsledkov štúdie.

Zmena a doplnenie protokolu štúdie

Písomná zmena alebo úprava protokolu štúdie vykonaná pred implementáciou protokolu alebo vykonaním zmenenej alebo upravenej úlohy. Zmeny a doplnenia protokolu štúdie by mali byť podpísané a datované skúšajúcim a zadávateľom a začlenené do protokolu štúdie.

Zmluvná výskumná organizácia (CRO)

Jednotlivec alebo organizácia, s ktorou zadávateľ alebo skúšajúci uzavrel zmluvu na plnenie jednej alebo viacerých povinností zadávateľa alebo skúšajúceho.

2. PRINCÍPY VICH GCP

Účelom VICH GCP je stanoviť usmernenia pre vykonávanie klinických štúdií, ktoré zabezpečia presnosť, integritu a správnosť údajov. Náležitá pozornosť by sa mala venovať dobrým životným podmienkam skúmaných zvierat, účinkom na životné prostredie a personál štúdie a rezíduám v produktoch pochádzajúcich zo skúmaných zvierat určených na výrobu potravín.

Vopred stanovené systematické písomné postupy na organizáciu, vykonávanie, zber údajov, dokumentáciu a overovanie klinických štúdií sú potrebné na zabezpečenie platnosti údajov a na zabezpečenie etickej, vedeckej a technickej kvality štúdií. Možno očakávať, že údaje získané zo štúdií navrhnutých, vykonaných, monitorovaných, zaznamenaných, kontrolovaných, analyzovaných a nahlásených v súlade s týmto usmernením uľahčia proces preskúmania, pretože regulačné orgány môžu mať dôveru v integritu štúdií, ktoré sa riadia takýmito vopred stanovenými písomnými postupmi.

Dodržiavaním takýchto vopred stanovených písomných postupov sa zadávateľa pravdepodobne vyhnú zbytočnému opakovaniu záverečných štúdií. Žiadna požiadavka na miestne štúdie účinnosti na potvrdenie zistení záverečných štúdií nie je týmto usmerňovacím dokumentom dotknutá. Okrem toho môžu existovať aj iné usmernenia, ktoré definujú návrh štúdie a kritériá účinnosti pre konkrétne kategórie veterinárnych výrobkov. Aj tieto štúdie by sa mali vykonávať v súlade so zásadami GCP.

Každá osoba zapojená do vykonávania klinickej štúdie by mala byť kvalifikovaná na základe vzdelania, odbornej prípravy a skúseností na vykonávanie svojej príslušnej úlohy (úloh). Tieto osoby by mali preukázať najvyšší možný stupeň profesionality pri zaznamenávaní a oznamovaní pozorovaní štúdie spôsobom, ktorý je zrejmý z dokumentácie štúdie.

Príslušný regulačný orgán by mal poskytnúť postupy, ktoré nezávisle zabezpečia ochranu študovaných zvierat a potravinového reťazca ľudí a zvierat. Príslušný regulačný orgán by mal tiež zabezpečiť, aby bol získaný informovaný súhlas majiteľa študovaných zvierat.

Štúdie, na ktoré sa vzťahuje správna laboratórna prax (SLP), základné prieskumné štúdie alebo iné klinické štúdie, ktoré nie sú určené na regulačnú podporu, nie sú zahrnuté do rozsahu pôsobnosti tohto usmernenia. Môže sa však vyžadovať, aby sa údaje získané z bezpečnostných a predklinických štúdií predložili príslušnému regulačnému orgánu, aby mohli byť následné klinické štúdie pred ich začatím riadne schválené.

Pokiaľ je to možné, skúšané veterinárne lieky by sa mali pripravovať, spracovávať a skladovať v súlade s koncepciami správnej výrobnéj praxe (SVP) príslušných regulačných orgánov. Podrobnosti o príprave, manipulácii a skladovaní skúšaných veterinárnych liekov by sa mali zdokumentovať a lieky by sa mali používať v súlade s protokolom štúdie.

Zabezpečenie kvality každého aspektu štúdie je základnou zložkou správnych vedeckých postupov. Zásady GCP podporujú používanie postupov zabezpečenia kvality (QA) pre klinické štúdie. Predpokladá sa, že zadávateľ by mal byť stranou zodpovednou za funkcie zabezpečenia kvality týchto štúdií. Všetci účastníci klinických štúdií sa vyzývajú, aby prijali a dodržiavali všeobecne uznávané správne postupy zabezpečenia kvality.

3. SKÚŠAJÚCI

3.1. Všeobecne

- Skúšajúci je osoba zodpovedná za všetky aspekty realizácie štúdie. Patrí sem: dávkovanie a podávanie skúšaného a kontrolného veterinárneho lieku (liekov), implementácia protokolu štúdie, zber a vykazovanie údajov zo štúdie a ochrana zdravia a pohody personálu zapojeného do štúdie a zvierat počas štúdie.
- Skúšajúci by mal mať dostatočné vedomosti, vedecké vzdelanie a skúsenosti, ktoré sú doložené aktuálnym životopisom a inými povereniami, na vykonávanie klinických štúdií na skúmanie účinnosti a bezpečnosti skúšaných veterinárnych liekov pri ich používaní u cieľových druhov zvierat. Skúšajúci by mal byť oboznámený s kontextom a požiadavkami štúdie pred prevzatím skúšaného veterinárneho prípravku.
- Ak štúdiu vykonáva skupina osôb, skúšajúci je vedúcim skupiny.
- Pri zbere, zaznamenávaní a následnom spracovaní údajov môže skúšajúcemu pomáhať vyškolený kompetentný personál.
- Jednotlivec by nemal vykonávať funkciu skúšajúceho a zároveň monitorovať danú štúdiu.

3.2. Povinnosti.

Skúšajúci by mal:

- Pred začatím štúdie predložiť zadávateľovi aktuálny životopis a ďalšie príslušné doklady.
- Podpisom protokolu štúdie so zadávateľom odsúhlasiť, že štúdia sa bude vykonávať podľa protokolu štúdie v súlade so zásadami GCP a platnými regulačnými požiadavkami.
- Zabezpečiť, aby sa štúdia vykonávala v súlade s protokolom štúdie, príslušnými SOP, GCP a platnými regulačnými požiadavkami.
- Udržiavať v dokumentácii štúdie podpísanú a datovanú kópiu protokolu štúdie, ktorá obsahuje každú zmenu a doplnenie protokolu štúdie. Každý dodatok k protokolu štúdie, či už ho pripravil zadávateľ alebo skúšajúci, by mal byť podpísaný a datovaný zadávateľom a skúšajúcim a mal by identifikovať, čo sa zmenilo alebo upravilo, a dôvody takejto zmeny alebo úpravy.
- Zaznamenať a podpísať datované vyhlásenie, ktoré sa uchová v dokumentácii štúdie, o každej odchýlke od protokolu štúdie a dôvode jej vzniku (ak je možné ju identifikovať).
- Bezodkladne informovať zadávateľa o každej odchýlke od protokolu štúdie.
- Zabezpečiť dostatočný počet kvalifikovaných pracovníkov vrátane (podľa potreby) veterinárneho lekára, ktorý sa bude starať o študijné zvieratá, aby sa štúdia vykonala včas a správne. Primerane informovať a poskytnúť potrebné školenia personálu zapojenému do štúdie alebo do riadenia štúdie na zvieratách, aby sa zabezpečil súlad s protokolom štúdie a platnými regulačnými požiadavkami.

- Delegovať všetky právomoci a práce vrátane subdodávateľských prác len na osoby, ktoré sú na základe odbornej prípravy a skúseností kvalifikované na vykonávanie pridelených povinností.
- Poskytovať personálu štúdie príslušné materiály a informácie získané od zadávateľa.
- Zabezpečiť, aby sa na vykonávanie štúdie používali primerané a dobre udržiavané zariadenia a vybavenie, či už vlastné alebo prenajaté.
- V prípade potreby používať štandardné prevádzkové postupy (SOP) pre praktické aplikácie.
- Dodržiavať príslušné regulačné požiadavky upravujúce humánnu starostlivosť o zvieratá v štúdiách.
- Získať informovaný súhlas od každého majiteľa alebo zástupcu majiteľa predtým, ako sa jeho zviera(-tá) zúčastní(-ia) na štúdiu. Každý majiteľ alebo zástupca majiteľa by mal pred udelením súhlasu dostať od skúšajúceho príslušné informácie týkajúce sa takejto účasti.
- Dohliadať na umiestnenie, kŕmenie a starostlivosť o všetky študované zvieratá na mieste štúdie a informovať majiteľov zvierat umiestnených mimo miesta štúdie o ich povinnostiach uvedených v protokole štúdie.
- Zdokumentovať akúkoľvek veterinárnu starostlivosť a postupy, zmeny v zdravotnom stave zvierat alebo významné zmeny prostredia.
- Dodržiavať protokol štúdie týkajúci sa používania produktov pochádzajúcich zo skúmaných zvierat určených na výrobu potravín, ktoré boli liečené skúšaným a kontrolným veterinárnym prípravkom (prípravkami), a správnej likvidácie skúšaných zvierat.
- Okamžite informovať zadávateľa o nežiaducich udalostiach (AE).
- S odbornou starostlivosťou spravovať všetky kódovacie postupy a dokumentáciu (napr. randomizačné obálky, informácie o zaslepení) a zabezpečiť, aby sa akýkoľvek kód liečby porušil len v súlade s protokolom štúdie a s vedomím a súhlasom zadávateľa. Pracovníci štúdie, ktorí nemôžu byť alebo nie sú zaslepení (maskovaní), by sa mali zúčastňovať na vykonávaní štúdie v minimálnom potrebnom rozsahu.
- Zodpovedať za príjem, kontrolu, skladovanie, distribúciu a ďalšie miešanie s následnou analýzou (ak existuje) skúšaného a kontrolného veterinárneho lieku (liekov) dodaného (dodaných) skúšajúcemu na vykonanie štúdie.
- Zabezpečiť bezpečné skladovanie a kontrolovať prístup k skúšanému a kontrolnému veterinárnemu lieku (liekom) v súlade s protokolom štúdie a špecifikáciami na etikete.
- Viest' úplnú evidenciu o prijíme, použití, výsledkoch testov skúšaného a kontrolného(-ých) veterinárneho(-ých) lieku(-kov) v krmive alebo vode (ak sa vyžaduje ďalšie miešanie skúšajúcim) a o všetkých zostávajúcich zásobách nepoužitého(-ých) skúšaného a kontrolného(-ých) veterinárneho(-ých) lieku(-kov).
- Zabezpečiť, aby sa skúšané a kontrolné veterinárne prípravky vydávali a podávali skúšaným zvieratám v súlade s protokolom štúdie.
- Nedistribúovať skúšaný a kontrolný veterinárny liek (lieky) žiadnej osobe, ktorá nie je oprávnená ich prijímať.

- Na konci štúdie zosúladiť záznamy o dodaní skúšaného a kontrolného veterinárneho lieku (liekov) so záznamami o použití a vrátení vrátane zúčtovania akýchkoľvek nezrovnalostí.
- Po ukončení alebo prerušení štúdie zodpovedať za bezpečnú a konečnú likvidáciu skúšaného a kontrolného(-ých) veterinárneho(-ych) lieku(-ov) vrátane krmiva pre zvieratá, ktoré obsahuje(-ú) skúšaný alebo kontrolný(-é) veterinárny(-e) liek(-y), a primerane ju zdokumentovať. To sa môže dosiahnuť vrátením zadávateľovi alebo iným vhodným spôsobom likvidácie.
- Zhromaždiť a uchovávať dokumentáciu o štúdiu.
- Zdokumentovať neočakávané udalosti, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu a integritu štúdie, keď sa vyskytnú, a všetky prijaté nápravné opatrenia.
- Zhromažďovať a zaznamenávať údaje vrátane neočakávaných pozorovaní v súlade s protokolom štúdie a platnými regulačnými požiadavkami nezaujatým spôsobom, ktorý presne a úplne odráža pozorovania štúdie.
- Pripraviť a viesť presné a úplné záznamy o všetkých kontaktoch vrátane všetkých telefonátov, návštev, listov a iných kontaktov so zástupcami zadávateľa, zástupcami príslušných regulačných orgánov a inými pracovníkmi (napr. pracovníkmi zmluvnej výskumnej organizácie) týkajúcich sa návrhu, priebehu, dokumentácie a podávania správ o štúdiu. Záznam o kontakte by mal obsahovať: dátum a čas kontaktu; povahu kontaktu; meno a organizačnú príslušnosť všetkých zúčastnených osôb; zhrnutie účelu kontaktu a predmetu diskusie s dostatočnými podrobnosťami na opísanie základu akýchkoľvek opatrení, ktoré môžu byť prijaté skúšajúcim a/alebo zadávateľom v dôsledku kontaktu.
- Zaistiť, aby všetky vzorky, ktoré sa majú uchovávať podľa protokolu štúdie a akýchkoľvek platných regulačných požiadaviek, boli označené spôsobom, ktorý je úplný, presný, čitateľný a vylučuje stratu identifikácie vzorky.
- Bezpečne uchovávať, chrániť pred poškodením, zničením, neoprávnenou manipuláciou alebo vandalizmom, všetku dokumentáciu štúdie alebo overené kópie dokumentácie štúdie, ktorú musí skúšajúci uchovávať počas obdobia požadovaného príslušnými regulačnými orgánmi.
- Na požiadanie poskytnúť zadávateľovi podpísanú dokumentáciu štúdie alebo jej overenú kópiu. Ak sa celá dokumentácia štúdie alebo jej časť postúpi zadávateľovi, skúšajúci by mal uchovávať overenú kópiu postúpených informácií.
- V prípade potreby sa podieľať na príprave záverečnej správy o štúdiu.
- Umožniť monitorovanie a audit kvality klinickej štúdie.
- Umožniť príslušnému regulačnému orgánu vykonať inšpekciu zariadení, ktoré skúšajúci používa pre štúdiu, a vykonať inšpekciu a skopírovať akúkoľvek alebo celú dokumentáciu štúdie, ktorú skúšajúci vyhotovil alebo uchováva ako súčasť štúdie alebo ktorá sa jej týka, na účely overenia platnosti údajov.

4. ZADÁVATEĽ

4.1. Všeobecne.

Jednotlivec, spoločnosť, inštitúcia alebo organizácia, ktorá preberá zodpovednosť za začatie, riadenie a financovanie klinickej štúdie skúšaného veterinárneho lieku.

4.2. Zodpovednosť.

Zadávatel' by mal:

- Uistiť sa, že existujú dostatočné vedecky platné informácie o účinnosti a bezpečnosti skúšaného veterinárneho lieku, ktoré odôvodňujú vykonanie klinickej štúdie. Zadávateľ by mal na základe týchto informácií tiež určiť, že neexistujú žiadne environmentálne, welfare, etické alebo vedecké dôvody, ktoré by mohli vylúčiť vykonanie klinickej štúdie.
- Zabezpečiť, aby sa oznámenie alebo žiadosť týkajúca sa vykonania štúdie predložila regulačným orgánom, ak sa to vyžaduje.
- Vybrať skúšajúceho(-ich) a uistiť sa o jeho(-ich) kvalifikácii, určiť jeho(-ich) dostupnosť počas celého trvania štúdie, potvrdiť, že súhlasí s vykonaním štúdie v súlade s dohodnutým protokolom štúdie, GCP a platnými regulačnými požiadavkami.
- Určiť vhodne kvalifikovaného a vyškoleného(-ých) monitora(-ov).
- V prípade potreby zabezpečiť prípravu SOP pre procedurálne a technické prvky štúdie.
- Pripraviť protokol štúdie, podľa potreby po konzultácii so skúšajúcim, s náležitým ohľadom na vyššie uvedené skutočnosti a v súlade so zásadami GCP.
- Spolu so skúšajúcim podpísať protokol štúdie ako súhlas s tým, že klinická štúdia sa bude vykonávať podľa protokolu štúdie. Akékoľvek zmeny a doplnenia protokolu štúdie by mali mať podpísaný súhlas zadávateľa aj skúšajúceho.
- V prípade multicentrických štúdií zabezpečiť, že:
 - Všetci skúšajúci budú vykonávať štúdiu v prísnom súlade s protokolom štúdie, ktorý schválil zadávateľ a v prípade potreby aj regulačný orgán.
 - Systém zberu údajov je navrhnutý tak, aby zachytával požadované údaje na všetkých miestach multicentrickej štúdie. Pre tých skúšajúcich, ktorí zhromažďujú dodatočné údaje požadované zadávateľom, by mali byť k dispozícii doplnkové systémy zberu údajov, ktoré sú navrhnuté tak, aby zachytávali dodatočné údaje.
 - Všetci skúšajúci dostanú jednotné pokyny na dodržiavanie protokolu štúdie, na dodržiavanie jednotného súboru noriem na hodnotenie klinických a laboratórnych nálezov a na zaznamenávanie údajov.
 - Komunikácia medzi skúšajúcimi je uľahčená.
- Informovať skúšajúceho o príslušných chemických, farmaceutických, toxikologických, bezpečnostných informáciách, informáciách o účinnosti a iných relevantných informáciách, ktoré sú predpokladom pre vykonanie štúdie. Zadávateľ by mal tiež informovať skúšajúceho o všetkých takýchto relevantných informáciách, ktoré sú k

dispozícii počas štúdie, a v prípade potreby zabezpečiť, aby bol informovaný aj príslušný regulačný orgán.

- Hlásiť všetky nežiaduce udalosti v súlade s platnými regulačnými požiadavkami.
- Zabezpečiť správnu likvidáciu všetkých zvierat v štúdii a všetkých požívateľných produktov z nich získaných v súlade s platnými regulačnými požiadavkami.
- Zabezpečiť, aby bol(-i) skúšaný(-é) a kontrolný(-é) veterinárny(-e) liek(-ky) pripravený(-é), označený(-é) a odoslaný(-é) v súlade s požiadavkami príslušného regulačného orgánu.
- Pripraviť a uchovávať záznamy o preprave skúšaného veterinárneho a kontrolného(-ých) lieku(-ov). Po ukončení alebo prerušení štúdie zabezpečiť správnu a konečnú likvidáciu všetkých zásob skúšaného a kontrolného veterinárneho lieku (liekov) a akéhokoľvek krmiva pre zvieratá obsahujúceho skúšaný alebo kontrolný veterinárny liek.
- Uchovávať dokumentáciu štúdie chránenú pred poškodením, zničením, neoprávneným zásahom alebo vandalizmom tak dlho, ako je to potrebné na splnenie príslušných regulačných požiadaviek v krajinách, v ktorých bola štúdia predložená na podporu registrácie skúšaného veterinárneho lieku.
- V prípade, že sa zviera liečilo skúšaným veterinárnym liekom, zabezpečiť spísanie správy o štúdii bez ohľadu na to, či sa štúdia dokončila podľa plánu.
- Zabezpečiť kvalitu a integritu údajov z klinických štúdií zavedením postupov auditu kvality, ktoré sú v súlade s uznávanými a prijatými zásadami zabezpečenia kvality.
- Dodržiavať platné regulačné požiadavky upravujúce zásady humánnej starostlivosti o študijné zvieratá.

4.3. Delegovanie právomocí na CRO (zmluvnú výskumnú organizáciu)

- Zadávateľ môže poveriť CRO niektorými alebo všetkými povinnosťami a funkciami súvisiacimi so štúdiou, ale konečnú zodpovednosť za kvalitu a integritu údajov štúdie nesie vždy zadávateľ.
- Každá povinnosť alebo funkcia súvisiaca so štúdiou, ktorá sa deleguje na CRO, by mala byť uvedená písomne. Zadávateľ by mal CRO upozorniť na jeho zodpovednosť za dodržiavanie platných regulačných požiadaviek.
- Všetky povinnosti alebo funkcie súvisiace so štúdiou, ktoré neboli výslovne delegované na CRO, si ponecháva zadávateľ.
- Všetky odkazy na zadávateľa v tomto usmernení sa vzťahujú aj na CRO v rozsahu, v akom CRO prevzal povinnosti a funkcie zadávateľa súvisiace so štúdiou.

5. MONITOR

5.1. Všeobecne.

Osoba vymenovaná zadávateľom, ktorá je zodpovedná zadávateľovi za monitorovanie a podávanie správ o priebehu štúdie, overovanie údajov a potvrdzovanie, že klinická štúdia sa vykonáva, zaznamenáva a nahlásuje v súlade s GCP a platnými regulačnými požiadavkami. Osoba vykonávajúca monitorovanie by mala mať vedecké vzdelanie a skúsenosti, aby mohla kvalifikovane dohliadať na konkrétnu štúdiu. Monitor by mal byť vyškolený v technikách kontroly kvality a postupoch overovania údajov. Monitor by mal rozumieť všetkým platným požiadavkám protokolu a mal by byť schopný určiť, či sa štúdia vykonala v súlade s protokolom a príslušnými SOP. Jednotlivec by nemal byť zároveň monitorom a skúšajúcim pre jednu štúdiu. Monitor je hlavným komunikačným spojením medzi zadávateľom a skúšajúcim.

5.2. Zodpovednosti.

Monitor by mal:

- Pomáhať zadávateľovi pri výbere skúšajúceho, ak o to požiadava.
- Byť primerane k dispozícii skúšajúcemu na konzultácie osobne, telefonicky alebo inými prostriedkami.
- Určiť, že skúšajúci a personál majú dostatok času venovať sa štúdii. Tiež určiť, či má miesto štúdie primerané priestory, zariadenia, vybavenie a personál a či je pravdepodobné, že počas trvania štúdie bude k dispozícii primeraný počet študijných zvierat.
- Potvrdiť, že personál štúdie bol primerane informovaný o podrobnostiach štúdie.
- Presvedčiť sa, či skúšajúci prijíma zodpovednosť za vykonanie štúdie a či pritom rozumie: štatútu skúšaného veterinárneho lieku, ktorý sa hodnotí; povahe a podrobnostiam protokolu štúdie; platným regulačným požiadavkám upravujúcim humánnu starostlivosť o skúšané zvieratá; podmienkam akéhokoľvek povolenia na použitie požívateľných produktov získaných zo zvierat určených na produkciu potravín, ktoré boli liečené skúšaným alebo kontrolným veterinárnym liekom (liekmi), a akýmkoľvek iným platným obmedzeniam týkajúcim sa likvidácie alebo následného použitia skúšaných zvierat.
- Pracovať v súlade s požiadavkami zadávateľa, dostatočne často navštevovať skúšajúceho pred štúdiou, počas nej a po jej skončení, aby bolo možné kontrolovať dodržiavanie protokolu štúdie, GCP a príslušných regulačných požiadaviek.
- Žiadnym spôsobom nezasahovať do procesu zberu údajov alebo výsledkov štúdie, okrem zabezpečenia dodržiavania aktuálneho protokolu štúdie, príslušných SOP, GCP a platných regulačných požiadaviek.
- Zabezpečiť, aby sa pred účasťou zvierat v štúdii získal a zaznamenal informovaný súhlas majiteľa (majiteľov) alebo zástupcov majiteľa.
- Zabezpečiť, aby boli všetky údaje správne a úplne zaznamenané.
- Zabezpečiť, aby bola nečitateľná, chýbajúca alebo opravená dokumentácia štúdie úplne vysvetlená.

- Potvrdiť, že skladovanie, výdaj a dokumentácia dodávok skúšaného a kontrolného veterinárneho lieku (liekov) sú bezpečné a vhodné, a zabezpečiť, aby skúšaný subjekt vrátil všetky nepoužité lieky zadávateľovi alebo ich riadne zlikvidoval.
- Preskúmať prvotné údaje a inú dokumentáciu štúdie potrebnú na určenie, či sa dodržiava protokol štúdie a či sú informácie, ktoré uchováva alebo uchováva skúšajúci, presné a úplné. Pripraviť a viesť presné a úplné záznamy o všetkých kontaktoch vrátane všetkých telefonátov, návštev, listov a iných kontaktov so skúšajúcim, zástupcami zadávateľa, zástupcami príslušných regulačných orgánov a inými pracovníkmi (napr. pracovníkmi zmluvnej výskumnej organizácie), ktoré sa týkajú návrhu, vykonávania, dokumentácie a podávania správ o štúdiu. Záznam o kontakte by mal obsahovať: dátum a čas kontaktu; povahu kontaktu; meno a organizačnú príslušnosť všetkých zúčastnených osôb; zhrnutie účelu kontaktu a predmetu diskusie s dostatočnými podrobnosťami na opísanie základu akýchkoľvek opatrení, ktoré môžu byť prijaté skúšajúcim a/alebo zadávateľom v dôsledku kontaktu.
- Potvrdiť súlad skúšajúceho so zásadami GCP poskytnutím podpísanej a datovanej súhrnnej správy o kontaktoch, uskutočnených návštevách a činnostiach, ktorých svedkami boli počas vykonávania štúdie. Táto súhrnná správa by sa mala predložiť zadávateľovi na konci štúdie.

6. PROTOKOL ŠTÚDIE

6.1. Všeobecne.

- Protokol štúdie je dokument, v ktorom sú uvedené ciele štúdie a definované podmienky, za ktorých sa má štúdia vykonať a riadiť.
- Dobre navrhnutá štúdia sa opiera predovšetkým o dôkladne zvážení, dobre štruktúrovaný a komplexný protokol, ktorý by mal byť vyplnený a schválený zadávateľom a skúšajúcim pred začatím štúdie.
- Komplexný protokol štúdie, ktorý je ľahko zrozumiteľný pre skúšajúceho vykonávajúceho štúdiu a pre príslušný regulačný orgán, ktorý skúma protokol a výsledky štúdie, môže uľahčiť proces registrácie veterinárnych liekov.

6.2. Preskúmanie protokolu štúdie.

Preskúmanie protokolu štúdie príslušným regulačným orgánom pred začatím klinickej štúdie sa v rámci zásad GCP odporúča najmä vtedy, keď existuje akákoľvek neistota v súvislosti s navrhovaným dizajnom štúdie alebo keď existujú rozdielne názory na relevantnosť viacerých možností vykonania štúdie. Preskúmanie protokolu štúdie príslušným regulačným orgánom nezaväzuje tento orgán akceptovať údaje získané zo štúdie vykonanej na základe takéhoto protokolu štúdie. Očakáva sa však, že z takéhoto preskúmania bude mať prospech zadávateľ aj príslušný regulačný orgán, a to z hľadiska vzájomného pochopenia regulačných požiadaviek a relevantnosti cieľa(-ov) protokolu štúdie.

6.3. Kontrolný zoznam protokolu štúdie.

Protokol štúdie by mal obsahovať informácie uvedené v nasledujúcom zozname položiek alebo by sa tento zoznam mal zohľadniť vždy, keď sa uvažuje o štúdiu. Uvedený zoznam nie je vyčerpávajúci, ani nie je každá zahrnutá položka uplatniteľná na všetky protokoly štúdií, ale má slúžiť ako odporúčanie:

- **Názov štúdie.**
- **Identifikátor jedinečný pre štúdiu.**
Jedinečný identifikátor pozostáva z čísla protokolu štúdie, stavu protokolu štúdie (t. j. návrh, konečná verzia, zmenená a doplnená verzia) a dátumu verzie protokolu štúdie, ktoré by mali byť jasne umiestnené na titulnej strane.
- **Kontaktné údaje pre štúdiu.**
Medzi kontaktné osoby štúdie patrí skúšajúci, zástupcovia sponzora a všetci ostatní účastníci zodpovední za hlavné aspekty štúdie. Pri každom kontakte uveďte titul, kvalifikáciu, odborné vzdelanie, ako aj poštovú adresu telefónne číslo a iné komunikačné prostriedky.
- **Identifikácia lokalít** (ak sú známe v čase prípravy protokolu štúdie).
- **Cieľ(e)/účel štúdie.**
- **Zdôvodnenie.**
Opíšte všetky informácie, ak sú relevantné pre pochopenie cieľa štúdie (publikované alebo inak dostupné predklinické alebo klinické údaje), ktoré odôvodňujú vykonanie klinickej štúdie.
- **Harmonogram plánovaných činností.**
Harmonogram kľúčových udalostí, ktoré sa vyskytnú počas fázy štúdie na zvieratách, vrátane: očakávaného dátumu a času začatia fázy na zvieratách, obdobia, počas ktorého sa podáva skúšaný a kontrolný veterinárny liek (lieky), obdobia pozorovania po podaní, obdobia pozastavenia podávania (ak je to vhodné) a dátumu ukončenia, ak je známy.
- **Plán štúdie.** Popíšte:
 - Celkový dizajn štúdie, napr. terénna klinická štúdia účinnosti s placebom alebo randomizovaný blokovaný dizajn v porovnaní s pozitívnou kontrolou so zaslepením.
 - Opis prípadného podrobného ošetrenia, ktoré sa má uplatniť na kontrolnú(-é) skupinu(-y) alebo na kontrolné obdobie(-a).
 - Metóda randomizácie vrátane postupov, ktoré sa majú prijať, a praktických opatrení, ktoré sa majú dodržiavať pri pridelovaní zvierat do liečebných skupín a liečebných skupín do pokusných jednotiek.
 - Pokusné jednotky a zdôvodnite ich výber.

- Rozsah a metódy zaslepenia (maskovania) a iných techník znižujúcich skreslenie, ktoré sa majú použiť, a uveďte opatrenia vrátane postupov a personálu na prístup k liečebným kódom.
- **Výber zvierat a ich identifikácia.**
Špecifikácia zdroja, počtu, totožnosti a typu študijného zvieraťa, ktoré sa má použiť, ako napríklad druh, vek, pohlavie, typová kategória plemena, hmotnosť, fyziologický stav a prognostické faktory.
- **Kritériá zaradenia/vyradenia a vyradenia po zaradení.**
Uveďte objektívne kritériá na zaradenie, vyradenie a vyradenie po zaradení do štúdie.
- **Manažment zvierat a ich ustajnenie.** Popíšte:
 - Umiestnenie testovaných zvierat, napr. ohrady, budy, pastviny.
 - Alokácia priestoru pripadajúceho na zviera (v porovnaní so štandardnými postupmi chovu).
 - Termoregulácia (vykurovanie/chladenie) a vetranie priestorov pre zvieratá.
 - Prípustná a neprípustná súbežná veterinárna starostlivosť a terapia.
 - Manažment kŕmenia (vrátane manažmentu pasienkov a prípravy a skladovania kŕmnych zmesí) a vody (vrátane zásobovania, dostupnosti a kvality) a ich predkladanie skúmaným zvieratám.
- **Krmivo pre zvieratá.**
Oficiálne referenčné zdroje môžu slúžiť ako užitočné pomôcky pri určovaní nutričných požiadaviek skúmaných zvierat a príprave krmív. Dokumentácia štúdie týkajúca sa kŕmnych dávok by mala byť dostatočná na to, aby sa zistilo, že sú splnené výživové požiadavky zvierat, aby neboli ohrozené ciele štúdie a aby sa zabezpečilo splnenie požiadaviek na dobré životné podmienky zvierat. V prípade, že stav výživy môže byť rozhodujúci pre merania, ktoré sa majú v rámci štúdie zhromaždiť, mali by sa zhromažďovať podrobné záznamy o charakteristikách krmiva. V prípade potreby:
 - Určite potreby živín skúmaných zvierat a pripravte krmivá, ktoré tieto potreby spĺňajú.
 - Uveďte kvantitatívne zloženie (napr. krmivá, vitamíny, minerálne látky a prípadne povolené kŕmne doplnkové látky) a vypočítanú hustotu živín pre všetky krmivá použité v štúdiu.
 - Opíšte postupy odberu vzoriek krmív použitých v štúdiu a následnej analýzy týchto vzoriek na vybrané živiny.
 - Vypracujte a dodržiavajte objektívne kritériá na určenie, či krmivá použité v štúdiu na základe skutočných laboratórnych analýz živín spĺňajú vopred stanovené vypočítané požiadavky.
 - Poskytnite program kŕmenia (plán kŕmenia).
 - Zhromažďujte záznamy o množstve ponúkaného a odmietnutého krmiva.

- **Skúšaný veterinárny a kontrolný(-é) liek(-y).**

- Jasne a presne identifikujte skúšaný veterinárny liek, aby bolo možné jednoznačne určiť jeho špecifické zloženie. Mali by sa uviesť pokyny na ďalšie miešanie (ak existujú), balenie a skladovanie týchto liekov.
- Ak sa skúšaný veterinárny liek podáva v krmive alebo vo vode, opíšte postupy na stanovenie koncentrácie skúšaného veterinárneho lieku v krmive alebo vo vode vrátane metód odberu vzoriek a metodík analýzy (napr. použité laboratórium, analytická metóda, počet opakovaní, limity analýzy, povolené analytické odchýlky), ktoré sa majú použiť. Vypracujte a dodržiavajte objektívne kritériá na určenie, či je koncentrácia skúšaného veterinárneho lieku v krmive alebo vode primeraná.
- Identifikujte kontrolné lieky podľa generického alebo obchodného názvu; liekovej formy, zloženia (zložiek); koncentrácie; čísla šarže; dátumu expirácie. Skladujte a používajte tieto lieky v súlade s pokynmi na etikete.

- **Liečba.**

Pre skúšaný a kontrolný veterinárny liek (lieky):

- Odôvodnite dávkovanie, ktoré sa má použiť.
- Opíšte dávkovací režim (spôsob, miesto podania, dávka, frekvencia a dĺžka podávania), ktorý sa má dodržiavať pri podávaní liekov. Uvedte objektívne kritériá pre prípadné použitie súbežnej veterinárnej liečby.
- Opíšte metódy a bezpečnostné opatrenia, ktoré sa majú prijať na zaistenie bezpečnosti personálu štúdie, ktorý manipuluje s týmito liekmi pred podaním a počas neho.
- Opíšte opatrenia na zabezpečenie podávania týchto liekov v súlade s protokolom štúdie alebo jeho označením.

- **Likvidácia skúšaných zvierat, produktov zo skúšaných zvierat a skúšaného a kontrolného veterinárneho lieku (liekov).**

- Opíšte navrhovaný spôsob likvidácie pokusných zvierat.
- Opíšte starostlivosť, ktorá sa poskytne zvieratám vyradeným zo štúdie v súlade s vopred stanovenými kritériami.
- Uvedte podmienky použitia požívateľných produktov zo zvierat určených na produkciu potravín, ktoré sa musia dodržať, aby sa dodržalo povolenie udelené príslušným regulačným orgánom.
- Opíšte navrhovanú likvidáciu skúšaného a kontrolného veterinárneho lieku (liekov).

- **Hodnotenie účinnosti.**

- Definujte účinky, ktoré sa majú dosiahnuť, a klinický(-é) konečný(-é) bod(-y), ktorý(-é) sa má(-ú) dosiahnuť pred tým, ako sa bude môcť vyhlásiť účinnosť.

- Opíšte, ako sa majú tieto účinky a koncové body merať a zaznamenávať.
 - Uvedte časový harmonogram a frekvenciu pozorovaní štúdie.
 - Opíšte špeciálne analýzy a/alebo testy, ktoré sa majú vykonať, vrátane času odberu vzoriek a intervalu medzi odberom, skladovaním vzoriek a analýzou alebo testovaním.
 - Vyberte a definujte akýkoľvek systém hodnotenia a merania, ktoré sú potrebné na objektívne meranie cieľovej(-ých) reakcie(-í) študovaného zvierat'a a hodnotenie klinickej odpovede.
 - Definujte metódy výpočtu a kalkulácie účinku skúšaného veterinárneho lieku.
- **Štatistika/biometria.**
Dôkladne opíšte štatistické metodiky, ktoré sa majú použiť na hodnotenie účinnosti skúšaného veterinárneho lieku, vrátane hypotéz, ktoré sa majú testovať, parametrov, ktoré sa majú odhadnúť, predpokladov, ktoré sa majú prijať, a úrovne významnosti, experimentálnej jednotky a štatistického modelu, ktorý sa má použiť. Plánovaná veľkosť vzorky by mala byť odôvodnená z hľadiska cieľovej populácie zvierat, sily štúdie a príslušných klinických úvah.
- **Spracovanie záznamov.**
Uvedte postupy na zaznamenávanie, spracovanie, manipuláciu a uchovávanie prvotných údajov a ďalšej dokumentácie štúdie, ktoré vyžaduje príslušný regulačný orgán.
- **Nežiaduce udalosti.**
Opíšte postupy pre:
 - Pozorovanie skúmaných zvierat s dostatočnou frekvenciou na zistenie nežiaducich udalostí.
 - Prijatie vhodných opatrení v reakcii na pozorované nežiaduce udalosti. Vhodné opatrenia môžu okrem iného zahŕňať lokalizáciu a zrušenie zaslepujúcich kódov, aby bolo možné poskytnúť vhodné lekárske ošetrovanie.
 - Zaznamenanie nežiaducich udalostí do dokumentácie štúdie.
 - Hlásenie nežiaducich udalostí zadávateľovi.
- **Dodatky, ktoré sa majú pripojiť k protokolu.**
 - Uvedte všetky SOP špecifické pre štúdiu, ktoré sa vzťahujú na vykonávanie, monitorovanie a podávanie správ o štúdii.
 - Priložte kópiu všetkých formulárov na zber údajov a záznamov o udalostiach, ktoré sa majú používať počas štúdie.
 - Pripojte všetky ďalšie relevantné prílohy, napr. informácie, ktoré sa majú poskytnúť majiteľom zvierat, pokyny pre personál štúdie.

- **Zmeny protokolu štúdie.**

Je potrebné poskytnúť pokyny na prípravu zmien a doplnení a na oznamovanie odchýlok od protokolu štúdie.

- **Odkazy.**

Uvedte citácie relevantnej literatúry, na ktorú sa odkazuje v protokole štúdie.

7. ZÁVEREČNÁ SPRÁVA ZO ŠTÚDIE

7.1. Všeobecne.

- Záverečná správa o štúdii (FSR) je úplný a komplexný opis štúdie napísaný po jej ukončení. Obsahuje opis materiálov a metód, prezentáciu a hodnotenie výsledkov, štatistické analýzy a kritické klinické, vedecké a štatistické hodnotenie. Správa by mala mať formát podľa protokolu štúdie.
- Zadávateľ je zodpovedný za poskytnutie FSR pre každú štúdiu, v ktorej bolo zviera liečené skúšaným veterinárnym prípravkom, bez ohľadu na to, či sa štúdia dokončila podľa plánu alebo nie.

7.2. Autorstvo.

- Príprava tejto správy sa môže uskutočniť takto:
 - Zadávateľ môže pripraviť FSR;
 - Skúšajúci môže vypracovať FSR pre zadávateľa alebo
 - Zadávateľ a skúšajúci môžu pripraviť FSR na základe spolupráce.
- Všetky osoby zapojené do prípravy FSR sa považujú za autora(ov).
- Ak sa riešiteľ vzdá autorstva FSR, mal by autorom poskytnúť:
 - Všetku potrebnú dokumentáciu štúdie špecifickú pre miesto, na ktorom skúšajúci vykonal štúdiu, a
 - Podpísaný a datovaný dokument, ktorý sa priloží k FSR a ktorý primerane opisuje dokumentáciu štúdie poskytnutú autorovi(-om) a potvrdzuje správnosť a úplnosť poskytnutej dokumentácie.
- Autori FSR by mali správu podpísať a uviesť dátum. Autori FSR by si mali byť vedomí, že regulačné orgány považujú tieto podpisy za potvrdenie, že všetky údaje boli zhromaždené v súlade s protokolom štúdie, príslušnými SOP, GCP a platnými regulačnými požiadavkami a že všetky vyhlásenia sú presným a úplným vyjadrením činností a výsledkov štúdie a sú plne podložené dokumentáciou štúdie. Autori preto môžu do správy zahrnúť stručné vyhlásenie, v ktorom opíšu svoj príspevok k správe.

7.3. Obsah záverečnej správy o štúdií.

FSR by mal obsahovať relevantné informácie z tohto zoznamu. Uvedený zoznam nie je vyčerpávajúci, ani nie je každá zahrnutá položka uplatniteľná na všetky FSR, ale jeho cieľom je poskytnúť usmernenie. Vysvetlenie položiek uvedených v tomto zozname by sa malo nájsť v časti o protokole štúdie.

- Názov a identifikátor štúdie.
- Ciele štúdie.
- Tituly, mená, kvalifikácia a úlohy všetkých osôb zapojených do vykonávania kľúčových prvkov štúdie.
- Identifikácia miesta (miest), na ktorom (ktorých) sa štúdiá uskutočnila.
- Kľúčové dátumy štúdie.
- Materiály a metódy.
 - Plán štúdie.
 - Výber a identifikácia zvierat.
 - Úplné údaje o študovaných zvieratách v každej skupine, okrem iného vrátane: počtu, plemena, veku, pohlavia a fyziologického stavu.
 - Anamnéza ochorení zvierat, ak je k dispozícii a ak je to vhodné, relevantná pre skúmaný stav, najmä v prípade špecifických problémov s ochorením spojených so zvieracou jednotkou.
 - V prípade potreby diagnostika zdravotného stavu predchádzajúca liečbe alebo prevencii vrátane opisu klinických príznakov alebo iných diagnostických metód podľa bežných kritérií.
 - Podrobné kritériá zaradenia a vylúčenia uplatňované pri výbere skúmaných zvierat.
 - Úplné informácie o každom študijnom zvierati, ktoré bolo odstránené po zaradení do štúdie.
 - Manažment a ustajnenie zvierat.
 - Podrobnosti o ustajnení a manažmente zvierat.
 - Zloženie krmiva a druh a množstvo akýchkoľvek doplnkových látok v krmive.
 - Podrobnosti o akejkoľvek súbežnej liečbe podávanej počas štúdie, a to pred, počas alebo po liečbe skúšaným veterinárnym alebo kontrolným(-i) liekom(-kami) a podrobnosti o akýchkoľvek pozorovaných interakciách.
 - Likvidácia zvierat. Zhrnutie likvidácie skúmaných zvierat a produktov zo zvierat určených na produkciu potravín

- Ošetrovanie.
 - Identifikácia skúšaného lieku použitého v štúdiu vrátane sily, čistoty, zloženia, množstva a šarže alebo kódovej značky.
 - Dávkovanie skúšaného veterinárneho lieku, spôsob, cesta a frekvencia podávania a prípadné bezpečnostné opatrenia prijaté počas podávania.
 - Podrobnosti o použitom kontrolnom lieku (kontrolných liekoch) s odôvodnením jeho(ich) výberu.
 - Trvanie liečby a obdobia pozorovania.
 - Súhrn použitia a likvidácie všetkých skúšaných veterinárnych liekov a kontrolných liekov dodaných alebo doručených skúšajúcemu.
- Postupy štúdie. Úplný opis použitých metód vrátane prípadných metód analýzy použitých na stanovenie koncentrácie skúšaného veterinárneho lieku v krmive, vode, telesných tekutinách a tkanivách.
- Štatistické metódy. Opis transformácií, výpočtov alebo operácií vykonaných na prvotných údajoch a všetkých štatistických metód použitých na analýzu prvotných údajov. Ak sa použité štatistické metódy líšili od metód navrhnutých v protokole štúdie, mali by sa uviesť dôvody.
- **Výsledky a ich hodnotenie.**
Úplný opis výsledkov štúdie, či už priaznivých alebo nepriaznivých, vrátane tabuliek všetkých údajov zaznamenaných počas štúdie.
- Závery založené na každom jednotlivom prípade alebo prípadne na liečebnej skupine.
- Položky týkajúce sa administratívnych záležitostí a dodržiavania predpisov.
 - Opis postupov používaných na zaznamenávanie, spracovanie, spracovanie a uchovávanie prvotných údajov a inej dokumentácie štúdie.
 - Opis všetkých odchýlok a/alebo zmien a doplnení protokolu a posúdenie ich vplyvu na výsledok štúdie.
 - Opis okolností, ktoré mohli ovplyvniť kvalitu alebo integritu údajov, s uvedením časového rámca a rozsahu ich výskytu.
 - Podrobnosti o všetkých nežiaducich udalostiach, ktoré sa vyskytli počas štúdie, a o všetkých opatreniach prijatých v ich dôsledku. Pri všetkých štúdiách, pri ktorých sa nepozorovali ani nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky, by sa malo do FSR zahrnúť príslušné vyhlásenie.
 - Umiestnenie všetkej dokumentácie štúdie.
- **Ďalšie informácie.** Dodatočné informácie, ako napríklad tieto, môžu byť zahrnuté do hlavnej časti správy alebo ako príloha:
 - Protokol štúdie

- Dátumy monitorovacích návštev
- Potvrdenie audítora o audite, ktoré obsahuje dátumy návštev na mieste, auditov a dátumy, kedy boli správy poskytnuté zadávateľovi.
- Doplnujúce správy, napr. analytické, štatistické atď.
- Kópie dokumentácie štúdie podporujúce závery štúdie.

7.4. Zmeny a dodatky k správe.

Akékoľvek doplnenie, vypustenie alebo oprava FSR by mali byť vo forme pozmeňujúceho a doplnujúceho návrhu autorov. V dodatku by mala byť jasne uvedená časť FSR, ktorá sa dopĺňa, vypúšťa alebo opravuje, a dôvody zmeny (zmien) a autori by ho mali podpísať a datovať. Drobné chyby, napr. typografické chyby, zaznamenané po finalizácii správy sa môžu uviesť priamo na FSR, ak sú doplnené podpisom alebo iniciálami autorov, dátumom zmeny a dôvodom zmeny.

8. DOKUMENTÁCIA ŠTÚDIE

8.1. Všeobecne.

- Dokumentácia štúdie pozostáva z tých záznamov, ktoré jednotlivo a spoločne umožňujú hodnotenie priebehu štúdie a kvality získaných údajov. Včasný vyplnenie dokumentácie štúdie alebo jej overených kópií na pracoviskách skúšajúceho a zadávateľa môže výrazne pomôcť úspešnému riadeniu štúdie skúšajúcim a zadávateľom.
- Všetka dokumentácia štúdie by sa mala uchovávať počas obdobia, ktoré vyžadujú príslušné regulačné orgány. Akákoľvek alebo celá dokumentácia štúdie opísaná v tomto usmernení podlieha monitorovaniu a mala by byť k dispozícii na monitorovanie v mene zadávateľa. Dokumentácia štúdie by sa mala kontrolovať podľa postupov zadávateľa na audit kvality v súlade s uznanými a akceptovanými zásadami zabezpečenia kvality. Keď sa vykoná audit kvality, audítor by mal pre zadávateľa vypracovať správu, ktorá podrobne opisuje proces auditu a ktorá potvrdzuje, že audit bol vykonaný.
- Príslušný regulačný orgán môže skontrolovať, skontrolovať a skopírovať akúkoľvek časť alebo celú dokumentáciu štúdie opísanú v tomto usmernení ako súčasť procesu, ktorý má potvrdiť platnosť vedenia štúdie a integritu zozbieraných údajov.
- Požiadavky na predkladanie dokumentácie štúdie by mal upravovať príslušný regulačný orgán.

8.2. Kategórie dokumentácie štúdie.

Dokumentácia štúdie zahŕňa okrem iného:

- **Protokol štúdie.**
Táto dokumentácia pozostáva z pôvodného protokolu štúdie, všetkých zmien protokolu a záznamov o všetkých odchýlkach od protokolu.

- **Nespracované údaje.**

Nespracované údaje štúdie vo všeobecnosti obsahujú niekoľko tried údajov. Nižšie uvedené triedy ani príklady uvedené pre každú triedu nemajú byť vyčerpávajúce.

- Záznamy o zvieratách. Všetky relevantné údaje týkajúce sa skúmaných zvierat, ako napríklad: záznamy o nákupe, dokumentácia o vyradení zvierat zo štúdie, zaradení do štúdie a odstránení po zaradení do štúdie, informovaný súhlas majiteľa, zaradenie do liečby, všetky zaznamenané pozorovania (vrátane výsledkov analytických testov biologických vzoriek), formuláre hlásení o prípadoch, nežiaduce udalosti, zdravotné pozorovania zvierat, zloženie a analýza živín v krmive pre zvieratá a konečná likvidácia zvierat.
- Záznamy o skúšanom a kontrolnom veterinárnom lieku. Všetky príslušné záznamy o objednávaní, prijíme, inventarizácii, analýze, použití alebo podávaní (dokumentovanie dávkovacieho režimu, napr. dávka, rýchlosť, spôsob a trvanie podávania), vrátení a/alebo likvidácii všetkých skúšaných a kontrolných veterinárnych produktov vrátane akéhokoľvek krmiva pre zvieratá, ktoré obsahuje skúšaný alebo kontrolný veterinárny produkt.
- Kontaktné záznamy. Záznamy monitora a skúšajúceho o všetkých kontaktoch (napr. návštevy, telefonické, písomné a elektronické), ktoré sa týkajú návrhu, vykonávania, dokumentácie a podávania správ o štúdiu.
- Záznamy o zariadení a vybavení. Podľa potreby opisy miesta štúdie, napr. schémy a fotografie, identifikácia a špecifikácie zariadenia, záznamy o kalibrácii a údržbe zariadenia, záznamy o poruchách a opravách zariadenia, meteorologické záznamy a pozorovania prostredia.

- **Hlásenia.**

Hlásenia pozostávajú z:

- Bezpečnostné správy. Hlásenia o nežiaducich udalostiach.
- Záverečná správa zo štúdie.
- Iné správy. Napríklad štatistické, analytické a laboratórne správy.

- **Štandardné pracovné postupy a referenčné materiály.**

Patria sem všetky referenčné materiály a SOP týkajúce sa kľúčových prvkov štúdie.

8.3. Evidencia a spracovanie dokumentácie o štúdiu.

- Nespracované údaje, či už písané rukou alebo elektronicky, by mali byť priraditeľné, originálne, presné, súčasné a čitateľné. Pripísateľnosť znamená, že nespracované údaje sa dajú vystopovať podľa podpisu (alebo iniciálok) a dátumu k osobe, ktorá údaje pozorovala a zaznamenala. Ak nespracované údaje pozoruje alebo zaznamenáva viac ako jedna osoba, táto skutočnosť by sa mala odzrkadliť v záznamoch údajov. V automatizovaných systémoch zberu údajov by mala osoba(-y) zodpovedná(-é) za priame zadávanie údajov zaznamenať svoje meno spolu s dátumom v čase zadávania údajov. Pôvodné a presné znamená, že nespracované údaje sú pozorovaniami z prvej ruky. Súčasné znamená, že nespracované

údaje sú zaznamenané v čase pozorovania. Čitateľné znamená, že nespracované údaje sú čitateľné a zaznamenané na trvalom nosiči, napr. atramentom v prípade písomných záznamov alebo needitovateľne u elektronických záznamov.

- Nespracované údaje by sa mali uchovávať organizovane a v prípade potreby by sa mali zaznamenávať do viazaného laboratórneho zošita alebo do vopred pripravených formulárov určených špeciálne na zaznamenávanie konkrétnych pozorovaní. Záznamy by sa mali starostlivo vyplňať so všetkými údajmi zaznamenanými podľa požiadaviek protokolu štúdie. Ak sú opodstatnené ďalšie pozorovania, napr. na poskytnutie dodatočných informácií pre vopred naplánované pozorovania alebo pozorovanie neočakávaných udalostí, mali by sa zaznamenať aj takéto pozorovania.
- Vždy by sa mali uviesť jednotky použité na meranie pozorovaní a vždy by sa mala uviesť a zdokumentovať transformácia jednotiek. Hodnoty laboratórnych analýz by sa mali vždy zaznamenať na záznamový hárok alebo k nemu pripojiť. Ak sú k dispozícii, mali by sa uviesť normálne referenčné hodnoty pre laboratórium, ktoré vzorky analyzuje.
- Ak je potrebné časť nespracovaných údajov skopírovať alebo prepísať kvôli čitateľnosti, mala by sa vyhotoviť overená kópia týchto údajov. Dôvod kopírovania alebo prepisu by mal byť vysvetlený v datovanej zápisnici alebo v datovanej poznámke na prepisovanom zázname, podpísanej osobou (osobami), ktoré robia kópiu alebo prepis. V takom prípade by sa skopírované nespracované údaje, kópia alebo prepis nespracovaných údajov a zápisnica mali uchovávať spolu v dokumentácii štúdie.
- Každá oprava v ručne písanej dokumentácii štúdie by sa mala vykonať nakreslením jednej rovnej čiary cez pôvodný záznam. Pôvodný záznam by mal byť stále čitateľný. Opravu by mala parafovať a datovať osoba(-y), ktorá(-é) opravu vykonáva(-jú) v čase, keď sa oprava vykonáva, a mala by opísať dôvod zmeny.
- Podobne, ak sa údaje zadávajú priamo do počítačového systému, elektronický záznam sa považuje za prvotné údaje. Počítačový systém by mal zabezpečiť, aby metódy vedenia a uchovávanía záznamov poskytovali aspoň taký istý stupeň dôveryhodnosti, aký poskytujú papierové systémy. Napríklad každý záznam vrátane akejkoľvek zmeny by mal byť podpísaný elektronickým podpisom osoby, ktorá záznam vykonala, a všetky zmeny, ktoré sa vykonajú v údajoch uložených na elektronických médiách, by sa mali uchovávať v auditnej stope na ochranu pravosti a integrity elektronických záznamov.

8.4. Uchovávanie dokumentácie o štúdiu.

- Všetka dokumentácia o štúdiu by sa mala uchovávať spôsobom, ktorý ju chráni pred poškodením, zničením, neoprávnenou manipuláciou alebo vandalizmom v súlade s povahou záznamov. Miesto uloženia by malo umožňovať usporiadané uloženie a jednoduché vyhľadávanie uchovávanej dokumentácie.
- Umiestnenie dokumentácie štúdie a všetkých overených kópií štúdie by sa malo uviesť v záverečnej správe o štúdiu.
- Všetka dokumentácia štúdie by sa mala uchovávať počas primeraného obdobia, aby sa splnili požiadavky príslušných regulačných orgánov, ktorým môže byť alebo bola štúdia predložená na podporu registrácie skúšaného veterinárneho lieku.