

KLH-12 verze 4

Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádostí o povolení klinického hodnocení

Tento pokyn nahrazuje pokyn KLH-12 verze 3 s platností od 11. září 2024.

Tímto pokynem jsou blíže upřesněny požadavky na doklady o správné výrobní praxi (SVP) předkládané současně s žádostí o povolení klinického hodnocení. Pokynem je též upřesněn výčet požadovaných dokumentů podle povahy léčivého přípravku (registrovaný, neregistrovaný) a podle umístění míst výroby (na území EU/EHP, mimo území EU/EHP).

Pokyn má doporučující charakter.

V souladu s požadavkem ustanovení článku 61 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES (dále jen „Nařízení“) podléhá výroba hodnocených léčivých přípravků a jejich dovoz ze třetích zemí povolení k výrobě.

Vymezení pojmů:

Hodnocený léčivý přípravek – Léčivý přípravek, který se zkouší či používá jako srovnávací v klinickém hodnocení, včetně placeba.

Registrovaný hodnocený léčivý přípravek – Léčivý přípravek registrovaný v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004, nebo v jakémkoli dotčeném členském státě v souladu se směrnicí č. 2001/83/ES, a to bez ohledu na změny v označení na obalu léčivého přípravku, který se používá jako hodnocený léčivý přípravek.

Třetí země – Za tzv. „třetí země“ jsou v tomto případě považovány všechny země mimo země EU a EHP, a to včetně zemí s platnou MRA nebo zemí ICH regionu.

Výrobní operace, pro které je povinnost dokládat soulad se správnou výrobní praxí (SVP) – SVP dokumenty je třeba předkládat pro každé **místo výroby** hodnoceného léčivého přípravku, a **místo provádějící certifikaci** v rozsahu výroby/dovozu šarže hodnoceného léčivého přípravku v EU/EHP. Relevantní doklad SVP nesmí být starší 3 let. **Místo fyzického dovozu** hodnoceného léčivého přípravku ze třetích zemí do EU/EHP podléhá požadavkům SVP, předložení dokladů ale není vyžadováno.

Místem výroby se rozumí každé místo, kde jsou prováděny **výrobní operace**: úplná i dílčí výroba lékové formy, jakož i různé postupy rozdělování, balení (primární a sekundární balení), značení (včetně zaslepování), ale též kontrola kvality.

V článku 61 odst. 5 Nařízení jsou uvedeny výjimky, kdy povolení k výrobě není vyžadováno.

Užité zkratky a pojmy:

LP – léčivý přípravek

HLP – hodnocený léčivý přípravek

KH – klinické hodnocení humánních léčivých přípravků

KH předložená národně – klinická hodnocení předložená národně před 31.1.2023, klinická hodnocení jsou schválená nebo povolená

KH předložená CTIS – klinická hodnocení předložená prostřednictvím CTIS (EU portálu) od 1.2.2023, klinická hodnocení jsou povolená

SVP – správná výrobní praxe (GMP – Good Manufacturing Practice)

EU – Evropská Unie (European Union)

EHP – Evropský hospodářský prostor (EEA – European Economic Area)

ICH – Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků (International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

MRA – dohoda o vzájemném uznávání mezi Unií a třetími zeměmi (Mutual Recognition Agreement)

MIA – povolení k výrobě a dovozu (Manufacturing and Importation Authorisation)

Úprava šarže léčivého přípravku = též modifikace; výrobní postup spojený s jakoukoli manipulací s primárním obalem registrovaného přípravku. Na úpravu se nevztahuje

KH předložena národně – bod 42 Doplnku 13 EU GMP Guide

KH předložena CTIS – článek 61 odst. 5 kapitoly IX Nařízení

Kontrola kvality = testování šarží; na smluvní laboratoře se vztahují stejné požadavky SVP jako na všechna ostatní místa

1. Typy předkládaných SVP dokladů

1.1. Povolení k výrobě/dovozu hodnocených léčivých přípravků

Doklad SVP vydávaný příslušnou národní regulační autoritou EU/EHP. Tento doklad SVP musí uvádět adresu(y) místa (míst) výroby a/nebo dovozu hodnocených léčivých přípravků a schválený rozsah výrobní činnosti v oblasti hodnocených léčivých přípravků.

Pokud je předloženo povolení k výrobě/dovozu starší 3 let a není k dispozici novější, je potřeba doplnit i certifikát SVP s datem inspekce, která není starší 3 let (viz bod 1.2).

V případě, že je v databázi **EudraGMDP k dispozici platné povolení k výrobě/dovozu** hodnocených léčivých přípravků pro výrobce/dovozce/kontrolní laboratoř hodnocených léčivých přípravků, potom není nutné tyto dokumenty předkládat, ale postačí se pouze odkázat na jmenované dokumenty v databázi EudraGMDP (požadujeme uvést číslo povolení k výrobě/dovozu – MIA).

- Databáze EudraGMDP: <http://eudragmp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do>

1.2. Certifikát SVP pro výrobce/dovozce/kontrolní laboratoř hodnocených léčivých přípravků

Doklad SVP vydávaný příslušnou národní regulační autoritou EU/EHP na základě provedené inspekce výše uvedených subjektů. Datum inspekce nesmí být starší 3 let (pokud není na dokumentu uvedeno jinak) a doklad musí uvádět adresu(y) inspektovaného(ných) místa (míst) výroby/dovozu a/nebo kontroly kvality HLP a inspektovaný rozsah výrobní činnosti v oblasti HLP.

V případě, že je v databázi **EudraGMDP k dispozici platný certifikát SVP** pro výrobce/dovozce/kontrolní laboratoř hodnocených léčivých přípravků, potom není nutné tyto dokumenty předkládat, ale postačí se pouze odkázat na jmenované dokumenty v databázi EudraGMDP (požadujeme uvést číslo SVP certifikátu).

- Databáze EudraGMP: <http://eudragmp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do>

1.3. Prohlášení kvalifikované osoby výrobce/dovozce hodnocených léčivých přípravků

Prohlášení vydává kvalifikovaná osoba dovozce/výrobce odpovědného za certifikaci pro všechna výrobní místa léčivého přípravku nacházející se ve třetích zemích a dokládá, že dané (daná) výrobní místo(a) ve třetí zemi splňuje (splňují) podmínky SVP platné v EU. Prohlášení nesmí být starší než 3 roky, pokud není na dokumentu uvedeno jinak. Dokument je vydáván pro konkrétní klinické hodnocení a jsou na něm uvedeny následující informace: EudraCT (*KH předložena národně*) nebo EU CT (*KH předložena CTIS*) číslo studie, název přípravku(ů), rozsah prováděných výrobních činností pro každé výrobní místo:

- Vzor pro prohlášení – „*Template for the qualified person's declaration equivalence to EU GMP for Investigational Medicinal Products manufactured in third countries*“ [EudraLex - Volume 10 \(europa.eu\)](http://eudralex.europa.eu/volume10/quality/2013-12_gp_template_imp.pdf) (chapter III Quality) / [2013-12_gp_template_imp.pdf \(europa.eu\)](http://eudralex.europa.eu/volume10/quality/2013-12_gp_template_imp.pdf)

V případě, že existuje mezi Uníí a třetí zemí uzavřená dohoda o vzájemném uznávání (MRA) v rozsahu správné výrobní praxe pro hodnocené léčivé přípravky, prohlášení kvalifikované osoby výrobce/dovozce pro toto místo je možné nahradit platným povolením k výrobě/certifikátem SVP vydaným příslušnou národní regulační autoritou (viz body 1.1 – 1.2).

- MRA aktuální informace: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra>

2. Výrobní operace a k nim předkládané SVP dokumenty

2.1. Požadované doklady pro neregistrovaný léčivý přípravek

2.1.1. Všechny výrobní operace probíhají na území EU/EHP.

Požadované doklady:

- pro každé místo výroby se předkládá kopie platného povolení (a případně jeho anglický, český nebo slovenský úředně ověřený překlad) k výrobě hodnocených léčivých přípravků vydaného příslušnou národní regulační autoritou a/nebo certifikát SVP (viz bod 1.1 nebo 1.2 tohoto pokynu).

2.1.2. Některé z výrobních operací jsou smluvně prováděny mimo území EU/EHP, ostatní výrobní operace probíhají na území EU/EHP.

Pro použití v klinickém hodnocení musí veškeré přípravky, u kterých část výroby proběhla mimo EU/EHP, certifikovat kvalifikovaná osoba výrobce/dovozce odpovědného za certifikaci hodnoceného léčivého přípravku v EU/EHP.

Požadované doklady:

- pro každé místo/místa výroby a kontroly na území EU/EHP se předkládá kopie platného povolení (a případně jeho anglický, český nebo slovenský úředně ověřený překlad) k výrobě hodnocených léčivých přípravků vydaného příslušnou národní regulační autoritou a/nebo certifikát SVP (viz bod 1.1 nebo 1.2 tohoto pokynu);
- pro všechna místa výroby a kontroly mimo území EU/EHP se předkládá prohlášení kvalifikované osoby (o plnění podmínek SVP) místa odpovědného za certifikaci hodnoceného léčivého přípravku (viz bod 1.3 tohoto pokynu);
- pro místo certifikace hodnoceného léčivého přípravku se předkládá kopie platného povolení k výrobě a/nebo certifikátu SVP hodnocených léčivých přípravků a to:
 - a) v rozsahu výroby hodnocených léčivých přípravků (v případě, kdy poslední výrobní operace před propouštěním šarže HLP, tj sekundární balení či značení, je prováděno výrobcem sídlícím v EU/EHP), a/nebo
 - b) v rozsahu dovozu hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí (v případě, kdy poslední výrobní operace před propouštěním šarže HLP, tj sekundární balení či značení, je prováděno výrobcem sídlícím ve třetích zemích).

2.1.3. Všechny výrobní operace (kromě certifikace) jsou prováděny mimo území EU/EHP.

Pro použití v klinickém hodnocení musí veškeré přípravky vyrobené mimo EU/EHP certifikovat kvalifikovaná osoba dovozce.

Požadované doklady:

- pro všechna místa výroby a kontroly mimo území EU/EHP se předkládá prohlášení kvalifikované osoby (o plnění podmínek SVP) místa odpovědného za certifikaci hodnoceného léčivého přípravku (viz bod 1.3 tohoto pokynu);
- pro místo odpovědné za certifikaci hodnoceného léčivého přípravku na území EU/EHP se předkládá kopie platného povolení k výrobě a/nebo certifikátu SVP v rozsahu dovozu hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí (viz body 1.1 – 1.2 tohoto pokynu).

2.2. Požadované doklady pro registrovaný léčivý přípravek (testovaný či srovnávací), který není dále upravován/modifikován pro účely klinického hodnocení

2.2.1. Léčivý přípravek je registrován v ČR, nebo v jiném členském státě EU/EHP

KH předložená národně (před 31.1.2023)

- Zadavatel KH je povinen zajistit, že přípravek je pro účely KH značen v souladu s požadavky pokynu VYR-32 Doplněk 13 (překlad anglického dokumentu EU GMP Annex 13) subjektem, který je držitelem povolení k výrobě. Pokud je značení prováděno v lékárně, povolení k výrobě se nepožaduje (úprava HLP viz pokyn LEK-12).

KH předložená CTIS (po 1.2.2023)

- Registrované léčivé přípravky použité v KH musí být označeny v souladu s požadavky čl. 67 odst. 1 Nařízení.
- V případech uvedených v čl. 67 odst. 2 Nařízení je zadavatel KH povinen zajistit, že vnější a vnitřní obal registrovaného léčivého přípravku je pro účely KH dodatečně značen v souladu s oddílem C přílohy VI Nařízení subjektem, který je držitelem povolení k výrobě. Pokud je dodatečné značení prováděno v lékárně, nebo v nemocnicích, zdravotních střediscích či na klinikách lékárníky nebo jinými osobami, které jsou oprávněny takové procesy provádět, povolení k výrobě se nepožaduje.

Požadované doklady:

KH předložená národně (před 31.1.2023)

- název a adresa výrobce provádějícího značení hodnoceného léčivého přípravku pro účely daného klinického hodnocení;
- název a adresa místa odpovědného za certifikaci hodnoceného léčivého přípravku přeznačeného pro účely daného klinického hodnocení;
- doklady SVP pro místa provádějící značení a certifikaci hodnoceného léčivého přípravku – viz body 1.1 – 1.3 a 2.1.1 – 2.1.3 tohoto pokynu.

KH předložená CTIS (po 1.2.2023)

V případě, že je registrovaný LP v KH přeznačován dle článku 67 odst. 2 Nařízení se požadují stejné doklady jako u KH předložených národně (před 31.1.2023).

2.2.2. Léčivý přípravek není registrován v ČR ani v jiném členském státě EU/EHP, ale je registrován v zemi ICH regionu

KH předložená národně (před 31.1.2023)

- Zadavatel KH je povinen zajistit, že přípravek je pro účely KH značen v souladu s požadavky pokynu VYR-32 Doplněk 13 (překlad anglického dokumentu EU GMP Annex 13) subjektem, který je držitelem povolení k výrobě. Pokud je značení prováděno v lékárně, povolení k výrobě se nepožaduje (úprava HLP viz pokyn LEK-12).

KH předložená CTIS (po 1.2.2023)

- Zadavatel KH je povinen zajistit, že vnější a vnitřní obal registrovaného léčivého přípravku je pro účely KH dodatečně značen v souladu s oddílem C přílohy VI Nařízení subjektem, který je držitelem povolení k výrobě. Pokud je dodatečné značení prováděno v lékárně, nebo v nemocnicích, zdravotních střediscích či na klinikách lékárníky nebo jinými osobami, které jsou oprávněny takové procesy provádět, povolení k výrobě se nepožaduje.

Požadované doklady:

- název a adresa výrobce provádějícího značení hodnoceného léčivého přípravku pro účely daného klinického hodnocení;
- název a adresa místa odpovědného za certifikaci hodnoceného léčivého přípravku přeznačeného pro účely daného klinického hodnocení;
- doklady SVP pro místa provádějící značení a certifikaci hodnoceného léčivého přípravku – viz body 1.1 – 1.3 a 2.1.1 – 2.1.3 tohoto pokynu.

2.2.3. Léčivý přípravek není registrován v ČR, EU/EHP, ani v zemi ICH regionu

Léčivý přípravek registrovaný v jiné zemi, než je uvedeno v bodech 2.2.1 nebo 2.2.2, je považován z pohledu SVP za neregistrovaný. Je potřeba pro něj doplnit kompletní farmaceutickou dokumentaci a relevantní doklady SVP dle jeho míst výroby – viz body 1.1 – 1.3 a 2.1.1 – 2.1.3 tohoto pokynu.

2.3. Požadované doklady pro registrovaný léčivý přípravek (testovaný či srovnávací), který je pro účely klinického hodnocení dále upravován/modifikován

Zadavatel může v některých případech upravit registrovaný přípravek např. za účelem zaslepení klinického hodnocení. Výrobce, který provádí takovouto úpravu registrovaného přípravku, musí splňovat podmínky SVP.

Požadované doklady:

- název a adresa výrobce provádějícího úpravu registrovaného léčivého přípravku;
- název a adresa místa provádějícího značení a certifikaci registrovaného léčivého přípravku upraveného pro účely daného klinického hodnocení;
- doklady SVP pro místa provádějící úpravu registrovaného léčivého přípravku, značení a certifikaci upraveného registrovaného léčivého přípravku – viz body 1.1 – 1.3 a 2.1.1 – 2.1.3 tohoto pokynu.

Platná legislativa/evropské pokyny:

- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění

pozdějších předpisů

- Vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv, ve znění pozdějších předpisů
- *KH předložená národně (před 31.1.2023)*
 - Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
 - Směrnice Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 2001/20/ES, o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků
- *KH předložená CTIS (po 1.2.2023)*
 - Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014, o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES
 - Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2017/1569, kterým se doplňuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 stanovením zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky a pravidel provádění inspekcí
 - Pokyn Evropské Komise „Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014“