

# KLH-12 verze 2 Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení

Tento pokyn se nahrazuje s platností od 1.11.2008 pokyn KLH-12 verze 1.

V souladu s požadavkem ustanovení § 57 odst. 1 a § 62 zákona č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů podléhá výroba hodnocených léčivých přípravků a jejich dovoz ze třetích zemí povolení k výrobě.

Doklady o splnění podmínek správné výrobní praxe (SVP) se předkládají jako součást dokumentace k žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení.

Požadavky na předkládané doklady SVP pro žádost o povolení a o ohlášení se neliší.

## **Definice pro účely tohoto pokynu:**

### **Hodnocený léčivý přípravek (dále LP)**

Léčivý přípravek ve fázi vývoje, který má podobu testovaného přípravku, srovnávacího přípravku nebo placebo, a jehož výroba podléhá povolení k výrobě.

### **Komparátor (srovnávací LP)**

Léčivý přípravek, s jehož vlastnostmi je v klinickém hodnocení porovnáván testovaný léčivý přípravek.

### **Místo výroby**

Každé místo, kde jsou prováděny výrobní operace: výroba lékové formy, primární a sekundární balení, značení, kontrola kvality, propouštění / certifikace šarže hodnoceného léčivého přípravku pro distribuci v EU/EHP, dovoz hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí do EU/EHP.

### **Třetí země**

Za tzv. „třetí země“ jsou považovány všechny země mimo země EU/EHP, a to včetně zemí s platnou MRA.

## **1. Typy předkládaných dokladů**

### **1.1 Povolení k výrobě/dovozu** hodnocených léčivých přípravků

Doklad SVP, vydávaný příslušnou národní regulační autoritou EU/EHP. Tento doklad SVP by neměl být starší 3 let a měl by uvádět adresu(y) místa (míst) výroby a/nebo dovozu hodnocených léčivých přípravků a schválený rozsah výrobní činnosti v oblasti hodnocených léčivých přípravků.

### **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. Uvedené datum inspekce by nemělo být starší 3 let a doklad by měl uvádět adresu(y) inspektovaného(ných) místa (míst) výroby/dovozu a/nebo kontroly kvality hodnocených léčivých přípravků a inspektovaný rozsah výrobní činnosti v oblasti hodnocených léčivých přípravků. V některých případech je nedílnou součástí nebo přílohou certifikátu SVP platné povolení k výrobě.

### **1.3 Prohlášení kvalifikované osoby** výrobce/dovozce hodnocených léčivých přípravků

Viz příloha č. 1 tohoto pokynu. Prohlášení se vydává při dovozu LP ze třetí země do EU/EHP a dokládá, že dané (daná) výrobní místo(a) ve třetí zemi splňuje (splňují) podmínky SVP platné v EU/EHP.

## **2. Výrobní operace a k nim přikládané dokumenty**

### 2.1 Všechny výrobní operace, tj. výroba lékové formy, primární balení, sekundární balení, značení, kontrola kvality, propouštění šarže hodnoceného léčivého přípravku, probíhají na území EU/EHP.

Požadované doklady:

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

### 2.2 Některé z výrobních operací (výroba lékové formy, primární balení, sekundární balení, značení, kontrola kvality) 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, propustit kvalifikovaná osoba výrobce odpovědného za propouštění šarží hodnoceného léčivého přípravku v EU/EEA.

Požadované doklady:

- pro 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 nebo certifikát SVP pro každé místo výroby - viz bod 1.1 nebo 1.2 tohoto pokynu,
- pro všechna místa výroby a kontroly mimo území EU/EHP se předkládá prohlášení kvalifikované osoby výrobce/dovozce o plnění podmínek SVP - viz příloha č.1 tohoto pokynu,
- pro místo propouštění šarže hodnoceného léčivého přípravku kvalifikovanou osobou se předkládá kopie platného povolení k výrobě hodnocených léčivých přípravků a to:
  - a) v rozsahu výroby hodnocených přípravků, pokud se toto místo zároveň účastní i výrobních operací (např. balení nebo kontroly kvality)
  - b) v rozsahu dovozu hodnocených přípravků ze třetích zemí, pokud se neúčastní výrobních operací, ale tyto přípravky pouze propouští.

### 2.3 Všechny výrobní operace (kromě propouštění šarže) jsou prováděny mimo území EU/EHP.

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

Požadované doklady:

- povolení k výrobě v rozsahu dovozu hodnocených přípravků ze třetích zemí pro dovozce do EU/EHP,
- prohlášení kvalifikované osoby dovozce o plnění podmínek SVP pro všechna místa výroby a kontroly (viz příloha č. 1 tohoto pokynu).

### **Požadované doklady pro srovnávací přípravek (komparátor), který není dále upravován pro účely klinického hodnocení**

#### A. Komparátor je registrován v ČR nebo v jiném členském státě EU/EHP

Požadované doklady:

- Kopie platného souhrnu údajů o přípravku (SPC) schváleného regulační autoritou státu, z jehož trhu bude komparátor pro účely klinického hodnocení získáván. SPC je třeba předložit v jazyce zdrojové země spolu s překladem do angličtiny, češtiny nebo slovenštiny.

#### B. Komparátor není registrován v ČR ani v jiném členském státě EU/EHP, ale je registrován v zemi MRA nebo ICH ( vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv, § 11, odst. 5 písm. d) )

Zadavatel KH je povinen zajistit, že:

- přípravek je pro klinické hodnocení upraven (přebalování, značení) v souladu s požadavky Annexu 13 k EU GMP (v ČR: Doplněk 13 k pokynu SÚKL VYR 32 revize 2) subjektem, který je držitelem povolení v výrobě,
- pro použití v klinickém hodnocení je přípravek vyrobený mimo EU/EHP propuštěn kvalifikovanou osobou dovozce.

Požadované doklady:

- povolení k výrobě v rozsahu dovozu hodnocených přípravků ze třetích zemí pro dovozce do EU/EHP,
- název a adresa výrobce provádějícího balení a značení hodnoceného přípravku dle platné legislativy v ČR a v souladu s plánem klinického hodnocení,
- povolení k výrobě pro výrobce provádějícího balení a značení hodnoceného přípravku v patřičném rozsahu,
- doklad, že daný přípravek má platnou registraci v uvedené „třetí zemi“ (platné SPC schválené regulační autoritou MRA nebo ICH země v jazyce zdrojové země spolu s překladem do angličtiny, češtiny nebo slovenštiny).

#### C. Komparátor není registrován v ČR, EU/EHP, MRA ani ICH zemi

Komparátor registrovaný v jiné zemi než je uvedeno pod písmeny A nebo B je považován z pohledu SVP za neregistrovaný. Proto pro něj platí stejné požadavky jako pro testovaný přípravek, tj. jsou požadovány doklady dle jeho míst výroby.

Požadované doklady pro srovnávací přípravek (komparátor), který je pro účely klinického hodnocení dále upravován

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

Požadované doklady:

- pro registrovaný komparátor před úpravou doklad, že daný přípravek má platnou registraci v uvedené zemi (platné SPC schválené regulační autoritou ČR, EU/EEA, MRA nebo ICH země v jazyce zdrojové země spolu s překladem do angličtiny, češtiny nebo slovenštiny),
- zároveň jsou pro výrobce provádějícího úpravu požadovány doklady SVP dle místa výroby shodně s body 2.1 – 2.3 výše.

#### Platná legislativa/evropské pokyny

Zákon č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů. (§ 57 odst. 1 a § 66 odst. 4)

Vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv

Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

Pokyn Evropské Komise „Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial - ENTR/F2/BL D(2003)“ (bod 4.1.6.)

#### Vysvětlení zkratk a pojmů:

LP – léčivý přípravek

KH – klinické hodnocení

SVP – správná výrobní praxe

GMP – Good Manufacturing Practice

EU/EHP – Evropská unie/Evropský hospodářský prostor

ICH – International Conference on Harmonisation. Členy konference jsou kromě EU ještě USA a Japonsko.

MRA – Mutual Recognition Agreement. Dohodu uzavřela EU s Austrálií, Novým Zélandem, Kanadou a Švýcarskem.

Propouštění šarže léčivého přípravku kvalifikovanou osobou výrobce = též certifikace (= release)

Úprava šarže léčivého přípravku = též modifikace; výrobní postup spojený s jakoukoli manipulací s primárním obalem registrovaného přípravku. Na úpravu se nevztahuje bod 42 Doplněk 13 EU GMP Guide.

## Prohlášení kvalifikované osoby dovozce hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí

Eudra-CT number: .....

Číslo rozhodnutí o povolení k výrobě v rozsahu dovozu hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí a název a sídlo držitele:

.....

Hodnocený léčivý přípravek:

.....

Místa výroby a kontroly hodnoceného přípravku mimo EU/EHP (název, plná adresa) s uvedením prováděných činností:

1).....

2).....

3).....atd.

Prohlašuji, že jsem kvalifikovanou osobou jmenovanou na výše uvedeném povolení k výrobě/dovozu a že hodnocený léčivý přípravek dovezený do EU/EHP a použitý v klinickém hodnocení je/bude vyráběn ve výrobních místech uvedených v bodě 1) až...x) v souladu se standardy SVP ekvivalentními EU/EHP GMP.

Toto prohlášení vystavuji na základě následujících dokumentů: .....

(např. zpráva o auditu provedeném ve výše uvedených výrobních místech kvalifikovanou osobou dovozce nebo některou z regulačních autorit EU/EHP atd.)

Jméno: .....

Podpis: .....

Datum: .....