

POSTUP POVOLOVÁNÍ VÝROBY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ V ROZSAHU DOVOZ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A DOVOZ HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ ZE TŘETÍCH ZEMÍ

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-35 vydaný 1.6.2006 s platností od 1.9.2008.

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon“) stanovuje povinnost provádět dovoz humánních léčivých přípravků a humánních hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí na základě povolení k výrobě léčivých přípravků v rozsahu dovoz ze třetích zemí (§ 62 odst. 1 zákona).

Z ustanovení uvedených v §66 zákona a §11 vyhlášky č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv, (dále jen „vyhláška“) dále plyne, že šarže přípravků pocházejících ze třetích zemí je nutno propustit kvalifikovanou osobou držitele povolení k výrobě v rozsahu dovoz léčivých přípravků (dále jen „dovozce“), buď na území České republiky, nebo kteréhokoliv z ostatních členských států EU či Evropského hospodářského prostoru (dále jen „EHP“) a takové propuštění pak platí pro celé území EU/EHP, tj. kontrola jakosti se neopakuje při přesunu mezi členskými státy.

1. Dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí

Třetími zeměmi se rozumí všechny státy s výjimkou členských států Evropské unie a států přidružených v Evropském hospodářském prostoru (EHP - Norsko, Island, Lichtenštejnsko).

Postupy při dovozu jsou odlišné podle toho, zda stát, na jehož území probíhá výroba léčivých přípravků

- 1) má uzavřenu s EU dohodu o vzájemném uznávání (Mutual Recognition Agreement, „MRA“) – Švýcarsko, Kanada, Austrálie, Nový Zéland a pro některé lékové formy Japonsko,
- 2) nemá uzavřenu s EU dohodu o vzájemném uznávání – všechny ostatní země

Dovozce je povinen zajistit, aby

- 1) léčivé přípravky ze třetích zemí byly vyrobeny výrobcí, jimž bylo uděleno povolení k výrobě vydané příslušnou národní autoritou (§ 64 písm. r) zákona),
- 2) výrobci se řídili standardy správné výrobní praxe (dále jen „SVP“), které jsou alespoň rovnocenné standardům stanoveným zákonem a vyhláškou (§ 64 písm. r) zákona),
- 3) kvalifikovaná osoba dovozce je povinna zajistit, že léčivé přípravky ze třetích zemí byly na území EU/EHP podrobeny kontrole jakosti v souladu s podmínkami registrace (§66 odst.1 písm b) zákona). Léčivé přípravky dovezené ze třetích zemí, které uzavřely s EU dohodu o vzájemném uznávání nemusejí být na území EU/EHP takovéto kontrole podrobeny. Kontrole rovněž nemusejí být podrobeny dovážené hodnocené léčivé přípravky,
- 4) v případě dovozu hodnocených léčivých přípravků kvalifikovaná osoba dovozce je povinna zajistit, aby dovezené hodnocené léčivé přípravky byly vyrobeny za dodržení podmínek SVP a zkontrolovány v souladu s dokumentací předloženou v rámci žádosti o klinické hodnocení (§ 66 zákona, §11 vyhlášky).

2. Oprávnění k dovozu léčivých přípravků ze třetích zemí

Dovoz ze třetích zemí může provádět pouze subjekt, kterému byla tato činnost v oblasti humánních léčivých přípravků povolena Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Dovozce je tedy držitelem povolení k výrobě v rozsahu dovoz léčivých přípravků nebo dovoz hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí.

Povolení k dovozu léčivých přípravků neumožňuje dovoz hodnocených léčivých přípravků a naopak.

3. Podání žádosti o povolení k výrobě léčivých přípravků

Náležitosti žádosti o povolení k výrobě, nebo změně v povolení, (dále jen „žádost“) léčivých přípravků podle §63 odst. 1 zákona upravuje §43 vyhlášky. **Při podání žádosti je nutné předložit všechny ve vyhlášce vyjmenované náležitosti.** Podáním žádosti je zahájeno správní řízení podle zákona (§ 63) a zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů. Lhůty a postupy pro vyřízení žádosti stanovuje zákon.

Žádost se podává na formuláři „Žádost o povolení k výrobě léčivých přípravků“ nebo „Žádost o změnu v povolení k výrobě léčivých přípravků“ (viz pokyn SÚKL VYR-27 v platném znění). Při podání žádosti žadatel uhradí správní poplatek a náhradu výdajů spojených s vyřízením žádosti postupem podle pokynu SÚKL UST-29.

4. Upřesnění k některým předkládaným dokumentům

Výpis z obchodního rejstříku (popř. zřizovací listina, statut vydaný orgánem státní správy) je požadován v originále nebo ověřené kopii (§ 43 odst. 2 písm. a) vyhlášky).

Dokument uvádějící údaje o splnění požadavků správné výrobní praxe (§ 43 odst. 2 písm. c) vyhlášky) se zpracuje podle dotazníku, který je součástí pokynu SÚKL VYR-27 v platném znění. Do dotazníku se vyplní údaje týkající se dovozce (nikoli tedy údaje o výrobcí ve třetí zemi).

Informace uvedené v dotazníku musí obsahovat minimálně tyto údaje:

- 1) popis systému jakosti, který zajistí, že dovozce má informace o úrovni SVP ve všech místech výroby a kontroly, údaje o zajišťování jakosti u dovozce (odchylky, reklamace, interní audity),
- 2) údaje o organizačním schématu dovozce s uvedením osob odpovídajícím za výrobu (dovoz) a kontrolu jakosti, včetně údajů o zařazení kvalifikované osoby a jejímu vztahu k ostatním pracovníkům; údaje o školení pracovníků,
- 3) popis systému řízení dokumentace (předpisové i záznamové), soupis dokumentace potřebné k zajištění dovozu,
- 4) popis výrobních prostor dovozce (sklady, kontrola jakosti) a vztah k těmto prostorám (vlastní, pronajaté apod.),
- 5) popis počítačových systémů používaných pro skladování a kontrolu jakosti. V případě, že počítačové systémy jsou využívány k propouštění a k výpočtům při analytické kontrole, údaje o validaci počítačových systémů,
- 6) popis připravenosti provádět kontrolu jakosti, je-li nutná (vzorkování, přenos nebo validace analytických metod, postupy kontroly textů v případě, že dovoz je prováděn pro subjekty v jiných zemích EU, místo uložení referenčních a retenčních vzorků, zajištění on-going stabilit), v případě smluvního zajištění kontroly jakosti příslušnou smlouvou se zhotovitelem,
- 7) postupy uzavírání smluv včetně zajištění rozdělení odpovědností za SVP,
- 8) postupy pro zajištění řešení závad v jakosti a stahování přípravků.

Do dotazníku je třeba uvádět konkrétní údaje, nestačí odkazy na dokumentaci (např. SOP), která není součástí žádosti. V případě dovozu hodnocených léčivých přípravků je potřeba zapracovat požadavky uvedené v pokynu VYR-32, doplněk 13. Aktualizaci dotazníku je třeba provést v intervalu alespoň 2 let v návaznosti na povinnost výrobce pravidelně hodnotit své výrobní postupy s ohledem na vývoj vědy a techniky podle § 64 písm. c) zákona a vždy při předložení žádosti.

Smlouva o výrobě dováženého léčivého přípravku (§ 43 odst. 6 písm a) vyhlášky) nebo její technická část řešící rozdělení odpovědností v rámci správné výrobní praxe, včetně činnosti kvalifikované osoby, má obsahovat zejména rozdělení odpovědností za jednotlivé výrobní a kontrolní kroky, tak jak jsou uvedeny v registrační dokumentaci nebo žádosti o registraci. Jde zejména o rozdělení odpovědností za

- 1) nákup, kontrolu kvality a propouštění léčivých a pomocných látek a obalových materiálů pro výrobu,
- 2) přípravu výrobních postupů a dokumentace včetně odpovědnosti za zajištění registrační dokumentace,
- 3) vlastní výrobu, mezioperační kontrolu a finalizaci výroby (primární a sekundární balení),
- 4) zajištění obalů a příbalových informací v potřebné jazykové mutaci podle registrační dokumentace platné v zemi, kam bude šarže dovezena,
- 5) validaci výrobních procesů,
- 6) kontrolu kvality a vyjádření shody se specifikací a postupy SVP, posouzení odchylek,
- 7) skladování a transport hotových léčivých přípravků do EU,
- 8) skladování referenčních a retenčních vzorků, provádění on-going stabilit, provádění hodnocení jakosti produktu.

Dovozce si musí ve smlouvě zajistit i další náležitosti související se zajišťováním jakosti, a to zejména:

- 1) dodržování správné výrobní praxe výrobcem ve třetí zemi dle EU/EHP standardu, jak je definován předpisy EU, hlášení všech relevantních údajů o výrobě výrobcem ve třetí zemi (např. ztráta povolení, změna prostor, změna rozsahu výroby),
- 2) rozsah poskytnutí záznamové dokumentace výrobcem ve třetí zemi dovozci (v případě uplatnění smlouvy MRA také záznamy o kontrole jakosti), zajištění dostupnosti primárních údajů, zasílání údajů důležitých pro jakost (reklamace, odchylky, atd.),
- 3) oznámení o případném přesunutí dílčí výrobní činnosti výrobce ve třetí zemi na třetí stranu, včetně jména takového výrobce a místa výroby,
- 4) způsob hodnocení úrovně SVP u výrobce ve třetí zemi a výrobce léčivé látky dovozcem (externí audity).

Smlouva musí řešit systém oznamování všech změn v registrační dokumentaci a v případě hodnocených léčivých přípravků změn ve složce specifikací výrobcem ve třetí zemi.

V případě, že dovozce realizuje kontrolu jakosti na základě smlouvy, jsou tyto smlouvy součástí údajů o splnění požadavků SVP.

Seznam léčivých přípravků (§ 43 odst. 6 písm b) vyhlášky), které budou dováženy ze třetích zemí. V tomto seznamu je třeba uvést:

- 1) název léčivého přípravku, jeho sílu a lékovou formu,
- 2) názvy, sídla a místa výroby všech subjektů, kteří se podílejí na výrobě (včetně sekundárního balení) a kontrole jakosti bez ohledu na to, zda působí ve třetí zemi nebo na území EU a EHP (tzv. výrobní řetězec podle údajů uvedených v registrační dokumentaci nebo v žádosti o registraci). Tyto údaje musí být uvedeny pro všechny přípravky, uvedené v seznamu léčivých přípravků, který je součástí žádosti,
- 3) údaje o stavu registrace v ČR; u registrovaných léčivých přípravků i registrační číslo.

5. Upřesnění k podání žádosti a průběhu správního řízení o vydání povolení k činnosti

Dnem doručení žádosti o povolení k výrobě léčivých přípravků, pro jejíž posouzení je potřebná kontrola na místě, začíná běžet zákonná lhůta 90 dnů pro vydání rozhodnutí (§ 63 odst. 4 zákona).

V případě žádosti o změnu povolení, pro jejíž posouzení je potřebná kontrola na místě, je zákonná lhůta pro vydání rozhodnutí 90 dnů, v případě žádosti o změnu povolení, pro jejíž posouzení není potřebná kontrola na místě, je zákonná lhůta pro vydání rozhodnutí 30 dnů (§ 63 odst. 6 zákona).

Změnami, pro jejichž posouzení je nutná kontrola na místě, jsou nové místo výroby dovozce a nová léková forma dovážených přípravků (šetření na místě ve vztahu k prostorům a kontrolním zařízením dovozce).

Ústav posoudí žádost po formální i obsahové stránce. V případě, že žádost nebude obsahovat náležitosti stanovené vyhláškou včetně příloh nebo bude nezbytné doplnit další informace či doklady týkající se údajů uvedených v žádosti, včetně údajů o splnění požadavků na kvalifikovanou osobu, bude žadatel vyzván k doplnění žádosti a zároveň bude řízení přerušeno. Po dobu, kdy je řízení přerušeno, neběží lhůta 90 dnů (30 dnů) pro vyřízení žádosti. Správní řízení pokračuje dnem následujícím po dni doručení požadovaných náležitostí žádosti ústavu. Jestliže přerušování řízení trvalo více než 90 dnů, může ústav řízení zastavit (§ 63 odst. 3 zákona).

Kontrola v místě výroby (u dovozce) je zaměřena na:

- 1) splnění podmínek podle § 63 odst. 1 písm. b), c) a d) zákona
- 2) předpoklady plnit povinnosti výrobce podle § 64 zákona

Kontrola bude provedena v rozsahu požadavků zákona, vyhlášky a pokynů pro správnou výrobní praxi vydaných Evropskou komisí (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm) – v ČR pokyn VYR-32 v platném znění.

Při kontrole musí dovozce mj. doložit:

- 1) aktuální seznam dovážených léčivých přípravků (včetně lékových forem, výrobního řetězce atd.),
- 2) kvalifikovaná osoba je seznámena s úrovní SVP a podmínkami výroby ve všech místech výroby a kontroly jakosti a v místech výroby léčivé látky pro všechny dovážené přípravky, zná výrobní řetězce jednotlivých přípravků a je schopna posoudit, zda má být při dovozu přípravku prováděna analytická kontrola,
- 3) všechna místa výroby a kontroly jakosti jsou stále držiteli povolení k výrobě a kontrole vydanými národními autoritami,
- 4) uzavřené smlouvy o výrobě a kontrole jsou platné,
- 5) dovozce má k dispozici příslušné části registrační dokumentace nutné k posouzení shody dovážených přípravků s rozhodnutím o registraci. Tato dokumentace musí být k dispozici pro všechny státy EU/EHP, do nichž je dovoz prováděn. V případě dovozu hodnocených léčivých přípravků má dovozce k dispozici složku specifikací přípravku a další údaje předložené v rámci žádosti o klinické hodnocení,
- 6) kvalifikovaná osoba má k dispozici dostatečnou dokumentaci o výrobě a kontrole jakosti, včetně údajů o dodržení skladovacích podmínek během přepravy pro posouzení shody dovezeného přípravku s registrací, je prokazatelně seznámena s informací o odchylkách při výrobě a analytické kontrole,
- 7) každá dovezená šarže je skladována dovozcem, vzorkování pro případnou analytickou kontrolu (je-li požadována) je prováděno podle vzorkovacích plánů, je zajištěno uložení referenčních a retenčních vzorků, v případě dovozu hodnocených přípravků je zajištěno uchování dostatečného množství nerozplněného přípravku a klíčových složek obalu (§ 11 odst. 4 vyhlášky).

V případě, že kontrolou je ověřeno, že žadatel splňuje podmínky SVP, ústav osvědčí plnění stanovených podmínek pro výrobce zápisem do databáze EudraGMP a vydáním „Certifikátu SVP pro výrobce“ do 90 dní od provedení kontroly.

Dovozce podléhá pravidelným kontrolám SVP v intervalu stanoveném vyhláškou a na požádání předkládá ústavu osvědčení kvalifikované osoby, že každá propuštěná šarže odpovídá požadavkům § 66 zákona (registr šarží).

6. Rozhodnutí o povolení (o změně povolení) k výrobě léčivých přípravků

Formát rozhodnutí a číslování příloh odpovídá dokumentu Evropské lékové agentury č. EMEA/INS/GMP/3351/03/Rev 5 ze dne 23.6.2006.

Rozhodnutí o povolení (o změně povolení) k výrobě léčivých přípravků v rozsahu dovozu ze třetích zemí obsahuje:

- 1) identifikaci výrobce (dovozce), adresy míst výroby a kontroly jakosti dovozce v ČR,
- 2) rozsah povolené výroby (vymezení dovážených lékových forem a činností v EU formátu – příloha 1 a 2),
- 3) partnery pro smluvní výrobu a adresy míst výroby ve třetí zemi (příloha 3),
- 4) partnery pro smluvní kontrolu jakosti a adresy míst kontroly jakosti v zemích EU/EHP, včetně ČR a „MRA“ (příloha 4)
- 5) jména a příjmení kvalifikovaných osob (příloha 5),
- 6) případně povinnosti uložené žadateli (povinnosti mohou být žadateli uloženy i po nabytí právní moci rozhodnutí o povolení výroby - § 63 odst. 5 zákona).

7. Blíže vysvětlení některých pojmů použitých v tomto pokynu

Léčivými přípravky dovezenými ze třetích zemí jsou léčivé přípravky, jejichž úplná výroba proběhla ve třetí zemi, nebo jejichž výroba proběhla na území EU/EHP jen částečně a byla pak ukončena ve třetí zemi, ze které byly do EU/EHP dopraveny, nebo jejichž výroba proběhla na území EU/EHP úplně, ale potom byly léčivé přípravky do třetí země dopraveny, v této zemi skladovány a znovu do EU/EHP dopraveny. Léčivými přípravky dovezenými ze třetích zemí nejsou léčivé přípravky, které byly přes třetí země pouze transportovány a nebyly v nich skladovány.

Léčivé přípravky dovezené ze třetích zemí musí být před propuštěním kvalifikovanou osobou dovozce skladovány dovozcem, a to i v případě, jestliže dovozce propouští pro jinou zemi EU/EHP (Pokyny pro správnou výrobní praxi, VYR-32, dopl.16, bod 6.4.1. a 7.1). Dovoze v ČR může mít k tomuto účelu vlastní skladové prostory nebo může využít prostor, které si zajistil smluvně. Tyto prostory se mohou nacházet i v jiném státu EU.

Je-li dovážen ze třetích zemí **neregistrovaný léčivý přípravek**, který je srovnávacím přípravkem pro klinické hodnocení, postupuje kvalifikovaná osoba dovozce při propouštění přípravku podle §11 odst. 5 písm d) vyhlášky.

Je-li dovážen ze třetích zemí neregistrovaný léčivý přípravek pro specifické léčebné programy podle § 49 zákona, dovoz realizuje osoba s povolením k výrobě v rozsahu dovoz ze třetích zemí platným pro danou lékovou formu takového léčivého přípravku. Kvalifikovaná osoba tohoto dovozce propustí šarži dovezeného neregistrovaného léčivého přípravku, pokud se všemi dostupnými prostředky ujistila, že byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky správné výrobní praxe alespoň rovnocennými požadavkům stanoveným předpisy EU/EHP; v těchto případech se analytická kontrola nevyžaduje.

V rámci dovozu přípravků ze třetích zemí, které mají s EU funkční dohodu o vzájemném uznávání inspekcí a certifikátů na šarži, jsou používány pojmy schválení šarže konečného přípravku (certification of the finished product) a potvrzení šarže (batch confirmation), jejichž definice jsou obsaženy v dokumentu VYR-32, doplněk 16.

V případě, že **řízení o povolení výroby v rozsahu dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí je prováděno před registrací léčivého přípravku v ČR** (povolení se předpokladem pro udělení registrace), upozorňujeme žadatele, že při registračním řízení bude ústav požadovat prověření úrovně SVP autoritou EU/EHP v místě výroby ve třetí zemi.