

KLH-12 verze 3 Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení

Tento pokyn nahrazuje pokyn KLH-12 verze 2 s platností od 1.1.2012.

V souladu s požadavkem ustanovení § 57 odst. 1 a § 62 zákona č. 378/2007 Sb., 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; srovnávací přípravek nebo placebo

Srovnávací léčivý přípravek (komparátor)

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 EEA, dovoz hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí do EEA.

Třetí země

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

1. Typy předkládaných dokladů

1.1. Povolení k výrobě/dovozu hodnocených léčivých přípravků

Doklad SVP vydávaný příslušnou národní regulační autoritou EEA. Tento doklad SVP nesmí být starší 3 let (pokud není na dokumentu uvedeno jinak) a musí uvádět adresu(y) místa (míst) výroby a/nebo dovozu hodnocených léčivých přípravků a schválený rozsah výrobní činnosti v oblasti hodnocených léčivých přípravků.

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

Databáze EudraGMP: <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 EEA na základě provedené inspekce výše uvedených subjektů. Uvedené 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 hodnocených léčivých přípravků a inspektovaný rozsah výrobní činnosti v oblasti hodnocených léčivých přípravků.

V případě, že je v databázi **EudraGMP** k dispozici **platný certifikát SVP** pro výrobce/dovozce/kontrolní laboratoř hodnocených léčivých přípravků, potom není nutné tyto dokumenty předkládat a postačí se pouze odkázat na jmenované dokumenty v databázi EudraGMP (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 závěrečné propouštění přípravku do EEA 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 EEA. 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 číslo studie, název přípravku(ů), rozsah prováděné výrobní činnosti pro každé výrobní místo - viz příloha č. 1 tohoto pokynu.

2. Výrobní operace a k nim předkládané dokumenty

2.1. Požadované doklady pro neregistrovaný léčivý přípravek

2.1.1. Všechny výrobní operace, tj. výroba lékové formy, primární balení, sekundární balení, značení, kontrola kvality, propouštění šarže hodnoceného léčivého přípravku, probíhají na území EEA.

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.

2.1.2. Některé z výrobních operací (výroba lékové formy, primární balení, sekundární balení, značení, kontrola kvality) jsou smluvně prováděny mimo území EEA, ostatní výrobní operace probíhají na území EEA.

Pro použití v klinickém hodnocení musí veškeré přípravky, u kterých část výroby proběhla mimo EEA, propustit kvalifikovaná osoba výrobce odpovědného za propouštění šarží hodnoceného léčivého přípravku v EEA.

Požadované doklady:

- pro místo/místa výroby a kontroly na území EEA 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 pro každé místo výroby - viz bod 1.1 nebo 1.2 tohoto pokynu;
- pro všechna místa výroby a kontroly mimo území EEA se předkládá prohlášení kvalifikované osoby výrobce/dovozce o plnění podmínek SVP - viz bod 1.3 a 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 léčivých přípravků, a/nebo
 - b) v rozsahu dovozu hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí.

2.1.3. Všechny výrobní operace (kromě propouštění šarže) jsou prováděny mimo území EEA.

Pro použití v klinickém hodnocení musí veškeré přípravky vyrobené mimo EEA propustit kvalifikovaná osoba dovozce.

Požadované doklady:

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

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

2.2.1. Léčivý přípravek je registrován v ČR nebo v jiném členském státě EEA

Zadavatel KH je povinen zajistit, že:

- přípravek je pro klinické hodnocení upraven (značen) v souladu s požadavky Annexu 13 k EU GMP (v ČR: Doplněk 13 verze 1 k pokynu SÚKL VYR 32 revize 2) subjektem, který je držitelem povolení k výrobě, v odůvodněných případech lékárnou příslušející k danému centru (vyškolený farmaceut).

Požadované doklady:

- kopie platného souhrnu údajů o přípravku (SPC) schváleného regulační autoritou státu, z jehož trhu bude léčivý přípravek pro účely klinického hodnocení získáván. SPC je třeba předložit v jazyce zdrojové země spolu s překladem do angličtiny, češtiny nebo slovenštiny;
- název a adresa výrobce provádějícího značení hodnoceného léčivého přípravku pro účel daného klinického hodnocení dle platné legislativy v ČR a v souladu s plánem klinického hodnocení;
- doklady SVP pro výrobce provádějícího značení hodnoceného léčivého přípravku – viz bod 1.1 – 1.3 tohoto pokynu.

2.2.2. Léčivý přípravek není registrován v ČR ani v jiném členském státě EEA, ale je registrován v zemi s platnou MRA nebo v zemi ICH regionu

Zadavatel KH je povinen zajistit, že:

- přípravek je pro klinické hodnocení upraven (značen) v souladu s požadavky Annexu 13 k EU GMP (v ČR: Doplněk 13 verze 1 k pokynu SÚKL VYR 32 revize 2) subjektem, který je držitelem povolení k výrobě, v odůvodněných případech lékárnou příslušející k danému centru (vyškolený farmaceut).

- pro použití v klinickém hodnocení je přípravek vyrobený mimo EEA propuštěn kvalifikovanou osobou dovozce.

Požadované doklady:

- 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);
- povolení k výrobě v rozsahu propouštění/certifikace šarží, a/nebo povolení k dovozu hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí pro místo propouštění;
- název a adresa výrobce provádějícího značení hodnoceného léčivého přípravku pro účel daného klinického hodnocení dle platné legislativy v ČR a v souladu s plánem klinického hodnocení;
- povolení k výrobě nebo prohlášení kvalifikované osoby dovozce/výrobce provádějícího závěrečné propouštění léčivého přípravku pro výrobce provádějícího značení hodnoceného léčivého přípravku pro účel daného klinického hodnocení – viz bod 1.1 – 1.3 tohoto pokynu.

2.2.3. Léčivý přípravek není registrován v ČR, EEA, zemi s platnou MRA 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 doplnit kompletní farmaceutickou dokumentaci a jsou pro něj požadovány relevantní doklady SVP dle jeho míst výroby – viz body 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

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

Požadované doklady:

- pro registrovaný léčivý přípravek před úpravou doklad, že daný přípravek má platnou registraci v uvedené zemi (platné SPC schválené regulační autoritou ČR, 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 2.1.1 – 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

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

EEA – European Economic Area

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, Švýcarskem a Japonskem (v případě Japonska se týká pouze nesterilních léčivých přípravků).

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 Doplnku 13 EU GMP Guide.

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

PROHLÁŠENÍ KVALIFIKOVANÉ OSOBY PRO VÝROBCE HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ VE TŘETÍCH ZEMÍCH

EudraCT číslo studie:

ČÍSLO POVOLENÍ K VÝROBĚ/DOVOZU hodnocených léčivých přípravků (MIA), na jehož základě je vydáváno toto prohlášení:

.....

NÁZEV A ADRESA VÝROBCE/DOVOZCE odpovědného za závěrečné propouštění přípravku do EEA:

.....

Hodnocený léčivý přípravek:

MÍSTO(A) VÝROBY A KONTROLY HODNOCENÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU MIMO EEA:

1. (název, úplná adresa výrobního místa)

.....
.....

Výrobní činnosti:

2. (název, úplná adresa výrobního místa)

.....
.....

Výrobní činnosti:

Prohlašuji, že jsem kvalifikovanou osobou pro výše uvedené místo propouštění s platným povolením k výrobě/dovozu a že hodnocený léčivý přípravek dovezený do EEA a použitý v klinickém hodnocení je/bude vyráběn ve výše uvedených výrobních místech v souladu se standardy SVP ekvivalentními k platným standardům v EEA.

Toto prohlášení vystavuji na základě následujících dokumentů:

1.

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

Podpis:

Jméno:

Datum:

QUALIFIED PERSON DECLARATION CONCERNING INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS MANUFACTURED IN THIRD COUNTRIES

EudraCT No:

MANUFACTURING AUTHORISATION NUMBER for manufacturer/importer of investigational medicinal products (MIA):
.....

NAME AND ADDRESS OF THE MANUFACTURER/IMPORTER that is responsible for final release into the EEA:
.....

Investigational medicinal product(s):

SITE(S) OF MANUFACTURE AND CONTROL OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT OUTSIDE THE EEA:

1. (name and full address of the manufacturing site)
.....
.....
.....

Activities carried out at this site:

2. (name and full address of the manufacturing site)
.....
.....
.....

Activities carried out at this site:

I hereby declare that I am the qualified person of above-mentioned release site with valid manufacture/import authorisation and that the investigational medicinal product imported to the EEA and used in the clinical trial is/will be manufactured at the above mentioned manufacturing sites in compliance with GMP standards equivalent to those of EEA GMP.

I hereby present this declaration on the basis of the following documents:

1.

(E.g. a report of audit conducted by the qualified person of the manufacturer/importer or by any of the EEA regulatory authorities at the above mentioned manufacturing sites, etc.)

Signature:

Name:

Date: