

## 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 Uníí 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_qp_template_imp.pdf) (chapter III Quality) / [2013-12\\_qp\\_template\\_imp.pdf \(europa.eu\)](http://eudralex.europa.eu/volume10/quality/2013-12_qp_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“