

Aktualizovaný pokyn KLH-12

Požadavky na doklady GMP pro klinická
hodnocení

PharmDr. et Mgr. **Kateřina Buršíková**
RNDr. **Petr Stránský**

Zkratky

- IMP – hodnocený léčivý přípravek (definice viz níže)
- KH – klinické hodnocení
- SVP – správná výrobní praxe
- GMP – Good Manufacturing Practice
- EHP – evropský hospodářský prostor
- AJ – anglický jazyk
- ČJ – český jazyk

POKYN KLH-12, verze 1

- ☉ Požadavky na doklady správné výrobní praxe (SVP, GMP) při předkládání žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení
- ☉ Platnost od 1. 1. 2008
- ☉ Již odkazy na nový zákon o léčivech
- ☉ Překlad do angličtiny se připravuje
- ☉ Součástí je vzor prohlášení kvalifikované osoby (příloha č. 1)

Proč?

- ❏ Nevyhovující pokyn KLH-12 z listopadu 1998 (není kompatibilní se současnou legislativou)
- ❏ Na úrovni EU neexistuje přehledný pokyn pokrývající tuto problematiku v celé šíři
- ❏ Velké množství připomínek k podaným žádostem ze strany SÚKL
- ❏ Velké množství dotazů ze strany zadavatelů/kontaktních osob

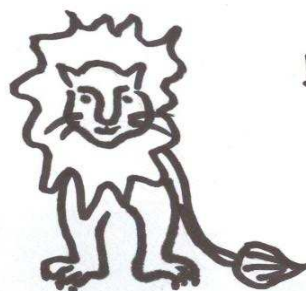
Definice pro účely pokynu:

- ☉ Hodnocený léčivý přípravek = testovaný, srovnávací nebo placebo; souhrnný pojem pro přípravky v klinickém hodnocení
- ☉ Testovaný přípravek = ve vývoji
- ☉ Srovnávací přípravek = komparátor, registrovaný nebo neregistrovaný v ČR/EHP, k němu se vztahují vlastnosti testovaného přípravku
- ☉ Placebo = bez léčivé látky

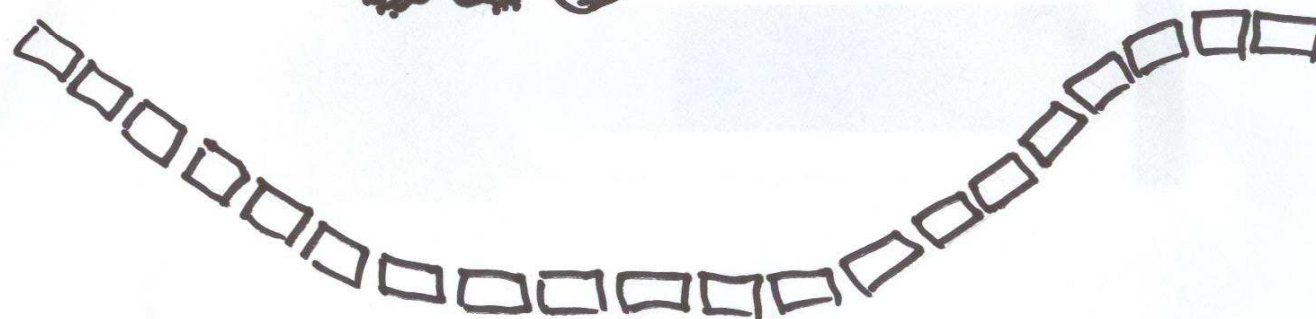
Definice pro účely pokynu:

- ☉ Místo výroby – probíhají zde výrobní operace: výroba lékové formy, primární a sekundární balení, značení, kontrola, propouštění, dovoz
- ☉ ! Kontrola kvality („analytical testing“) je výrobní činnost !
- ☉ ! Dovoz je výrobní činnost !
- ☉ Třetí země – všechny země mimo EHP

TŘETÍ ZEMĚ



HIC SUNT
LEONES



EVROPSKÁ UNIE (EHU)

Typy předkládaných dokladů GMP (SVP)

Povolení k výrobě/dovozu

- ☉ Pouze pro výrobní místa na území EHP
- ☉ Vydává příslušná regulační autorita členského státu EHP
- ☉ Název a adresa výrobce/kontrolní laboratoře/dovozce
- ☉ Rozsah povolení definovaný pro hodnocené přípravky (IMPs) – tj. nestačí obecné povolení pro registrované přípravky
- ☉ Rozsah výrobní činnosti – lékové formy, výrobní operace, přípravky se speciálními požadavky (např. cytostatika)
- ☉ Nemá být starší než 3 roky

Povolení k výrobě/dovozu

- Existuje i společný evropský formát povolení k výrobě/dovozu – tzv. Community Basic Format for Manufacturing Authorisation
- Zahrnuje formát pro povolení k výrobě IMPs (Annex 2)
- Vydán 07/2006, platí od 01/2007
- Povolení v tomto formátu vydává opět autorita příslušného členského státu
- Vkládá se do evropské databáze EudraGMP
- Postupné zavádění ve všech státech EHP

GMP certifikát (certifikát SVP)

- Vydává příslušná regulační autorita členského státu EHP na základě provedené inspekce
- Název a adresa výrobce/dovozce/kontrolní laboratoře
- Omezení doby platnosti, zpravidla na 3 roky od poslední inspekce
- Uvádí rozsah činností a působnost pro IMPs v době inspekce regulační autoritou
- Zpravidla stručnější než povolení k výrobě

GMP certifikát (certifikát SVP)

- ☉ Často bývá dvojjazyčný – jazyk domovské země a angličtina
- ☉ V některých případech bývá jeho nedílnou součástí povolení k výrobě (Francie)

GMP certifikát (certifikát SVP)

- Společný evropský formát certifikátu – analogicky povolení k výrobě
- Community format for a GMP Certificate
- Zahrnuje formát pro povolení k výrobě IMPs (Part 2)
- Vydán 07/2006, platí od 01/2007
- Vkládá se do evropské databáze EudraGMP
- Postupné zavádění ve všech státech EHP

Evropský formát povolení k výrobě a GMP certifikátu

- Definován v dokumentu EMEA „Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information“
- Evropský GMP certifikát je na rozdíl od povolení k výrobě vydáván po inspekci a zobrazuje stav GMP v rozsahu provedené inspekce (tj. může pokrývat menší rozsah výroby než povolení k výrobě, např. u větších výrobců přípravků)

Prohlášení kvalifikované osoby

- ☉ Dovoz přípravků pro KH ze třetích zemí
- ☉ Vydává výrobce provádějící propouštění přípravku na území EHP
- ☉ Kvalifikovaná osoba prohlašuje, že přípravek ve třetí zemi byl vyroben/kontrolován/zabalen v souladu s podmínkami GMP platnými v EHP

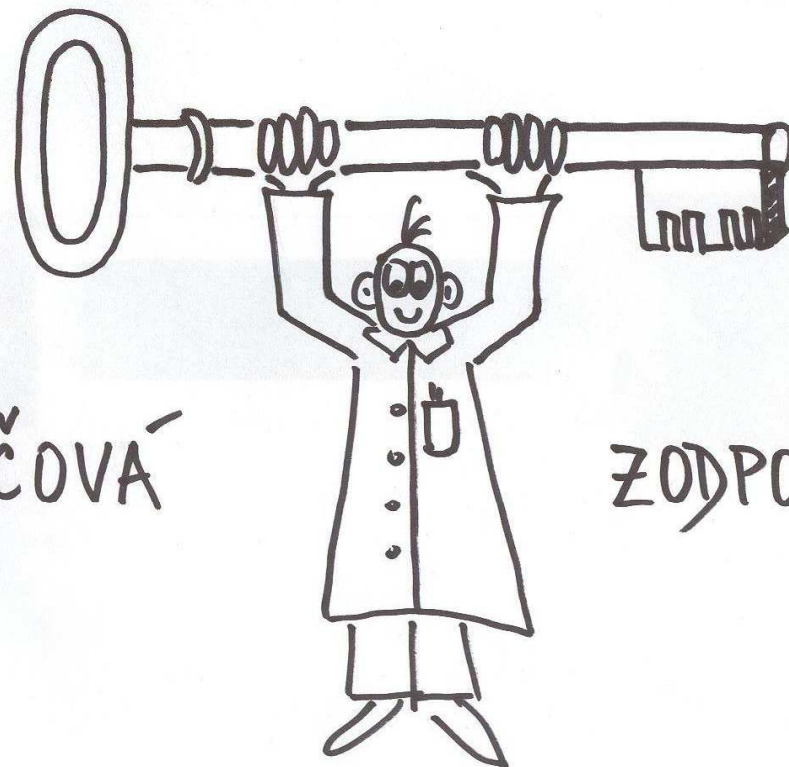
Prohlášení kvalifikované osoby

- 🌀 Vydává se na základě:
 - 🌀 Auditu kvalifikované osoby dovozce na výrobním místě ve třetí zemi
 - 🌀 Auditu v rámci korporace (výrobce má evropská i neevropská výrobní místa a všude je stejný systém managementu kvality)
 - 🌀 Inspekce některé regulační autority EHP na výrobním místě ve třetí zemi (pozor na rozsah inspekce) – inspekční zpráva nebo vydaný GMP certifikát
- 🌀 Vzor prohlášení je přílohou pokynu KLH-12, verze 1

Kvalifikovaná osoba

- ☉ Každý výrobce musí mít kvalifikovanou osobu
- ☉ Povinnosti dány zákonem o léčivech
- ☉ Seznam kvalifikovaných osob bývá (někdy) součástí povolení k výrobě
- ☉ Pokud existuje seznam, kvalifikovaná osoba vydávající prohlášení musí být v tomto seznamu uvedena

KVALIFIKOVANÁ OSOBA



KLÍČOVÁ

ZODPOVĚDNOST

Výrobní operace a k nim příkládané dokumenty

Výrobní místa

- 🌀 V EHP (= EU + Norsko, Lichtenštejnsko, Island)
- 🌀 Třetí země
 - 🌀 Země s platnou MRA (Mutual Recognition Agreement) – Švýcarsko, Kanada, Austrálie, Nový Zéland
 - 🌀 Země zúčastněné v ICH (International Conference on Harmonisation) – USA, Japonsko
 - 🌀 Všechny ostatní země

Požadované doklady jako příloha k žádosti o povolení/ohlášení KH

- ☉ Každý výrobce hodnocených přípravků musí mít doklad GMP
- ☉ Doklady musí být předloženy pro všechny výrobce uvedené v IMPD + pro výrobce provádějícího propouštění na území EHP, tj. dovozce (oddíl D.8.2 žádosti)

Výrobní místo (nebo všechna místa výroby přípravku) je na území EHP

- Platné povolení k výrobě s rozsahem výrobních činností a vyráběných lékových forem
- Případně GMP certifikát (někdy bývá jeho nedílnou součástí povolení k výrobě)
- Doklad by neměl být starší než 3 roky
- Doklad v národním jazyce + certifikovaný překlad do angličtiny nebo češtiny

Výrobní místo ve třetí zemi (včetně MRA a ICH zemí)

- ❏ Prohlášení kvalifikované osoby dovozce přípravku do EHP (výrobce provádějícího propouštění), že dané výrobní místo ve třetí zemi splňuje zásady GMP přinejmenším rovné těm, které jsou platné v EU
- ❏ Pro dovozce přípravku do EU platné povolení k dovozu včetně certifikovaného překladu do AJ nebo ČJ
- ❏ Dovozce provádí vždy propouštění dovážených dokončených šarží LP, ale neprovádí jiné výrobní operace (např. balení)

Některá výrobní místa jsou na území EHP, některá ve třetích zemích

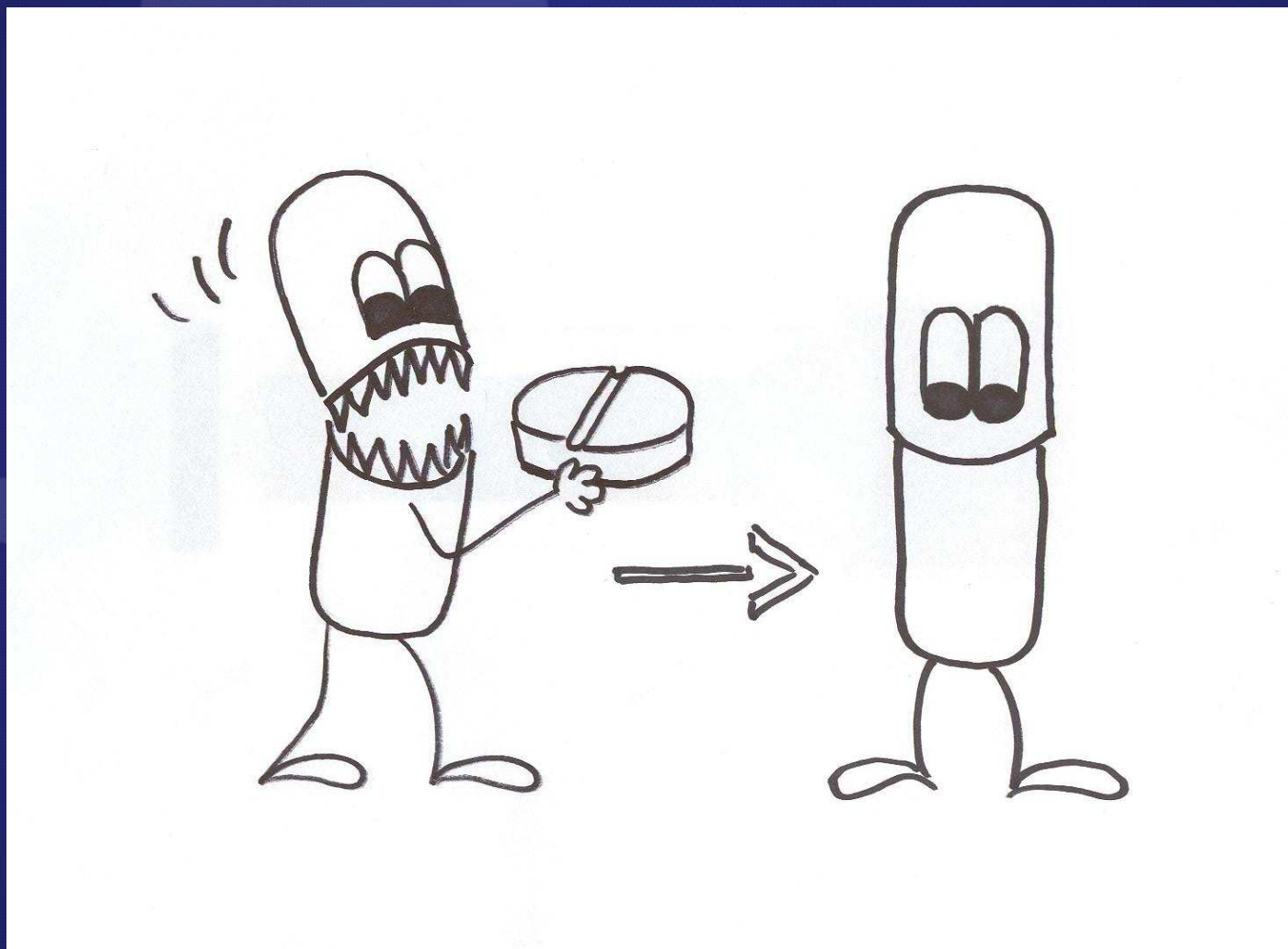
- Pro evropská výrobní místa se předloží povolení k výrobě a/nebo GMP certifikát
- Prohlášení kvalifikované osoby dovozce přípravku do EHP že dané výrobní místo ve třetí zemi splňuje zásady GMP přinejmenším rovné těm, které jsou platné v EU
- Pro dovozce přípravku do EU platné povolení k dovozu včetně překladu do AJ nebo ČJ
- Pokud se přípravek pohybuje mezi EU a třetí zemí, vždy musí být nakonec finálně propuštěn v EU
- Pokud výrobce dováží nedokončený přípravek (např. nerozplněný = bulk), není dovozcem, ale výrobce (event. jedním z výrobců) – tj. předkládá se povolení k výrobě

Srovnávací přípravky = komparátory

- ☉ Registrované v některém členském státě EU nebo v Norsku, Lichtenštejnsku, na Islandu
- ☉ Registrované v některé zemi MRA nebo ICH
- ☉ Registrované ve třetích zemích mimo země MRA a ICH
- ☉ Neregistrované

Srovnávací přípravky

- Pro KH použity v původní podobě, tj. v neporušeném primárním obalu
- Úprava
 - Přebalování
 - Zaslepení – např. kapslování



Srovnávací přípravky – registrované v EHP

- ☉ Kopie platného SPC schváleného regulační autoritou zdrojové země
- ☉ Kopie SPC se předkládá v jazyce zdrojové země + překlad do AJ nebo ČJ
- ☉ Pro přípravky registrované v České republice a pro účely KH nakupované v ČR se SPC nepožaduje
- ☉ Poznámka: Správně vyplnit v žádosti

Srovnávací přípravky – registrované v MRA nebo ICH zemi

- Pro použití v KH musí být přípravek propuštěn kvalifikovanou osobou dovozce do EU
- Povolení k dovozu pro dovozce
- Kopie platného SPC schváleného regulační autoritou zdrojové země (doklad platné registrace v MRA nebo ICH zemi)
- Kopie SPC se předkládá v jazyce zdrojové země + překlad do AJ nebo ČJ
- Případné sekundární balení nebo značení pro KH – povolení k výrobě

Srovnávací přípravky - neregistrované

- Přípravky registrované ve třetích zemích (s výjimkou MRA a ICH zemí) jsou rovněž považovány za neregistrované
- Pro neregistrované srovnávací přípravky se předkládá kompletní farmaceutická dokumentace, tj. IMPD – oddíl „Quality“

Srovnávací přípravky - úprava

- 🌀 Změna primárního obalu
- 🌀 Zaslepení – např. kapslování
- 🌀 Jiná úprava

Srovnávací přípravky - úprava

- 🌀 Pro registrovaný komparátor doklad o registraci (SPC)
- 🌀 Pro výrobce provádějícího úpravu doklad GMP dle místa výroby – viz výše
 - 🌀 Místo výroby v EHP
 - 🌀 Místo výroby ve třetí zemi
 - 🌀 Finální propouštění do EHP po úpravě ve třetí zemi

Platná legislativa a evropské pokyny

- ☉ Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech (§ 57, odst. 1, § 62 a § 66, odst. 2)
- ☉ 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.)

Související předpisy

- 🌀 Directive 2001/20/EC
- 🌀 Directive 2003/94 EC
- 🌀 Directive 2001/83 EC
- 🌀 Directive 2005/28 EC
- 🌀 Annex 13 a 16 of EU GMP Guide (česky VYR-32, doplňky 13 + 16)
- 🌀 Pokyn CHMP/QWP/185401/2004 final

DĚKUJI ZA POZORNOST

