

VYR-44 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI HUMÁNNÍCH HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Tento pokyn je překladem

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 (C(2017) 8179 final)

ve znění platném k 31.01.2022.

Pokyny

Podrobné pokyny Komise ke správné výrobní praxi hodnocených humánních léčivých přípravků podle druhého pododstavce čl. 63 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014

ÚVOD

Tyto pokyny vycházejí z druhého pododstavce čl. 63 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014¹.

Tyto pokyny doplňují Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2017/1569 ze dne 23. května 2017, 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 inspekcí², jehož právní základ spočívá v prvním pododstavci čl. 63 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014.

Tyto pokyny stanovují nástroje vhodné pro řešení konkrétních otázek týkajících se hodnocených léčivých přípravků z hlediska správné výrobní praxe. Tyto nástroje jsou flexibilní, takže je lze upravovat podle toho, jak se budou rozšiřovat poznatky o procesu, a podle fáze vývoje přípravku.

Hodnocený léčivý přípravek je definován v čl. 2 odst. 5 nařízení (EU) č. 536/2014 jako léčivý přípravek, který se zkouší či používá jako srovnávací v klinickém hodnocení, včetně placeba, a výroba je definována čl. 2 odst. 24 téhož nařízení jako úplná i dílčí výroba, jakož i různé postupy rozdělování, balení, označení na obalu (včetně zaslepování).

Čl. 63 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014 stanoví, že hodnocené léčivé přípravky jsou vyráběny za použití výrobní praxe, která zajišťuje jakost těchto léčivých přípravků s cílem zaručit bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost klinických údajů získaných v klinickém hodnocení („správná výrobní praxe“).

Správnou výrobní praxi pro hodnocené léčivé přípravky stanoví nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569 a tyto pokyny.

Přichází-li v úvahu, výrobci a příslušné orgány rovněž zohlední podrobné pokyny, na něž odkazuje čl. 47 odst. 2 směrnice 2001/83/ES³, zveřejněné Komisí v „Pokynech pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky a pro hodnocené léčivé přípravky“ (EudraLex, svazek 4). Mezi příklady příslušných částí svazku 4 EudraLex vztahujících se k hodnoceným léčivým přípravkům, jež nejsou konkrétně zmiňovány v těchto pokynech, patří část I, kapitoly 2 a 6 a část III.

Ve vztahu ke sv. 4 části II EudraLex je třeba podotknout, že nařízení (EU) č. 536/2014 nestanoví požadavky na správnou výrobní praxi léčivých látek hodnocených léčivých přípravků. Nicméně, má-li být klinické hodnocení použito na podporu žádosti o registraci, je třeba zohlednit část II svazku 4 EudraLex.

Postupy musí být flexibilní, aby je bylo možno upravovat s tím, jak se budou rozšiřovat poznatky o procesu, a vhodné z hlediska fáze vývoje přípravků.

Oproti pacientům léčeným registrovanými léčivými přípravky mohou být subjekty v klinických hodnoceních vystaveny vyššímu riziku. Uplatnění správné výrobní praxe při výrobě a dovozu hodnocených léčivých přípravků si klade za cíl zajistit, aby subjekty nebyly vystaveny nepřiměřenému riziku a aby výsledky klinických hodnocení nebyly ovlivněny neodpovídající jakostí, bezpečností nebo účinností vyplývající z neuspokojivé výroby či dovozu. Dalším cílem je zajistit stejnorodost šarží téhož hodnoceného léčivého přípravku

¹ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES (Úř. věst. L 158, 27.5.2014, s. 1).

² Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2017/1569 ze dne 23. května 2017, 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 inspekci (Úř. věst. L 238/12, 16.09.2017).

³ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.201, s. 67).

používaných v tomtéž klinickém hodnocení nebo v jiných klinických hodnoceních a to, aby změny ve vývoji hodnoceného léčivého přípravku byly odpovídajícím způsobem zdokumentovány a odůvodněny.

Výroba hodnocených léčivých přípravků je oproti výrobě registrovaných léčivých přípravků složitější v tom smyslu, že chybějí zavedené rutinní postupy, koncepce klinických hodnocení jsou odlišné a liší se tedy i návrhy obalů. K této složitosti dále přispívá randomizace a zaslepení, jež mohou zvyšovat riziko křížové kontaminace a záměny přípravků. Také poznatky o síle a toxicitě přípravku nemusí být úplné a může chybět kompletní validace procesu. Rovněž se mohou používat registrované přípravky, které se přebalují nebo určitým způsobem upravují. Tyto rizikové aspekty vyžadují pracovníky, kteří důkladně rozumí uplatnění správné výrobní praxe hodnocených léčivých přípravků a byli v tomto ohledu vyškolení. Větší složitost výrobních operací si vyžaduje vysoce efektivní systém jakosti.

Aby výrobci mohli uplatňovat správnou výrobní praxi na hodnocené léčivé přípravky a dodržovat její pravidla, musí spolupracovat se zadavatelem klinických hodnocení. Takovouto spoluprací je třeba popsat v technické dohodě mezi zadavatelem a výrobcem, jak je uvedeno v úvodním ustanovení 4 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569.

1. ROZSAH

Tyto pokyny se vztahují na výrobu nebo dovoz hodnocených humánních léčivých přípravků.

Co se týče hodnocených léčivých přípravků pro moderní terapii, článek 16 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569 stanoví, že zásady správné výrobní praxe se přizpůsobí specifickým vlastnostem takovýchto léčivých přípravků v souladu s přístupem založeným na riziku a v souladu s požadavky na výrobu registrovaných léčivých přípravků pro moderní terapii. Tyto úpravy řeší Pokyny ke správné výrobní praxi pro léčivé přípravky pro moderní terapii⁴. Proto se tyto podrobné pokyny ke správné výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky nevztahují na výrobu ani dovoz hodnocených léčivých přípravků pro moderní terapii.

Rekonstituce hodnocených léčivých přípravků se za výrobu nepovažuje, a tudíž se na ni tyto pokyny nevztahují.

Rekonstitucí se rozumí jednoduchý proces rozpouštění nebo dispergace hodnoceného léčivého přípravku za účelem jeho podání subjektu hodnocení, nebo naředění či smísení hodnoceného léčivého přípravku s jinou látkou (či látkami) používanou jako vehikulum pro účely podání subjektu hodnocení.

Rekonstitucí se nerozumí smísení několika složek, včetně léčivé látky, dohromady za účelem vytvoření hodnoceného léčivého přípravku. V momentě, kdy je proces definován jako rekonstituce, musí již hodnocený léčivý přípravek existovat.

Proces rekonstituce musí být proveden v co nejkratší době před podáním a musí být definován v dokumentaci žádosti o provedení klinického hodnocení a v dokumentu, který je k dispozici v místě hodnocení.

Tyto pokyny se nevztahují na procesy zmiňované v čl. 61 odst. 5 nařízení (EU) č. 536/2014. Členské státy stanoví vhodné a přiměřené požadavky na tyto procesy, aby se zajistila bezpečnosti subjektů hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení.

⁴ Commission guideline on good manufacturing practice for advanced therapy medicinal products, EudraLex sv. 4, část IV

2. FARMACEUTICKÝ SYSTÉM JAKOSTI

Farmaceutický systém jakosti, který u výrobců vyžaduje článek 5 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569 a který výrobce navrhne, zavede a ověří, má být popsán v písemných postupech se zohledněním svazku 4 části I kap. 1 EudraLex tak, jak se vztahuje na hodnocené léčivé přípravky.

Specifikace přípravku a výrobní pokyny lze v průběhu vývoje měnit, nicméně je třeba dokumentovat a zachovávat úplnou kontrolu a dohledatelnost těchto změn. Odchytky od předem stanovených specifikací a pokynů je třeba zaevidovat, prošetřit a zahájit patřičná nápravná a preventivní opatření.

Výběr, kvalifikace, schvalování a vedení dodavatelů výchozích surovin, společně s jejich nákupem a přijetím, mají být dokumentovány v rámci farmaceutického systému jakosti, aby se zajistila integrita dodavatelského řetězce a ochrana před padělkem. Úroveň dohledu má odpovídat rizikům, jež jednotlivé suroviny představují, přičemž se zohlední jejich zdroj, výrobní postup, složitost dodavatelského řetězce a konečné použití dané suroviny v hodnoceném léčivém přípravku. Podklady pro schválení jednotlivých dodavatelů a surovin mají být zdokumentovány a uchovány.

2.1. Složka specifikací přípravku

Složka specifikací přípravku podle čl. 2 odst. 3 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569 shrnuje a obsahuje všechny základní referenční dokumenty s cílem zajistit, aby byly hodnocené léčivé přípravky vyráběny v souladu se správnou výrobní praxí pro hodnocené léčivé přípravky a s povolením k provádění klinických hodnocení. Složka specifikací přípravku představuje jeden ze základních prvků farmaceutického systému jakosti.

Příslušné části složky specifikací přípravku mají být k dispozici při zahájení výroby první šarže hodnoceného léčivého přípravku pro klinické hodnocení.

Složka specifikací přípravku má být průběžně aktualizována s tím, jak postupuje vývoj přípravku, přičemž se zajistí patřičná dohledatelnost předchozích verzí. Složka má zahrnovat alespoň následující dokumenty, nebo na ně odkazovat:

- i. specifikace a analytické metody výchozích surovin, obalových materiálů, meziprojektu, nerozplněného přípravku a konečného přípravku;
- ii. výrobní postupy;
- iii. průběžné výrobní kontroly a metody;
- iv. kopie schváleného označení na obalu;
- v. příslušná povolení k provádění klinického hodnocení a jejich dodatky, protokol klinického hodnocení a kódy randomizace, jak přichází v úvahu;
- vi. příslušné technické dohody s objednateli a dodavateli;
- vii. plán stability a zprávy;
- viii. podrobnosti plánů a organizace pro referenční a retenční vzorky;
- ix. podmínky uchovávání a přepravy;
- x. podrobnosti k dodavatelskému řetězci, včetně výroby, balení, značení a míst kontroly daných hodnocených léčivých přípravků, optimálně ve formátu komplexního diagramu.

Tento výčet dokumentů není ani vyčerpávající, ani výlučný.

Obsah složky specifikací přípravku se bude lišit podle toho, o jaký přípravek se jedná a v jaké fázi vývoje se nachází.

Jestliže různé výrobní kroky probíhají na různých místech a odpovědnost za ně nesou různé kvalifikované osoby, lze vést samostatné složky omezující se na informace, které jsou relevantní pro činnosti prováděné v daných místech. Výrobní místo má mít přístup k nezbytné dokumentaci složky specifikací přípravku, včetně změn, která umožňuje provádění daných činností.

3. PRACOVNÍCI

Požadavky vztahující se na pracovníky jsou definovány článkem 6 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569. Rovněž se má patřičně zohlednit svazek 4 část I kap. 2 EudraLex.

Všichni pracovníci podílející se na výrobě, dovozu, uchovávání hodnocených léčivých přípravků nebo manipulaci s nimi mají být patřičně vyškoleni v požadavcích vztahujících se na tyto typy přípravků.

I v případě, že je počet pracovníků podílejících se na výrobě nebo dovozu hodnocených léčivých přípravků nízký, mají být pro každou šarži stanoveni samostatní pracovníci odpovědní za výrobu a za kontrolu jakosti.

Kvalifikovaná osoba musí splňovat podmínky kvalifikace stanovené čl. 49 odst. 2 a 3 směrnice 2001/83/ES, podle čl. 61 odst. 2 písm. b) nařízení (EU) č. 536/2014.

Odpovědnosti kvalifikované osoby jsou stanoveny v článku 62 nařízení (EU) č. 536/2015 a dále rozpracovány v článku 12 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569.

Kvalifikovaná osoba, která certifikuje šarži hodnoceného léčivého přípravku k použití v klinickém hodnocení, má zajistit, aby byly zavedeny systémy splňující požadavky správné výrobní praxe, a má disponovat širokými znalostmi vývoje léčiv, postupů klinických hodnocení a dodavatelského řetězce dané šarže.

4. PROSTORY A ZAŘÍZENÍ

U hodnocených léčivých přípravků nemusí být zcela objasněna toxicita, účinnost či jejich senzibilizační potenciál, což zvyšuje potřebu minimalizovat veškerá rizika křížové kontaminace. Návrh zařízení a prostor, kontrolní/zkušební metody a akceptační limity, jež se mají uplatnit po vyčištění, mají zohledňovat povahu těchto rizik i zásady řízení rizik pro jakost stanovené ve svazku 4 části I kap. 3 a 5 EudraLex.

Je-li to vhodné, má se zvážit kampaňovitá výroba. Při rozhodování o volbě čisticího rozpouštědla se zohlední rozpustnost přípravku.

K posouzení a řízení rizik křížové kontaminace představované vyráběnými produkty má být použit proces řízení rizik pro jakost zahrnující hodnocení účinnosti a toxikologické hodnocení. V úvahu mají být rovněž vzaty faktory:

- i. design a použití prostor/zařízení;
- ii. personální a materiální toky;
- iii. mikrobiologické kontroly;
- iv. fyzikálně-chemické vlastnosti léčivé látky;
- v. vlastnosti procesu;
- vi. postupy čištění;

- vii. analytické možnosti vzhledem k příslušným limitům stanoveným během hodnocení hodnocených léčivých přípravků.

Předpokládá se, že prostory a zařízení budou kvalifikovány v souladu se sv. 4 přílohou 15 EudraLex.

5. DOKUMENTACE

Dokumentace má být vytvářena a řízena v souladu se zásadami stanovenými ve sv. 4 části I kap. 4 EudraLex. Doba uchovávání pokynů a záznamů potřebných pro prokázání souladu se správnou výrobní praxí má být definována podle typu dokumentu, přičemž se splní požadavek článku 8 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569, pokud se uplatňuje. V souladu s čl. 8 odst. 1 výše uvedeného nařízení Komise v přenesené pravomoci musí být dokumentace v souladu se složkou specifikací přípravku. Dokumenty, které jsou její součástí, se uchovávají po dobu minimálně 5 let, jak vyžaduje čl. 8 odst. 3 nařízení Komise v přenesené pravomoci.

Zadavatel má konkrétní odpovědnosti vztahující se k uchovávání dokumentů v základním dokumentu klinického hodnocení podle článku 58 nařízení (EU) č. 536/2014, přičemž se vyžaduje, aby takovouto dokumentaci uchovával po dobu nejméně 25 let po skončení klinického hodnocení. Pokud zadavatel a výrobce nejsou totožným subjektem, musí zadavatel u výrobce patřičně zajistit plnění požadavků zadavatele na uchovávání základního dokumentu klinického hodnocení. Zajištění uchovávání takovýchto dokumentů a typ dokumentů, které mají být uchovávány, se určí v dohodě mezi zadavatelem a výrobcem.

5.1. Specifikace a instrukce

Specifikace výchozích surovin, materiálů vnitřního obalu, meziproduktů, nerozplněných přípravků a konečných přípravků, výrobní předpisy a instrukce ke zpracování a balení mají být maximálně podrobné vzhledem k aktuálnímu stavu poznatků. V průběhu vývoje mají být přehodnocovány a patřičně aktualizovány. Každá nová verze má zohlednit nejnovější údaje, aktuálně používanou technologii, regulační a lékopisný vývoj a má umožňovat dohledatelnost předchozího dokumentu. Veškeré změny mají být prováděny v souladu s písemným postupem, který má zohlednit veškeré dopady na jakost přípravku, jako je stabilita a bioekvivalence. Postup schvalování pokynů a jejich změn má zahrnovat odpovědné pracovníky ve výrobním místě.

Odůvodnění změn mají být zaznamenávána a dopady dané změny na jakost přípravku a na veškerá probíhající klinická hodnocení mají být prošetřeny a plně zdokumentovány.

5.2. Objednávka

Výrobce uchovává objednávku na hodnocené léčivé přípravky jako součást dokumentace šarže. Objednávka má být žádostí o zpracování a/nebo zabalení určitého počtu jednotek a/nebo jejich distribuci a má být vystavena zadavatelem nebo jeho jménem výrobcí. Objednávka má být písemná, avšak lze ji podat elektronicky, a dostatečně přesná, aby se zabránilo vzniku nejasností. Objednávku formálně autorizuje zadavatel nebo jeho zástupce, a to s odkazem na složku specifikací přípravku a protokol daného klinického hodnocení, jak přichází v úvahu.

5.3. Výrobní předpisy a instrukce pro zpracování

Pro každou výrobní operaci mají být k dispozici jasné a dostatečné písemné pokyny a písemné záznamy vypracované s použitím informací z konkrétní klinické studie uvedených ve složce specifikací přípravku. Záznamy jsou zvláště důležité pro přípravu konečné verze dokumentů určených k použití v rutinní výrobě po udělení registrace.

Pro vypracování podrobných písemných instrukcí ke zpracování, balení, zkouškám kontroly jakosti a uchovávání, včetně podmínek uchovávání, se mají použít relevantní informace obsažené ve složce specifikací přípravku.

5.4. Instrukce pro balení

Hodnocené léčivé přípravky se běžně balí individuálně pro jednotlivé subjekty zapojené do klinického hodnocení. Počet jednotek, který má být zabalen, je nutno specifikovat před zahájením operací balení, včetně jednotek nezbytných pro provedení kontroly jakosti a pro veškeré retenční vzorky, které mají být uchovány. Má proběhnout patřičná bilance, která zajistí, že v každé fázi zpracování bylo zohledněno správné množství všech požadovaných přípravků.

Postupy mají popisovat specifikaci, vytvoření, zkoušení, zabezpečení, distribuci, a uchování veškerých kódů randomizace použitých pro balení hodnocených léčivých přípravků a pro nakládání s tímto kódem jakož i mechanismus jeho dešifrování. Mají být vedeny odpovídající záznamy.

5.5. Záznamy o výrobě šarže

Záznamy o výrobě šarže mají být vedeny dostatečně podrobně z hlediska souslednosti operací, které mají být přesně stanoveny. Tyto záznamy mají obsahovat veškeré relevantní poznámky, které odůvodňují použité postupy a veškeré provedené změny, prohlubují znalosti o přípravku, rozvíjejí výrobní operace a dokládají odchylky od předem stanovených požadavků.

Záznamy o výrobě šarže má výrobce uchovávat minimálně po dobu 5 let od dokončení nebo formálního přerušení posledního klinického hodnocení, v němž byla šarže použita, jak stanoví čl. 8 odst. 3 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569.

6. VÝROBA

6.1. Obalové materiály

Specifikace a zkoušky kontroly jakosti mají zahrnovat opatření bránící neúmyslnému odslepení vlivem změn ve vzhledu různých šarží obalového materiálu.

6.2. Výrobní operace

V průběhu vývoje mají být stanoveny kritické parametry a pro kontrolu procesu se mají používat zejména průběžné výrobní kontroly. Prozatímní výrobní parametry a průběžné výrobní kontroly lze odvodit z předchozích zkušeností, včetně zkušeností získaných při předchozích vývojových pracích. Klíčoví pracovníci je musí bedlivě zvážit, aby bylo možno formulovat nezbytné pokyny, a dále je průběžně upravovat podle

zkušeností získávaných z výroby. Identifikované a kontrolované parametry mají být odůvodnitelné na základě poznatků dostupných v dané době.

V souladu s čl. 9 odst. 3 nařízení Komise v přenesené pravomoci se výrobní proces nevaliduje v rozsahu nezbytném pro rutinní výrobu, ale má být ve vhodné míře validován v celém rozsahu a se zohledněním fáze vývoje přípravku. Toto se zdokumentuje podle požadavků stanovených svazku 4 doplňku 15 EudraLex. Čl. 9 odst. 3 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569 rovněž stanoví, že výrobce určí kroky v procesu, jimiž se zajistí bezpečnost subjektů hodnocení a spolehlivost a robustnost klinických údajů získaných v klinickém hodnocení.

Aby se zabránilo křížové kontaminaci, mají být dostupné písemné postupy čištění a analytické metody ověření procesu čištění.

V případě sterilních přípravků má být validace procesů sterilizace na téže úrovni jako u registrovaných léčivých přípravků a má zohlednit zásady výroby sterilních léčivých přípravků, jež jsou uvedeny ve svazku 4 doplňku 1 EudraLex. Podobně má být v potřebných případech prokázána inaktivace/odstranění virů a odstranění jiných nečistot biologického původu, aby se zajistila bezpečnost přípravků vyráběných biotechnologicky a biologických přípravků dodržováním vědeckých zásad a metod stanovených dostupnými pokyny, jimiž se řídí tato oblast.

Validace aseptických procesů představuje zvláštní problém tam, kde je velikost šarže malá; v takovýchto případech může být počet plněných jednotek maximálním počtem plněným ve výrobě. Je-li to možné a odpovídá-li to jinak procesu simulace, má být médiu naplněn větší počet jednotek, aby získané výsledky byly důvěryhodnější. Plnění a uzavírání bývá často ruční nebo poloautomatická operace, jež představuje značné problémy z hlediska sterility, a proto má být věnována zvýšená pozornost výškolení operátorů a validaci aseptických postupů u jednotlivých operátorů.

6.3. Úpravy srovnávacích přípravků

Dochází-li k úpravě přípravku, mají být k dispozici údaje (např. o stabilitě, komparativní disoluci nebo biologické dostupnosti), které prokáží, že tyto změny nijak významně nemění původní kvalitativní charakteristiku přípravku.

Datum expirace uvedené u srovnávacího přípravku na jeho původním obalu nemusí být pro přípravek použitelné, pokud tento byl přebalen do jiného obalu, který nemusí poskytovat rovnocennou ochranu nebo být kompatibilní s přípravkem. Zadavatel nebo osoba jednající jeho jménem stanoví vhodné datum přezkoušení, přičemž se zohlední povaha přípravku, charakteristika obalu a podmínky uchovávání, jimž může být přípravek vystaven. Toto datum musí být odůvodněné a nesmí následovat po datu expirace na původním obalu. Stanovení data expirace má být v souladu s délkou trvání klinického hodnocení.

V okamžiku reprezentativním pro další zpracování se má odebrat a uchovat referenční vzorek srovnávacího přípravku, který se přebaluje nebo vkládá do kapslí pro účely zaslepení, neboť takový krok dalšího zpracování může mít vliv na stabilitu či může být potřebný pro účely identifikace v případě šetření závady v jakosti, pro něž by komerční retenční vzorek nepostačoval.

6.4. Operace zaslepení

Jsou-li přípravky zaslepovány, má být zaveden systém, kterým se zajistí, že bude dosaženo zaslepení a toto zaslepení zůstane zachováno, přičemž v případě potřeby bude možno „zaslepené“ přípravky identifikovat,

včetně čísel šarží přípravků před operací zaslepení. Rovněž pro případ nouze bude možno přípravek rychle identifikovat. Byla-li odpovědnost za vytvoření kódů randomizace přenesena na výrobce, má výrobce umožnit, aby informace k odslepení byly k dispozici příslušným pracovníkům místa hodnocení odpovědného zkoušejícího před dodáním hodnocených léčivých přípravků.

Tam, kde jsou přípravky zaslepeny, má se rovněž uvést přidělené datum expirace jako expiraci přípravku s nejkratší dobou použitelnosti, aby zaslepení zůstalo zachováno.

6.5. Balení

Při balení hodnocených léčivých přípravků může být nutné pracovat ve stejnou dobu s různými přípravky na téže balicí lince. Riziko neúmyslné záměny přípravků musí být minimalizováno pomocí vhodných postupů a/nebo specializovaného zařízení, jak je vhodné, a odpovídajícího školení pracovníků. Dokumentace musí být dostatečná k tomu, aby prokázala, že během všech balicích operací bylo dodržováno jejich vhodné oddělení

Balení a značení hodnocených léčivých přípravků bude pravděpodobně složitější a náchylnější k výskytu chyb, jež se též hůře odhalují, než u registrovaných léčivých přípravků, zejména tam, kde se používají zaslepené přípravky podobného vzhledu. S ohledem na to je třeba zintenzivnit bezpečnostní opatření proti nesprávnému značení, jako je bilance obalového materiálu, vyčištění linky, provádění průběžných výrobních kontrol řádně vyškolenými pracovníky.

Balení musí zajistit, že hodnocený léčivý přípravek zůstane v dobrém stavu během přepravy a uchovávání v meziskladech. Jakékoliv otevření nebo narušení vnějšího obalu během přepravy má být snadno rozpoznatelné.

Operace přebalování mohou provádět oprávnění pracovníci v nemocnici, zdravotnickém středisku nebo na klinice, kteří splňují požadavky čl. 61 odst. 5 písm. a) nařízení (EU) č. 536/2014.

6.6. Značení

Značení hodnocených léčivých přípravků musí odpovídat požadavkům článků 66, 67, 68 a 69 nařízení (EU) č. 536/2014. Výčet údajů, které je nutno uvádět na obalu, stanoví příloha VI uvedeného nařízení. Operace značení má být prováděna na výrobním místě, které je držitelem příslušného povolení a které splňuje požadavky čl. 61 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014.

Pokud vyvstane nutnost změnit datum expirace, má se na hodnocený léčivý přípravek přilepit další štítek. Na tomto novém štítku bude uvedeno nové datum expirace a zopakuje se číslo šarže a referenční číslo klinického hodnocení. Štítkem lze přelepit staré datum expirace, avšak nikoliv původní číslo šarže, a to z důvodů kontroly jakosti.

Operaci přeznačování mají provádět řádně vyškolení pracovníci v souladu se zásadami správné výrobní praxe a konkrétními standardními operačními postupy a kontroluje je druhá osoba. Toto doplňující značení se má řádně zdokumentovat v záznamech šarže. Aby se zabránilo vzniku chyb, aktivita přeznačování se provádí v prostorech, které jsou odděleny příčkou či jinak od ostatních činností. Na začátku i na konci činnosti je nutno vyčistit linku a provést bilanci štítků. Veškeré nesrovnalosti zjištěné během bilance mají být prošetřeny a zohledněny před propuštěním.

Operaci přeznačování mohou provádět oprávnění pracovníci v nemocnici, zdravotnickém středisku nebo na klinice, kteří splňují požadavky čl. 61 odst. 5 písm. a) nařízení (EU) č. 536/2014.

7. KONTROLA JAKOSTI

Podle článku 10 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569 se požaduje, aby výrobce zavedl a vedl systém kontroly jakosti, který je v pravomoci osoby, jež má potřebnou kvalifikaci a je nezávislá na výrobě.

Vzhledem k tomu, že procesy nemusí být standardizovány či plně validovány, je zkoušení důležitější pro zajištění souladu jednotlivých šarží se schválenými specifikacemi v době zkoušení.

Kontrola jakosti hodnoceného léčivého přípravku, včetně srovnávacího přípravku, má být prováděna v souladu s informacemi předkládanými podle článku 25 nařízení (EU) č. 536/2014, schválenými členským státem.

Má se provádět se a zaznamenávat ověření účinnosti zaslepení.

Lhůty pro uchování vzorků musí splňovat požadavky čl. 10 odst. 4 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569.

Vzorky se uchovávají za dvěma účely: zaprvé, zajištění vzorku pro budoucí analytické zkoušení a zadruhé, zajištění vzorku konečného hodnoceného léčivého přípravku, který lze použít v případě šetření závady v jakosti přípravku. Vzorky lze tedy rozdělit do dvou kategorií:

- **Referenční vzorek:** vzorek šarže výchozí suroviny, obalového materiálu nebo konečného přípravku, který se uchovává pro účely případné analýzy, pokud vyvstane její potřeba. Pokud to umožňuje stabilita, uchovávají se referenční vzorky z kritických fází výroby meziprojektu, např. těch, kdy se vyžaduje analytické zkoušení a propouštění, nebo meziprojektů, které jsou přepravovány mimo dosah kontroly výrobce.
- **Retenční vzorek:** vzorek úplně zabalené jednotky ze šarže konečného přípravku. Uchovává se pro účely identifikace. Např. prezentace, balení, značení, příbalová informace, číslo šarže, datum expirace, pokud by vyvstala potřeba v době použitelnosti příslušné šarže.

Mohou se vyskytnout výjimečné okolnosti, za kterých lze tento požadavek splnit, aniž by se musely uchovávat duplicitní vzorky, např. tam, kde se pro různé trhy balí malá množství šarže, nebo při výrobě velmi drahých léčivých přípravků.

U retenčních vzorků je přijatelné uchovávat informace související s konečným balením v podobě písemných, fotografických nebo elektronických záznamů, jestliže takové záznamy poskytují dostatečné informace, např. příklady balení, značení a veškeré doprovodné dokumentace, aby se umožnilo šetření v souvislosti s použitím přípravku. V případě elektronických záznamů je třeba, aby systém vyhovoval požadavkům svazku 4 doplňku 11 EudraLex.

Jsou-li referenční vzorky stejné jako vzorky retenční, tj. mají podobu plně zabalených jednotek, lze je považovat za zaměnitelné.

Nepředpokládá se uchování vzorků hodnoceného léčivého přípravku, který je nezaslepeným srovnávacím přípravkem v původním balení a který pochází z oficiálního dodavatelského řetězce v EU, nebo který je registrovaným přípravkem, jemuž byla registrace udělena příslušným národním orgánem v EU nebo Evropskou komisí.

Místo uchování vzorků má být určeno v technické dohodě mezi zadavatelem a výrobcem a má umožňovat včasný přístup příslušným národním orgánům.

Referenční vzorky konečného přípravku mají být uchovávány za určených podmínek uchování v EU nebo ve třetí zemi, jestliže Unie uzavřela odpovídající dohody s vyvázející zemí, aby se zajistilo, že výrobce

hodnoceného léčivého přípravku uplatňuje takové standardy správné výrobní praxe, které jsou alespoň rovnocenné standardům požadovaným v Unii. Za výjimečných okolností může referenční vzorky konečného přípravku uchovávat výrobce v jiné třetí zemi, což se má odůvodnit a zdokumentovat v technické dohodě mezi zadavatelem, dovozcem do EU a výrobcem ve třetí zemi.

Velikost referenčního vzorku má být dostatečná pro provedení všech zkoušek kritických atributů jakosti definovaných v dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku schválené členským státem, a to alespoň při dvou příležitostech. Jakoukoliv výjimka z tohoto pravidla má být odůvodněna a odsouhlasena s příslušným národním orgánem.

8. PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

K propuštění hodnocených léčivých přípravků může dojít teprve poté, kdy kvalifikovaná osoba potvrdí v souladu s čl. 62 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014, že požadavky čl. 63 odst. 1 a 3 nařízení (EU) č. 536/2014 a požadavky stanovené článkem 12 nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 2017/1569 jsou splněny.

Povinnosti kvalifikované osoby ve vztahu k hodnoceným léčivým přípravkům jsou ovlivněny odlišnými okolnostmi, jež mohou vyvstat a jež jsou uvedeny níže:

- i. Přípravek vyráběný v EU, avšak nepodléhající registraci v EU: povinnosti jsou stanoveny v článku 62 nařízení (EU) č. 536/2014 a v čl. 12 odst. 1 písm. a) nařízení Komise v přenesené pravomoci.
- ii. Přípravek dodávaný z otevřeného trhu v EU v souladu s čl. 80 písm. b) směrnice 2001/83/ES a podléhající registraci vydané příslušným orgánem v EU, a to bez ohledu na výrobní původ: platí výše uvedené povinnosti. Nicméně rozsah certifikace se může omezovat na zajištění toho, že přípravky jsou v souladu s povolením k provádění klinického hodnocení a veškerého následného zpracování prováděného výrobcem za účelem zaslepení, balení a značení pro účely klinického hodnocení.
- iii. Přípravek dovážený přímo ze třetí země: povinnosti stanoví článek 62 nařízení (EU) č. 536/2014 a čl. 12 odst. 1 písm. b) nařízení v přenesené pravomoci. Pokud se hodnocené léčivé přípravky dovážejí ze třetí země a vztahují se na ně dohody uzavřené mezi Uníí a dotčenou zemí, jako je např. dohoda o vzájemném uznávání (Mutual Recognition Agreement, MRA), platí rovnocenné standardy správné výrobní praxe za předpokladu, že takováto dohoda se na hodnocené léčivé přípravky vztahuje. Pokud se MRA neuplatňuje, má kvalifikovaná osoba stanovit, na základě znalosti systému jakosti výrobce, že jsou uplatňovány rovnocenné standardy správné výrobní praxe. Tato znalost se obvykle získá auditem systémů jakosti výrobce. V obou případech platí, že kvalifikovaná osoba může poté provést certifikaci na základě dokumentace dodané výrobcem ve třetí zemi a zdokumentovat odůvodnění certifikace.

Informace ve složce specifikací přípravku mají být základem pro posouzení vhodnosti pro certifikaci a propuštění konkrétní šarže kvalifikovanou osobou, a proto mají být kvalifikované osobě dostupné.

Posouzení jednotlivých šarží kvalifikovanou osobou pro účely certifikace před propuštěním má zohlednit zásady uvedené ve svazku 4 doplňku 16 EudraLex a podle potřeby může zahrnovat následující:

- i. Záznamy o šarži, včetně kontrolních zpráv, zpráv o průběžných výrobních kontrolách a zpráv o propuštění, jež prokazují soulad se složkou specifikací přípravku, objednávku, protokol a kód randomizace. Tyto záznamy mají zahrnovat veškeré odchylky nebo plánované změny a veškeré následné doplňkové kontroly a zkoušky a měli by je provádět a potvrzovat pracovníci, kteří jsou k tomu podle systému jakosti oprávnění.

- ii. Výrobní podmínky.
- iii. Záznamy o čištění.
- iv. Stav kvalifikace prostor a zařízení, stav validace procesů a metod.
- v. Kontrola konečných balení.
- vi. Výsledky veškerých analýz nebo zkoušek provedených po dovozu, přichází-li v úvahu.
- vii. Plán stability a zprávy.
- viii. Zdroj a ověření podmínek skladování a přepravy.
- ix. Zprávy z auditů systému jakosti výrobce.
- x. Dokumenty osvědčující, že výrobce je držitelem povolení k výrobě hodnoceného léčivého přípravku určeného k vývozu, jež vydaly příslušné orgány ve třetí zemi.
- xi. Přichází-li v úvahu, regulační požadavky na registraci, příslušné standardy správné výrobní praxe a veškerá oficiální ověření souladu se správnou výrobní praxí.
- xii. Ověření dodavatelského řetězce, včetně míst výroby, balení, značení a zkoušení hodnocených léčivých přípravků.
- xiii. Veškeré faktory, jichž si je kvalifikovaná osoba vědoma a které jsou relevantní pro jakost šarže.

Na relevantnost výše uvedených prvků má vliv země původu přípravku, výrobce, stav přípravku, tj. neregistrovaný či registrovaný příslušnými orgány v EU nebo ve třetí zemi, a fáze vývoje přípravku.

Jsou-li hodnocené léčivé přípravky vyráběny a baleny v různých místech pod dohledem různých kvalifikovaných osob, musí být rozdělení odpovědností mezi kvalifikované osoby z hlediska zajištění shody šarže určeno v dokumentu, který formálně odsouhlasí všechny strany.

Pokud je to potřebné na podporu certifikace, musí kvalifikovaná osoba zajistit, aby hodnocené léčivé přípravky byly uchovávány a přepravovány za podmínek nutných pro zachování jakosti přípravku a zabezpečení dodavatelského řetězce. Toto se může vztahovat na situace, jako jsou přípravky s krátkou dobou použitelnosti propuštěné před závěrečnou certifikací kvalifikovanou osobou, nebo tam, kde je možné vrácení hodnocených léčivých přípravků oprávněnému výrobcí k přeznačení a přebalení.

Kvalifikovaná osoba nemusí certifikovat přebalení či přeznačení prováděné podle čl. 61 odst. 5 písm. a) nařízení (EU) č. 536/2014.

Je-li výrobce pověřen zadavatelem, aby vedle certifikace kvalifikovanou osobou prováděl regulační propouštění, musí být toto ujednání definováno v dohodě mezi zadavatelem a výrobcem. Je třeba, aby příslušné informace o povolení k provádění klinického hodnocení a k dodatkům byly pro referenci součástí složky specifikací přípravku a aby výrobce zajistil nezbytná povolení k provádění klinického hodnocení, a to před odesláním přípravku k použití v klinickém hodnocení.

Po certifikaci kvalifikovanou osobou mají být hodnocené léčivé přípravky uchovávány a přepravovány za podmínek zajišťujících zachování jakosti přípravku a zabezpečení dodavatelského řetězce.

9. EXTERNĚ ZAJIŠŤOVANÉ ČINNOSTI

Externě zajišťované činnosti mají být definovány, odsouhlaseny a kontrolovány prostřednictvím písemných smluv mezi objednatelem a poskytovatelem externí činnosti v souladu s článkem 13 nařízení v přenesené pravomoci a se zásadami uvedenými ve sv. 4 části I kap. 7 EudraLex.

10. REKLAMACE

Mají být vytvořeny postupy popisující kroky uplatňované po přijetí reklamace v místě výroby, uchování nebo dovozu. Veškeré reklamace mají být zdokumentovány a posouzeny, zda představují možnou závadu v jakosti nebo jiný problém. Postupy mají zajistit, že zadavatel bude schopen reklamace vyhodnotit, aby stanovil, zda jsou důvodem pro hlášení závažného porušení, jak vyžaduje článek 52 nařízení (EU) č. 536/2014.

Šetření závady v jakosti má být prováděno v souladu se zásadami stanovenými ve svazku 4 části I kap. 8 EudraLex.

Závěry šetření má výrobce projednat se zadavatelem, pokud se jedná o dva různé subjekty, a to včasně. Diskuse se zúčastní kvalifikovaná osoba a osoby odpovědné za příslušné klinické hodnocení, aby se posoudil možný dopad na klinické hodnocení, vývoj přípravku a na subjekty hodnocení.

11. STAHOVÁNÍ A VRACENÍ PŘÍPRAVKŮ

11.1. Stahování

Postupy stahování hodnocených léčivých přípravků a jeho dokumentace mají odpovídat článku 14 nařízení v přenesené pravomoci a mají být schváleny zadavatelem ve spolupráci s výrobcem, pokud se jedná o dva různé subjekty. Výrobce, zkoušející a zástupce zadavatele musí rozumět svým povinnostem v tomto procesu stahování. Postupy stahování hodnocených léčivých přípravků mají odpovídat zásadám stanoveným sv. 4 částí I kap. 8 EudraLex.

Na podporu stahování mají být vedeny podrobné inventární záznamy o zásilkách odeslaných výrobcem.

11.2. Vracení

Vracené hodnocené léčivé přípravky mají být jednoznačně identifikovány a uchovávány v patřičně kontrolovaném vyhrazeném prostoru. Mají být vedeny inventární záznamy o vrácených přípravcích.

11.3. Likvidace

Výrobce nebo zástupce zadavatele má likvidovat hodnocené léčivé přípravky pouze po předchozím písemném schválení ze strany zadavatele. Postupy likvidace hodnocených léčivých přípravků musí být popsány v protokolu. Veškerá ujednání mezi zadavatelem a výrobcem v tomto smyslu mají být definována v jejich technické dohodě.

Likvidaci nepoužitých hodnocených léčivých přípravků lze provádět pouze poté, kdy proběhla bilance dodaných, použitých a odevzdaných přípravků, a po prošetření a uspokojivém vysvětlení veškerých nesrovnalostí, po němž byla bilance přijata.

Záznamy o operacích likvidace mají být uchovávány, a to včetně datovaného osvědčení o likvidaci nebo dokladu o příjmu pro likvidaci pro zadavatele. Tyto dokumenty mají jednoznačně identifikovat dotčené šarže a/nebo čísla pacientů a skutečně zlikvidovaná množství, nebo umožnit jejich dohledatelnost.

REJSTŘÍK POJMŮ POUŽÍVANÝCH V TĚCHTO POKYNECH

Pojem	Definice
Kampaňová výroba (Campaign manufacturing)	Výroba série šarží téhož přípravku v posloupnosti v daném časovém období, po níž následuje (validovaný) postup čištění.
Srovnávací přípravek (Comparator product)	Hodnocený léčivý přípravek používaný ve funkci referenčního přípravku, včetně placeba, v klinickém hodnocení.
Datum expirace (Expiry date)	Datum uvedené na obalu/štítku hodnocených léčivých přípravků, které označuje dobu, během níž se předpokládá, že hodnocený léčivý přípravek bude splňovat specifikace určené pro dobu jeho použitelnosti, pokud bude uchováván za stanovených podmínek, a po jejímž uplynutí jej nelze použít.
Objednávka (Order)	Objednávka má požadovat zpracování a/nebo zabalení určitého počtu jednotek a/nebo jejich přepravu a pro výrobce ji vystavuje zadavatel či osoba jednající jeho jménem.
Randomizace (Randomisation)	Proces zařazování subjektů hodnocení do léčebných či kontrolních skupin, který probíhá nahodile, aby se zabránilo zkreslení.
Datum přezkoušení (Retest date)	Datum, kdy má být materiál/látka přezkoušen/a, aby se potvrdilo, že je stále vhodný/á pro použití.
Přeprava (Shipping)	Operace balení za účelem odeslání a samotné zaslání objednaných léčivých přípravků pro klinická hodnocení.