

## **KLH-19 verze 3**

### **Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace**

Tento pokyn nahrazuje pokyn KLH 19 verze 2 s platností od 1. dubna 2024.

Tímto pokynem jsou blíže upřesněny požadavky na farmaceutickou část dokumentace předkládanou s žádostí o povolení klinického hodnocení. Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením § 51 a § 56 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) ve znění pozdějších předpisů.

**Pokyn má doporučující charakter.**

#### **Požadavky na farmaceutické údaje**

Hodnoceným léčivým přípravkem se rozumí léková forma léčivé látky, tj. léčivý přípravek, nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají jako srovnávací v klinickém hodnocení. Hodnoceným léčivým přípravkem může být i již registrovaný léčivý přípravek, pokud se používá nebo zhotovuje (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby léčivého přípravku, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci, nebo za účelem získání dalších informací o registrované variantě léčivého přípravku.

Požadavky na farmaceutickou dokumentaci jsou tedy stejné pro testované i srovnávací léčivé přípravky. Předkládají se i údaje o placebu, je-li ve studii používáno.

V případech, kdy bude v klinickém hodnocení použit v ČR neregistrovaný léčivý přípravek jako standardní, úlevová či záchranná medikace, je třeba předložit farmaceutická data ve stejném rozsahu jako pro hodnocené léčivé přípravky.

Provádění klinických hodnocení se v současné době řídí buď dle Směrnice 2001/20/EC, nebo dle Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014. Žádost o nové klinické hodnocení může být podána pouze dle Nařízení č. 536/2014, klinická hodnocení v minulosti schválená dle Směrnice 2001/20/EC musí být překlopena nebo ukončena do 30.1.2025. Pro bližší informace doporučujeme sledovat stránky Evropské komise a SÚKL.

Farmaceutická dokumentace, která bude předkládána při žádosti o klinické hodnocení, by měla být připravena ve formátu CTD. Informace o struktuře dokumentace a obsahu jednotlivých kapitol je možné najít na internetových stránkách:

[ICH Official web site : ICH](#)

Farmaceutická část dokumentace odpovídá modulu 3. Tento vzor je společný pro všechny typy léčivých přípravků. Obsah dokumentace je tedy třeba přizpůsobit konkrétnímu typu přípravku. Přesto je třeba při sestavování dokumentace z tohoto vzoru vycházet a vynechání některých částí je potřeba zdůvodnit.

#### **1. Léčivé přípravky vyráběné chemickou syntézou**

Je požadován rozsah informací daný pokynem Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) „Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials“ CHMP/QWP/545525/2017 v posledním

platném znění, který je uveden na stránkách EMA („home/human regulatory/research and development/scientific guidelines/quality guidelines/specific types of products“).

(<https://www.ema.europa.eu/en/requirements-chemical-pharmaceutical-quality-documentation-concerning-investigational-medicinal-products-clinical-trials-scientific-guideline>)

## 2. Léčivé přípravky biologického/biotechnologického původu

Je požadován rozsah informací daný pokynem Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) „Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials“ CHMP/BWP/534898/2008 v posledním platném znění, který je uveden na stránkách EMA („home/human regulatory/research and development/scientific guidelines/quality guidelines/biologicals/finished product/investigational medicinal products“).

(<https://www.ema.europa.eu/en/requirements-quality-documentation-concerning-biological-investigational-medicinal-products-clinical-trials-scientific-guideline>)

V případě, že přípravek obsahuje surovinu pocházející z lidské krve či jejích složek, musí předložená dokumentace splňovat požadavky pokynu SÚKL REG-60 „Požadavky na registraci léčivých přípravků, při jejichž výrobě byly použity látky pocházející z lidské krve či jejích složek“, uveřejněném na domovské stránce SÚKL (<http://www.sukl.cz/>) v rubrice Léčiva/Registrace/Pokyny a formuláře, dále musí splňovat požadavky aktuálně platných pokynů pro krevní deriváty uvedené na stránkách EMA (např. „Guideline on plasma-derived medicinal products“ EMA/CHMP/BWP/706271/2010) a v souladu s Evropským lékopisem (Ph.Eur.). Také je třeba předložit dokumenty v souladu se Zákonem o léčivech a Vyhláškou o lidské krvi (tj. Vyhláškou č. 143/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek, ve znění pozdějších předpisů).

Více EMA pokyny viz: [Biologicals: active substance | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

## 3. Léčivé přípravky pro moderní terapie

Je požadován rozsah informací daný pokynem Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) „Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials“ EMA/CAT/852602/2018 v posledním platném znění, který je uveden na stránkách EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal>). Jsou-li výchozím materiálem pro výrobu lidské tkáně a buňky nebo lidská krev a její složky, je nutné pro jejich darování, získávání a zkoušení postupovat dle odpovídající legislativy, tj. v souladu se Směrnicí 2004/23/ES, případně Směrnicí 2002/98/ES.

Doporučujeme sledovat relevantní pokyny na webových stránkách EMA určené pro ATMP („home/human regulatory/research and development/advanced therapy medicines/scientific guidelines“).

(<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>)

#### 4. Radiofarmaceutické přípravky

Podle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů se radiofarmaky rozumějí léčivé přípravky, které, jsou-li připraveny k použití, obsahují 1 nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných pro lékařský účel. Zákon o léčivech dále definuje i radionuklidové generátory, kity a radionuklidové prekursory.

Požadavky na dokumentaci pro radiofarmaceutické přípravky jsou shrnuty v pokynu Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) „Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials“ CHMP/QWP/545525/2017 v posledním platném znění, který je uveden na stránkách EMA. Zmíněné přípravky musí dále splňovat požadavky definované Evropským lékopisem (Ph.Eur.).

(<https://www.ema.europa.eu/en/requirements-chemical-pharmaceutical-quality-documentation-concerning-investigational-medicinal-products-clinical-trials-scientific-guideline>)

V případě použití radiofarmak neregistrovaných dle Zákona o léčivech si SÚKL podle § 56 odstavce 3 Zákona o léčivech vyžádá stanovisko Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB). V souladu s platnou legislativou si může SÚKL vyžádat toto stanovisko od zadavatele.

*Kontaktní adresa SÚJB pro žádost o stanovisko:*

*Státní úřad pro jadernou bezpečnost*

*odbor usměrňování expozic*

*Senovážné nám. 9*

*110 00 Praha 1*

#### 5. Další požadované dokumenty

Pro všechna místa výroby, testování, balení, značení, certifikace a dovozu je nutné předložit doklady Správné výrobní praxe (SVP). Požadavky na tyto dokumenty jsou shrnuty v příslušné Evropské legislativě (např. v Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014) a v pokynu SÚKL KLH-12, v aktuální platné verzi.

Všechny hodnocené léčivé přípravky musí být pro účely klinického hodnocení značeny v českém jazyce.

Požadavky na značení jsou pro klinická hodnocení prováděná dle Směrnice 2001/20/EC shrnuta v pokynu SÚKL VYR-32 doplněk 13 verze 1 (překlad „The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 13, Investigational Medicinal Products“).

Pro klinická hodnocení prováděná dle Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 jsou požadavky na značení shrnuty v kapitole X a v příloze VI.