

POŽIADAVKY NA DOKUMENTY SPRÁVNEJ VÝROBNEJ PRAXE PRI PREDKLADANÍ ŽIADOSTI O POVOLENIE KLINICKÉHO SKÚŠANIA

CLINICAL TRIAL APPLICATION - REQUIREMENTS REGARDING GMP

Organizačný útvar ŠÚKL:	Oddelenie klinického skúšania liekov		
Kód:	MP 137/2020	Účinnosť:	od 23.12.2020
Verzia:	1	Strana:	1/8
RZ/Znak hodnoty/lehota uloženia:	BA/A/5		

OBSAH

OBSAH	1
1 ÚČEL	2
2 POUŽITÉ POJMY	2
3 POUŽITÉ SKRATKY	3
4 SÚVISIACE PREDPISY A LITERATÚRA	3
4.1 Právne predpisy	3
4.2 Predpisy a usmernenia	3
5 PREDKLADANÉ DOKUMENTY	4
6 VÝROBNÉ OPERÁCIE A K NIM PREDKLADANÉ DOKUMENTY	4
6.1 Požadované dokumenty pre neregistrovaný liek	4
6.1.1 Všetky výrobné operácie, tj. výroba liekovej formy, primárne balenie, sekundárne balenie, značenie, kontrola kvality, prepúšťanie šarže skúšaného lieku, prebiehajú na území EEA	4
6.1.2 Niektoré z výrobných operácií (výroba liekovej formy, primárne balenie, sekundárne balenie, značenie, kontrola kvality) sú zmluvne uskutočňované mimo územia EEA, ale ostatné výrobné operácie prebiehajú na území EEA	5
6.1.3 Všetky výrobné operácie (okrem prepustenia šarže) sa vykonávajú mimo územia EEA	5
6.2 Požadované dokumenty pre registrovaný liek (skúšaný či porovnávaci), ktorý nie je ďalej upravovaný na účely klinického skúšania	5
6.2.1 Liek je schválený v SR alebo v inom členskom štáte EEA	5
6.2.2 Liek nie je registrovaný v SR ani v inom členskom štáte EEA, ale je registrovaný v krajine s platnou MRA alebo v krajine ICH regiónu	6
6.2.3 Liek nie je registrovaný v SR, EEA, krajine s platnou MRA ani v krajine ICH regiónu	6
6.3 Požadované dokumenty pre registrovaný liek (skúšaný alebo porovnávaci), ktorý je pre účely klinického skúšania ďalej upravovaný	7
6.4 Požadované dokumenty pre účinné látky, ktoré sú súčasťou liekov spomenutých v bodoch 6.1 až 6.3	7
6.5 Odchod Veľkej Británie z EU („Brexit“) - ako postupovať pri predkladaní dokumentov SVP v prípade tejto krajiny	7
7 ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA	8

1 ÚČEL

Tento metodický pokyn (MP) je určený pre zadávateľov klinického skúšania (KS) s cieľom zabezpečenia jednotného postupu pri požiadavkách na dokumenty správnej výrobnéj praxe (SVP) pri predkladaní žiadostí o povolenie klinického skúšania v súlade s právnymi predpismi Slovenskej republiky a Európskej únie (EU). Metodický pokyn má odporúčací charakter a dopĺňa požiadavky na predkladané dokumenty ku SVP uvedené v Metodickom pokyne [MP 107/2020](#).

2 POUŽITÉ POJMY

Skúšaný humánný produkt alebo liek (ďalej len skúšaný liek) – liek vo fáze vývoja, ktorý má podobu skúšaného lieku, porovnávacieho lieku (komparátor) alebo placebo.

Porovnávací liek (komparátor) – liek, s ktorého vlastnosťami je v KS porovnávaný skúšaný liek.

Výrobné miesto – každé miesto, kde prebiehajú výrobné operácie: výroba liekovej formy, primárne a sekundárne balenie, značenie, kontrola kvality, prepúšťanie/certifikácia šarže skúšaného lieku pre distribúciu v Európskom hospodárskom priestore (EEA) a dovoz skúšaných liekov z tretích krajín do EEA.

Tretie krajiny – za tzv. "Tretie krajiny" sú v tomto prípade považované všetky krajiny mimo krajín EEA, a to vrátane krajín s platnou MRA alebo krajín ICH regiónu.

Európsky hospodársky priestor (EEA) – tvorí 27 krajín EU plus Island, Nórsko a Lichtenštajnsko.

Medzinárodná rada pre zosúladenie technických požiadaviek na lieky na humánne použitie (ICH) – členmi tejto rady sú okrem EU ešte USA a Japonsko.

Dohoda o vzájomnom uznávaní (MRA) – dohodu uzavrela EU s Austráliou, Novým Zélandom, Kanadou, Švajčiarskom a Japonskom (v prípade Japonska sa týka iba nesterilných liekov).

Databáza EudraGMDP – ide o databázu v zmysle § 126 ods. 6 veta druhá zákona o liekoch, ktorú vedie Európska komisia.

Prepúšťanie šarže liekov kvalifikovanou osobou výrobcu = tiež certifikácia (= release).

Úprava šarže lieku = tiež modifikácia; výrobný postup spojený s akoukoľvek manipuláciou s primárnym obalom registrovaného lieku. Na úpravu sa nevzťahuje bod 42 Doplnku 13 EU GMP Guide.

Kontrola kvality = testovanie šarží; na zmluvné laboratóriá sa vzťahujú rovnaké požiadavky SVP ako na všetky ostatné výrobné miesta.

3 POUŽITÉ SKRATKY

EEA	Európsky hospodársky priestor (<i>European Economic Area</i>)
EMA	Európska agentúra pre lieky <i>European Medicines Agency</i>
EU	Európska únia (<i>European Union</i>)
GMP	Správna výrobná prax <i>Good Manufacturing Practice</i>
GT	generálny tajomník
ICH	Medzinárodná rada pre zosúladenie technických požiadaviek na lieky na humánne použitie <i>The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IMPD	Technická dokumentácia skúšaného lieku <i>Investigational Medicinal Product Dossier</i>
KS	Klinické skúšanie
MIA	povolenie na výrobu/dovoz <i>Manufacturing and Importation Authorisation</i>
MP	metodický pokyn
MRA	Dohoda o vzájomnom uznávaní (<i>Mutual Recognition Agreement</i>)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej Republiky
NR	Národná rada
OKSL	oddelenie klinického skúšania liekov
OMK	oddelenie manažérstva kvality
QP	Kvalifikovaná osoba (<i>Qualified Person</i>)
RD	Riadený dokument
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Slovenská republika
SVP	Správna výrobná prax
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Z. z.	Zbierka zákonov

4 SÚVISIACE PREDPISY A LITERATÚRA

4.1 Právne predpisy

- Zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov
- Vyhláška MZSR č. 128/2012 Z. z. o požiadavkách na správnu výrobnú prax a požiadavkách na správnu veľkodistribučnú prax v znení neskorších predpisov

4.2 Predpisy a usmernenia

- Usmernenie Európskej Komisie „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 2.7.1)

5 PREDKLADANÉ DOKUMENTY

Certifikát SVP (*anglicky Good Manufacturing Practice (GMP) certificate*) – je doklad SVP vydávaný príslušnou národnou regulačnou autoritou EEA pre výrobcu/dovozcu/kontrolné laboratórium skúšaných liekov na základe vykonanej inšpekcie. Uvedený dátum inšpekcie v certifikáte nesmie byť starší ako 3 roky (ak nie je v dokumente uvedené inak). V dokumente taktiež musí byť uvedená adresa(y) inšpektovaného(ných) miesta(miest) výroby/dovozu a/alebo kontroly kvality skúšaných liekov a inšpektovaný rozsah výrobných činností v oblasti skúšaných liekov.

V prípade, že je v databáze [EudraGMDP](#) k dispozícii platný certifikát SVP pre výrobcu/dovozcu/kontrolné laboratórium skúšaných liekov, tak nie je potrebné tieto dokumenty predkladať, ale stačí sa odkázať na certifikát v databáze [EudraGMDP](#) (požadujeme uviesť číslo SVP certifikátu).

Povolenie na výrobu/dovoz (*anglicky Manufacturer's Authorisation*) – je doklad SVP vydávaný príslušnou národnou regulačnou autoritou EEA pre skúšané lieky. V dokumente taktiež musí byť uvedená adresa(y) miesta(miest) výroby a/alebo dovozu skúšaných liekov a schválený rozsah výrobných činností v oblasti skúšaných liekov.

V prípade, že je v databáze [EudraGMDP](#) k dispozícii platné povolenie na výrobu/dovoz skúšaných liekov pre výrobcu/dovozcu/kontrolné laboratórium skúšaných liekov, tak nie je potrebné tieto dokumenty predkladať, ale stačí sa odkázať na povolenie v databáze [EudraGMDP](#) (požadujeme uviesť číslo povolenia na výrobu/dovozu - MIA).

Vyhlásenie kvalifikovanej osoby o zhode so správnou výrobnou praxou v EÚ pre skúšané lieky vyrobené v tretích krajinách (*anglicky Qualified Person's (QP) Declaration Concerning GMP Compliance of the Investigational Medicinal Products*) – vyhlásenie vydáva kvalifikovaná osoba dovozcu/výrobcu zodpovedného za záverečné prepúšťanie skúšaného lieku do EEA pre všetky výrobné miesta skúšaného lieku nachádzajúce sa v tretích krajinách a dokladá, že dané výrobné miesto(a) v tretej krajine spĺňa (spĺňajú) podmienky SVP platné v EEA. Vyhlásenie nesmie byť staršie ako 3 roky, pokiaľ nie je na dokumente uvedené inak. Dokument je vydávaný pre konkrétne klinické skúšanie a sú na ňom uvedené nasledujúce informácie: EudraCT číslo skúšania, názov lieku(ov) a rozsah vykonávanej výrobných činností pre každé výrobné miesto.

[Vzor vyhlásenia kvalifikovanej osoby o zhode so správnou výrobnou praxou v EÚ pre skúšané lieky vyrobené v tretích krajinách](#)

6 VÝROBNÉ OPERÁCIE A K NIM PREDKLADANÉ DOKUMENTY

6.1 Požadované dokumenty pre neregistrovaný liek

6.1.1 Všetky výrobné operácie, tj. výroba liekovej formy, primárne balenie, sekundárne balenie, značenie, kontrola kvality, prepúšťanie šarže skúšaného lieku, prebiehajú na území EEA

Požadované doklady:

- kópia platného povolenia (a prípadne jeho anglický, slovenský alebo český úradne overený preklad) na výrobu skúšaných liekov vydaného príslušnou národnou regulačnou autoritou a súčasne kópia certifikátu SVP pre každé výrobné miesto (pozri tiež časť 5 tohto MP).

6.1.2 Niektoré z výrobných operácií (výroba liekovej formy, primárne balenie, sekundárne balenie, značenie, kontrola kvality) sú zmluvne uskutočňované mimo územia EEA, ale ostatné výrobné operácie prebiehajú na území EEA

Na použitie v KS musí všetky skúšané lieky, u ktorých časť výroby prebehla mimo EEA, prepustiť kvalifikovaná osoba výrobcu zodpovedného za prepustenie šarže skúšaného lieku v EEA.

Požadované doklady:

- pre miesto/miesta výroby a kontroly na území EEA sa predkladá kópia platného povolenia (a prípadne jeho anglický, slovenský alebo český úradne overený preklad) na výrobu skúšaných liekov vydaného príslušnou národnou regulačnou autoritou a súčasne kópia certifikátu SVP pre každé miesto výroby (pozri tiež časť 5 tohto MP);
- pre všetky miesta výroby a kontroly mimo územia EEA sa predkladá vyhlásenie kvalifikovanej osoby výrobcu/dovozcu o plnení podmienok SVP;
- pre miesto prepúšťania šarže skúšaného lieku kvalifikovanou osobou sa predkladá kópia platného povolenia na výrobu skúšaných liekov a to:
 - a) v rozsahu výroby skúšaných liekov, a/alebo
 - b) v rozsahu dovozu skúšaných liekov z tretích krajín (pozri tiež časť 5 tohto MP).

6.1.3 Všetky výrobné operácie (okrem prepustenia šarže) sa vykonávajú mimo územia EEA

Na použitie v KS musí všetky skúšané lieky vyrobené mimo EEA prepustiť kvalifikovaná osoba dovozcu.

Požadované doklady:

- kópia povolenia na výrobu v rozsahu dovozu skúšaných liekov z tretích krajín pre dovozcov do EEA;
- kópia vyhlásenia kvalifikovanej osoby dovozcu o plnení podmienok SVP pre všetky miesta výroby a kontroly.

6.2 Požadované dokumenty pre registrovaný liek (skúšaný či porovnávací), ktorý nie je ďalej upravovaný na účely klinického skúšania

6.2.1 Liek je schválený v SR alebo v inom členskom štáte EEA

Zadávatel' KS je povinný zabezpečiť, že:

- skúšaný liek je pre KS upravený (označený) subjektom, ktorý je držiteľom povolenia na výrobu, v odôvodnených prípadoch lekárnou prislúchajúcou k danému centru (vyškolený farmaceut) v súlade s požiadavkami [Annexu 13](#) k EU GMP a v SR navyše Metodickým pokynom [MP 107/2020](#).

Požadované doklady:

- kópia platného súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) schváleného regulačnou autoritou štátu, z ktorého trhu bude liek dodávaný na účely KS. SPC je potrebné predložiť v jazyku zdrojovej krajiny spolu s prekladom do angličtiny, slovenčiny alebo češtiny;
- názov a adresa výrobcu vykonávajúceho označenie skúšaného lieku pre účely príslušného KS podľa platných právnych predpisov SR a v súlade s plánom klinického skúšania;
- dokumenty SVP pre výrobcov vykonávajúcich označenie skúšaného lieku.

6.2.2 Liek nie je registrovaný v SR ani v inom členskom štáte EEA, ale je registrovaný v krajine s platnou MRA alebo v krajine ICH regiónu

Zadávatel' KS je povinný zabezpečiť, že:

- skúšaný liek je pre KS upravený (označený) subjektom, ktorý je držiteľom povolenia na výrobu, v odôvodnených prípadoch lekárnou prislúchajúcou k danému centru (vyškolený farmaceut) v súlade s požiadavkami [Annexu 13](#) k EU GMP a v SR navyše Metodickým pokynom [MP 107/2020](#).
- pre použitie v KS je skúšaný liek vyrobený mimo EEA prepustený kvalifikovanou osobou dovozcu.

Požadované doklady:

- doklad, že daný skúšaný liek má platnú registráciu v tejto tretej krajine (kópia platného SPC schváleného regulačnou autoritou MRA alebo ICH krajiny v jazyku zdrojovej krajiny spolu s prekladom do angličtiny, slovenčiny alebo češtiny);
- kópia povolenia na výrobu v rozsahu prepúšťania/certifikácie šarží, a/alebo kópia povolenia na dovoz skúšaných liekov z tretích krajín pre miesto prepúšťania;
- názov a adresa výrobcu vykonávajúceho označenie skúšaného lieku pre účely príslušného KS podľa platných právnych predpisov SR a v súlade s plánom klinického skúšania;
- kópia povolenia na výrobu alebo kópia vyhlásenia kvalifikovanej osoby o zhode so správnou výrobnou praxou v EÚ dovozcu/výrobcu vykonávajúceho záverečné prepúšťanie lieku pre výrobcov vykonávajúcich označenie skúšaného lieku pre účely príslušného KS.

6.2.3 Liek nie je registrovaný v SR, EEA, krajine s platnou MRA ani v krajine ICH regiónu

Liek, ktorý nie je registrovaný v SR, EEA, krajine s platnou MRA ani v krajine ICH regiónu je považovaný z pohľadu SVP za neregistrovaný - je potrebné doplniť kompletnú farmaceutickú dokumentáciu a sú preň požadované relevantné doklady SVP podľa jeho miest výroby - pozri body 6.1.1 - 6.1.3 tohto MP.

6.3 Požadované dokumenty pre registrovaný liek (skúšaný alebo porovnávací), ktorý je pre účely klinického skúšania ďalej upravovaný

Zadávatel' môže v niektorých prípadoch upraviť registrovaný liek na účely zaslepenia KS. Výrobca, ktorý vykonáva takúto úpravu registrovaného lieku musí spĺňať podmienky SVP.

Požadované doklady:

- pre registrovaný liek pred úpravou doklad, že daný liek má platnú registráciu v tejto krajine (kópia platného SPC schváleného regulačnou autoritou SR, EEA, MRA alebo ICH krajiny v jazyku zdrojovej krajiny spolu s prekladom do angličtiny, slovenčiny alebo češtiny);
- zároveň sú od výrobcov vykonávajúcich úpravu požadované doklady SVP podľa miesta výroby zhodne s bodmi 6.1.1 - 6.1.3 tohto MP.

6.4 Požadované dokumenty pre účinné látky, ktoré sú súčasťou liekov spomenutých v bodoch 6.1 až 6.3

Pre účinné látky sa nevyžadujú dokumenty správnej výrobnéj praxe, tak ako pre skúšané lieky, ktorých sú súčasťou. ŠÚKL požaduje od zadávateľa, aby bolo predložené prehlásenie, že účinná(é) látka(y) bola(i) vyrobená(é) za SVP podmienok. Toto prehlásenie zadávateľ predloží buď ako samostatný dokument alebo bude súčasťou technickej dokumentácie skúšaného lieku – IMPD v časti, ktorá sa venuje účinnej látke.

6.5 Odchod Veľkej Británie z EU („Brexit“) - ako postupovať pri predkladaní dokumentov SVP v prípade tejto krajiny

V prípade Veľkej Británie z dôvodu „Brexitu“ sa v prechodnom období postupuje tak ako na území EEA. Po ukončení prechodného obdobia sa bude postupovať podľa toho, aké budú vyjednané podmienky pre Veľkú Britániu.

7 ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Tento metodický pokyn bol schválený riaditeľkou ŠÚKL a GT PharmDr. Zuzanou Baťovou PhD., dňa 14.12.2020.

MP 137/2020 verzia 1 je účinný od 23.12.2020.