**Dokumentation for god fremstillingspraksis (GMP1) og kvalitet af forsøgslægemidler**

**ved ansøgning om kliniske forsøg i Danmark**

I de to skemaer nedenfor kan du se en beskrivelse af den dokumentation forgod fremstillingspraksis (GMP1) og kvalitet af forsøgslægemidler (også placebo og komparator), du skal følge ved ansøgning om et klinisk forsøg til Sundhedsstyrelsen.

Det ene skema beskriver dokumentationen for forsøgslægemidler2 fra EØS3 lande, mens det andet beskriver dokumentation for forsøgslægemidler2 der importeres eller med fremstillingsaktiviteter4 i 3. lande.

**Godkendte lægemidler:** Et godkendt lægemiddel er et lægemiddel, der har en markedsføringstilladelse i det land, lægemidlet er blevet anskaffet.

**Modificerede lægemidler:** Hvis forsøgslægemidlet2 er godkendt, men bliver modificeret ved anvendelse i forsøget (fx enkapsulering, ompakning), skal du følge kolonnen *ikke* godkendte lægemidler - det gælder dog kun for de fremstillingsaktiviteter, der vedrører ændringerne af lægemidlet. En simplificeret Investigational Medicinal Product Dossier (sIMPD5) kan i så fald erstatte en fuld IMPD6 for disse aktiviteter.

**Ikke godkendte lægemidler**: Lægemidler der ikke har en markedsføringstilladelse.

For yderligere information se også Kommissionens vejledninger *”Volume 4 Good Manufacturing Practices, Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products”* (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/an13final_24-02-05.pdf>) og *”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*” (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/11_ca_14-2005.pdf>).

**Det fremgår af nedenstående skema hvilken dokumentation for forsøgslægemidlet (inkl. placebo og komparator), der skal fremsendes til Sundhedsstyrelsen:**

**Forsøgslægemiddel2 fra EU/EØS3**

|  |  |
| --- | --- |
| **Godkendt lægemiddel i EU/EØS3**, uanset hvor fremstillingsaktivitet4 foregår. | **Ikke godkendt lægemiddel i EU/EØS, men hvor alle fremstillingsaktiviteter4 foregår i EU/EØS3** |
| * **Produktresumé eller tilsvarende dokument godkendt af en EU/EØS3 myndighed**

 | * **IMPD6 (eller sIMPD5)**
* **Fremstillertilladelser4**
 |

**Forsøgslægemiddel2 fra 3. land (et ikke-EU/EØS2 land), der importeres til EU**

|  |
| --- |
| **Godkendt / Ikke godkendt forsøgslægemiddel med fremstillingsaktiviteter i 3.land** |
| * **IMPD6 (eller sIMPD5)**

NB: Ved godkendte lægemidler i USA og Japan samt MRA lande7, er produktresumé el. tilsvarende dokument godkendt af lægemiddelmyndighed i det pågældende land tilstrækkelig, såfremt det anvendes iht. Markedsføringstilladelsen.* **Fremstillertilladelser4 for aktiviteter, der foregår i EU/EØS3**
* **Dokumentation\* for frigivelse8 i EU/EØS:**
	+ **Importtilladelse9**
	+ **Fremstillertilladelse4**
	+ **QP deklaration10**
* **Dokumentation for at aktive biologiske substanser fremstilles efter GMP1 (mindst tilsvarende til EU GMP)**

\* Følgende dokumentation for fremstillersted i 3. land skal på forlangende kunne fremskaffes f. eks i tilfælde af en inspektion:* + GMP-certifikat11 fra EU myndighed og/eller EU GMP auditrapport12 fra en QP10 eller EU GMP myndighedsrapport

Hvis 3. land er enten Canada, Schweiz, Australien eller New Zealand (lande med MRA7) kan ovenstående dokumentation erstattes af et GMP certifikat11 og/eller fremstillertilladelse4 udstedt af myndighed i det pågældende MRA7 land. |

1. GMP: Good Manufacturing Practice / God Fremstillingspraksis er den del af kvalitetssikringen, som sikrer, at lægemidler og mellemprodukter til stadighed produceres og kontrolleres i overensstemmelse med de kvalitetskrav, der er gældende for lægemidlernes tilsigtede anvendelse.
2. Forsøgslægemiddel (IMP): En lægemiddelform af et virksomt stof eller placebo, der afprøves eller anvendes som referencepræparat i et klinisk forsøg, herunder et præparat med en markedsføringstilladelse, når dets anvendelse eller formulering (udseende eller pakning) adskiller sig fra den godkendte form, eller når det anvendes til en ikke-godkendt indikation, eller for at opnå yderligere oplysninger om en godkendt anvendelse.
3. EØS lande er alle EU lande samt Norge, Island og Liechtenstein.
4. Fremstillertilladelser skal indsendes for alle fremstillingssteder, der udfører fremstillingsaktiviteter. Ved fremstillingsaktiviteter forstås her alle produktionsprocesser (dog ikke fremstilling af aktive kemiske substanser), pakkeoperationer, mærkning og frigivelse af lægemidler. Hvis forsøgslægemidlet håndteres af sygehusapoteker i Danmark, skal import- og fremstillertilladelse ikke indsendes for Sygehusapoteket (det er dog stadig en QP som skal frigive lægemidlet). Ligeledes skal fremstillertilladelser (§ 39 tilladelser) udstedt af Sundhedsstyrelsen ikke indsendes.
5. sIMPD (simplified IMPD): En simplificeret IMPD kan anvendes ved modikafikation af allerede markedsførte lægemidler. Den sIMPD skal indeholde alle relevante kvalitetsdata vedrørende modificeringen herunder fremstillings og stabilitetsdata for det modificerede lægemiddel. Ved omkapsulering skal der tillige indsendes resultater fra udløsningstest. Såfremt modifikationen kun vedrører ændring af fremstillersted eller ompakning skal der kun indsendes fremstillertilladelse der vedrørende dette.
6. IMPD: Investigational Medicinal Product Dossier. Dokumentation for præparatets kemiske, farmaceutiske, dyrefarmakologiske, toksikologiske og humanfarmakologiske egenskaber samt oplysning om eksisterende kliniske erfaringer. For krav til indhold se Kommisionens *”Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials”*(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/18540104en.pdf>)
7. MRA: Mutual Recognition Agreement. EU har en MRA med følgende lande i forbindelse med fremstilling til kliniske forsøg: Canada, Schweiz, Australien og New Zealand se nærmere bestemmelser på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf> . Denne aftale træder dog kun i kraft såfremt alle fremstillingsaktiviteter (se 3) finder sted på fremstillingssteder i det pågældende land med en MRA.
8. Frigivelse: Ved indførsel af forsøgslægemidlet til EU skal QP hos EU frigiver certificere, at hver enkelt batch inden frigivelse i EU er fremstillet og kontrolleret i henhold til standarder for EU GMP.
9. Importtilladelse (MIA: Manufacturing Importation Authorization): Tilladelse til indførsel af lægemidler eller mellemprodukter. Importtilladelsen kan være integreret i fremstillertilladelsen.
10. QP (Qualified Person): Sagkyndig person - en person, der opfylder minimumskrav til videnskabelige og tekniske kvalifikationer og besidder et relevant kvalifikationsbevis fastsat i [artikel 49](http://lms-lw.lovportaler.dk/?hashparam=P49&schultzlink=DIR20010083#P49), stk. 2-3, i direktiv 2001/83/EF. Ved QP deklaration forstås en erklæring underskrevet af den sagkyndige person, om at fremstillersted i 3. land, som minimum lever op til standarderne for god fremstillingspraksis (mindst tilsvarende EU GMP). QP skal være ansat hos EU fremstiller/importør der har ansvaret for lægemidlet til klinisk afprøvning eller sygehusapotek.
11. GMP certifikat: Et dokument, der viser at en pågældende fremstiller lever op til GMP (God fremstillingspraksis).
12. Auditrapport: Rapport over en systematisk og uafhængig undersøgelse af et fremstillersted med henblik på at vurdere hvorvidt forsøgslægemidlet er fremstillet og kontrolleret efter GMP, som mindst svarer til standarderne i Kommissionens direktiv 2003/94/EF.