

**SPAQA Behörden Diskussionsrunde / SPAQA Regulatory Round Table
05. November 2008, Basel, CH**

Fragen & Antworten / Questions & Answers

Organisation und Personal / Organization and Personnel

- Q** 1. Die Dokumentation der Aufzeichnungen zur Weiterbildung erfolgt bis anhin schriftlich auf Papier. Die Stellenbeschreibung ist ebenfalls ein handschriftlich unterzeichnetes Papierdokument.

Nun möchte die Prüfeinrichtung diese Daten in Zukunft elektronisch führen und verwalten.

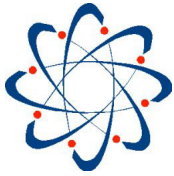
Was sind seitens der GLP - Behörde die Anforderungen an solch ein System?

- A** Gemäss GLP Grundsätze 1.1, 2.c und 10, 1.c sind Aufzeichnungen über Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie praktische Erfahrung und Aufgabenbeschreibung zu führen und zu archivieren.

Werden diese Daten elektronisch geführt, so muss das System:

- nur Zugriff auf eigenes Dossier sicherstellen (Aktualisierung der Weiterbildung, CV beim Mitarbeiter),
- elektronische Unterschrift erlauben (Aufgabenbeschreibung),
- die Bedingungen für eine elektronische Archivierung erfüllen.

Das System muss eine Versionskontrolle der Stellenbeschreibung erlauben (follow-up der GLP Verantwortlichkeiten). Prozess muss in einem SOP beschrieben sein.



Qualitätssicherung / Quality Assurance

Q 1. Was ist der Unterschied zwischen einem Audit und einer Inspektion?

A Gemäss GLP Grundsatz 2.2, inspiziert die Qualitätssicherungseinheit Einrichtungen, Prüfungen und Abschlussberichte (und überprüft der Prüfplan).
Prüfungsaudit (Study audit) ist eine Aufgabe der GLP Überwachungsbehörde.

Q 2. Einer analytischen Firma welche als Test Site an der Durchführung der Prüfung mitbeteiligt war, wurde die GLP-Compliance entzogen. Auf Grund dessen wird ein Report Amendment erstellt, in dem das Statement of GLP Compliance geändert und die analytische Phase ausgeschlossen wird. Muss dieses neue Statement im Amendment vom Prüfleiter (mit aktuellem Datum) unterschrieben werden, oder reicht eine Textänderung?

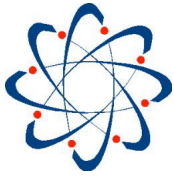
A Der Prüfleiter ist für die Gesamtdurchführung der Prüfung zuständig. Seine Deklaration über GLP Einhaltung (GLP Statement) deckt die gesamte Prüfung ab. Der Prüfleiter muss Prüfungsphasen, die nicht nach GLP durchgeführt wurden, ausdrücklich vom Statement ausnehmen. Wird nach Abschluss der Studie festgestellt dass eine Phase nicht GLP konform war, muss der Prüfleiter ein Amendment zum GLP Statement schreiben / unterschreiben.

Prüf- und Referenzgegenstände

Q 1. Ist ein Rückstellmuster bei käuflich erwerbbaen Reference Items nötig?

A Grundsätzlich müssen Rückstellmuster von Referenzgegenständen aufbewahrt werden (GLP Grundsatz 10.1).

Bei käuflich erwerbbaen Referenzgegenständen, deren Identität und Qualität sichergestellt sein können, sind Ausnahmen annehmbar. Konzept und Begründungen sind im SOP zu dokumentieren. Die Prüfeinrichtung muss Kopie des Analysenzertifikates und andere Aufzeichnungen (e.g. chain of custody) aufbewahren.



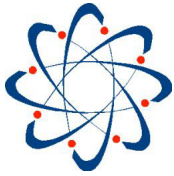
Geräte

- Q** 1. In der AGIT-Richtlinie über Validierung von computergestützten Systemen werden für die "exempted systems" (Cat. A) keine Logbücher und keine SOPs gefordert...
- a) Gehören die nicht-computergestützten Systeme / Geräte der Kategorie "exempted" oder einer vierten Kategorie an? Ist es anzunehmen, dass auch für sie keine Logbücher und keine SOPs gefordert werden?
 - b) Steht das nicht im Allgemeinen im Widerspruch zu den OECD-Richtlinien und der GLPV, welche SOPs für alle Geräte fordern?
 - c) Wäre es nicht angemessener festzulegen, dass Logbücher und SOPs für wartungsfreie Geräte, deren Bedienung und Funktionstüchtigkeit offensichtlich sind, nicht gefordert werden, unabhängig davon, ob sie computergestützt sind oder nicht (z. B. einfache Rührer, Schüttler, Mühlen, Mixer, Mikrowellen...). *(DSM Nutritional Products Ltd)*

A Die AGIT-Richtlinie sind Empfehlungen. Das Dokument "Validierung" berücksichtigt ausschliesslich die computergestützten Systeme. Die Geräte ohne Elektronik sind hier nicht betroffen.

Wartungsfreie Geräte, deren Bedienung und Funktionstüchtigkeit offensichtlich sind, brauchen nicht unbedingt ein Logbuch und eine spezifische SOP (z.B. Magnetrührer, Parrafin-Bad).

Eine generelle SOP für diese Kategorie von Geräten ist eine alternative Lösung. Generelle Informationen über Handhabung und die Liste der betroffenen Geräte sind zu dokumentieren. Dies betrifft auch die computergestützten Systeme der Kategorie "exempted".



SOPs

Q 1. Globale SOPs:

- a) Akzeptiert die schweiz. GLP - Behörde „Globale SOPs“ d.h. SOPs welche gleichzeitig für Prüfeinrichtungen in der Schweiz und in USA Gültigkeit haben?
- b) Wenn ja, welche Anforderungen müssen die SOPs bezüglich Unterschriften erfüllen?

A a) Globale SOPs werden von der schweizerischen GLP-Behörde akzeptiert; diese sind auch von verschiedenen Prüfeinrichtungen bereits eingeführt, und werden in Form von elektronischen SOPs geführt. Wichtig ist dabei, dass auch in diesem Umfeld eine Master-SOP den Arbeitsablauf der globalen Dokumentenverwaltung exakt regelt.

- b) Die relevanten SOPs sind vom lokalen GLP-PEL zu unterschreiben. Innerhalb des Genehmigungsprozesses sind nach Abschluss der formalen Überprüfung auf der Basis des Anwendungsbereiches des Dokumentes oder gemäss lokalen Verfahren in der Linie auch die Überprüfer (Approver) auszuwählen
Für Dokumente, welche ein Approval durch Benutzer ohne Systemzugriff erfordern, kann das Dokument ausgedruckt und die manuelle Unterschrift gemäss lokalen Verfahren eingeholt werden.

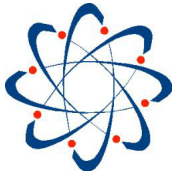
Prüfungsablauf / Study Conduct

Q 1. Bioanalytik in GLP Labors mit Humanplasma aus GCP Prüfungen:

- a) Was muss Regulatorisch beachtet werden?
- b) Wird das GLP Labor von einer GCP Behörde inspiziert?

A a) Bioanalytische Untersuchungen mit Humanplasma in einem GLP-Umfeld sind in Prüfeinrichtungen anzusiedeln, welche auch Tierplasmaanalysen im Rahmen von sicherheitsrelevanten tierexperimentellen Studien durchführt. Regulatorisch/organisatorisch gilt es von der Prüfeinrichtung primär zu entscheiden, ob die Untersuchungen/Abläufe mit Humanplasma ebenfalls unter GLP erfolgen. Falls, ja gelten die selben Richtlinien und Abläufe wie für die Analysen mit Tierplasma.

- b) Nein, wird in der Praxis von Swissmedic (Bereich Bewilligungen) nicht durchgeführt.



Prüfungsablauf / Study Conduct

Q 2. Typo error in the title of amendment: „FLT-58 instead of FLT-581“. The original study plan is correct. Does it need an amendment due to this error? *(Martina Wüthrich, LKC Ltd)*

A Die inkorrekte Bezeichnung des Prüfgegenstandes bedarf auf jeden Fall einer Berichtigung in Form eines Amendments.

Q 3. Multisite studies:

Are there minimum activities a phase must have before it can be considered a PI phase? (e.g. generation of raw or derived data, specimens etc)?

OECD Multisite 13 states only “A phase is a defined activity or set of activities in the conduct of a study”.

Background to the question: We were provided with an amendment to a CRO study which stated that a PI would be appointed for the interpretation of toxicokinetic data.

According to the amendment, the PI would only generate a Phase report for incorporation into the final report.

The amendment stated that the TK PI would only interpret the bioanalyticists’ data.

The toxicokineticist was not to generate any derived data, only their interpretation of existing data was requested.

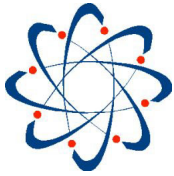
Is this really a phase? What should QA inspect/review for this “phase”?
(Roche)

A As indicated in OECD Multisite 13 under “Study Personnel” under “Study Personnel” ...there may be some sites where temporarily employed personnel carry out aspects of study conduct. Where these persons have generated or entered raw data, or have performed activities relevant to the conduct of the study, records of their qualifications, training and experience should be maintained.

This situates in the context of the GLP Principles which require that all professional and technical personnel involved in the conduct of a study have a job description and a record of the training, qualifications and experience which support their ability to undertake the tasks assigned to them.

In this context, the interpretation of TK data is not considered a phase in its own (also, there are no raw data established by the TK specialist).

QA review will therefore have to focus on the documentation of the qualification of the TK specialist, as well as training and experiences, including those of GLP.



Prüfungsablauf / Study Conduct

- Q** 4. Stellvertretender Prüfleiter (Deputy Study Director):
Für eine Prüfung wird nebst dem Prüfleiter im Prüfplan auch ein „Deputy Study Director“ benannt.

Seine Verantwortlichkeiten sind in einer SOP klar geregelt.
Darf der „Deputy“ in diesem Fall in Abwesenheit des Prüflleiters ein „GLP Compliance Statement“ (bzw den Bericht) unterschreiben?

- A** Der Abschlussbericht und das Compliance Statement können nicht vom Stellvertreter unterzeichnet werden. Der Prüfeinrichtungsleiter muss einen neuen Prüfleiter ernennen mittels einer Prüfplanänderung.

Der Prüfplan kann in Ausnahmefällen von einem Stellvertreter mit Begründung unterzeichnet werden, wenn dieser im Prüfplan erwähnt wird und somit vom Prüfeinrichtungsleiter akzeptiert wird, oder wenn die Stellvertretung in einer SOP geregelt wird.

Abschlussbericht / Report

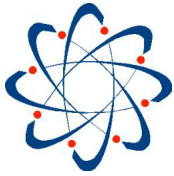
- Q** 1. Angaben zu verwendeten Computersystemen:
- Müssen im Report sämtliche benutzten Computersysteme aufgelistet werden?
 - Wenn ja, müssen zusätzlich die verwendeten Programmversionen aufgelistet werden?
 - Erfolgt während der Durchführung der Prüfungen Änderungen der Programme, müssen diese dann ebenfalls aufgeführt und den „Impact“ auf die Ergebnisse der Prüfung beschrieben werden?

- A** a) Im AGIT-Dokument zur „Validation of Computerized Systems“ ist unter dem Kapitel „Documentation aufgeführt...“ In addition to the basic GLP documentation (i.e. training record, job description, and CV), there should be an inventory of all computerised systems being used in the facility listing system name, system owner, location and validation status.“ Zum Abschlussbericht sind in den Grundsätzen der GLPV keine Spezifizierungen hinsichtlich Computersystem aufgeführt.

Es sollen die in den Prüfungen verwendeten relevanten validierten computergestützten Systeme aufgeführt werden, d.h. in Anbetracht der Bedeutung der Prüfung und Rückverfolgbarkeit der Daten angepasst. Detaillierter Angaben sind entsprechend in Rohdaten und nicht im Abschlussbericht aufzulisten.

b) Entsprechend sind nur relevante Programmversionen (in Abhängigkeit von der Prüfung) aufzuführen.

c) Erfolgt während der Durchführung der Prüfung eine Änderung eines relevanten Programmes, ist dies mit einer Prüfplanänderung festzuhalten.



Archivierung / Archiving

- Q** 1. Fallbeispiel: Ein Sponsor beschliesst nach 6 Jahren, dass GLP Unterlagen zu mehreren Prüfungen nicht mehr beim CRO das die Prüfungen durchgeführt hat, archiviert werden, sondern beim Sponsor selbst. Die Nachvollziehbarkeit ist über das Archivsystem des CROs gewährleistet.

Muss dennoch zu jedem Bericht ein Amendment to Report verfasst werden? Es gilt zu bedenken, dass dies bei vielen Prüfungen ein immenser Aufwand bedeutet, zumal in vielen Fällen auch noch ein Prüfleiterwechsel durchgeführt werden muss

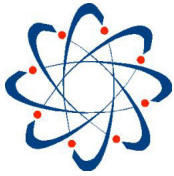
- A** Falls Aufzeichnungen und Materialien von mehreren Prüfungen nach der Archivierung an den Auftraggeber gesandt werden, ist es akzeptabel, ein generelles Dokument als Nachtrag zu den Abschlussberichten zu erstellen. Neben den üblichen Angaben müssen die Prüfnummern aller Prüfungen in diesem Dokument aufgeführt sein.

Falls Dokumente in der zu archivierenden Zeit nicht mehr bei einer Prüfeinrichtung zur Verfügung stehen, ist zu beachten, dass es möglich sein muss, im Falle einer Behördeninspektion oder eines Prüfungsaudits diese kurzfristig zu beschaffen.

- Q** 2. Archival of e-data:

- a) What access rights may be given to archived electronic data? Can read rights be given to e.g. all scientists?
- b) Must accessing an archived e-record be recorded? i.e. who read whatwhen? (*Roche*)

- A** Falls Leserechte von archivierten elektronischen Daten vergeben werden sollen, ist in einer SOP klar festzulegen wer wann zu welchen Daten Leserecht haben soll. Das Leserecht soll jedoch keinen Ausdruck und vor allem kein kopieren der Daten ermöglichen. Beim Ausdrucken oder erstellen von Kopien ist mit Datum und Uhrzeit, der Ausleiher unter Angabe einer Begründung auf geeignete Weise zu dokumentieren. Der Archivar soll dies bestätigen. Beim kopieren von elektronischen Daten ist auch festzulegen, welches das Original und welches die Kopie ist. Zudem sind die Rechte des Besitzers z.B. des Auftraggebers zu beachten.



Archivierung / Archiving

Q 3. Swissmedic inspections:

Oft verlangen Sponsoren die Prüfungen bei sich zu Archivieren, obschon sie kein GLP konformes Archiv besitzen.

Wie soll sich ein CRO in solch einem Fall verhalten?

A Falls ein Auftraggeber ohne GLP-zertifizierte Prüfeinrichtung Prüfungen bei sich archivieren will, soll die Prüfeinrichtung den Auftraggeber schriftlich informieren, dass in diesem Fall Registrierungsbehörden nicht mehr verpflichtet sind, diese Prüfungen für Registrierungszwecke zu verwenden.

IT

Q 1. Are generic system administrator accounts appropriate in a GLP environment? i.e. an account with ID and password given to multiple individuals for the purpose of installing patches, initiating a data restore etc. Actions taken would not be traceable to a given individual. *(Roche)*

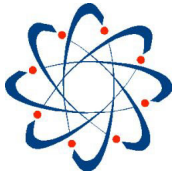
A Identifikation und Passwort sind immer auf eine Person bezogen. Falls in begründeten Fällen ein genereller Account eingesetzt wird, zu dem mehrere Personen Zugriff haben, ist auf andere Weise sicherzustellen, dass jede Aktion mit der entsprechenden Person, Datum/Zeit und Begründung dokumentiert wird.

Q 2. Elektronische Rohdaten werden von einem CRO Archiv in das Archiv des Sponsors transferiert.

Wer ist für die Lesbarkeit und Vollständigkeit der Daten nach erfolgtem Transfer verantwortlich?

A Grundsätzlich ist die Prüfeinrichtung für die Lesbarkeit und die Vollständigkeit der Daten verantwortlich bis der Auftraggeber schriftlich bestätigt, dass er diese Verantwortung wahrnimmt. Erst nach dieser Mitteilung liegt die Verantwortung beim Auftraggeber.

Es ist auch zu klären, welche Rohdaten original und welche Kopien sind.



GLP Behörden / GLP Monitoring Authorities

- Q** 1. The UK GLP authorities use 'conferring GLP compliance' from a GLP certified facility onto a non GLP certified facility to cover work being undertaken to GLP by the non GLP facility.

What is the view of other GLP authorities to this practice and is there any intention by other non-UK GLP authorities to adopt a similar practice in the future? *(Matthew Kane, LKC Ltd)*

- A** Falls eine Prüfeinrichtung nicht über spezielle Geräte verfügt, lassen die englischen GLP-Behörden zu, dass in begründeten Ausnahmefällen diese Prüfeinrichtung einen Teil der Prüfung in einem nicht-GLP-zertifizierten Labor durchführen kann. Dieser Teil der Prüfung muss jedoch unter der Leitung des Prüfleiters und der Qualitätssicherung der Prüfeinrichtung erfolgen. International wurde diese Vorgehensweise bisher nicht diskutiert, ist aber vorgesehen. In der Schweiz ist diese Vorgehensweise nicht akzeptiert. Falls spezielle Geräte z.B. bei Universitäten benötigt werden, ist ein solches Labor als Prüfstandort der Prüfeinrichtung zu organisieren.

- Q** 2. Weshalb muss eine schweizerische Prüfeinrichtung notariell beglaubigte und von den entsprechenden Botschaften bestätigte Kopien der GLP Behördenzertifikate für die Einreichung von Prüfungen in Paraguay, Brasilien, Argentinien und China erstellen? *(RCC)*

- A** Staaten, die nicht im GLP-Programm der OECD integriert sind, wollen mit diesen Forderungen die Glaubwürdigkeit der GLP Zertifikate sicherzustellen. Da sie nicht der „Mutual Acceptance of Data (MAD)“ unterstehen, haben sie auch keinen Zugriff zu unterstützenden Dokumenten.