



**SPAQA Behörden Diskussionsrunde / SPAQA Regulatory Round Table
02. November 2005, Basel, CH**

Fragen & Antworten / Questions & Answers

Durchführung der Prüfung / Study Conduct

Q 1. *Study Plan*: Is it acceptable for the deputy study director to sign a Study Plan when, for example, the Study Director is on vacation? (MDS)

A Die Anfrage betreffend Abwesenheit des Prüfleiters hat die Schweizer Delegation während des letzten Technischen Meetings der EU-GLP Inspektoren in Brüssel (vom 26. September 2005) zur Diskussion gebracht. Das Thema „what should be done in the absence of the study director?“ wurde folgendermassen beurteilt: The Principles do not refer to a “deputy study director“. There is agreement, that there can only be one study director responsible for a study. In exceptional circumstances, the situation should be considered on a case by case basis.

Die CH GLP-Überwachungsbehörden sind ebenfalls zum Schluss gekommen, dass prinzipiell nur ein Prüfleiter für die Prüfung verantwortlich sein kann. In Ausnahmefällen kann der Prüfplan nur dann von einem Stellvertreter mit Begründung unterzeichnet werden, wenn dieser im Prüfplan erwähnt wird und damit vom Prüfeinrichtungsleiter akzeptiert ist, oder wenn die Stellvertretung in einer SOP geregelt wird. Der Abschlussbericht kann nicht vom Stellvertreter unterzeichnet werden. Der Prüfeinrichtungsleiter muss somit einen neuen Prüfleiter mittels einer Prüfplanänderung ernennen.

Q 2. *Study Conduct*: Are there any specific actions/decisions taken by a deputy Study Director where Swissmedic would expect to see evidence that the Study Director has acknowledged on return to the facility? (MDS)

A Grundsätzlich müssen alle Abweichungen vom Prüfplan – ob mit angekündigter Änderung oder nicht – im Abschlussbericht vermerkt werden („Amendments to the Protocol / Deviations from Protocol“). Selbstverständlich müssen sie auch in den Rohdaten festgehalten werden. Falls eine Prüfplanänderung vom Stellvertreter des Prüfleiters im Ausnahmefall angeordnet werden muss, muss die Person des Prüfleiters im Verteiler des Änderungsdokuments aufgeführt sein.

Q 3. *Study Conduct/Report*: What is the best way to meet regulatory compliance but allow some flexibility for additional work? For example, method validation studies often include long-term stability tests. After the report has been finalized and archived, there may be a need to extend the long-term stability in order that the method can be valid in a subsequent study (this may happen several times). (MDS)



Durchführung der Prüfung / Study Conduct

A Beim angeführten Beispiel handelt es sich um zwei verschiedene Prüfungen, die eigentlich gesonderte Prüfpläne und Abschlussberichte erfordern. Dies sollte zuerst dem Auftraggeber vorgeschlagen werden. Sollte dieser ausdrücklich auf einem einzigen Projekt und gleichzeitig auf dem vorzeitigen Rapportieren des ersten Teils der Prüfung bestehen, bleiben nur zwei Möglichkeiten:

1. Verfassen eines "Final Interim Report" für die Validierung mit voller GLP-Konformität und eines Abschlussberichts mit den Daten beider Bestimmungen.
2. Verfassen eines Abschlussberichts der Validierungsarbeiten, der die Anmerkung enthalten soll, dass die zu erhebenden Stabilitätsdaten in einer Änderung zum Abschlussbericht enthalten seien.

Keinesfalls dürfen zwei Abschlussberichte mit gleicher Prüfnummer, aber verschiedenen Daten erscheinen. Nach einem Abschlussbericht kann es keine Prüfplanänderung mehr geben.

Standard Operating Procedures

Q What are the views of Swissmedic regarding a signature of approval by QA on all SOPs? (MDS)

A Das Verfassen von Standardarbeitsvorschriften ist Sache des Prüfleiters, allenfalls eines von ihm Beauftragten; das Genehmigen ist Angelegenheit des Prüfeinrichtungsleiters. Die QS hat keine Genehmigungspflicht; sie kann je nach Firmenpolitik nur bestätigen, dass sie von der Existenz der SOP Kenntnis genommen hat.

Multi-Site Studies

Q If the PI needs to make a change (Amendment) to the Phase Plan but the Study Director is on vacation, is it acceptable for the Study Director to sign the plan on his return but after work has commenced? (MDS)

A Ja. Der Principal Investigator hat die Entscheidungskompetenz für die delegierte Phase der Prüfung und soll in Abwesenheit des Prüfleiters in seinem Bereich über notwendige Prüfplanänderungen selber entscheiden. Der Prüfleiter muss jedoch sofort nach seiner Rückkehr informiert werden und eine Prüfplanänderung basierend auf den Angaben des Principal Investigators erstellen.

Im Consensus Dokument Nr 13, Kapitel "Principal Investigator" wird nur das Vorgehen bei einer Prüfplanabweichung erwähnt. Der Principal Investigator muss die Abweichung bestätigen und dem Prüfleiter zeitgerecht berichten, damit auch



Multi-Site Studies

dieser die Abweichung bestätigen und eventuell Massnahmen für die Prüfung einzuleiten kann.

Report

Q If the Sponsor does not sign promptly, can the Study Director archive a copy of the partly signed report and add the completed signature page later (if received!). If the signature page is not returned, this may mean the archived copy has only photocopied signatures (although these can be marked as authenticated copies). (MDS)

A Die Unterschrift des Auftraggebers im Abschlussbericht ist gemäss OECD Grundsätzen nicht nötig. Deshalb soll der Abschlussbericht finalisiert werden, wenn nicht kurzfristig die Unterschrift des Auftraggebers beschafft werden kann.

Vom Abschlussbericht kann, wenn nötig, mehr als ein Original erstellt werden, wobei sichergestellt werden muss, dass die Anzahl der Originale und deren Aufbewahrungsort im Abschlussbericht festgehalten ist. Der Auftraggeber kann für Registrierungszwecke im Sinne einer Reformatierung des Abschlussberichts seine Unterschrift auf seinem Original festhalten.

Archiving

Q 1. *Data integrity/Archive:* When a computer server in one country is used for storage of data generated in a different country, which GLP regulations apply (especially for retention, archive, and disposal)? (MDS)

A In der schweizerischen GLP-Verordnung ist festgelegt, dass prüfungsrelevante Unterlagen über einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren nach Prüfungsabschluss in den Archiven aufzubewahren sind. Falls das andere Land eine längere Aufbewahrungszeit vorsieht, ist jene anwendbar.

Für Registrierungszwecke ist jedoch die von dieser Behörde vorgeschriebene Aufbewahrungsdauer relevant. Diese kann verlangen, dass die prüfungsrelevanten Unterlagen so lange aufbewahrt werden, wie ein Gegenstand auf dem Markt ist oder sogar mehrere Jahre danach.

Q 2. *Archive:* If the Sponsor requests the return of the raw data generated by a CRO (or a Study Director makes this request when the CRO is the test site in a multisite study), should the CRO retain copies? If so, is there a recommended minimum retention time? (MDS)



Archiving

A Falls ein Auftraggeber Rohdaten zur Aufbewahrung verlangt, ist der entsprechende Aufbewahrungsort im Abschlussbericht anzugeben. Die Aufbewahrungsdauer richtet sich dann nach der längeren Vorgabe der involvierten Länder. Für Behördeninspektionen muss das CRO mindestens Kopien der Rohdaten bereithalten und die Originale innert nützlicher Frist beschaffen können.

Q 3. The GLP ordinance states that specimens should "be retained only as long as the quality of the preparation permits evaluation". In discussions with Swiss and German colleagues, it has been established that wet tissues degrade with storage, making pathological evaluation difficult with time.

a) Is it permissible to discard wet tissues from all studies before the 10-year "minimum" retention period, if this is defined in a test facility SOP, or must this be handled on a study and organ basis?

b) Where and how is this to be documented? (*Roche*)

A In GLP-Grundsatz 10, Absatz 2 ist festgehalten: „Falls für bestimmte prüfungsrelevante Materialien kein Archivierungszeitraum festgelegt wurde, ist deren endgültige Beseitigung zu dokumentieren. Falls Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen aus irgendeinem Grund vor Ablauf des festgelegten Archivierungszeitraums entsorgt werden, ist dies zu begründen und zu dokumentieren. Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen sowie Proben müssen nur solange aufbewahrt werden, wie deren Qualität eine Beurteilung zulässt.“

Da in der Schweiz generell eine minimale Aufbewahrungsdauer von 10 Jahren festgesetzt ist, ist bei jeder früheren Entsorgung von prüfungsrelevanten Unterlagen ein Entscheid des Prüfeinrichtungsleiters nötig. Die Entsorgung ist zu begründen, zu dokumentieren und im Prüfungsdossier zu archivieren.

Statements

Q What is expected in terms of GLP (statement etc.) following the new CHMP guideline on the evaluation of control samples
(<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/109404en.pdf>) (*Roche*)

A Die CHMP Richtlinie hat keinen direkten Einfluss auf GLP, da diese auf die Durchführung von analytischen Untersuchungen bei Kontrolltieren zur Dossier-einreichung bei Behörden fokussiert (z.B. betroffene Studien, Spezies, Verabreichungsart). Hingegen ist die Problematik zwischen Vertretern der EMEA und einer „European Union GLP Working Group“ besprochen worden, und letztere wird nach Fertigstellung ein „Guidance Document“ publizieren, welches mögliche Quellen der Kreuzverunreinigung aus GLP-Sicht beschreibt und in der Aufdeckung und Vermeidung solcher Verunreinigungen aus GLP-Sicht behilflich sein soll.



GLPV – Allgemeine Bestimmungen

Q 1. In der neuen GLP-Verordnung gültig ab 1. August 2005 steht im 3. Abschnitt, unter Art. 13 Ziffer 2, dass für Prüfungen, die im Ausland durchgeführt worden sind, zusätzlich zum Prüfbericht ein Verzeichnis oder eine Bescheinigung der zuständigen ausländischen Behörde vorzulegen ist, das oder die belegt, dass die Prüfeinrichtung zum Zeitpunkt der Durchführung der Prüfung im behördlichen Überwachungsprogramm gewesen ist.

Wie soll vorgegangen werden bei Ländern wie z.B. die Vereinigten Staaten von Amerika, wo weder Verzeichnis noch Bescheinigung vorhanden sind? *(Roche)*

A Prinzipiell ist der Anmelder eines Registrierverfahrens verantwortlich, dass die Prüfeinrichtung der eingereichten Prüfung im behördlichen Überwachungsprogramm gelistet ist, und sollte dies mit einem GLP-Bescheid, welcher zum Zeitpunkt der Prüfungsdurchführung gültig war, belegen können. Die GLP-Bescheinigung sollte vom Zeitpunkt der Prüfung nicht älter als 4 Jahre zurückliegen.

In begründeten Fällen, wenn der Anmelder keinen Beleg vorweisen kann, kann diese Information über die Anmeldestelle (GLP-Koordinationseinheit) im OECD-Verzeichnis über Inspektionen und Audits eingeholt oder bei der ausländischen Überwachungsbehörde erfragt werden.

Die ausländische GLP-Behörde muss in diesem Fall die Anmeldestelle informieren, wann die entsprechende Inspektion der Prüfeinrichtung stattgefunden hat, und die Einhaltung der GLP bestätigen. Wurde die Prüfeinrichtung noch nie inspiziert, kann ein Prüfungsaudit verlangt werden. Solange die Information der GLP Einhaltung nicht der Registrierungsbehörde vorliegt, kann - je nach Situation - der Anmeldeprozess verzögert werden.

Q 2. Laut Art. 8 der neuen GLP-Verordnung, ist die Anmeldestelle zuständig für die Koordination der Durchführung von Inspektionen und Prüfungsaudits.

Was ist darunter zu verstehen?

Wird inskünftig bei der Vorbereitung von behördlichen Inspektionen die Anmeldestelle der Ansprechpartner sein für die Prüfeinrichtungen? *(Roche)*

A Die Anmeldestelle ist für folgende Belange zuständig:

- Entgegennahme neuer Gesuche von Prüfeinrichtungen um Aufnahme ins Überwachungsprogramm
- Entgegennahme von Änderungsmeldungen in Prüfeinrichtungen
- Koordination der Information über GLP-Inspektionen zwischen den 3 inspizierenden Behörden
- Führen des GLP-Verzeichnisses
- Information über Neuerungen im Zusammenhang mit GLP
- Ausstellung von Verfügungen und GLP-Bescheinigungen. Dazu ist sie direkt durch die jeweiligen Amtsdirektoren befugt.





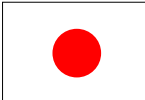

GLPV – Allgemeine Bestimmungen

Die Planung, Organisation und Durchführung von Routine-Inspektionen in Prüfeinrichtungen, welche schon im Überwachungsprogramm sind, erfolgt durch die zuständigen Inspektionsbehörde (BUWAL, BAG, Swissmedic) gemacht (GLPV Art. 6, Abs. 2).

Internationale GLP Updates

1. Ich wäre dankbar für eine aktuelle Darstellung der (noch) gültigen Memoranda of Understanding zwischen der Schweiz und anderen Staaten, die GLP betreffen (z.B. Schweiz/USA, Schweiz/Japan). Ich bin vor allem an MoUs interessiert, die die Pharmazeutische Industrie betreffen. (M. Scheiwiller, Novartis)

A Gültige MOUs / MRA

MEMORANDA OF UNDERSTANDING (MoU)	
	Food and Drug Administration (FDA) 1980+1985
	Environmental Protection Agency (EPA) 1988
	Bundesminister für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten 1988
	Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit
	Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
	Ministry of Health and Welfare (MHW) 1988
	Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (MAFF) 1993
	Ministry of International Trade and Industry (MITI) 1994
	Europäische Union (MRA) 2002

Diese "Agreements" sind noch gültig, würden aber heute nicht mehr notwendig sein, um die gegenseitige Anerkennung der Testdaten sicherzustellen. Als Folge der OECD Mutual Joint Visit Programme haben alle GLP-Überwachungsbehörden die gegenseitige Anerkennung des Monitoringsprogrammes (d.h. auch Entscheid über GLP-Einhaltung einer Prüfeinrichtung) akzeptiert.

2. Wie weit ist China mit der Umsetzung von GLP im Bereich der Pharmazeutika? Bestehen Kontakte zwischen der Swissmedic und den chinesischen Behörden? (M. Scheiwiller, Novartis)



Internationale GLP Updates

A China war als "Observer" an der letzten OECD GLP Working Group eingeladen und hat sein Interesse an einer Teilnahme am MAD (Mutual Acceptance of Data) System erklärt.

Die OECD organisierte im September einen Training Course in Shanghai mit der Teilnahme von Inspektoren des ICAMA (Institute for the Control of Agrochemicals, Ministry of Agriculture) and des SFDA (State Food and Drug Administration). F. Liem, W. Bulling und O. Depallens wurden als Referanten eingeladen.

Die SFDA hat erklärt, dass schon 14 Prüfeinrichtungen nach den GLP-Grundsätzen in ihrem Inspektionsprogramm aufgenommen wurden.

Es besteht zur Zeit kein Kontakt zwischen Swissmedic und SFDA.
