



# Megújul az FDA GLP: Proposed Rule 2016

Tóth Katalin  
Teva Gyógyszergyár zRT.

# Tartalom

- ▶ Háttér információk
- ▶ A változás alapja
- ▶ Főbb javasolt változások
- ▶ Véleményezés

# Háttér

- 1978 USA (21 CFR Part 58)
- 1981 OECD GLP
- OECD Consensus és Advisory dokumentumok
- 1987 (21 CFR Part 58) Final Rule *(kis módosítások)*



# FDA GLP megújítás

- 2010 a javaslat publikálása és véleménykérés
- Vélemények feldolgozása munkacsoportok, EPA, OECD és egyéb érintettekkel
- 2016 aug. 24 a javaslat kiadása véleményezésre (90 nap)
- Végleges szabály kiadása
- Alkalmazás: a Federal Registerben megjelenéstől 1 év



# A változtatás fő célja, indoka

Modernizálás, és harmonizálás az OECD GLP dokumentumokkal

- Állat felhasználás csökkentése, egyéb modellek alkalmazása
- Új technológiák megjelenése, elterjedése
- Alkalmazási terület bővítése  
szükségszerű

# Figyelembe vett szabályozások

- „Animal Rule”
- ISO 9001
- FDA 21 CFR Part 820–ban leírt Quality System Regulations (*GMP az orvosi eszközök gyártására*)
- OECD GLP, és Consensus és Advisory Documents (*többhelyszínű vizsgálatok, Szponzor felelőssége, Vizsgálatvezető, rövid vizsgálatok*)
- Állatvédelem

# Animal Rule

- Állatokon végzett hatás és biztonsági vizsgálatok
- Amikor emberen nem etikus, nem kivitelezhető (veszélyes), jól megalapozott, validált ellenőrzött model szükséges
- Farmakokinetikai és farmakodinámiás vizsgálatok a humán dózis megállapításához
- Állat model kvalifikálások



# Legfontosabb változások

- Komplex, átfogó minőségügyi rendszer (GLP Quality System)
- Hatókör bővítés
- Többhelyszínű vizsgálatok előírásainak beépítése
- Szponzor szerepének, felelősségének változása





# Javasolt változások–hatókör

**Biztonsági és toxikológiai vizsgálatok, vagy mindkettő, amit a beadvány alátámasztására használnak vagy szándékoznak használni (pl. mellékhatás feltárására irányuló vizsgálatok, vagy gyógyszer maradvány (állatok kezelése esetén)**

**Dohányipari termékekre is vonatkozik**

# Javasolt változások– fogalmak

## Új fogalmak:

- OECD GLP és Consensus Documents alapján pl. Principal Investigator, Lead QA, Study phase, Test site, facility based–, process based– study based inspections, short term studies
- QSR szerinti új fogalmak pl. GLP Quality System, Management with executive responsibility Contracted person, Quality, Quality policy, validation
- Állatvédelem, állatgondozás pl. attending veterinarian
- Egyéb pontosítás pl. Contributing scientist, reference article

# Javasolt változások – fogalmak

## GLP Minőségügyi rendszer

magában foglalja a szervezeti felépítést, felelőségeket, eljárásokat, előírásokat és erőforrásokat amelyek a vizsgálatok megfelelő minőségű végzését biztosítják

# Javasolt változások– fogalmak

## Módosított fogalmak tartalmi változással

- Nonclinical laboratory study  
Kiegészítés: under laboratory conditions or in the applicable environment

Pontosítás: field trials in animals ⇒ clinical investigational use in animals

- Raw data: Teljes átfogalmazás és kiegészítés pl. másolatok, számítógépes rendszerek, patológiai jelentés, értékeléssel összefüggő levelezés

Testing facility  
Person

Sponsor  
Quality Assurance Unit

# Javasolt változások – fogalmak

## ➤ Testing Facility

az a személy, aki vizsgálat szervezéséért, kivitelezéséért, lezárásáért vagy az előzőek valamilyen kombinációjáért felelős

## ➤ Személy

lehet egyén, szervezet, szövetség, akadémiai vagy állami hivatal, stb. vagy ezek szervezeti egysége és bármely más jogi szervezet

# Szervezet, személyzet

Vezetőség

Felső vezetés

Vezetőségi megbízott

Vizsgálatvezető

Helyszíni vizsgálatvezető

Contributing scientist

Attending veterinarian

QAU

Lead QAU

Szponzor

# Test Facility/Site Management with executive responsibility

## Végső felelős a GLP minőségügyi rendszerért

- Minőségügyi politika alkalmazása az egész szervezetben
- Írott szabályozások (SOP-k) legyenek a rendszernek megfelelően
- **A minőségügyi rendszer rendszeres felülvizsgálata**
- Megfelelő szervezet kialakítása (személyzet, létesítmény, erőforrások, anyagok, módszerek, stb.)
- **Vezetőségi képviselő megbízása**
- **Vizsgálati terv ellenőrzése (pl. állat és környezetvédelem, erőforrások, tudományos megfelelés szempontjából) és jóváhagyása**

# Test Facility/Site Management with executive responsibility (folyt.)

## Feladata, felelőssége

- Vizsgálatvezető megbízása
- **Vizsgálati főkönyv vezető megbízása**
- Minőségbiztosítás működtetése, és **megfelelőségének és hatékonyságának rendszeres felülvizsgálata**
- Archiválás biztosítása
- Auditokon és egyéb módon feltárt nem-megfelelőségek javítására eljárás legyen
- Kommunikációs lánc a felelősök között



# Vizsgálatvezető

Átfogóan és személyesen felel a vizsgálatért  
(GLP megfelelésért)

Feladata:

- A teljes vizsgálat műszaki, szakmai lebonyolítása
- Kommunikáció a szponzor, a vizsgálati személyzet között, ennek dokumentálása
- A vizsgálati eredmények elemzése, értékelése, jelentés készítése és nyilatkozat a GLP megfelelésről

# Vizsgálatvezető

## Feladata:

- A vizsgálati terv és változásainak jóváhagyása
- **Állatokon történő vizsgálat esetén állat etikai bizottsági jóváhagyás megszerzése**
- **Konzultálni a kezelő állatorvossal, ha szükséges**
- Többhelyszínű vizsgálat esetén gondoskodik a helyszíni vizsgálatvezető megfelelőségéről
- Aláírja a vizsgálati jelentést
- A vizsgálat befejezése után **2 héten belül archiválja** a dokumentumokat, mintákat

# Helyszíni vizsgálatvezető

## Feladata:

- Jóváhagyja a vizsgálati tervet és annak változásait
- A delegált fázist a vizsgálati terv szerint végzi, eltérést dokumentálja és jelenti
- Jelentést készít a vizsgálati fázisról
- Nyilatkozik a fázis GLP megfeleléséről
- Archiválja a fázissal kapcsolatos dokumentumokat

# Szponzor

**Végső felelős a vizsgálat megfelelőségért és validitásáért**

**Feladata, felelőssége**

- Vizsgálati tervek és kiegészítései megfelelősége, és **jóváhagyása**
- Biztosítani az állatok humánus kezelését, jólétét a vizsgálat során
- Dokumentálni a vizsgálatban résztvevő szerződéses személyek megfelelő képzettségét
- Megfelelő kommunikációs lánc legyen

# Szponzor (folyt.)

- A vizsgálati anyagok megfelelően jellemezve legyenek, adatok átadása vizsgálatvezetőnek amilyen hamar lehetséges
- Tájékoztatás az vizsgálati anyag bármilyen veszélyes tulajdonságáról
- Dokumentálni az archiválás helyét, annak változását, a változást 10 munkanapon belül jelenteni az FDA-nak
- A törzskönyvezésre beadott jelentésekhez a GLP alkalmazásának igazolása, vagy indoklás, ha nem volt GLP

# Felelősség átadása

- Bármely résztvevő esetén csak írásban történhet
- A szerződő személyt tájékoztatni kell a GLP betartásának szükségességéről
- A szerződő személy is ugyanúgy felel a GLP betartásáért, és ugyanolyan hatósági eljárás alkalmazható, mint a felelősséget átadó esetén

# Minő ségbiztosítás

## Fő funkció nem változott

- Ellenőr iz/auditál minden egyes GLP vizsgálatot (vizsgálati terv, amendment, adatok, és jelentés)
- Eljárás és helyszíni rendszer auditot végez
- Az ellenőrzésekről jelentést készít
- Ellenőrzi a SOP-kat
- Rendszeres értékelést készít a vezetőség részére a GLP vizsgálatok állapotáról
- Vizsgálati főkönyv vezetése nem feladata
- Nyilatkozatot ad a „process based” ellenőrzésről

# Vezető minőségbiztosítás (Lead QA)

- ▶ Többhelyszínú vizsgálatok esetén a koordinálja és végzi az auditokat a többi QA-val együtt
- ▶ Azon vizsgálóhelyen, ahol nincs minőségbiztosítás ellátja a QA feladatokat
- ▶ Auditálja a Contributing scientist által készített jelentést
- ▶ Auditálja végső jelentést, és ellenőrzi a szükséges egyéb jelentések csatolását
- ▶ QA nyilatkozatot ad a végső jelentéshez



# Vizsgálati terv

- Kontakt információk a fázisra vonatkozóan, és delegált fázis megnevezése (amikor alk.)
- A vizsgálati anyag gyártójának és vizsgálójának feltüntetése
- Több helyszínen esetén az archiválás helyének megadása és megtartandó anyagok listája
- **Állatetikai bizottság jóváhagyása (amikor alk.)**
- **Nyilatkozat csatolása a szponzor és felső vezetés részéről a GLP alkalmazásáról**

# A vizsgálat kivitelezése

- Analitikai módszerek validáltak legyenek
- Az állatok egészségét és humánus kezelését folyamatosan szem előtt kell tartani
- Az állatorvost be kell vonni az állatok egészségével kapcsolatos döntésekbe
- Az elhullás utáni megfigyeléseket a patológus rendelkezésére kell bocsátani

# Adatok minősége, adatintegritás

- **ALCOA** bevezetése (accurate, legible, contemporaneous, original, attributable)
- **Elektronikus adatok/elektronikusan megtartott adatok feleljenek meg az alkalmazható követelménynek (21 CFR Part 11)**
- **A végső jelentésben szerepeltetni kell valamennyi adatot**

# Eredmények jelentése

- Több helyszínű vizsgálat esetén felelősök, elérhetőségek
- **Állatorvos megnevezése minden fázisra**
- **Az állatok egészségi állapotával kapcsolatos jelentések**
- A vizsgálati anyag gyártójának és vizsgálójának feltüntetése
- Formuláció analízis részletei
- **Minden résztvevő által készített jelentést** (helyszini vizsgálatvezető, Contributing scientist, stb) **csatolni kell**
- Nyilatkozat a GLP betartásáról/eltérések (ha alk.)

# Eredmények jelentése

- Ha a vizsgálat bármi okból megszakad a befejezés előtt, a vizsgálatvezetőnek írni kell egy rövid összefoglaló jelentést, és archiválni az adatokkal, mintákkal együtt
- Ha a jelentést a szponzor „késlelteti”, az utolsó draft változat elkészítését követő 6 hónapon a jelentést le kell zárni, aláírni és archiválni
- Ha a szponzor „tétovázik” a vizsgálat folytatását illetően a terv szerinti befejezés előtt, a megszakításról szóló döntést a leállítástól számított 6 hónapon belül meg kell hozni

# Egyéb fontos változások

## ➤ Eszközök

kiegészítve a számítógépes rendszerekkel, és archiválásra és adat visszanyerésre vonatkozóan

## ➤ SOP-k

kiegészítve a lista a minőségügyi rendszer, az újabb szerepek és felelősségek szerint

## ➤ Vizsgálati anyag konténer megtartása nem kötelező

## ➤ Állatok egészségi állapotának értékelése az egész vizsgálat során

# Mire várnak választ?

- Hatókör bővítés az „Animal Rule” vizsgálatokkal, milyen pontosítások szükségesek még, mik a következményei
- A fő szerepek (vezetőség, vizsgálatvezető, minőségbiztosítás) hatásköre és a flexibilitás elegendő-e