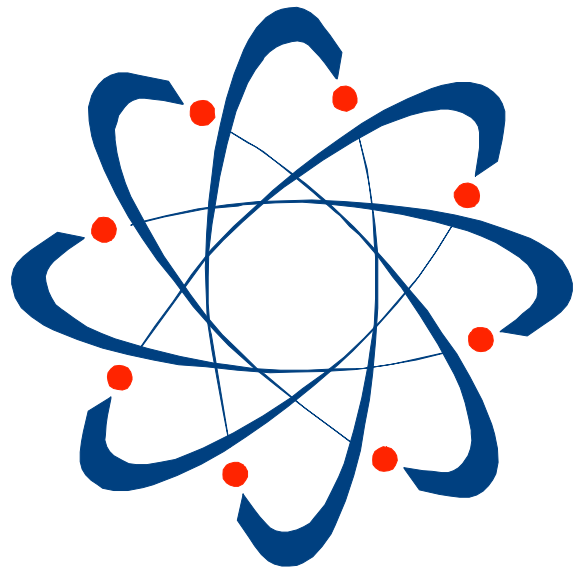


SPAQA CIRCLE



Ausgabe 9

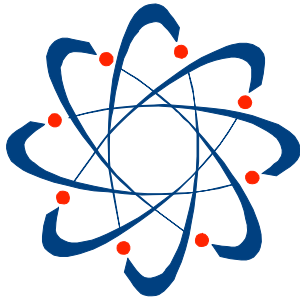
März 2001

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. SPAQA Diskussionsrunde Herbst 2000	3
3. BARQA International Meeting "Harmonisation"	12
4. Computer (In)Security	15
5. GCP: Requirements for Archiving Essential Documents	16
6. GCP: WMA, Revised Declaration of Helsinki 2000	17
7. QA Global: SQA	18
8. EPA: Central Data Exchange	19
9. EPA: The New Cromerr Rule	22
10. Calendarium	23
11. Schulung/Ausbildung und Bookmarks	24
12. E-Mail-Adressen / Verteiler	25

HERAUSGEBER:

SPAQA
Marlene Fuchs
Präsidentin
P.O. Box 444
CH-4021 BASEL



Liebe Mitglieder

Eine Nachfrage zum Protokoll unserer letztjährigen Diskussionsrunde mit den CH-GLP/Behördenvertretern hat in diesem Jahr schon früh stattgefunden. Das heisst, dass diese Veranstaltung doch auf ein grösseres Interesse in unserer Mitgliedschaft stösst, was der Vorstand recht positiv bewertet. Dieses Echo möchte ich auch gerne unseren GLP-Behördeninspektoren weitervermitteln.

Ganz herzlich danken möchte ich Herrn Dr. Olivier Depallens für die rasche Übermittlung des umfassenden Protokolls und natürlich auch den Herren Drs. Hans Peter Saxer und Jürg Seiler für ihr intensives Engagement an diesem Anlass. Natürlich ist geplant in diesem Herbst eine weitere Veranstaltung dieser Art zu organisieren, deshalb sind alle auftauchenden Fragen und Unklarheiten in GLP-Belangen (bitte an untenstehende E-mail Adresse) bei uns jederzeit willkommen.

Das 15. BARQA International Meeting im November 2000 in Edinburgh war diesmal mit sehr interessanten Beiträgen dem Thema "Harmonisierung" bei multinationalen Firmen gewidmet. Wie immer war der Anlass mit 330 Teilnehmern aus den verschiedensten Ländern sehr gut besucht. Seit letztem Jahr sucht die BARQA intensive Kontakte mit der Japanischen QA-Society zum Erfahrungs- und Informationsaustausch, was zusätzlich zum diesjährigen Thema gut passte. Wäre zu wünschen, dass sich positive Auswirkungen dieser Beziehung auch allgemein bemerkbar machen würden.

Eine kurze Zusammenfassung einiger Highlights der Veranstaltung finden Sie in dieser Ausgabe.

Seit 12 Jahren beträgt unser Mitglieder Beitrag CHF 50.-. Durch zusätzlich anfallende Kosten für Sitzungszimmer, erhöhte Druckkosten für den SPAQA Circle, sowie Reisespesen für Gastreferenten, sieht der Vorstand vor, an der Generalversammlung einen Antrag zur Erhöhung des Mitgliederbeitrages von CHF 50.- auf CHF 60.- zu stellen. Bei erfolgter Zustimmung wird auf den neuen Mitgliederbeitrag für das Jahr 2001 in unserem nächsten Circle hingewiesen.

Bei Fragen hilft die untenstehende E-Mail Adresse.

Bei der Überweisung des Mitgliederbeitrages möchten wir höflich daran erinnern, Ihren Namen und Ihre Adresse deutlich anzugeben, damit der Betrag dann von uns auch zugeordnet werden kann.

die Präsidentin

E-Mail: marlene.fuchs@syngenta.com

Generelle Themen

- **Multi-site studies/Draft Discussion Document/4th Draft: Stand und weitere Entwicklung**

Basis für das 2. Treffen der "Steering Group on Multi-Site Studies" der OECD am 11. und 12. September 2000 in Berlin bildete das von einer englischen Arbeitsgruppe erarbeitete Diskussionspapier "The Application of GLP Principles to Multi-site Studies" (Fourth Draft, 13 July 2000). In einigen Staaten wurden die Meinungen der Industrie dazu eingeholt, in den USA jedoch nicht. Es ist deshalb zu erwarten, dass vor allem von der Industrie in USA weitere Kommentare eintreffen werden.

Die Erarbeitung einer neuen Version des Dokuments erforderte intensive Diskussionen. Es gelang schliesslich einen Entwurf für eine etwas gekürzte Version zu erstellen, die von den deutschen und englischen Behörden finalisiert werden soll.

Die Arbeitsgruppe kam zum Schluss, dass die Vertreter der Industrie und speziell auch von Kontraktlabors in die Erarbeitung des Dokuments einbezogen werden sollen. Deshalb wird die "Steering Group on Multi-Site Studies" der "Working Group on GLP"(GLP-Panel) vorschlagen, im Frühling 2001 einen OECD-Consensus Workshop zu organisieren. Ein Entscheid soll am Treffen der "Working Group on GLP" vom 7. bis 8. Dezember 2000 in Paris gefällt werden. Als Basis soll das von der "Steering Group on Multi-Site Studies" am 11. und 12. September 2000 in Berlin erarbeitete Dokument dienen.

Im weiteren ist zu diskutieren, ob das Dokument als "Consensus Document" oder als "Advisory Document" publiziert werden soll. Zudem muss man sich darüber einigen, ob das "Consensus Document No. 6: "The Application of the GLP Principles to Field Studies" auf "Multi-site Studies" erweitert werden soll oder ob die Themen in zwei separaten Dokumenten festgehalten werden sollen.

- **Mutual Joint Visits der OECD: Erfahrungen aus der MJV vom 14.-18.8.2000 in der CH durch Norwegen, Irland und Schweden. Erfahrungen aus anderen MJV.**

Schweiz

Im Rahmen des Pilotprojekts MJV (Mutual Joint Visit) Programms der OECD wurden die schweizerischen Behörden von einer Delegation mit Vertretern aus Schweden (Vorsitz), Norwegen und Irland besucht. Dieses Projekt hat zum Ziel herauszufinden, inwieweit die Empfehlungen der OECD bezüglich die Überwachung der Guten Laborpraxis in den einzelnen Mitgliedsländer umgesetzt worden sind.

Zur Vorbereitung dieses Besuchs, aber auch als Konsequenz der in nun in Kraft gesetzten GLP-Verordnung wurde das schweizerische GLP-Überwachungsprogramm total überarbeitet. Das Programm besteht aus mehreren Teilen, wovon die meisten auf der GLP Webseite der Behörden (www.glp.admin.ch) abrufbar sind. Auf Verlangen ist eine deutsche oder englische Kopie des Programms erhältlich.

Der Besuch des MJV Teams wurde gemäss Programm abgewickelt mit den Schwerpunkten: Vorstellung der Behörden, Inspektion und partielle Prüfungsaudits in einer Prüfeinrichtung (RCC Ltd.) und Schlussbesprechung.

Der Bericht des MJV Teams ist noch nicht verfügbar, da zuerst die Berichte der schweizerischen Behörden vorliegen müssen, die ebenfalls Bestandteil der Evaluation sind. Anlässlich der Schlussbesprechung waren die Kommentare mehrheitlich positiv und das MJV Team konnte sich von der engen Zusammenarbeit der drei Überwachungsbehörden BAG, BUWAL und IKS überzeugen.

- **International**

Die MJV des OECD Pilot-Projekts fanden Ausnahme von zwei MJV in den Jahren 1998 – 2000 statt. Anfangs 2001 werden 33 MJV durchgeführt sein. Die „MJV Steering Group“ hat bisher von 17 Schlussberichten Schlussfolgerungen und Empfehlungen abgegeben. Die restlichen 16 Schlussberichte werden im Oktober 2001 besprochen werden, damit sie von der „Working Group on GLP“ im Dezember 2001 behandeln werden können. Im Frühling 2002 wird das Pilotprojekt bezüglich des Kosten-Nutzen Verhältnisses analysiert werden, um dem „Joint Meeting“ für das Treffen im November 2002 Vorschläge für das weitere Vorgehen machen zu können. Das „Joint Meeting“ soll dann entscheiden, ob die MJV weitergeführt werden sollen und wie ggf. das Verfahren aussehen soll.

Bis Oktober 2000 wurde in folgenden Ländern ein MJV durchgeführt und der Schlussbericht in der MJV Steering Group besprochen:

Dänemark (MA), Norwegen, Japan (HW, MOL, MAFF), Tschechien (ASLAB, SUKL), Slowakien, US FDA, Frankreich, Italien, Griechenland, Belgien, Finnland, Deutschland, Irland, Ungarn.

Die MJV haben viel zum gegenseitigen Verständnis und zur Vertrauensbildung unter den GLP Behörden beigetragen. Sie haben bei mehreren Ländern auch signifikante Verbesserungen des GLP Programms bewirkt.

Die MJV Steering Group empfiehlt vor allem folgende Verbesserungen des MJV Programms:

1. Infolge der Sprachprobleme in einigen Ländern, sollte mindestens ein Team-Mitglied die Landessprache verstehen. Sonst sollten Übersetzer zur Verfügung stehen.
2. Die für MJV zur Verfügung stehende Zeit sollte den lokalen Verhältnissen angepasst sein. Eine umfassende Dokumentation über das GLP Programm soll den Inspektoren spätestens einen Monat im voraus zur Verfügung stehen. Das Inspektionsteam sollte sich vor der Inspektion zwecks Koordination treffen und unmittelbar nach der Inspektion genügend Zeit haben um einen weitgehend fertiggestellten Bericht zu erstellen.
3. Falls der Inspektionsbericht der Prüfeinrichtung nicht in englisch abgefasst ist, soll eine aussagekräftige Zusammenfassung in englisch abgegeben werden.

- **Stand der Entstehung des Schweizerischen Heilmittel Instituts (IKS).**

Das Heilmittelgesetz wurde in der Herbstsession im Ständerat beraten. Es sind verschiedene Differenzen zum Nationalrat entstanden, die nun im Differenzbereinigungsverfahren ausgeräumt werden müssen.

Ob die Differenzbereinigung bereits in der Wintersession geschieht, und ob sie überhaupt in einer einzigen Session abgeschlossen werden kann, ist noch nicht klar.

Nach der Schlussabstimmung in den Räten muss die Referendumsfrist abgewartet werden, worauf das Gesetz in Kraft gesetzt werden kann, was gleichzeitig die Betriebsaufnahme des SHI bedeuten würde. Es ist kaum damit zu rechnen, dass dies vor Mitte 2001 geschehen dürfte.

Organisatorische Vorarbeiten zum SHI laufen bereits: So wird die wissenschaftliche Begutachtung und administrative Bearbeitung von Substanzen und Präparaten bereits auf den 15.1.2001 reorganisiert und an die künftigen SHI-Strukturen angepasst. Die GLP-Fachstelle ist davon nicht betroffen; sie wird im SHI zwar in die OE „Inspektorate“ integriert, die organisatorischen und personellen Aspekte sind aber noch nicht geklärt.

- **AGIT: wie weit ist das Thema “Elektronische SOPs” fortgeschritten ?**

Die Arbeitsgruppe Informations-Technologie (AGIT) wurde am 27. März 1998 gegründet. Die AGIT hat sich zum Ziel gesetzt, GLP-relevante Probleme aus dem Bereich der Informationstechnologie zu diskutieren und Erfahrungen in diesem Bereich zwischen Behörden und Industrie auszutauschen. Zudem sollen Lösungsansätze für die Anwendung von Informationstechnologien in der GLP-Praxis erarbeitet werden. Als Ausgangspunkt für die Diskussion dient insbesondere das OECD Consensus Dokument Nummer 10 über die Anwendung der GLP Grundsätze auf computerisierte Systeme.

Die Arbeitsgruppe setzt sich zur Zeit (Oktober 2000) aus folgenden Vertretern der Schweizer Behörden zusammen :

Olivier Depallens, BAG; Hansruedi Hartmann, IKS; Hans Peter Saxer, BUWAL

und folgenden Vertretern der Industrie:

Bruno Eschbach, Novartis Pharma; Peter Grass, Novartis Pharma; Stephan Hassler, Novartis Crop Protection; Heinrich Urwyler, Hoffmann- La Roche

Während der bisherigen Tätigkeit wurden insbesondere zwei Projekte realisiert:

1. Einrichtung einer Home Page (www.glp.admin.ch)
2. Guidelines for the validation of computerized systems.

Vertreter der AGIT präsentierten Ergebnisse der Tätigkeit zu den Themen Validierungen sowie elektronischen Aufzeichnungen und Unterschriften gemäss der Rule 11 der US FDA anlässlich der SPAQA-Tagungen vom 5. November 1998 und 18. November 1999 in Basel.

Derzeitige Schwerpunkte der Diskussionen in der AGIT sind

1. die Erstellung und Verwaltung von elektronischen SOPs und
2. die Archivierung von elektronischen Rohdaten (Decommissioning).

Fragen / Antworten

Frage : Bilaterales Abkommen CH/J

Da einerseits die schweizerischen GLP-Grundsätze auf den 1.3.2000 eine Aenderung erfahren haben und andererseits die japanischen GLP-Grundsätze seit Februar 2000 auf die Gebiete Formulier-Analytik und Rückstandsanalytik ausgedehnt worden sind (früher ausschliesslich Toxikologie), besteht die Absicht dieses Abkommen zu kündigen und ein neues zu verfassen? Es gilt zu bemerken, dass das bestehende Abkommen von 1993 ausschliesslich den Bereich Toxikologie aufführt.

Antwort:

Grundsätzlich sind die neuen Grundsätze der OECD von 1997 von allen OECD Mitgliedstaaten akzeptiert worden, so dass man sich darauf berufen kann.

Zudem haben in der Zwischenzeit MJV in den meisten OECD Mitgliedstaaten (auch in Japan) stattgefunden und das Vertrauen in die Überwachungsprogramme der einzelnen Staaten gestärkt.

Die Schweiz hat die Partner, mit denen ein MoU abgeschlossen wurde, davon in Kenntnis gesetzt, dass die GLP-Verordnung in der Schweiz am 1.3.2000 in Kraft gesetzt worden ist.

In Anbetracht des Aufwandes scheint es im Moment nicht zweckdienlich, das MoU mit Japan zu revidieren. Sollten in der Praxis Probleme mit den japanischen Behörden auftreten, so wäre die Situation neu zu beurteilen.

Frage : Bilaterale Abkommen mit USA

Frankreich hat noch kein MoU mit den USA und das MoU mit GB ist sozusagen abgelaufen. Während die EU seinen Mitgliedländern verbietet, Einzelabkommen mit den USA abzuschliessen und ein Gesamt-EU-Abkommen anstrebt, sind die USA nicht gewillt mit der EU ein Abkommen zu schliessen. Welches ist die Situation zum heutigen Zeitpunkt?

Antwort:

Grundsätzlich sind die neuen Grundsätze der OECD von 1997 von allen OECD Mitgliedstaaten akzeptiert worden, so dass man sich darauf berufen kann. Zudem haben in der Zwischenzeit MJV in den meisten OECD Mitgliedstaaten stattgefunden und das Vertrauen in die Überwachungsprogramme der einzelnen Staaten gestärkt.

Unseres Wissens konnte bisher noch keine Vereinbarung über GLP zwischen USA und EU abgeschlossen werden. Somit bilden die Grundsätze der OECD die Basis.

A) Frage : MoUs Schweiz mit anderen Ländern

In der Internet-Homepage der GLP-Überwachungsbehörde (www.glp.admin.ch) sind die MoUs, welche die Schweiz mit anderen Ländern abgeschlossen hat nicht aufgeführt. Besteht die Absicht, die Homepage auf diese Angaben zu erweitern?

Antwort:

Die MoUs sind im "Overview" (Teil 1 des schweizerischen Überwachungsprogramms) aufgeführt. Dieser Teil ist auf dem Internet verfügbar.

B) Frage : GLP Verordnung

Vor einiger Zeit habe ich Ihnen Unstimmigkeiten im Vergleich zu OECD, sowie fehlende Begriffe bzw. Definitionen zur Kenntnis gebracht. Wie ist die Meinung der CH-GLP-Behörden dazu?

Antwort:

Im Grossen und Ganzen wurden für die GLP-Verordnung die OECD-Grundsätze mit einem Minimum an Anpassungen übernommen. Gewisse Anpassungen mussten aus juristischen Gründen vorgenommen werden um den Anforderungen einer Verordnung gerecht zu werden (System zur Nummerierung, Definitionen am Anfang der Verordnung, keine Widersprüche zu bestehenden Gesetzestexten...). Eine Revision der Verordnung würde sich nur bei schwerwiegenden Fehlern rechtfertigen. Andererseits gibt Artikel 4 Absatz 3 den Behörden die Möglichkeit, bei Bedarf Richtlinien zur Auslegung der GLP-Grundsätze zu erlassen, die u.a dazu dienen können, Aspekte der Verordnung zu präzisieren und Zweifel auszuräumen. Die Behörden publizieren diese Interpretationen in ihrem "Newsletter"

Anhang 1, Kapitel 2 "Begriffe betreffend Prüfungen"

Die Definition des Begriffs "Prüfung" fehlt (war in den GLP-Grundsätzen von 1986 und ist neu definiert in den 1997er OECD-GLP-Grundsätzen).

Die Definition wurde im Anhang nicht wieder aufgenommen, da Art. 2 "Geltungsbereich" die Art von Prüfungen beschreibt, für welche die Verordnung gilt. Aus juristischen Gründen war es nicht möglich, diese Beschreibung unter den Definitionen zu wiederholen.

Anhang 1, Kapitel 2 "Begriffe betreffend Prüfungen"

Die Definitionen bez. "Beginn der experimentellen Phase" und "Ende der experimentellen Phase" erwähnen "prüfungsspezifische Rohdaten" obwohl die OECD von "prüfungsspezifischen Daten" spricht. Die OECD-Definition lässt mehr Spielraum zu d.h. sie schliesst auch Unterlagen, die vor den Rohdaten entstehen, ein.

Prüfungsspezifische Daten sind normalerweise auch Rohdaten. Wir sehen keinen Unterschied in der Bedeutung dieser zwei Begriffe und wir wissen nicht, warum die Originalversion in Englisch von "Data" spricht und nicht von "Rawdata".

Anhang 1, Kapitel 2, Punkt 2.7 "Begriffe betreffend Prüfungen"

Die Definitionen des Begriffs "Muster" fehlt in der GLPV, verglichen mit den Grundsätzen von 1986 wo sie aufgeführt ist. Da beide Begriffe sehr häufig verwechselt werden in den Prüfeinrichtungen, erscheint es sinnvoll diese Definition aufzunehmen.

Eine Definition des Begriffs "Muster" ist nicht nötig, denn in der Verordnung wird nur der Begriff "Rückstellmuster" erwähnt (Grundsatz 10.1.a), der keiner weiteren Definition bedarf. Andererseits wird der ohne weitere Präzisierung verwendete Begriff "Probe" im Anhang 1 definiert.

Anhang 2, Kapitel 1, Punkt 1.1 "Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung"

Es fehlt die schweizerische Anforderung, dass der Prüfplan von der Leitung unterschrieben werden muss. Es gilt hier zu überlegen ob die Leitung den Prüfplan genehmigen oder unterschreiben soll, da bislang die genehmigende Funktion dem Prüfleiter eingeräumt wurde (cf. 8.2.c.1).

Unter den Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung wird die Genehmigung des Prüfplans nicht explizit erwähnt. Die im Grundsatz 8.1.1 und 8.2.c.1 verlangte Genehmigung ist die praktische Konsequenz aus der Verantwortung der Leitung für die Bereitstellung der notwendigen Ressourcen in der Prüfeinrichtung (Grundsatz 1.1.2.b) und der Benennung eines Prüflleiters (Grundsatz 1.1.2.g). In diesem Sinne handelt es sich um eine Genehmigung.

Anhang 2, Kapitel 1, Punkt 1.1 “Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung”

Die GLPV verlangt unter Ziffer 8.2.c, dass die Leitung der Prüfeinrichtung den Prüfplan durch Unterschrift genehmigt, als Beleg für die Ernennung des Prüfleiters.

Setzt man diese Anforderung bei aufgeteilten Prüfungen um (Multi-Site Studies), so stösst man auf eine gewisse Inkonsistenz. Da per Definition bei aufgeteilten Prüfungen mehrere Prüfeinrichtungen (mindesten 2) und auch ein oder mehrere Principal Investigators beteiligt sind, fehlt eindeutig der Beleg für die Ernennung des Principal Investigators durch die Leitung seiner Prüfeinrichtung.

Konsequenterweise, wenn man auf dem Beleg der Ernennung des Prüfleiters beharrt, müsste man auch einen Beleg für die Ernennung des Principals Investigators verlangen.

Dazu gibt es 2 Möglichkeiten:

a) ist der Teil des PI bereits im Prüfplan beschrieben (Name, Anschrift, Prüfeinrichtung, Phasen, Methoden, usw.), so müsste dieser auch vom PI und von der Leitung seiner Prüfeinrichtung mitunterschieden werden.

b) wird der Entscheid, Teile der Prüfung an einen oder mehrere Principal Investigator(s) zu delegieren, erst im Laufe der Prüfung gefällt, so müsste der Prüfleiter eine Prüfplanänderung (Amendment) verfassen und diese ebenfalls vom PI und von der Leitung der PI-Prüfeinrichtung mitunterschieden werden.

Gemäss Grundsatz 1.1.2.h hat die Leitung der Prüfeinrichtung sicherzustellen, dass im Falle einer Multi-Site-Prüfung ein Principal Investigator benannt wird. Sie kann diese Aufgabe an die Leitung des Prüfstandorts oder an den Prüfleiter delegieren (schriftlich festgelegtes Verfahren), bleibt aber letztendlich dafür verantwortlich. Wenn der PI nach Beginn der Prüfung benannt und in einer Ergänzung zum Prüfplan aufgeführt wird, muss diese Ergänzung nicht durch die Leitung der Prüfeinrichtung unterzeichnet sein.

Anhang 2, Kapitel 1, Punkt 1.1.i “Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung”

Die französische Übersetzung entspricht nicht ganz der deutschen.

Deutsche Version: “dem Prüfplan sowie etwaige Änderungen durch datierte Unterschrift zu genehmigen.”

Französische Version: Veiller à ce que le directeur de l'étude approuve le plan de l'étude en toute connaissance de cause (sicherstellen, dass der Prüfleiter dem Prüfplan in voller Kenntnis der Sache zustimmt).

Dieser Unterschied ist sehr wichtig, da er nach deutschem Text unterschreiben kann, ohne Kenntnis vom Inhalt zu haben.

Die Genehmigung des Prüfplans verlangt vom Prüfleiter implizit eine Kenntnis des Inhalts. Die französische Version ist diesbezüglich übertrieben, erwähnt andererseits nicht, dass die Genehmigung dokumentiert sein muss (wird im nächsten Artikel erwähnt).

Anhang 2, Kapitel 9.2 “Inhalt des Abschlussberichtes”, Punkt f

In den GLP-Grundsätzen von März 1986 war noch ein Unterpunkt Nr. 5:

(e) Alle bekanntgewordenen Umstände, die die Qualität und die Integrität der Prüfung möglicherweise hätten beeinträchtigen können.

Dieser Punkt war nur in den schweizerischen und amerikanischen Grundsätzen enthalten. Warum wurde er nicht beibehalten?

Grundsatz 9.1.3 verlangt, dass der Prüfleiter angibt, inwieweit die Prüfung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis übereinstimmt, was Hinweise auf Bedingungen liefert, welche die Qualität oder Integrität der Prüfung beeinträchtigt haben. Weiter verlangt Grundsatz 9.2.f.4 eine Bewertung und Diskussion der Ergebnisse, was vom Prüfleiter implizit verlangt, Umstände anzugeben, die auf das Ergebnis der Prüfung einen Einfluss gehabt haben.

Anhang 1, Kapitel 1, Begriffe betreffend die Organisation einer Prüfeinrichtung

Es wurde vergessen die Definition des Begriffes "Auftraggeber (Sponsor)" aufzuführen. Dieser ist in der englischen OECD-Version vorhanden.

Der Begriff "Auftraggeber" ist im Obligationenrecht, Art. 394 definiert und braucht in der GLP-Verordnung nicht erneut definiert zu werden.

C) Frage : Wie müssen Korrekturen in einem abgeschlossener Teilbericht einer Multi-Site-Study GLP-konform durchgeführt werden?

Im Rahmen einer Multi-Site-Study gibt der Prüfleiter (SD) die Formulierungs-Analytik an ein externes Institut in Auftrag.

Der Analytik-Bericht soll als Addendum dem Bericht der Hauptstudie angehängt werden. Nach Abschluss der Analytik und dem vom Principal Investigator (PI) unterschriebenen Analytik-Bericht (mit finalisiertem GLP-Compliance Statement und QA-Statement) stellt der Prüfleiter vor Abfassen seines Hauptberichtes zu dieser Studie fest, dass im Analytik-Bericht falsche Berechnungen durchgeführt und damit falsche Endergebnisse berichtet wurden.

- 1. Wie und durch wen muss eine GLP-konforme Korrektur dazu schrittweise erfolgen?*
- 2. Wie müssen neue und 'falsche' Ergebnisse, wo ersichtlich (berichtet und archiviert) sein ?*
- 3. Wie erfolgt die Korrektur, (entsprechend Frage 1 + 2)wenn erst nach der Unterschrift des Berichtes der Hauptstudie durch den SD diese Fehler im Teilbericht des PI bemerkt werden ?*

Antwort:

Die Antworten zu diesen Fragen können erst vorläufigen Charakter haben, da dieses Thema im Rahmen eines „Consensus Workshops der OECD über Multi-site Studies“ im Frühling 2001 behandelt werden soll.

ad 1. Der Prüfleiter muss den PI dazu auffordern, die richtigen Berechnungen als Nachtrag zum Teilbericht festzuhalten.

ad 2. Der ursprüngliche Teilbericht sowie der Nachtrag werden dann an den Bericht der Hauptprüfung angehängt und auch zusammen archiviert.

ad 3. Falls der Bericht der Hauptprüfung bereits unterschrieben ist, muss der Prüfleiter nach Erhalt des Nachtrags vom PI einen Nachtrag zum Bericht der Hauptprüfung erstellen und datiert unterzeichnen, in dem die Gründe für die Korrekturen oder Ergänzungen deutlich dargelegt werden. (Grundsatz 9.1. (4) der GLP-Verordnung) Der ursprüngliche Teilbericht sowie der Nachtrag werden dann an den Bericht der Hauptprüfung angehängt und auch zusammen archiviert.

D) Frage : Master Schedule Sheet

Gemäss GLP-Grundsatz muss in einer Prüfeinrichtung zur Abschätzung der Arbeitsauslastung und der Verfolgung des Ablaufs von Prüfungen ein Master Schedule Sheet (MSS) geführt werden.

Darin müssen GLP und Non-GLP-Prüfungen aufgeführt werden.

Gilt dies auch für Prüfstandorte, bei denen ausschliesslich Phasen einer Prüfung (z.B. Analytik, Histopathologie) durchgeführt werden ?

Ist es ausreichend, wenn hier ausschliesslich die GLP-Prüfungen im MSS erfasst werden oder müssen auch am Prüfstandort, GLP wie NON-GLP-Prüfungen erfasst werden?

Antwort:

Die Pflicht, ein MSS zu führen, gilt auch für (unabhängige) Prüfstandorte, denn es muss immer, auch wenn nur einzelne Phasen betroffen sind, eine Abschätzung der Arbeitsauslastung möglich sein. Im Regelfall müssen sämtliche (= GLP und Nicht-GLP Prüfungen) darin aufgeführt sein, da nur so der Zweck des MSS erfüllt werden kann. Um allerdings die administrative Belastung in Grenzen zu halten, können die GLP-Fachstellen um eine

Ausnahmegenehmigung ergesucht werden. Dies kann vor allem dort der Fall sein, wo das Verhältnis von GLP- zu Nicht-GLP-Prüfungen extrem auf der Seite der letzteren liegt; es muss dann allerdings gewährleistet sein, dass die Durchführung von GLP-Prüfungen absolute Priorität genießt.

E) Frage : **Kalibrierung und Messstandards**

Gemäss GLP-Grundsatz müssen Kalibrierungen, wo notwendig, auf nationale oder internationale Messstandards zurückgeführt werden können.

- 1. Wie müssen Thermometer, mit denen Kühlschrankschranktemperatur, Wasserbäder usw. ermittelt werden, diesbezüglich qualifiziert sein (zertifiziert, geeicht)?*
- 2. Wie müssen Gewichtssteine, mit denen eine Waagen-Funktionskontrolle durchgeführt wird, diesbezüglich qualifiziert sein (zertifiziert, geeicht)?*

Antwort:

Anhang 2, 4 (2) der GLP-Verordnung lautet:

„Die bei einer Prüfung verwendeten Geräte sind in regelmässigen Zeitabständen gemäss den Standardarbeitsanweisungen zu überprüfen, zu reinigen, zu warten und zu kalibrieren. Aufzeichnungen darüber sind aufzubewahren. Kalibrierungen müssen, wo notwendig, auf nationale oder internationale Messstandards zurückgeführt werden können.“

Somit müssen Messgeräte immer dann mittels Kalibrierungen auf nationale oder internationale Messstandards zurückgeführt werden können, wenn die „absolute Exaktheit“ der Messung für die Prüfung eine Rolle spielt. Falls auf eine Rückführung auf nationale oder internationale Messstandards verzichtet wird, muss dies begründet werden können. Dies ist insbesondere bei Messgeräten der Fall, bei denen das Messergebnis nicht von ausschlaggebender Wichtigkeit für eine Prüfung ist, beispielsweise dort, wo sie bloss Kontrollfunktionen für die Einhaltung eines ungefährlichen Bereichs ausüben (Kühlschrankschrankthermometer).

Gewichtssteine müssen grundsätzlich auf nationale oder internationale Messstandards zurückgeführt werden können. Die Abgleichungen sind in einem festgelegten Zeitraster von einem akkreditierten Unternehmen zu kontrollieren. Die Ergebnisse sind zu dokumentieren. In der Zwischenzeit können interne Kalibrierungen auf diesen Gewichtssteinen basiert werden.

Generell kann aber festgehalten werden, dass die **Möglichkeit** einer derartigen Rückführbarkeit, auch wenn sie keinem aktuellen Bedürfnis entspricht, durch das Vorhandensein eines entsprechenden Messstandards in der Prüfeinrichtung jederzeit (sollte sich die Notwendigkeit ergeben) gegeben sein sollte.

F) Frage :

Umstände, die die Qualität und die Integrität der Prüfung hätten beeinträchtigen können

Während einer 14-tägigen Verträglichkeitsprüfung wird ein einzelnes Tier der mittleren Dosisgruppe versehentlich an einem Tag nicht dosiert, dieses unerwartete Ereignis als Prüfplanabweichung in den Rohdaten dokumentiert und vom Prüfleiter zur Kenntnis genommen. Im Abschlussbericht verzichtet der Prüfleiter darauf, diesen in seinen Augen irrelevanten Umstand zu erwähnen. Er begründet das mit dem Hinweis, dass dies die GLPV nicht mehr verlange, im Gegensatz zu den ehemaligen Schweizer GLP-Richtlinien von 1986, die unter Grundsatz 9.2, Absatz 6 (e) festgelegten, „alle bekanntgewordenen Umstände, die die Qualität und die Integrität der Prüfung hätten beeinträchtigen können“, zu berichten. Welche Möglichkeiten hat die QAU, die Rapportierung dieses Umstandes zu verlangen, zumal am Folgetag bei den Tieren aller Dosisgruppen Blut für klinisch-chemische Untersuchungen entnommen wurden ?

Antwort:

Gemäss Anhang 2, 9.2. f 4. Zur GLP-V ist eine Bewertung und Diskussion der Ergebnisse und gegebenenfalls Schlussfolgerungen im Abschlussbericht anzugeben. Dies ist so zu interpretieren, dass „alle bekanntgewordenen Umstände, die die Qualität und die Integrität der Prüfung hätten beeinträchtigen können“ zu berichten sind, d.h. dass der in den Schweizer GLP-Richtlinien von 1986 aufgeführte Grundsatz 9.2, Absatz 6 (e) nun implizit in dieser neuen Formulierung enthalten ist.

Daneben kann die QAU als „ultima ratio“ die Unterschrift unter das QA Statement verweigern mit der Begründung, der Audit habe ergeben, dass der Bericht die Rohdaten nicht korrekt wiedergebe.

G) Frage : Test sites und Archivierung von Rohdaten

Bei einer Multisite-Prüfung eines Kontraktinstituts (Prüfleiter im CRO) werden in verschiedenen Test sites mit definierten PIs Teilprüfungen nach GLP durchgeführt und die unterschriebenen Teilberichte (mit GLP Compliance Erklärung der PI's und QA Statement der jeweils zuständigen QAU) in den Abschlussbericht integriert. Danach verlangt der Prüfleiter des CROs in Absprache mit dem Sponsor, dass alle prüfungsbezogenen Unterlagen der Test sites einschliesslich der Rohdaten dem CRO zu schicken sind, damit die vollständigen Unterlagen zu dieser Studie im GLP-Archiv des CROs für den Fall eines Studienaudits der zuständigen Überwachungsbehörde dort gelagert werden können. Was ist hierbei zu beachten, da die betreffenden Test sites relevante Unterlagen zum Nachweis ihrer Studienbeteiligung verlieren ?

Antwort:

Die Aufbewahrungsorte der prüfungsbezogenen Unterlagen sind im Abschlussbericht festzulegen und basieren auf den Abmachungen zwischen Prüfeinrichtung, Prüfstandort und Auftraggeber. Den Prüfstandorten bleibt es unbenommen, Kopien der Teilberichte und / oder der Rohdaten bei sich zu archivieren, welche die Beteiligung an der Prüfung dokumentieren. Selbstverständlich muss die Herausgabe der Rohdaten dokumentiert werden. Zudem sollte allenfalls gewährleistet sein, dass die Original-Rohdaten im Falle einer behördlichen Inspektion kurzfristig wiederum herbeigeschafft werden könnten, falls die Behörde auf Einsicht in die Originale besteht.

H) Frage : Anzahl Originale eines Dokuments

Neuerdings werden von verschiedenen Sponsoren anstelle von Report-Kopien Dokumente mit Originalunterschrift verlangt. Von einem Report gibt es somit mehrere "Originale". Das Gleiche gilt teilweise auch für Prüfpläne.

Wie stellt sich die Behörde dazu? Was wäre eine für die Behörde akzeptable Lösung?

Antwort:

Das Thema soll am Treffen der "Working Group on GLP" im Dezember 2000 unter "Technical issues" diskutiert werden. Derzeit sind wir der Ansicht, dass nur ein Original eines Dokuments erstellt werden soll.

I) Frage : Archivierung von beglaubigten Kopien

In den Studienrohdaten sind beglaubigte Kopien von Originalrohdaten mit temperaturempfindlichen Wägebrausdrucken vorhanden. Können nun die Originalrohdaten vernichtet werden?

1: Ja, da ja beglaubigte Kopien vorhanden sind.

2: In den Studienrohdaten sind die beglaubigten Kopien vorhanden.

Die Originalrohdaten sollen separat aufbewahrt und archiviert werden, bis sie wirklich nicht mehr lesbar sind.

Antwort:

Rohdaten werden als ursprüngliche Aufzeichnungen und Unterlagen (..) oder deren überprüfte Kopien definiert. Wenn es einen vernünftigen Grund gibt, eine überprüfte Kopie von Originaldokumenten (wie z.B. beim Thermopapier) zu erstellen, darf das Original unter der Voraussetzung, dass das Verfahren gemäss Grundsatz 10.2 dokumentiert wird, vernichtet werden.

J) Frage : Experimental Completion Date

Was gilt als "Experimental Completion Date" bei Tox-Studien: Necropsy oder die tatsächlich zuletzt durchgeführten prüfungsbezogenen Arbeiten, wie z.B. HPLC-oder sonstige Messungen bei Toxikokinetik?

Antwort:

Die Definition dieses Datums lässt tatsächlich etlichen Spielraum, da sie in einem Satz die Verhältnisse bei den verschiedensten Prüfungstypen beschreiben musste. Wie beim Startdatum sind zwei Konkretisierungsmöglichkeiten offen, die Beschreibung der abschliessenden Tätigkeit im Prüfplan oder in der Prüfungs-SOP (im Sinne von „.....experimentell ist die Prüfung [mit Tätigkeit] abgeschlossen.“). Generell kann aber vielleicht gesagt werden, dass sich diese Abschlussstätigkeit im Hauptgebiet der Prüfung und nicht in „Nebenschauplätzen“ befinden sollte. Damit ist eine Toxizitätsprüfung, deren Aufgabe darin besteht, die Toxizität eines Prüfgegenstandes in einem Tiermodell festzustellen, mit der Nekropsie dieser Tiere experimentell als beendet zu betrachten, und akzessorische Arbeiten sind als Nebengeleise nicht mit dem Hauptablauf der Prüfung verknüpft und sollen demnach nicht für die Festlegung dieses Datums verwendet werden (selbst wenn es sich um experimentelle Arbeiten handelt, welche erst nach der Nekropsie durchgeführt und beendet werden).

Frage : Zusätzliche, nicht prüfungsbezogene Verwendung von Material aus Prüfungen

Bei einer abgeschlossenen, regulär rapportierten und archivierten GLP Prüfung werden für wissenschaftliche Demonstrationszwecke histologische Schnittpräparate von Kontrolltieren benötigt und einem Institut, das ein Tumorkataster von Labortieren führt, zur Verfügung gestellt. Hierzu werden entweder überzählige Schnitte gefärbt oder, falls keine restlichen Schnitte mehr verfügbar sind, ca 1-2 neue Schnitte von vorhandenen Gewebeblöcken angefertigt und nach den üblichen Standardverfahren gefärbt. Die im Rahmen dieser Tumordatenbank geführten Diskussionen haben ausschliesslich wissenschaftlichen Charakter und besitzen keinen Einfluss auf die bereits berichteten Untersuchungsergebnisse.

Wie sollte hierbei sinnvoll vorgegangen werden, da 1. keine abgeschlossene Prüfung für weitere (Zusatz-)Untersuchungen wiedereröffnet wird, die ansonsten in einem Amendment zum Prüfplan regulär zu beschreiben wäre und 2. die einem externen Institut zur Verfügung gestellten Präparate ausschliesslich einem wissenschaftlichen Zweck des internationalen Erfahrungsaustausches unter Pathologen dienen ?

Ist es ausreichend, die durchgeführten Massnahmen lediglich in einer Notiz zu den Rohdaten detailliert aufzuführen und damit zu dokumentieren ?

Antwort:

Die zusätzliche Anfertigung von Schnitten kann in einer Notiz in den Rohdaten dokumentiert werden. Nur wenn Material vollständig verbraucht werden sollte, müsste dies durch einen Nachtrag zum Prüfplan/Bericht zusätzlich begründet und dokumentiert werden.

K) Frage : Aufbewahrung von Proben

Müssen biologische Proben aus Toxikokinetikstudien (Plasma, Urin) unter Verschluss aufbewahrt werden?

Antwort:

Es muss gewährleistet sein, dass keine Verwechslungen etc. vorkommen können; eine Aufbewahrung unter Verschluss ist im allgemeinen nicht notwendig, kann aber - abhängig von der lokalen Situation - sinnvoll sein.



HIGHLIGHTS AM BARQA INTERNATIONAL MEETING IN EDINBURGH:
"HARMONISATION"
vom 14. November bis 17. November 2000

Aus dem gefüllten Programm von interessanten Präsentationen, welche das Thema "Harmonisierung " zu folgenden Schwerpunkten hatte: Richtlinien, verschiedene Kulturen, verschiedene Firmen oder multinationale Firmen, überschreitende Weiterbildung und verschiedene Techniken bei den Audits aus verschiedenen GXP-Bereichen, wurden einige wesentliche in gekürzter Form wiedergegeben.

1. "Beyond compliance toward excellence"
By Allen Patterson, Director of Quality Scotland

Companies should be addressing the concept of a "quality culture" where global regulatory compliance is a natural consequence of good quality habits. With such a scenario, can the European Excellence Model provide any assistance to achieving such objective?

Procedural Arrangements:

- a. QA-Systems should be all documented and validated
- b. QA- Manual, Training Manual, Personal Manual
- c. Job Profiles, Training Profiles Training logs
- d. QA- Control Calibration, Periodic Checking, Blind Testing
- e. Accreditation

Management Commitment:

- a. Harmonize Arrangements
- b. Key part of vision, Strategy, Business Plan

-
- c. Fund resource an excellent programme
 - d. practical involvement in continuous improvement activities
 - e. help to define Excellence and what it means in their business
 - f. demonstrate commitment to Excellence day to day

communicate, communicate, communicate and listen.....
recognise and reward Excellence

People:

- a. Management works together with peoples
- b. people fare innovative, entrepreneurial and if correctly led highly motivated
- c. people import new ideas, procedures and technologies to improve their product
- d. benchmark their organisation against best in class
- e. have skills

EFQM - excellent Modell:

Demands a clear customer focussed vision and strategy to be developed by senior management

Excellence is supported by procedures and management commitment but is delivered by people.

2. "Harmonisation is here - we only need to recognise it"

By Peter Baxter, Pentlands Management Systems Ltd

- Break down the barriers
- Train for QA and not for GXP's
- Train to the highest standards
- Train yourself first
- You understand science, this is your message and your understood
- Personal skill in communication
- scientific approach
- nothing should be isolated
- no GXP's is an island, because the basics are the same

Knowledge is confidence!

Harmonisation is not something new we must develop!

Don't let become Harmonisation another QA-Monster!

3. "Generic Quality Systems - will genes ever match!"

By Dr. Andrew Waddell, Qualogy LTD

- QA-Management standards core are:
Organisation, Projects, performance and reportings, Analysis
- Harmonisation is logical, make economic sense
the future is created by people and we are the people

At this point situation looks from Management by Standardisation and not Harmonisation

4. "When two become one: A cross-country challenge"

By Dr. Phil Snowden (Aventis)

- It is a need of Harmonisation
- Operations, Standard Operating Procedures should be defined
- Clear definition of Study Directors and Principal Investigators
- Clear Definition of Studies, Samples and continuous improvement
- continuous improvement : International Function Meetings
- continuous improvement: harmonisation of IT-Systems
- *a successful harmonisation requires:*
 - *all staff at work and communication*
 - *a proper integration*
 - *and Mutual respect to everyone*

5. " Harmonisation of QA-Groups"

By Carl Jessop (Smithkline Beecham Pharmaceuticals)

The most important improvement of Harmonisation is adequately to communication: communicate-communicate-communicate, therefore the task is communicate-communicate

- from management to staff
- from QA to QA
- open and honest in information
- it is a need to be flexible and expect also the unexpected
- maintain a sense of humor

6. " Training of different cultures"

By P. Anders Hovemyr (Scandinavia Airline Systeme)

It was a tremendous presentation by practice, discussed with all desirable aspects of an excellent person's contact. The results of an interactive work have shown us the favourable behavior in contact of someone are respect and fairness.

7. " The role of Quality in the new economy"

By Peter Shields (Innovation Management Systems)

The inefficiency of traditional systems:

- Paper based - distribution and maintenance with a costly operation
- Text based instructions - time consuming to understand
- fragmented subsystems - cause confusion
- purpose, scope and responsibilities are out of dated structure
- Image problem is also a QA Problem

Chancing times to -e-Commerce :

- ISO 9000: 2000 due the millenium of advocates customer focus
- New Technologies: Websites, E-Business
- New Economy - new expectations
- increased customer focus
- elimination of hierarchical structures, removal of functional fortresses

-
- streamy applied chains: business become virtually (e.g. online ordering)
 - communication highway- extranet links
 - centralised control - integration of subsystems, emphasis on process Controls
 - integrated system features -contents of all elements of details

Why a process map?

- define more business processes -identify individual roles and responsibilities per process
- provide "one stop shop" process information map
- reduce procedures into easy to read format
- create awareness and ownership
- feedback to continually improve processes
- business benefits: enforces enterprise-wide standards, reduction of cocument base, operational audit compliance, enable with IT-Systems

New Role for QA:

- Performance measurements analysis
- vision of awareness of business concepts
- facilitation skills



Computer (In)Security—1: Logical Security

By R.D. McDowall*, McDowall Consulting, Bromley, Kent, UK

Computer Validation

Let's be very clear from the start. There are no secure computers. All we are talking about are just degrees of acceptable insecurity. What is defined as 'acceptable' will vary from individual to individual, and from organization to organization. For instance, consider your own personal computer (PC). Your programs and data are stored on a magnetic medium, the hard disk. This is not very robust, as shock and magnetic fields can affect the operation of the PC and the availability of the data and application programs. Consider further:

1. Can anyone access the PC and your data?
2. Is it password protected?
3. Is your PC a portable?
4. Can anyone steal your PC?
5. Do you regularly back up your data onto other magnetic media ('sometimes' is not the acceptable answer here)?

-
6. Do you hold any intellectual property on your PC?
 7. Do you store data that will be submitted to a regulatory authority on your PC?
 8. Do you archive onto an optical disk?
 9. Do you transfer files from one PC to another?
 10. Do you use the Internet, either for e-mail or transferring files?
 11. Do you use a virus-checking program *and* regularly update the virus signatures from the vendor?

I could go on, and develop a long shopping list of questions around computer security.

Now consider your organization, what do they do about security of their programs, the associated data and their intellectual property? Take the questions above and apply them to your organization, which could employ 10, 100, 1000, or greater, staff. Of course, we also have security problems resulting from unhappy employees, hackers and viruses. However, breaches of computer security can be very serious and embarrassing, especially as e-mail can be used as evidence in court cases these days.

Summary

In an occasional series of papers for the Quality Assurance Journal, the author will discuss areas that constitute computer security. In this first paper, logical security, which deals with the security that is provided either by an application and/or the operating system software, and which enables a user to gain access to the application or computer system, respectively, is discussed. Within logical security, there is also the issue of access by an individual to some or all functions of an application, and the associated data.

This paper, slightly modified, was originally published in *Scientific Data Management*, November 1999, and reproduced with the kind permission of Advanstar Communications UK.

Copyright © 1999, Advanstar Communications UK.

Published in 2000 by John Wiley & Sons, Ltd. *Qual Assur J* 2000; 4, 197–205.



GCP: Requirements for Archiving Essential Documents

By Chamley Nickols Associates Ltd., Long Eaton, Nottingham, UK*

What Does GCP Say about Archiving?

The International Conference on Harmonization (ICH) good clinical practice (GCP) guidelines do not include a definition of the word 'archive' in the glossary in Section 1. However, the Principles of GCP, set out in Section 2, are more helpful.

Section 2.10 states that 'all clinical trial information should be recorded, handled and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification', and Section 2.11 says 'The confidentiality of records that

could identify subjects should be protected ...'. As always, Section 2.13 is also relevant 'Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented'.

Who is Responsible for Maintaining Archives?

Institutional Review Boards (IRBs): Independent Ethics Committees (IECs) are required to 'retain all relevant records (e.g. written procedures, membership lists, lists of occupations:affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings and correspondence)', and they are to make these available on request to regulatory authorities.

Investigators and/or institutions are required to maintain essential documents (as specified in Section 8 of the ICH GCP Guidelines) and to 'take measures to prevent accidental or premature destruction of these documents'; ICH GCP, Section 4.9.4. Sponsors are also required to retain sponsor specific essential documents; ICH GCP, Section 5.5.11.

How Long Must Essential Documents be Retained?

The IECs:IRBs are only required to retain documents for a period of at least 3 years after completion of the trial. This requirement appears to be straightforward, until we note that no definition of the 'completion of the trial' is provided and, in practice, interpretations vary.

Some IECs:IRBs consider completion of the trial to occur at the time of completion of the final study specific procedures (including data query resolution) at sites for which they have an overview. Others consider that the time of completion of follow-up for the final study subject at any site for which they have overview is sufficient. At the other extreme, it can be argued that the trial is not complete until the final clinical study report for the whole study has been produced, agreed and signed off.

Which ever interpretation you favour for the period of retention of IEC:IRB documents, the position is even less clear when it comes to sponsor specific and study site document retention requirements. Here ICH GCP requires retention 'until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal.

Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Ltd. *Qual Assur J* 2000; 4, 207–210.

* Correspondence to: Charnley Nickols Associates Ltd.,

6 Dove Lane, Long Eaton, Nottingham NG10 4LP, UK.

E-mail: pamela.nickols@inglehurst.demon.co.uk



Revised WMA Declaration of Helsinki raises great interest

Unprecedented levels of interest have been raised following the adoption of a revised Declaration of Helsinki during October 2000. This Declaration, viewed by many as the cornerstone of research ethics, is used by most countries as part of their legislation and regulations regarding medical research. With the revision, the WMA sought to reaffirm its position that the well-being of individual patients involved in research should take precedence over the interests of science and society. Dr. Eitaka Tsuboi, WMA

President, has expressed his satisfaction that the document helps to refocus the medical profession on the ethical duty to safeguard and promote the health of their patients.

There has been criticism of the revision. Some prominent thinkers in this field have expressed their concern about the guidelines for the use of placebo in research. They contend that the revision is too restrictive in this regard and could inhibit research.

The WMA has very successfully used a consultative approach throughout the revision process and will be involved in a conference during March 2001 to further analyse the implications of the revised document. The conference will be co-arranged by the European Forum of Good Clinical Practice, University of Pretoria and the WMA on 27, 28 March 2001.



QA - Global

SQA has new Management Company - The SQA Board of Directors is pleased to inform the membership that, effective immediately, SQA headquarters is now Custom Management Group (CMG), Charlottesville, VA.

The new contact information for SQA headquarters is as follows:

The Society of Quality Assurance
2365 Hunters Way
Charlottesville, VA 22911

Telephone: 804/297-4772

Facsimile: 804/977-0899

e-mail: sqa@custommanagement.com

Elliott Graham, RQAP-GLP, Executive Director, elliott.graham@custommanagement.com

Allison Travis, Membership and Meeting Coordinator, allison.travis@custommanagement.com

SQA Policy

Legal Counsel

Purpose: This policy describes with whom SQA will seek legal counsel and to whom authorization for consulting with legal counsel is granted.

Board-Appointed Attorney

SQA will use a Board-appointed attorney familiar with the legal needs of non-profit organizations similar in structure and purpose to SQA. Counsel will be sought from the designated attorney for all SQA legal matters unless a special need arises requiring the services of another attorney. The Executive

Director will maintain key information on the Board-appointed attorney including name, address, phone number and other important information. The current President must approve, in advance, the use of a different attorney when a special need arises.

A contract, which states the agreed upon fees, and a confidentiality agreement will be established for the Board appointed attorney and for any other attorney used by SQA.

Reappointment of the same attorney each year is not required. Once appointed, the Board-appointed attorney remains SQA's designated attorney until a replacement is appointed or either party terminates the relationship.

Use of Attorneys

The Executive Director and current President are authorized to interact with legal counsel on SQA's behalf, as they deem appropriate. All other SQA members, including members of the Board of Directors, must first obtain authorization from the current President or, in the absence of the President, the Vice-President before contacting the Board-appointed attorney. Dependent upon the situation, permission may be granted to interact on a particular subject over a period of time.

In order to track invoices related to legal fees, the Executive Director must be informed in writing or via email each time an interaction occurs. Documentation will include the subject of the interaction, a summary of the advice provided, and the amount of time spent with the attorney. If counsel was sought from an attorney other than the Board-appointed attorney, the name of the attorney will also be provided. If the interaction is confidential in nature, related documentation will be identified as confidential.



EPA: Central Data Exchange

The States and EPA are planning and designing a National Environmental Information Exchange Network. This network will facilitate environmental information sharing across EPA, the States, Tribes, localities, and other entities. It will also improve data quality. An important component of this network is a central point through which data will flow into and out of EPA. This central point is the Agency's Central Data Exchange (CDX). A schematic for how the CDX system works appears at the end of this fact sheet.

How does it work?

CDX will serve as EPA's enterprise-wide portal to the Agency's information network. It will also serve as EPA's node on the environmental data exchange network with the States. CDX will support and translate among the following four data transmission formats: flat files, Web forms, Electronic Data Interchange (EDI), and Extensible Markup Language (XML).

To facilitate data exchange, CDX will perform the following functions:

1. Receive - accept electronic and paper compliance submissions from industry, States, EPA systems, and other stakeholders;
2. Authenticate - verify the digital signatures and other security indicators;

-
3. Archive - retain records of all submissions in accordance with Federal, EPA, and program policies;
 4. Transform - convert between data formats (e.g., EDI, XML, flat files) as necessary and perform requested data checks;
 5. Distribute - route all data received to the appropriate destination systems;
 6. Manage procedures - provide user support, manage security and registration, manage the system's operations and performance, as well as monitor and evaluate new technology and evolving stakeholder commitments that may impact CDX; and
 7. Exchange data - serve as the node on the developing State/EPA environmental information exchange network.

What are the Benefits?

CDX provides EPA with an e-commerce solution to streamline the Agency's data collection processes. E-commerce through CDX will enable efficient data sharing, reduced reporting and compliance burdens, improved data quality, enhanced data integration, and increased data availability to the public and others.

In addition to providing the Agency with an e-commerce solution, CDX will enable EPA to do the following:

1. Meet the Government Paperwork Elimination Act (GPEA) mandate to enable electronic reporting and offer greater economy and efficiency in reporting for stakeholders;
2. Meet the needs of EPA customers, partners, and stakeholders who desire a single data submission point to the Agency;
3. Interact with States implementing their own electronic reporting mechanisms; and
4. Lay the groundwork for data integration and data standardization.

CDX reporters will benefit through:

1. Enhanced desktop management - Environmental managers using CDX will have secure "on-line" access to their CDX account directly from their desktops. Not only does this allow them to sign reports they submit, but to review the current status of reports submitted and responses back from EPA.
2. Reports to CDX will receive confirmation of receipt - All electronic submitters will receive an "electronic acknowledgment" that EPA received the report and the time it was received. This can help assure submitters that EPA received the report.
3. Increased opportunity for submission - CDX will increase the flexibility that entities have to submit information to EPA. It will also provide real time edit checks and error reports on those submissions.
4. Electronic "official" copies - For reports submitted to EPA, CDX will provide an "official" copy of record in the submitter's CDX account. This copy can be printed or electronically stored for future records.

What is the Scope?

CDX will affect many of the Agency's existing data collections and information systems over the next several years, including the following:

- Permit Compliance System - Integrated Data Exchange Format (PCS/IDEF)
- Unregulated Contaminant Monitoring Rule (UCMR)
- Toxic Release Inventory (TRI)

-
- Air Emissions Inventory (AEI)
 - Discharge Monitoring Report (DMR)
 - National Pollutant Discharge Elimination System (NPDES)
 - Toxic Substances Control Act databases (TSCA)
 - Facility Registry System (FRS)
 - Aerometric Information Retrieval System-National Emission Trends (AIRS/NET)
 - AIRS Facility Subsystem (Title V Annual Self Certification Data)
 - Biennial Reporting System (BRS)

 - Risk Management Plans (RMP)
 - Paper reports entering the Agency
 - Confidential Business Information (CBI)
 - Public Water System Supervision (PWSS)

Testing has already begun with many of the information systems listed. On a limited basis, production data will begin entering the Agency through CDX in 2001 starting with Air Emissions Inventory and Unregulated Contaminant Monitoring Rule data. By 2003, CDX will be ready to offer its capacity across EPA programs.

Contact Information:

Matt Leopard
Senior Program Analyst
US EPA, Mail Stop 2823
Office of Environmental Information
Washington, DC 20460
(202) 260-2468
leopard.matthew@epa.gov

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY :

40 CFR Parts 3, 51, 60, 63, 70, 123, 142, 145, 162, 233, 257, 258, 271, 281, 403, 501, 745 and 63 [FRL-]

The Central Data Exchange (CDX) is a key activity of EPA's Office of Environmental Information (OEI). The CDX will support the National Environmental Information Exchange Network. Historically, industry and other entities have submitted environmental permits and compliance reports to EPA and the states on paper. During the next three years, EPA will conduct pilot programs working closely with reporting entities, States and Tribes to enable the electronic submission of data via the Internet. The Central Data Exchange will become the point of entry for nearly all environmental data submissions to the Agency. It will also improve collection, management and sharing of environmental information among States, Tribes and EPA so that they can achieve their respective and shared environmental goals.

The Central Data Exchange team in OEI is responsible for:

- Developing the technical capabilities to receive and process electronic reports;
- Developing an appropriate policy and legal framework to ensure that electronic submissions are legally acceptable;

-
- Conducting pilot programs with volunteer reporting entities, States, and Tribes; and

Partnering with States, Tribes, Programs, Regions and other stakeholders to make the central receiving facility a reality.



1 The NEW CROMERR- Rule

Establishment of Electronic Reporting; Electronic Records

AGENCY: Environmental Protection Agency.

ACTION: Proposed rule.

SUMMARY: EPA is proposing to allow electronic reporting to EPA by permitting the use of electronic document receiving systems to receive electronic documents in satisfaction of certain document submission requirements in EPA's regulations. The proposal also sets forth the conditions under which EPA will allow an electronic record to satisfy federal environmental record-keeping requirements in EPA's regulations. In addition, under today's proposal, States and tribes will be able to seek EPA approval to accept electronic documents or allow the maintenance of electronic records to satisfy reporting and record-keeping requirements under authorized or delegated environmental programs that they administer. The proposal includes criteria against which a State's or tribe's electronic document receiving system will be evaluated before EPA can approve changes to the authorized program that allow electronic reporting. Similarly, the proposal includes criteria against which EPA will evaluate a State's or tribe's provisions for electronic record-keeping.

Under today's proposal, electronic document submission or electronic record-keeping will be totally voluntary; EPA will not require the submission of electronic documents or maintenance of electronic records in lieu of paper documents or records. EPA will only begin to accept direct submission of an electronic document once EPA has provided public notice that its electronic document receiving system is prepared to receive the document in electronic form. Similarly, EPA will only begin to allow electronic records to satisfy a specific EPA record-keeping requirement once EPA has provided public notice stating that electronic records will satisfy the identified requirement.

DATES: In order to be considered, comments must be received on or before **[insert date 90 days after Federal Register publication date]**. Comments provided electronically will be considered timely if they are submitted by 11:59 p.m. (Eastern time) **[insert date 90 days after Federal Register publication date]**.

ADDRESSES: Comments should be addressed to the United States Environmental Protection Agency, Enforcement and Compliance Docket and Information Center, (Mail Code 2201A), Attn: Docket Number EC-2000-007, 1200 Pennsylvania Avenue NW, Washington, DC, 20460.

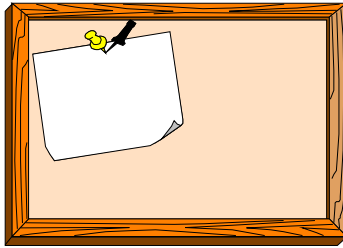
This document with 80 pages can be downloaded from:
http://www.epa.gov/cdx/cromerr_rule.pdf



CALENDARIUM

- 24./25.04.2001 **Vision in Business:** "Integration elektronischer Datenerfassung in klinischen Prüfungen"
Maritim Proarte Hotel, D- Berlin
- 25.-27.04.2001 **Concept Heidelberg:** "FDA Requirements to Analytical Laboratories"
Renaissance Zürich Hotel, CH- Zürich
- 26.04.01 SPAQA: 12. Generalversammlung mit Vorträgen
Basel, CIBA-Spezialitätenchemie, Klybeckstrasse
- 30.04.-03.05.01 BARQA: 16th International Congress,
"QA sans frontiers-braking down the barriers"
Hilton Atrium Hotel, Prag
- 9.-11.5.2001 **PTS-Training Service**, Dr. R. Schnettler, Arnsberg:
" Experte für Auditing-GMP"
D-Trier
- 15./16.05.2001 **isomehr..:** "GLP/GMP in der Biotechnologie"
D-Bonn
- 17./18.05.2001 **Klinkner&Partner:** "Validierung in der Analytik"
Altenkessler Strasse 17, D-Saarbrücken
- 30.-31.05.2001 **isomehr..:**"Kalibrierung chemisch analytischer Prüfverfahren"
D- Bonn
- 5./6.06.2001 BARQA: Two Day Course: GLP for Study Directors, PI's, Study Stuff and
Management
Madingleyhall, Cambridge (GRB)
- 05./06.09.2001 DGGF: Jahrestagung mit Jahreshauptversammlung
Dorint Hotel Rhein-Lahn, D-Lahnstein

24./25.09.2001 **Klinkner&Partner:** "Das papierlose Labor"
Altenkessler Strasse 17, D-Saarbrücken



SCHULUNG / AUSBILDUNG:

Anglia University:

Ein Diplom in Research Quality Assurance kann an der Anglia University in Chelmsford (UK) erworben werden. Die Ausbildung erstreckt sich in arbeitsbezogenen Forschungsprojekten aus Gebieten wie Qualitätsstandards und Management, Gute Praktiken in Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen für die pharmazeutische, agrochemische und chemische Forschung und Entwicklung.

Die Ausbildung geht über 12 bis 18 Monate und die Kosten belaufen sich auf ca. £ 2600 plus VAT.

Detaillierte Auskunft und Programme erteilt:

Dr. John Wenn
Centre for Professional Development
Anglia Polytechnic University
East Road Cambridge CB1 1PT
Tel. 0044 - 1223 363 271 ext. 2493
Fax 0044 - 1223 566 702

Center for Professional Advancement:

Das Ausbildungszentrum erteilt Schulung in GLP, GCP und ISO-Normen in 3 Tages- Kursen zu ca. \$ 1500.
Information über:

The Center for Professional Advancement
Oudezijds Voorburgwal 316A
1012 GM Amsterdam, Holland

Tel. 0031 20 638 28 06
Fax 0031 20 620 21 36

Wichtige Bookmarks fürs Internet:

CH-GLP: [http:// www.glp.admin.ch](http://www.glp.admin.ch)
BARQA [http:// www.barqa.com](http://www.barqa.com)
BGVV: [http:// www. bgvv.de](http://www.bgvv.de)
DGGF: [http:// www. dggf.de](http://www.dggf.de)
EU: <http://europa.eu.int./index-de.htm>
DIA: [http:// www. DIAHOME.ORG](http://www.DIAHOME.ORG)
FDA: [http:// www. fda.gov](http://www.fda.gov)
EPA: [http:// www. epa.gov](http://www.epa.gov)

ICH: <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pw9/ifpma/ich5.html>
JSQA: <http://www.jsqa.com/english/home-e.htm>
OECD: <http://www.oecd.org./ehs/glp.htm>
SQA: <http://www.sqa.org>
Dr. Paul Lepore: www.glp guru.com
Klinkner & Partner : www.klinkner.de/seminartermine.html
isomehr: www.isomehr.com
Vision in business: www.visioninbusiness.com
Management Forum: www.management-forum.co.uk
Center for Professional Advancement: www.cfpa.com
Concept Heidelberg : <http://www.gmp-navigator.com>Wiley:
<http://www.interscience.wiley.com>

E-mail Adressen:

BARQA: e-mail: barqa@zetnet.co.uk
BARQA-Courses: courses@barqa.com
Concept Heidelberg: concept.heidelberg@t-online.de
DIA CH: e-mail: diaeuropa@stepnet.de
ISQA: Nigel Dent, e-Mail: nigeld@mcmail.com
isomehr: info@isomehr.com
klinkner: klinkner@klinkner.de
vision in business: postmaster2@visioninbusiness.com
John Wenn: j.m.wenn@anglia.ac.uk

VERTEILER:

Geht an: Alle Mitglieder

BAG: Dr. O. Depallens

BUWAL: Dr. H.P. Saxer

IKS (SHI): Dr. J. Seiler

Novartis PH: Dr. R. Ettl

Deutsche GLP-Bundesstelle: Prof. Dr. H.W. Hembeck