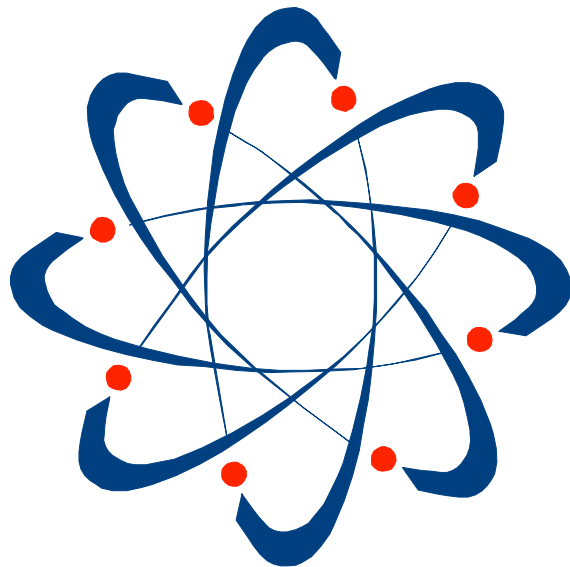


SPAQA CIRCLE



Ausgabe 3

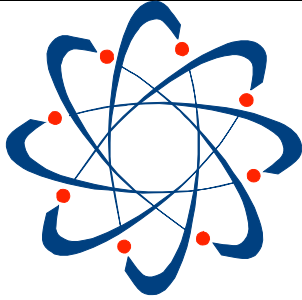
März 1998

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Jahresbericht der Präsidentin	4
3.	Protokoll zur Diskussionsrunde 1997	6
4.	FERQAS Information	15
5.	Wichtige Bookmarks	15
6.	QS - Global	16
7.	Calendarium	18

HERAUSGEBER:

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



Liebe Mitglieder

die SPAQA hält in diesem Jahr zum 9ten mal ihre Generalversammlung ab, was in dieser schnelllebigen Zeit positiverweise schon eine gewisse Beständigkeit zeigt.

Wir haben uns bemüht Ihnen auch diesmal wieder Interessantes aus der Welt der Qualitätssicherung zu übermitteln, ganz zu vorderst steht noch das Protokoll unserer letzten Behördendiskussionsrunde, welches Ihnen die damals gestellten Fragen und Antworten von der behördlichen Seite in Erinnerung rufen soll.

Seit Januar 1998 sind nun offiziell die revidierten OECD-GLP Prinzipien in Kraft. Manche Änderung gibt noch zu Diskussionen Anlass und bewegt die Gemüter.

Verteilt wurde auch ein OECD Consensus Paper Number 11 (Advisory Document of the Panel on GLP) über die Regelung und Verantwortlichkeit des Sponsors bei der Anwendung der GLP Prinzipien.

Ebenso sind die neuen FDA Final rule über Electronic records und Electronic Signatures bei den EDV-Benutzern von aktuellem Interesse.

In dieser Ausgabe wollten wir auch über die Ergebnisse der verschiedenen FAX-Back und der Fragen und Antworten berichten. Vorweg nur eines: Der Vorstand hat sich die Kooperation mit den Mitgliedern anders vorgestellt. Besonders wenn man über den Zaun nach England, Frankreich und Deutschland blickt, hat man genügend Beispiele, wie man aktiv und initiativ am Vereinsleben einer QA-Vereinigung teilnehmen kann.

Wir würden uns freuen, wenn es Ihnen diesmal die Zeit erlaubt einen Blick in unseren Circle zu werfen, sonst müsste sich der Vorstand berechtigterweise die Frage stellen, ob sich dieser Aufwand für den ohnehin sehr ausgelasteten Vorstand lohnt.

Beiliegend finden Sie noch eine Einladung, ein Anmeldeformular und ein Programm zu unserer 9. Generalversammlung. Auf zahlreiches Erscheinen freut sich

die Präsidentin

Basel im März 1998

JAHRESBERICHT

Das vergangene Jahr war geprägt von der weiterhin steigenden Arbeitslosigkeit, den zunehmend vorzeitigen Pensionierungen und dem stetig anwachsenden Arbeitsdruck der Verbleibenden. Man spricht von Umsatzsteigerungen, Wachstum, Börsenkurse und Kapitalerhöhung.

Stellt sich nun die Frage wo hat der Mensch als Mitarbeiter in diesem Gefüge seinen Platz?

Ist er nicht das treibende Glied, das alles grundsätzlich möglich macht? Eine Antwort darauf wäre vielleicht auch bei den Mitarbeitern die Menschlichkeit mit einer gewissen Qualität zu pflegen, die terminologische Abkürzung dafür könnte z. B. "GHP" heissen: Good Human Praxis.

Die Deutsche Gesellschaft für Forschungspraxis veranstaltete am 9. September 1997 ihre 3. Jahrestagung. Neben den Posterpräsentationen der verschiedenen Arbeitsgruppen wurden Vorträge zu den Themen: "Neuigkeiten im GLP-Bereich", "Psychologie der Qualitätssicherung" und "Qualitätsanforderung in einer Zulassungsbehörde", sowie die Änderungen in der Neufassung der OECD-GLP-Grundsätze geboten. Bei GCP kam die Auswirkung der neuen ICH-GCP ausführlich zur Sprache.

Im Anschluss, d.h. am 10. September, hielt die FERQAS ihr zweites Executive Council Meeting in diesem Jahr in Frankfurt bei der Hoechst AG. Mit dem Einverständnis der Mitglieder sollte das für 1997 ausgearbeitete und ansprechende Programm für das ursprünglich in Amsterdam geplante Meeting unbedingt mit der SOFAQ als Gastgeber in Frankreich zur Austragung kommen. Das Interesse für die ausgewählten Themen schien in Fachkreisen von grossem Interesse.

Inzwischen wurden die Einladungen zu dieser Internationalen Conference in Tours an der Loire in Frankreich verschickt. Er findet vom 18. Mai bis 20. Mai statt .

Wie in jedem Jahr veranstaltete die SPAQA im November 1997 mit den schweizerischen GLP-Behörden wieder die gemeinsame Diskussionsrunde. In einem ersten Teil veranschaulichte uns Herr Dr. H. P. Saxer (Buwal) die Neuerungen in den revidierten OECD-GLP-Prinzipien und im zweiten Teil kamen die zahlreich eingegangenen Fragen zur Diskussion und konnten von den Behördenvertretern meist zufriedenstellend beantwortet werden. An dieser Stelle möchte ich auch den Fragestellern ganz herzlich für die aktive Teilnahme mit den vielen interessanten Fragen zur GLP recht herzlich danken. Wir haben uns über das rege Interesse von seiten der Mitglieder, aber auch von Interessenten aus den angrenzenden Sparten der verschiedenen Firmen sehr gefreut. Gingen doch 52 Anmeldungen für diesen Anlass ein.

Vom 19. bis 21. November fand in Mainz das Internationale Symposium von der ISQA und der DGGF mit vielen interessanten Themen zur GCP, GLP und GXP statt. Diskutiert wurden die neuen GCP-Richtlinien, die Problematik der Ethikkommissionen in Europa, interessante Beiträge über die Überwachung und die Aufgaben des Monitors, bzw. des Prüfarztes oder des Clinical Investigators. Interessant waren auch die Vorträge zur Archivierung, zu den Final Rules der "Electronic Signatures und der Electronic Records". Sehr eindrucksvoll und reich bebildert schilderte uns am letzten Nachmittag Nigel Dent die Einführung der GLP in Indien und in Neuseeland.

Im letzten Jahr hat sich unser Mitgliederbestand um 12 Anwerber auf Mitgliedschaft bereichert und 4 Mitglieder erklärten ihren Austritt. In zwei Fällen konnte die Mitgliedschaft von einem Nachfolger übernommen werden.

Enttäuschend ist für den Vorstand, welcher immer um interessante Themen und Aktivitäten bemüht ist, dass es uns nicht gelungen ist, bei den Mitgliedern mehr aktives Interesse an der Vereinigung zu wecken. Leider müssen wir zugeben, dass uns kein einziges "Fax-Back" oder eine beantwortete Frage aus unserem letzten SPAQA Circle von einem unserer Mitglieder zurückgeschickt wurde. Deshalb muss sich schon der Vorstand die Frage stellen, für wen oder was er eigentlich seine Arbeit tut. Natürlich haben wir alle Verständnis dafür, dass in der heutigen Arbeitswelt ein anderer Leistungsdruck herrscht, wie vor einigen Jahren. Das trifft natürlich auch für den Vorstand zu und trotzdem stellt er ehrenamtlich Einiges für die SPAQA auf die Füße, obwohl zusätzlich auch die Managementunterstützung für die SPAQA problematisch wird. Damit wir einen Einblick über die Ursachen und Beweggründe bekommen, erhoffen wir mit einigen Fragen zu diesem Thema an unserer GV eine Antwort über die Zukunft der SPAQA zu finden.

An unserer GV wird uns Mr. Alun Nelms (Instem-apoloco, England) eine Präsentation über das aktuelle Thema "Electronic Records" und "Electronic Signatures" vorstellen. Mr. Nelms ist Marketing-Vizepräsident in der Bereitstellung von computerisierten Systemen für die Evaluation in der Präklinischen Sicherheit und hat den Trainingskurs "The Applikation of the Principles of GLP to Computerized Systems" für die OECD-GLP-Inspektoren mitorganisiert. Mr. Nelms ist auch Vorsitzender des Computer Komitees der BARQA.

Dr. Uwe Timm (Hoffmann-La Roche, Basel) arbeitet in der Abteilung Pharmakinetik und Metabolismus. Er wird über "Die Rolle der LIMS-Datensysteme in der Sicherstellung bioanalytischer Daten" referieren.

Ein aktuelles und sehr umfangreiches Thema wird in Zukunft die Gentechnologie sein, denn für Registrierungszwecke ist auch hier die Sicherstellung von Daten nach einer Qualitätsanforderung zu erwarten:

Frau Dr. P. Ahlgoy (NOVARTIS Seeds) war massgeblich mit der Entwicklung des gentechnisch veränderten BT-Mais involviert und möchte uns über die Sicherheitsaspekte diesbezüglich informieren.

Herr Dr. Scholer (NOVARTIS Pharma) ist auch ein anerkannter Referent bei der Interpharma und wird uns die Bedeutung der Gentechnologie in der Pharmaforschung (z.B. bei Alzheimer- und Krebsforschung) näher erläutern.

Da die SPAQA im letzten Jahr die Wahlen des gesamten Vorstandes und der Revisoren für zwei Jahre vorgenommen hat, sind in diesem Jahr keine Wahlen vorgesehen.

Über das neue Joint Mutuals Visite Programm der OECD wird bezweckt, wiederum mehr Vertrauen in die GLP-Überwachungsprogramme der anderen Staaten zu erwecken. Deshalb werden Vertreter dreier verschiedener Behörden die Behörde eines vierten Landes inspizieren. Eine erste Inspektion dieser Art ist in der Schweiz für das Jahr 2000 geplant.

Marlene Fuchs

Protokoll
zur Diskussionsrunde mit den Behördenvertretern
13. November 1997

Teilnehmer

Behördenvertreter: Dr. Hans Peter Saxer (BUWAL), Dr. O. Depallens (BAG), Dr. J. Seiler (IKS)

Firmenvertreter: Mitglieder und Gäste von Novartis, Hoffmann La-Roche, RCC-Umweltchemie, Ciba-Spezialitätenchemie, Schweizerisches Sicherheitsinstitut, Cosmital u.a.

Teil A: Informationen von behördlicher Seite über die Organisation bei der OECD und die OECD-Beschlüsse zur GLP

Dr. H. P. Saxer zeigte noch einmal die Gründe für eine Änderung der OECD-GLP Principles auf. Zwar galten bis anhin die Consensus Dokumente als Basis für die Inspektionen, wobei nun ein grosser Teil in die neuen GLP Principles integriert wurde. Ein wichtiger Punkt war auch der Einsatz von Computersystemen, welche immer höhere Prioritäten im Einsatz haben. Ausserdem sollte eine Möglichkeit für Organismen und für die Biotechnologie geschaffen werden, unter GLP Prüfungen durchzuführen.

Bei der Erarbeitung der neuen Grundsätze wurden auch neue Konzepte wie Multisite Studies berücksichtigt. Besondere Aufmerksamkeit galt der Definition von Prüfeinrichtung und die Differenzierung der QS-Inspektionen. Grundsätzlich gibt es drei verschiedene Typen von Inspektionen: die prüfungsspezifische Inspektion, die einrichtungsspezifische Inspektion und die process-spezifische Inspektion, welche für routinemässige Kurzzeitstudien angewandt wird.

In der Schweiz werden die neuen GLP Prinziples übernommen, die französische Version kann direkt übernommen werden, eine deutsche und italienische Übersetzung wird von einer Arbeitsgruppe ausgearbeitet und kann voraussichtlich bis Januar 1999 in Kraft gesetzt werden. Einen bedeutsameren Einfluss haben die Prinziples bei der Pharma-Registrierung, gelten sie doch als Basis für Umweltgifte in der Verordnung zum Giftgesetz. Bei Verstössen werden Prüfungen zurückgewiesen, mit Bussen ist jedoch nicht zurechnen.

Teil B: Eingereichte Fragen und Antworten von behördlicher Seite

1. Sponsor führt einen Teil einer Prüfung durch

Wenn der Sponsor einer GLP-Prüfung, welche an ein Institut für Auftragsforschung subkontraktiert wurde, einen Teil der Prüfung selbst durchführen möchte, ist er dann ein Principal Investigator im Sinne der neuen OECD-GLPs ?

Wie soll sich jetzt der Prüfleiter im Institut für Auftragsforschung verhalten ? Welche der aufgeführten Möglichkeiten ist aus Sicht der GLP-Behörden zu bevorzugen :

- a) Der Prüfleiter schliesst den beim Sponsor durchgeführten Teil der Prüfung aus dem Statement of Compliance aus. Die Verantwortlichkeit liegt beim Sponsor.
- b) Der Prüfleiter nimmt Kontakt mit dem Sponsor (Principal Investigator ?) auf und fragt, ob dieser Teil der Prüfung unter GLP läuft. Wenn ja, sollte der Prüfleiter die notwendigen Angaben im Prüfplan beschreiben und diesen Teil später als Teilbericht des Principal Investigators mit Statement of Compliance des Principal Investigators und einem QA Statement der QAU des Principal Investigators in den Abschlussbericht integrieren. Der Prüfleiter schliesst den beim Sponsor durchgeführten Teil der Prüfung nicht aus dem Statement of Compliance aus.

Wenn ein Sponsor bei einer auskontraktierten GLP-Prüfung selbst einen Teil der Prüfung durchführen will, so hat er zu entscheiden, ob er seinen Teil der Prüfung unter GLP oder nicht-GLP durchführen will.

- Falls der Sponsor seinen Teil der Prüfung unter GLP durchführen will, ist dies im Prüfplan zu spezifizieren und ein Principal Investigator (lokaler Versuchsleiter) für diesen Teil der Prüfung zu nominieren. Der Principal Investigator hat nach Abschluss der Teilprüfung den Teilbericht mit einer GLP-Erklärung (Statement of Compliance) an den Prüfleiter zu senden. Die zuständige Qualitätssicherungs-einheit hat dem Teilbericht eine Qualitätssicherungs-Erklärung beizufügen. Der Prüfleiter im Kontraktinstitut schliesst den beim Sponsor durchgeführten Teil der Prüfung in sein Statement of Compliance ein.
- Falls der Sponsor seinen Teil der Prüfung nicht unter GLP durchführen will, hat der Prüfleiter im Kontraktinstitut dies in seiner GLP-Erklärung festzuhalten. In diesem Fall muss kein Principal Investigator nominiert werden.

2. Gerätedokumentation

Die Dokumentation für Reparaturen und Unterhalt von Geräten gehören in die Nähe des Geräts. Dasselbe gilt auch für Handbücher, Logbücher etc. Im Falle einer Stilllegung des Gerätes gehen die Dokumente ins Archiv.

Was aber soll mit diesen Dokumenten geschehen, wenn

- a) das Gerät in eine andere Abteilung verlegt wird (z.B. nicht GLP) ?
- b) das Gerät temporär stillgelegt wird ?
- c) das Gerät verkauft wird ?

Gemäss Grundsatz 10. d) der vorgesehenen neuen GLP-Grundsätze der OECD beziehungsweise im derzeit gültigen CH-GLP-Grundsatz 10.2 (d) sollen die Aufzeichnungen und Berichte über die Instandhaltung und Kalibrierung der Geräte archiviert werden.

- a) Falls das Gerät in eine andere Prüfeinrichtung verlegt wird, die nicht unter GLP arbeitet, sollen die Aufzeichnungen und Berichte oder beglaubigte Kopien (verified copy) davon archiviert werden. Die Handbücher sollen in der Gerätedokumentation referenziert sein, können aber mit dem Gerät weitergegeben werden.

Falls weiterhin in einer GLP-Prüfeinrichtung gearbeitet wird, können die zum Gerät gehörigen Dokumente mit dem Gerät gezügelt werden. Sämtliche infolge des Zügelns durchgeführten Aktivitäten müssen dokumentiert werden.

-
- b) Kurzfristig können die Dokumente bei einer Stilllegung beim Gerät belassen werden, längerfristig ist eine Überführung ins Archiv zu empfehlen. Es muss in jedem Falle sichergestellt sein, dass die Zuordnung der Dokumente zum Gerät gewährleistet ist, eventuelle Unterhaltsarbeiten ausgeführt werden und jeglicher Informationsverlust ausgeschlossen ist. Die Überführung ins Archiv und ggf. die Reaktivierung muss dokumentiert werden.
 - c) Bei einem Verkauf eines Geräts sollen die Aufzeichnungen und Berichte oder beglaubigte Kopien (verified copy) davon archiviert werden. Die Handbücher sollen in der Gerätedokumentation referenziert sein, können aber mit dem Gerät weitergegeben werden.

3. Vernehmlassung der CH-GLP-Verordnung

Geht bei einer Übernahme der OECD GLP Guidelines die schweizerische Version bei der Industrie in Vernehmlassung oder wird der Übertrag von den Behörden einfach vorgenommen ?

Es ist vorgesehen, eine schweizerische GLP-Verordnung basierend auf den neuen GLP-Grundsätzen der OECD bis Ende 1998 zu erarbeiten und per 1.1.1999 in Kraft zu setzen. Eine Vernehmlassung des Entwurfs ist für das zweite Quartal 1998 geplant. Dabei werden unter anderen Interessenten auch Verbände wie SGCI oder Spaqa die Möglichkeit haben, sich zu äussern.

4. Substanzspezifische Methoden als SOP

Wir haben immer wieder Diskussionen, ob substanzspezifische Methoden in Form einer SOP herausgegeben werden sollen, oder ob es genügt, die Methode in den Rohdaten abzulegen. Pro Testsubstanz wird die Methode (normalerweise) mehrere Male angewendet, z.B. Toxikokinetikmethode für eine bestimmte Substanz, Analytik der Formulierungen, etc.

Wie stellen sich die Behörden zu diesem Thema ?

Im GLP-Newsletter 97/1 (Rubrik Anfragen) wird die Frage nur am Rande behandelt, indem gesagt wird, dass „regelmässig verwendete Prüfmethode (Routinemethoden) in Form einer Standardanweisung verfügbar sein müssen“.

Bei einer einmaligen oder seltenen Anwendung wird eine Prüfmethode zweckmässigerweise im Prüfplan und im Abschlussbericht beschrieben. Falls eine Sammlung von Prüfmethoden vorliegt, kann die Prüfmethode, unterschrieben vom Prüfleiter, im Prüfplan referenziert werden und in den Rohdaten abgelegt werden. Im Abschlussbericht muss jedoch mindestens eine aussagekräftige Zusammenfassung (im Falle von vertraulicher Information) und ggf. Diskussion der Prüfmethode festgehalten werden.

Bei mehrmaliger Anwendung derselben Prüfmethode soll diese in einer Standard-Arbeitsanweisung festgehalten und im Prüfplan referenziert werden. Im Abschlussbericht muss die Prüfmethode beschrieben sein. Eine Referenz auf eine Standard-Arbeitsanweisung ist zulässig, wenn diese dem Abschlussbericht als integrierender Bestandteil beigelegt wird. Falls aus Vertraulichkeitsgründen nötig, kann im Abschlussbericht eine aussagekräftige Zusammenfassung der Prüfmethode festgehalten werden. Die vollständige Beschreibung der Prüfmethode muss in diesem Fall mit den Rohdaten aufbewahrt werden.

5. QAU Unterschrift auf dem Prüfplan

Wie stellt sich die Behörde dazu, wenn die QAU nach der Überprüfung der Versuchspläne auf GLP-Konformität dies mit einer Unterschrift bestätigt ?

Prüfpläne sind vom Prüfleiter und von der Leitung der Prüfeinrichtung zu unterzeichnen. Eine Unterschrift der Qualitätssicherungseinheit nach der Überprüfung des Prüfplan ist akzeptabel aber nicht verlangt. Der Prüfplan muss jedoch vor Prüfbeginn der Qualitätssicherungseinheit zur Verfügung stehen. Das Vorgehen muss in jedem Fall in einer SOP beschrieben sein und in der Praxis angewendet werden.

6. Elektronische Unterschriften und Aufzeichnungen

Als eine wesentliche und zukunftsweisende Neuerung für die Chemische Industrie ist die neue FDA-Richtlinie 21CFR11 über "Electronic Signatures and Electronic Records" anzusehen.

Welche Voraussetzungen oder Anforderungen von der Seite der GLP sehen die Schweizer Behörden als dringlich an, wenn diese in der Chemischen Industrie Einzug halten wird:

- a. z. B. bei der Erstellung von Rohdaten ist eine passwortgeschützte Unterschrift GLP-konform und nur von einer Person oder auch von mehreren Personen, falls mehrere Mitarbeiter an einer Studie arbeiten?*
- b. Haben elektronische Berichte mit der elektronischen Unterschrift den gleichen Stellenwert wie die Hartkopien davon und muss die Hartkopie als "exact Copy" bezeichnet werden? (Das Original wäre dann der elektronische Bericht).*

Praktische Erfahrung mit elektronischen Unterschriften und Aufzeichnungen fehlen zur Zeit weitgehend. Es ist deshalb verfrüht, in der Schweiz definitive Vorschriften zu erlassen. Für das Management von grossen Datenmengen kann dieses Mittel jedoch in Zukunft zweckdienlich sein. Es muss jedoch sichergestellt werden, dass eine elektronische Unterschrift die gleiche Gewähr für Authentizität, Gültigkeit und Verbindlichkeit gewährt wie eine handschriftliche Unterschrift. Der Beweis dazu ist von einer Firma/Prüfeinrichtung zu erbringen, die elektronische Unterschriften anzuwenden gedenkt. Das Vorgehen ist in einer Standard-Arbeitsanweisung zu beschreiben. Um für die Schweiz gültige Regeln bei der Verwendung von elektronischen Unterschriften und Aufzeichnungen zu erarbeiten, empfehlen wir die Bildung einer Arbeitsgruppe, in der Behörden und Industrie vertreten sind.

Zu den Fragen kann aus heutiger Sicht wie folgt Stellung genommen werden:

- a) Die elektronische Identifikation einer Person (Individuums) soll eindeutig sein, z.B. mit biometrischen Methoden oder mindestens mit Identifikationscode und Passwort. Datum und Zeit jedes Zugriffs zu einer Aufzeichnung oder einer Unterschrift ist festzuhalten und aufzubewahren ggf. mit Angabe der ausgeführten Änderung. Eine bestimmte Identifikation soll nicht von mehreren Personen verwendet werden.
- b) Für Aufzeichnungen soll nur ein Original verfügbar sein. Falls dieses Original in elektronischer Form abgefasst wird, ist sicherzustellen, dass das Original einem handschriftlich unterschriebenen Original entspricht. Zudem ist das Vorgehen in einer Standard-Arbeitsanweisung zu beschreiben. Kopien des elektronischen Originals sind mit „beglaubigte Kopie“ zu kennzeichnen.

7. Massnahmen bei neuer CH-GLP-Verordnung

Stand der schweiz. GLP-Verordnung und der Revision der Grundsätze? Sind nach der Inkraftsetzung des GLP-Obligatoriums geregelte Massnahmen bei der Nichteinhaltung bestimmter GLP-Anforderungen zu erwarten?

Falls Grundsätze der neuen CH-GLP-Verordnung nicht eingehalten werden, ist bei Behördeninspektionen mit analogen Massnahmen wie bisher zu rechnen, d.h. Nachinspektion oder Entlassung aus dem GLP-Programm. Massnahmen im Sinne von Bussen sind zur Zeit nicht vorgesehen, ausgenommen bei vorsätzlichem Betrug. Die Erarbeitung der CH-GLP-Verordnung ist jedoch noch in einem frühen Entwicklungsstand.

Im Rahmen der Revision der Stoffverordnung und Giftverordnung wird die Anwendung der GLP-Grundsätze bei Prüfungen für Registrierungen oder Notifikationen obligatorisch werden. Dies wird zur Folge haben, dass Prüfungen, die nicht GLP-konform durchgeführt wurden, von den Registrierungsbehörden zurückgewiesen werden können.

8. Harmonisierung der nationalen GLP-Bestätigungen

Wie weit ist die Harmonisierung der nationalen GLP-Bestätigungen bei den Behörden fortgeschritten? Wurde 1996 bei einer EU Working Party für GLP diskutiert (H. Hosbach war als schweiz. Beobachter dazu eingeladen).

Grundsätzlich halten sich die schweizerischen GLP-Fachstellen bezüglich der Einteilung der Fachgebiete an die Vorgaben der OECD wie im OECD Guidance Document No. 2 (Revised, 1995) Seite 23 beschrieben.

In der EU sind infolge von Meinungsverschiedenheiten noch keine Beschlüsse gefasst worden.

9. Auswirkungen der neuen GLP-Grundsätze

*Welche markanten Auswirkungen für die Schweiz haben die neuen OECD-Richtlinien in den Anforderungen in der Praxis?
(z.B. der Gebrauch des neuen Wortes für Substanz, "item")?*

Die nachfolgenden deutschen Übersetzungen der Begriffe aus der englischen Version sind als vorläufig und nicht offiziell zu betrachten!

Neue Konzepte

Die Organisation von „**Multi-site**“-Prüfungen wird beschrieben. So wurden die Begriffe „Test facility“ und „Test site“ definiert:

„**Test facility**“: Personen, Räumlichkeiten und operationelle Einheiten die für die Durchführung von nicht-klinischen Gesundheits- und Umweltsicherheits-Prüfungen nötig sind. Für „multi-site“-Prüfungen umfasst die Prüfeinrichtung den Ort an dem sich der Prüfleiter befindet und alle individuellen „test sites“, welche individuell oder kollektiv als Prüfeinrichtungen betrachtet werden können.

„**Test site**“: Ort(e), an dem eine Phase(n) der Prüfung durchgeführt wird.

Neben der Klärung dieser beiden Begriffe wird auch darauf hingewiesen, dass **klare Kommunikationswege** zwischen Prüfleiter, Principal Investigator, dem Prüfpersonal und der Qualitätssicherung festzulegen sind.

Drei verschiedene Arten von **Inspektionen** werden differenziert:

- prüfungsbezogene Inspektionen
- einrichtungsbezogene Inspektionen und
- verfahrensbezogene Inspektionen.

Neue Mitspieler

Ein „**Principal Investigator**“ (PI, lokaler Versuchsleiter) ist eine Person (Individuum) die in einer „multi-site“-Prüfung im Namen des Prüfleiters handelt und eine definierte Verantwortung für eine delegierte Phase der Prüfung hat.

Der Principal Investigator, der gemäss OECD Consensus Document Nr. 6 für Freilandversuche, eingesetzt wurde, kann nun auch bei anderen Applikationen eingesetzt werden. Die Verankerung in den Grundsätzen bedeutet auch eine offizielle Bestätigung dieser Funktion.

„**Test Site Management**“ (standortbezogenes Management) bezeichnet Personen, die sicherstellen müssen, dass die Phasen der Prüfung, für die sie verantwortlich sind, nach den Grundsätzen der GLP durchgeführt werden.

Diese Begriffsdefinition ordnet dem Test Site Management eine klare Verantwortlichkeit zu.

Neue Begriffe

„**Test item**“ (Gegenstand, Material, Artikel) bedeutet ein Material, das für eine Prüfung eingesetzt wird.

Das neue Wort „**item**“ für Substanz erweitert den Begriff. Beispielsweise sind auch Organismen darunter zu verstehen.

„**Experimental starting date**“ (Datum des Beginns des experimentellen Teils) bedeutet das Datum, an dem die ersten prüfungsspezifischen Daten erhoben werden.

„**Experimental completion date**“ (Datum des Endes des experimentellen Teils) bedeutet das letzte Datum, an dem prüfungsspezifische Daten erhoben werden.

Diese Definitionen ermöglichen eine klare Abgrenzung von

„**Study initiation date**“ (Datum des Beginns der Prüfung) ist das Datum, an dem der Prüfleiter den Prüfplan unterschreibt.

„**Study completion date**“ (Datum des Ende der Prüfung) ist das Datum, an dem der Prüfleiter den Abschlussbericht unterschreibt.

„**Study Plan Amendment**“ (Ergänzung zum Prüfplan) bedeutet eine beabsichtigte Änderung der Prüfplans nach dem Beginn der Prüfung.

„**Study Plan Deviation**“ (Abweichung vom Prüfplan) bedeutet eine unbeabsichtigte Abweichung vom Prüfplan nach dem Beginn der Prüfung.

Die beiden Situationen müssen in der Praxis klar auseinander gehalten werden, um die neuen GLP-Grundsätze zu erfüllen.

„**Master Schedule**“ bedeutet eine Zusammenstellung von Information um die Beurteilung der Arbeitslast zu unterstützen und die Prüfungen in der Prüfeinrichtung zu verfolgen.

Diese Zusammenstellung wird nun definitiv in den Grundsätzen gefordert.

Befreiung von GLP-fremden Elementen

Keine Grundsätze zum Schutz am Arbeitsplatz

Keine Vorschriften über Abfallentsorgung

10. Aufbewahrung von Proben

Sind Samples (solange deren Qualität eine Auswertung zulässt) und Dokumente von abgebrochenen Studien auch 10 Jahre nach Abschluss der Prüfung aufzubewahren?

Proben sind gemäss Grundsatz 10.2. der derzeit gültigen schweizerischen Verfahren und Grundsätze der GLP mindestens 10 Jahre aufzubewahren, sofern deren Qualität eine Auswertung zulässt.

11. Nicht-GLP Prüfungen in einer GLP-Prüfeinrichtung

Eine Abteilung ist vollumfänglich GLP-zertifiziert. Zunehmend werden NON-GLP-Studien im GLP-zertifizierten Labor GLP-like durchgeführt.

- a. *Müssen die dabei erzeugten Materialien und Unterlagen (Rohdaten, Nassgewebe, Blöcke, Schnitte, usw.) deutlich erkennbar mit “NON-GLP” gekennzeichnet sein?*
- b. *Wenn diese Materialien und Unterlagen GLP-gemäss im Archiv aufbewahrt werden, müssen dann erkennbar mit “NON-GLP” gekennzeichnet werden?*
- c. *Wieviel “NON-GLP”-Anteil verträgt ein GLP-zertifiziertes Labor (prozentualer Anteil GLP-NON-GLP-Studien)?*

Der Qualitäts-Standard einer GLP-bestätigten Prüfeinrichtung in der auch nicht-GLP-Prüfungen durchgeführt werden, muss den GLP-Grundsätzen entsprechen. Lediglich einzelne Teile der für GLP-Prüfungen notwendigen Dokumentation kann weggelassen werden, z.B. Prüfplan.

- a) Falls in einer GLP-Prüfeinrichtung auch nicht-GLP Prüfungen durchgeführt werden, so muss eine klare Trennung vorgenommen werden. Materialien und Unterlagen müssen klar als „nicht-GLP“ konform identifizierbar sein. Die Art der Kennzeichnung soll so gewählt werden, dass eine eindeutige Identifikation möglich ist.
- b) Materialien und Unterlagen müssen auch im Archiv als „nicht-GLP“ konform identifizierbar sein.
- c) Der Anteil der akzeptablen „nicht-GLP“-Prüfungen in einer GLP-bestätigten Prüfeinrichtung hängt von der eindeutigen Separierung, der Art der Prüfungen und der Durchsetzung der dokumentierten Verfahren in der Praxis ab.

12. Elektronische Verfügbarkeit der SOPs

Die gesamten SOP's einer Abteilung mit mehreren Sektionen werden den Anwendern ausschliesslich elektronisch am Bildschirm zur Verfügung gestellt.

- a. *Müssen SOP's entsprechend am Arbeitsplatz verfügbar sein?*
- b. *Dürfen Ausdrücke angefertigt werden und ist dann der Nachweis der Anwendung der aktuellen SOP-Fassung erforderlich?*
- c. *Wie sollte der Umgang mit dieser Art der SOP Bereitstellung GLP-konform gehandhabt werden? Was sind die Kriterien?*

- a) Die aktuellen Versionen der SOPs (Standard-Arbeitsanweisungen) müssen am Arbeitsplatz verfügbar sein. Falls dies via Bildschirm erfolgt, muss sichergestellt werden, dass
 - die aktuellen SOPs jederzeit via Bildschirm verfügbar sind und
 - diese nur gelesen und nicht geändert werden können.
- b) Grundsätzlich dürfen keine Ausdrücke gemacht werden.
- c) Kriterien : Die aktuellen SOPs müssen jederzeit via Bildschirm verfügbar sein, so dass sie nur gelesen und nicht geändert werden können.
Ausdrücke sind nur in gut begründeten Einzelfällen akzeptabel. In einem solchen Fall muss der Ausdruck mit Prüfnummer vom Prüfleiter datiert und visiert und mit den Rohdaten abgelegt werden. Ausdrücke müssen immer der aktuellen Version der SOP entsprechen.

13. Überwachung nach Aufhebung der GLP-Bestätigung

Eine Abteilung hebt die GLP-Zertifizierung auf.

- a. *GLP-Studien wurden in Funktion des Principal Investigators durchgeführt. Rohdaten und Berichte wurden dem Prüfleiter in dessen Archiv abgegeben.*
 - *Wie lange muss ein GLP-Archiv vorgehalten werden, z.B. für SOP's, Logbücher, Personalakten, usw.*
 - *Muss die QAU in diesem Zeitraum Inspektionen durchführen und wie oft?*
- b. *GLP-Studien wurden in Funktion des Prüflleiters durchgeführt. Unterlagen, Rohdaten und Materialien sind im Archiv der Prüfleiter-Abteilung.*
 - *Wie lange muss das Archiv mit Rohdaten, Berichten, SOP's, Logbücher und Personalunterlagen GLP-konform geführt werden?*
 - *Muss die QAU (wenn ja) in diesem Zeitraum Inspektionen durchführen?*

Der Grundsatz 10.2 der derzeit gültigen schweizerischen Verfahren und Grundsätze der GLP ist für jede Prüfung gültig, soll sie weiter als GLP-konform gelten. Die Archivierung des Dossiers und der dazu gehörigen Unterlagen sind mindestens 10 Jahre in einem GLP-konformen Archiv aufzubewahren. Die Qualitätssicherungseinheit muss während dieser Zeit routinemässig Inspektionen des Archivs durchführen, um sicherzustellen, dass die Lagerbedingungen GLP-konform sind. Dies kann im Rahmen von einrichtungsspezifischen Inspektionen erfolgen, die jährlich mindestens zwei Mal durchgeführt werden sollen.

Im Vorgehen bestehen zwischen a) und b) keine Unterschiede.

14. Veröffentlichung von Erfahrungen aus Behördeninspektionen

Die GLP-Fachstellen der Schweizer Behörden führen in mehreren Firmen und Instituten Inspektionen zur Einhlutung der GLP Richtlinien durch. Diese zentrale Funktion ermöglicht Ihnen einen gewissen Überblick.

Wäre es machbar, die bei diesen Inspektionen festgestellten Mängel, beobachteten Entwicklungen und ggf. originellen Lösungen in anonymer, zusammengefasster Form in regelmässigen Abständen zu veröffentlichen?

Mängel und Entwicklungen bei Prüfeinrichtungen führen meistens zu Fragen, die von den Behörden in den Newsletters oder während einer SPAQA-Diskussionsrunde diskutiert und/oder beantwortet werden. Deshalb scheint eine weitergehende Veröffentlichung nicht angezeigt.

15. Histopathologische Auswertung von Organbefunden

Bei der histopathologischen Auswertung von Organbefunden werden angefertigte Schnittpräparate einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung durch den Pathologen unterzogen. Im Verlauf der Befunderhebung werden schriftliche Zwischenaufzeichnungen angefertigt, in denen die zellulären und strukturellen Veränderungen durch die Prüfsubstanz in dem betreffenden Gewebssegment beschrieben werden.

a. Sind diese Aufzeichnungen über die beobachteten feingeweblichen Veränderungen, die ja die Ergebnisse der ursprünglichen Beobachtungen bzw. Tätigkeiten während der Prüfung darstellen, als Rohdaten zu betrachten?

b. Wie weit sollte sich die QAU bei der histopathologischen Auswertung durch den Pathologen im Rahmen der Prozessüberwachung involvieren?

a) Die Aufzeichnungen über die feingeweblichen Veränderungen sind nicht als Rohdaten zu betrachten. (siehe auch Federal Register Vol. 52, No. 172 page 33768, 4.9.87)

b) Die Qualitätssicherungseinheit (QAU) sollte von Zeit zu Zeit bei der histopathologischen Auswertung von Organbefunden im Rahmen der prüfungsspezifischen Inspektionen zugegen sein und ebenso die Aufzeichnungen kontrollieren.

Wir möchten an dieser Stelle Herrn Dr. Saxer, Herrn Dr. Seiler und Herrn Dr. Depallens für die gute Zusammenarbeit recht herzlich danken und Herrn Dr. Saxer dafür, dass er uns freundlicherweise die schriftliche Vorlage der Fragen und Antworten in obiger Zusammenfassung zur Verfügung gestellt hat.

Anmerkung:

Das BUWAL ist Verteilerstelle für die OECD-Dokumente. Grössere Firmen bekommen die neuen Dokumente durch Zustellung, eventuell kombiniert mit Newsletter-Ausgabe.

FERQAS

Die FERQAS veranstaltet nun in diesem Jahr mit der Gastgeberschaft der SOFAQ in Tours in Frankreich das für letztes Jahr in Amsterdam vorgesehen Programm in einer etwas modifizierten und überarbeiteten Themenauswahl aus den Bereichen der Qualitätssicherung mit dem Titel: "Face to Face with the Reality of New Expectations " vom 18.-20.Mai 1998.

Als Teilnehmer sind nicht nur QA-Professionals aus allen Qualitätssicherungsbereichen und der ISO-norms angesprochen, sondern auch Registrierungsspezialisten, Manager, Sponsoren und Mitarbeiter der behördlichen Registrierungsstellen.

Namhafte Referenten werden ihre Präsentationen vorstellen, genannt sind nur Mr. David Dull von der EPA und Mr. Theo Helder von der Niederländischen GLP-Behörde.

In diesem Rahmen wird die FERQAS möglicherweise auch ihr erstes Executive Council Meeting 1998 durchführen.

Wichtige Bookmarks für Internet surfer:

OECD: [http:// www.oecd.org/ehs/glp.htm](http://www.oecd.org/ehs/glp.htm)

FDA: [http:// www.fda.gov](http://www.fda.gov)

EPA: [http:// www.epa.gov](http://www.epa.gov)

DGGF: [http:// "home.pages.de/~dggf"](http://home.pages.de/~dggf)

Homepage Dr. Paul Lepore: [http:// www.glp guru.com](http://www.glp guru.com)

BARQA: E-Mail: barqa@zetnet.co.uk

Center for Professional Advancement: <http://www.cfpa.com>

QS - Global



GCP

Alle Änderungen eines Prüfplans sollen in Form eines Amendments der Ethikkommission in einem entsprechenden Schreiben mit Bewerbung vorgelegt werden. Des Weiteren sollen die Ethikkommissionen angeregt werden, Satzungen/SOPs zu erstellen und zu verteilen, in denen diese Punkte geregelt sind.

BARQA

Die spanischen GLP Richtlinien für die Feldteile von Rückstandsstudien wurden im Juli 1997 inkraft gesetzt. Die behördlichen GLP-Inspektoren sind angesiedelt bei der ENAC, der Spanischen Nationalen Labor-Accreditierungsorganisation.

In Italien werden die Firmennamen und Organisationen, welche accreditiert und zertifiziert werden sollen, jährlich in einer Behördengazette veröffentlicht und nach einer gewissen Zeit erhalten sie ein Compliance Statement. Ab 1998 sollten offizielle behördliche Inspektionen eingeführt werden.

Die neuen italienischen GLP-Inspektoren wurden von den niederländischen GLP-Behördeninspektoren ausgebildet.

ISQA

Bedauerlicherweise hat Ende Dezember 1997 der Präsident der ISQA , Dr. Carl Morris seine letzte Ruhe gefunden. Nun muss sich die ISQA erst neu organisieren , deshalb gibt es hier momentan keine NEWS.

SQA

Vom 21. -24. October 1997 hat das Annual Meeting der SQA in Seattle, USA, stattgefunden. Bei dem 4-tägigen Meeting wurden viele Themen der GXP's in Parallel Sessions präsentiert. Zu Gast war Stan Woolen , FDA.

BAG, BUWAL, IKS

Mit dem Erlass der neuen GLP-Verordnung ist voraussichtlich noch in der zweiten Hälfte 1998 zu rechnen.

Im Rahmen des Mutual Joint Visits Programm der OECD ist im Jahr 2000 eine General Inspection zusammen mit je einem Stellvertreter der GLP-Behörden von Irland, Norwegen und Schweden vorgesehen mit Berichterstattung an die OECD.

Der IT-Prozess wird aktiviert und eine neu gebildete Arbeitsgruppe zusammengesetzt aus drei verschiedenen Firmenvertretern und Behördenvertretern wird Ende März Ihre Arbeit über die FDA Final Rules über Electronic Signatures und Electronic Records aufnehmen.

CALENDARIUM

23. 04. 1998 SPAQA 9. Generalversammlung mit verschiedenen Präsentationen
Novartis, Basel
- 6.-8. 5. 1998 BARQA: 13th International Congress: "Compliance & Computers"
Moat House International Hotel, Glasgow
- 18.-20.5.1998 FERQAS / SOFAQ: International Conference
"Face to Face with the Reality of New Expectations", Tours/ France
- XX. 09. 1998 DGGF: Jahrestagung 1998
Präsentationen und Workshops, Deutschland
3. 10. 1998 SQA: Annual Meeting
Denver, Colorado
- XX. 11. 1998 SPAQA: Behördendiskussionsrunde
