

Pünktlich zum Jahresanfang möchten wir Ihnen wieder über die neuesten Entwicklungen auf dem GLP-Markt berichten.

Unserem in den vorherigen Ausgaben wiederholt unterbreiteten Angebot, eigene Beiträge, Gedanken oder zu diskutierende Themen in dieses INFO einzubringen, sind erstmals zwei Autorengruppen gefolgt.

Zum einen handelt es sich dabei um eine Veröffentlichung, in der sich ein GLP-Inspektor aus der Überwachung sowie zwei Angehörige einer Bewertungsbehörde zur unterschiedlichen Interpretation des Begriffes "Prüfung" in den verschiedenen amtlichen Regelwerken, die bei einer Zulassung zum Tragen kommen, äußern (Anlage 1).

Zum anderen möchte der VCI dieses Forum nutzen, einen ersten Kommentar zum vom BLAK-GLP herausgegebenen "Handbuch zur Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis für Inspektorinnen und Inspektoren" abzugeben. Diese Meinungsäußerung ist dem GLP-INFO ohne Kommentierung der GLP-BSt auf der letzten Seite angefügt. Wir freuen uns, wenn hiermit die Diskussionen in Gang kommen würden und wir Ihnen im nächsten INFO weitere Kommentare, Beiträge, Gedanken über das Thema "GLP" präsentieren könnten.

BLAK-GLP

Die Unterarbeitsgruppe des Bund / Länder-Arbeitskreises Gute Laborpraxis (BLAK-GLP) „GLP und Datenverarbeitung“ hat in mehreren Sitzungen das von der OECD verabschiedete „Consensus Document on the Application of the Principles of GLP to Computerised Systems“ diskutiert und beschlossen, sowohl eine offizielle deutsche Übersetzung des Papiers als auch einen Kommentar als Interpretationshilfe zu erstellen. Mit Vertretern der Industrieverbände, die ihrerseits ein Manual mit dem Titel „Vorschläge zur Anwendung der GLP-Grundsätze beim Einsatz von computergesteuerten Systemen bei einer GLP-Prüfung“ mit

vielen praktischen Beispielen erarbeitet haben, wurde vereinbart, daß nach einvernehmlicher gegenseitiger Abstimmung einzelner Textpassagen beide Papiere veröffentlicht werden sollen. Die Notwendigkeit eines offiziellen Kommentars und der Nutzen der vielen praktischen Tips des VCI-Papiers (die in einem amtlichen Kommentar deplaziert wären) für den Anwender wurde von allen Seiten betont.

Die offizielle deutsche Übersetzung inklusive Kommentar wird nach Absegnung durch den BLAK-GLP im Bundesanzeiger veröffentlicht.

OECD

Revision der GLP-Grundsätze

Vom 14. bis 16. November 1995 fand, wie im letzten GLP-INFO bereits angekündigt, in Lübeck das erste Expertentreffen zur Revision

der GLP-Grundsätze der OECD statt. Aus den 25 OECD-Mitgliedsstaaten waren 80 Vertreter aus Industrie, Überwachungs- und Bewertungsbehörden angereist. Das BMU fungierte als guter Organisator und Gastgeber, nicht nur

der Abende, sondern der gesamten Tagung. Generell haben sich alle Teilnehmer dafür ausgesprochen, die GLP-Grundsätze in ihrer Struktur zu erhalten, aber an den aktuellen Stand der Technik und an die OECD Consensus Documents anzupassen. Das bedeutet, daß die ursprünglich mehr für toxikologische Sicherheitsprüfungen an Tieren entwickelten Grundsätze für eine breitere Anwendung (Freilandprüfungen, physikalisch-chemische Prüfungen, Prüfungen von biotechnologischen Materialien etc.) und für den Einsatz moderner Hilfsmittel (computergesteuerte Systeme) umformuliert werden. Um Unklarheiten zu beseitigen, wird das Kapitel „Definitionen“ erheblich erweitert werden.

In drei getrennten Arbeitskreisen wurden jeweils bestimmte Kapitel der Grundsätze diskutiert und neu formuliert. Da zu einigen Punkten z.T. erhebliche Meinungsunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, aber auch zwischen den Mitgliedsstaaten bestanden, wurden im vorläufigen Abschlußprotokoll mehrere Textformulierungen festgehalten. Natürlich gab es auch Problempunkte, die auf dieser erste Expertensitzung zu keiner Einigung führten, wie z.B. die stärkere Einbindung des Sponsors in die Verantwortung für Prüfergebnisse oder der Mindestpersonalaufwand für die Funktionsträger in Kleinstprüfeinrichtungen (small facilities). Übereinstimmung bestand darin, daß die Consensus Documents als Interpretationshilfen weiter bestehen sollen, da notwendige Änderungen in einem solchen Papier erheblich weniger Aufwand bedeuten, als eine Änderung der GLP-Grundsätze.

EU

Anwendungsbereich GLP

Der Anwendungsbereich der GLP innerhalb der Europäischen Union wird in den Richtlinien 87/18/EWG und 88/320/EWG allgemein umrissen. Unter das GLP-Regelwerk fallen danach Untersuchungen, die „zur nichtklinischen Prüfung aller Chemikalien (z.B. kosme-

Die OECD wird versuchen, möglichst alle Textvorschläge zusammenzufassen und den Experten bis Ende März zur Stellungnahme zukommen zu lassen. Ende Juni soll dann eine zweite Expertenrunde stattfinden, um die Ergebnisse zu diskutieren und möglichst konsensfähige Formulierungen zu finden.

Umwelt-Monographien

Wie im letzten GLP-INFO bereits angekündigt, hat die OECD im November zwei neue Umwelt-Monographien (Nr. 115 und Nr. 116) herausgegeben. Dabei handelt es sich um die Papiere 9 und 10 der OECD-Serie über die Grundsätze der GLP und die Überwachung der Einhaltung.

Nr. 9: „Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports“ ist ein Leitfaden für die Überwachungsbehörden.

Nr. 10: „The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems“ ist ein weiteres GLP Consensus Document.

Weiterhin hat die OECD die drei GLP Consensus Documents Nr. 6, 7, und 8 in einer offiziellen deutschen Übersetzung veröffentlicht.

Nr. 6: Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen.

Nr. 7: Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen.

Nr. 8: Die Rolle und Verantwortlichkeiten des Prüfleiters bei GLP-Prüfungen.

tische Mittel, Industriechemikalien, Arzneimittel, Lebensmittelzusatzstoffe, Futtermittelzusatzstoffe, Schädlingsbekämpfungsmittel) im Hinblick auf entsprechende Vorschriften geplant, durchgeführt, aufgezeichnet und mitgeteilt werden, um die Auswirkungen dieser Chemikalien auf Mensch, Tier und Umwelt zu bewerten“ (Artikel 1 (1) 88/320/EWG).

Die GLP-pflichtigen Prüfungen sollen über spezifische Regelungen der Stoffbereiche konkretisiert werden. Bei der Frage, welche Prüfungen im einzelnen nach GLP durchgeführt werden müssen, bestehen bei den zuständigen Bewertungsstellen der EU-Mitgliedstaaten häufig unterschiedliche Auffassungen. Dies führte in der Vergangenheit immer wieder zu Problemen und unterschiedlichen Prüfungsanforderungen innerhalb der EU-Mitgliedstaaten.

Eine Klarstellung erfolgte für den Bereich Pflanzenschutzmittel mit der vom „Standing Committee on Health“ der Europäischen Kommission veröffentlichten, detaillierten Auflistung GLP-pflichtiger Prüfungen (7109/VI/94 Rev.6), die innerhalb der EU-Mitgliedstaaten abgestimmt wurde. Eine entsprechende Konkretisierung ist in Deutschland bereits durch die Bekanntmachung der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft vom 5. Juli 1993 (Banz. S. 6560) veröffentlicht worden, die weiterhin Bestand hat (Anlage 2). Eine Angleichung an die Anforderungen des EG-Dokumentes ist mit der Bekanntmachung der BBA vom 11. August 1995 (Banz S. 10205) geschehen (Anlage 3).

Für den Arzneimittelbereich wurden vom „Committee for Proprietary Medicinal Products“ der Europäischen Kommission eine zusammenfassende Liste von Sicherheitsprüfungen erstellt (III/3824/92 Rev.1), die unter

die Bestimmungen der GLP fallen (Anlage 4).

Mutual Joint Visit

Das im letzten GLP-INFO vorgestellte „Mutual Joint Visit (MJV)“ Programm der Europäischen Union ist inzwischen mit Besuchen in Portugal, den Niederlanden, Schweden, Italien und Österreich angelaufen.

Spanien ist zusätzlich in das Programm aufgenommen worden, da die Umsetzung der GLP-Richtlinien der EU nun in zwei königlichen Dekreten für die Bereiche Pharmazie/Kosmetik und für andere Chemikalien erfolgt sein soll. Norwegen nimmt auf eigenen Wunsch am MJV Programm teil, da das EWR-Abkommen auch die GLP beinhaltet.

Im Februar 96 ist Deutschland Gastland für ein Beobacherteam mit Vertretern aus Dänemark, Frankreich und Spanien, die einer GLP-Inspektion in Nordrhein-Westfalen beiwohnen werden.

Die MJVs werden durch einen gemeinsamen Bericht der Beobachter abgeschlossen. Die Ergebnisse werden in einer Arbeitsgruppe, bestehend aus Vertretern der teilnehmenden Staaten, vorgestellt und der daraus resultierende Harmonisierungsbedarf im GLP-Überwachungsverfahren diskutiert.

Die GLP-Bundesstelle informiert

GLP-Pflicht bei biotechnologischen Produkten

Die ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) - ein Arbeitskreis von Experten aus Industrie und Behörden zur Harmonisierung der Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln - hat sich in einem Grundsatzpapier zur GLP-Pflicht bei Prüfungen von biotechnologisch hergestellten Pro-

dukten geäußert. Danach sollen sämtliche toxikologischen Sicherheitsprüfungen, wie schon bei allen chemischen Produkten üblich, generell auch in diesem Bereich unter Einhaltung der GLP durchgeführt werden.

Diskutiert wird noch, ob auch Spezialprüfungen, wie sie für derartige Produkte evtl. notwendig werden, unter die GLP-Pflicht gestellt werden sollen. Die GLP-BSt vertritt die Auffassung, daß gerade für solche Spezialprüfun-

gen, die zumeist firmen- und produktspezifisch, also nicht staatenübergreifend harmonisiert und normiert sind, eine GLP-gerechte Dokumentation für die Bewerter der Ergebnisse derartiger Prüfungen absolut notwendig erscheint. Den Diskussionspartnern sollte nach 15 Jahren Erfahrung mit GLP inzwischen deutlich geworden sein, daß die in den Anfängen der GLP geäußerte These „GLP ist ein Hemmnis der wissenschaftlichen Forschung“ nicht haltbar ist. Jeder kann Prüfungen seinen Anforderungen entsprechend durchführen, wenn die Dokumentation umfassend und exakt genug ist, um den Bewertern ein objektives Urteil zu ermöglichen.

GCP oder GLP im medizinischen Labor bei klinischen Prüfungen

In der Pharm. Ind. 57, Nr. 11 (1995) wurde von Vertretern des BPI sowie medizinischer Laboratorien eine Stellungnahme über die Berücksichtigung von GCP oder GLP bei der Durchführung des analytischen Teiles von klinischen Arzneimittelprüfungen veröffentlicht. Fazit der detaillierten Gegenüberstellung ist, daß weder die Empfehlungen der EU zu GCP noch die Grundsätze der GLP auf derartige Laborprüfungen (Erhebung der analytischen Daten von klinischen Versuchen an Patienten) pauschal anwendbar sind, noch gesetzlich greifen (Eine Gesetzeslücke ?).

Diese Auffassung ist erstaunlich, da adäquate Laborprüfungen in der vorklinischen Phase der Arzneimittelentwicklung (analytischer Teil von toxikologischen Prüfungen an Tieren) ohne Probleme nach den GLP-Grundsätzen durchgeführt werden. Im benachbarten Ausland (Niederlande, Schweiz) ist es sogar üblich, o.g. Labors nach GLP zu inspizieren und zu zertifizieren.

Zum anderen widerspricht diese veröffentlichte Meinung der Auffassung des BMG, daß nämlich auch der analytische Teil von klinischen Arzneimittelprüfungen den Regeln der GCP unterliegt und überwacht wird. Die für die Überwachung von klinischen Prüfungen nach GCP zuständigen Länderinspektoren werden diesen sehr wichtigen Part derartiger

Prüfungen wohl kaum aus ihrer amtlichen Überwachungspflicht ausklammern können.

GLP in Slovenien

Ein Vertreter der GLP-BSt hat zusammen mit einem Schweizer Kollegen im Auftrag der OECD Slovenien besucht, einen Vortrag über die Implementierung von GLP in Deutschland gehalten und mit hochrangigen Beamten verschiedener Ministerien diskutiert, wie und mit welchem Aufwand GLP in dem noch sehr jungen Staat umgesetzt werden könnte. Die Notwendigkeit dazu ergibt sich allein aus wirtschaftlichen Erwägungen (Handel mit Westeuropa). Schwierigkeiten erwachsen aus der geringen Bevölkerungszahl (2 Millionen) und dem damit einhergehenden Mangel an Experten für den Aufbau von Prüfeinrichtungen einerseits sowie die Überwachung andererseits. Da zudem wenig Haushaltsmittel vorhanden sind, die sich genau so viele Ministerien wie in Deutschland aufteilen müssen, und zumindest drei Ministerien sich noch einigen müssen, wer für GLP die Zuständigkeit erhält, wird noch etwas Zeit vergehen, bis das GLP-System in Slovenien den Stand Westeuropas erreicht. Der Wille und gute Ansätze sind vorhanden; Hilfe wird dankbar entgegengenommen.

Nachweis des GLP-Status von Prüfeinrichtungen (PE) im Ausland

Wie durch § 19a ChemG geregelt, hat der Nachweis über die Einhaltung der GLP bei der Durchführung von Prüfungen durch zwei Schriftstücke zu erfolgen, die jedem Abschlußbericht zu einer Prüfung beizufügen sind. Das ist zum einen die staatliche GLP-Bescheinigung für die PE, zum anderen die schriftliche GLP-Erklärung der PE zur eingereichten Prüfung.

Diese Anforderungen zu Prüfunterlagen bestehen selbstverständlich auch dann, wenn die betreffende Prüfung im Ausland durchgeführt wurde.

Die Nachweisführung gestaltet sich dann problematisch, wenn in dem betreffenden Staat

- u.a. den USA - keine GLP-Bescheinigung ausgestellt wird. Das zeigen die im Laufe der Zeit zahlreich bei der GLP-BSt eingegangenen Anfragen zum GLP-Status von ausländischen PE durch die Bewertungsbehörden und auch durch deutsche Antragsteller.

Die GLP-BSt erteilt den Bewertungsbehörden Auskunft zum GLP-Status von ausländischen PE auf folgender Grundlage:

Innerhalb der EU und mit den Ländern, mit denen Deutschland bilaterale Abkommen zur gegenseitigen Anerkennung der GLP-Überwachung hat, bestehen Vereinbarungen, daß Informationen zum GLP-Status von PE - üblicherweise in Listenform - ausgetauscht werden. Aus diesen Listen, die mehr oder weniger kontinuierlich und unterschiedlich umfangreich eingegangen sind, hat die GLP-BSt Verzeichnisse zum GLP-Status von ausländischen PE zusammengestellt.

In fraglichen Fällen ist zudem auch die direkte Nachfrage bei den Überwachungsbehörden der jeweiligen Staaten möglich.

An dieser Stelle sei nochmals deutlich ausgesprochen, daß dieser Weg der Anerkennung einer eigenstaatlichen GLP-Zertifizierung durch Deutschland nicht möglich ist, wenn sich die PE in einem Land befindet, das nicht Mitglied der EU ist oder kein bilaterales Abkommen mit Deutschland hat.

Die GLP-BSt konnte in den letzten zwei Jahren auf etwa 80 Anfragen von Bewertungsbehörden zum GLP-Status von PE im Ausland Auskunft erteilen.

Bei o.g. Recherchen zum GLP-Status von PE,

aus denen Prüfungen bei Bewertungsbehörden eingereicht wurden, hat sich in einigen Fällen leider herausgestellt, daß PE nicht bzw. noch nicht zum Zeitpunkt der Durchführung der in Frage stehenden Prüfung nach GLP gearbeitet haben bzw. dieses den Überwachungsbehörden noch nicht nachweisen konnten.

Bei GLP-pflichtigen Prüfungen führt dieses zu einer Ablehnung der Prüfunterlagen, da diese gemäß ChemG als nicht vorgelegt gelten, wenn sie nicht nachweislich unter GLP erarbeitet wurden.

In diesem Zusammenhang wird dem Antragsteller im Interesse der Vermeidung von Verzögerungen im Anmeldeverfahren empfohlen, sich schon vor Beginn der Durchführung der Prüfungen auf geeignete Weise von seinen ausländischen Partnern nachweisen zu lassen, daß diese nach den Grundsätzen der GLP arbeiten.

Denn es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß in erster Linie derjenige, der GLP-pflichtige Prüfunterlagen für ein Bewertungsverfahren einreicht, verpflichtet ist, die gesetzlich geforderten, o.g. Nachweise zur GLP zu erbringen. Das heißt in der Praxis, daß ein Anmelder, der Unterlagen von im Ausland durchgeführten Prüfungen vorlegt, diesen auch die erforderlichen Schriftstücke zur GLP beifügen muß. Das ist im einfachsten Falle die Vorlage einer GLP-Bescheinigung. Wenn die Ausstellung einer solchen in dem betreffenden Land nicht vorgesehen ist, sollte die Vorlage von Schriftverkehr der PE mit der im jeweiligen Land zuständigen GLP-Überwachungsbehörde abverlangt werden. Dieser Schriftverkehr muß glaubhaft belegen, daß die PE nach GLP überwacht wurde/wird.

Mit freundlichem Gruß

Ihre GLP-Bundesstelle

Anlagen

VCI-Kommentar zu:

"Handbuch zur Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis für Inspektorinnen und Inspektoren"

Der VCI hat das von der Unterarbeitsgruppe "Modalitäten von Inspektionen" des Bund/Länder-Arbeitskreises GLP verfaßte Handbuch zur Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis für Inspektorinnen und Inspektoren 6. Auflage, März 1995 zur Information und Kommentierung erhalten.

Der VCI begrüßt die Aktivitäten der o. a. UAG "Modalitäten von Inspektionen" unter der Zielsetzung, die behördlichen Inspektionen zu harmonisieren und die Abweichungen in der Auslegung und Bewertung der zugrundeliegenden Vorschriften möglichst zu minimieren. Ein Inspektoren-Handbuch ist unter dieser Zielsetzung sicherlich ein geeignetes Instrument. Voraussetzung ist allerdings, daß dieses Instrument sich ausschließlich an den betreffenden gesetzlichen Grundlagen des Anhangs 1 des Chemikaliengesetzes und der sich an die Behörden richtenden allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis orientiert.

Nach Auffassung des VCI sollte das Handbuch als flexibler Leitfaden für behördliche GLP-Inspektionen eingesetzt und **nicht** als Checkliste zur Erfüllung von Pflichtleistungen durch die Prüfeinrichtung herangezogen werden. Unserer Auffassung nach ist das Handbuch eine detailliertere Verfahrensbeschreibung zur Durchführung einer GLP-Inspektion auf der Grundlage der Leitlinien im Anhang zur Verwaltungsvorschrift ChemVwV-GLP. In dieses Handbuch sind bereits aktuelle Entwicklungen aus der Praxis und dem Fortschritt in Wissenschaft und Technik (Beispiel: Datenverarbeitung) eingeflossen.

Die Vorgaben des Handbuchs sind bei einer Inspektion nur dann anzuwenden, wenn sie für die Prüfeinrichtung zutreffen. Die Vorgaben des Handbuchs dürfen nicht dazu führen, der Prüfeinrichtung **bestimmte** bürokratische Abläufe vorzuschreiben, nur um u. U. die Durchführung einer Inspektion zu erleichtern. Entscheidend ist, daß die Prüfeinrichtung mit ihren in der Regel den speziellen Gegebenheiten angepaßten Abläufen, die GLP-Grundsätze und damit die gesetzliche Grundlage erfüllt.

Folgende Punkte des Handbuches sind aus Sicht des VCI nicht im Rahmen einer GLP-Inspektion abzuhandeln:

- Prüfung der Einhaltung der Tierschutzbestimmungen, da diese durch den Amtstierarzt überwacht werden.
- Auflistung aller **nicht** GLP-pflichtigen Prüfungen, da dies in Prüfeinrichtungen mit nur geringem Anteil an GLP-Prüfungen zu einem unverhältnismäßig hohen Aufwand führt. Hier wäre sicherlich die Angabe des prozentualen Verhältnisses ausreichend.
- Die Abgabe vollständiger Rohdaten und sonstiger Unterlagen vor der Inspektion darf nur in Form von Kopien erfolgen und sollte vom Umfang der Unterlagen abhängig gemacht werden.
- Die Dokumentation **jeder** Tätigkeit der Qualitätssicherung ist durch die gesetzliche Grundlage nicht abgedeckt.
- Die Motivation der QS-Mitarbeiter kann nicht durch die Vorgabe in einem Handbuch abgefragt werden.

Der VCI wird der Aufforderung der UAG "Modalitäten" gerne nachkommen, eine detaillierte Bewertung des Handbuchs aus Sicht der Prüfeinrichtungen zu verfassen und diese der UAG "Modalitäten" im 1. Quartal 1996 mitteilen. Für die sich aus der Praxiserfahrung ergebende notwendige laufende Anpassung und Überarbeitung des Handbuches möchte der VCI gerne seine Beiträge einbringen.