Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	GCP-Inspektion	
Querverweise	VAW 071102; VAW 071116	
erstellt	EFG 05	
CoCP-Relevanz	☐ Ja	☒ Nein
fachlich geprüft	Dr. Silke Welsch-Kunze (EFG 05)	26.05.2021
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	08.06.2021
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Dr. Julia Heger, Vorsitzende AG AATB	06.07.2021
	Tierarzneimittelbereich Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Gerhard Kuhn, Vorsitzender AG TT	- entfällt -
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

1 Zweck

Diese Verfahrensanweisung regelt die Inspektion klinischer Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen im Rahmen der Überwachung gemäß § 64 Abs. 1 AMG.

Durch die Festlegung von Kriterien für die Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen in Prüfstellen, Einrichtungen von Sponsoren oder deren Vertreter nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 AMG, Auftragsforschungsinstituten, Laboratorien oder sonstigen nach Beurteilung der Überwachungsbehörde für die klinische Prüfung relevanten Einrichtungen soll eine bundesweit einheitliche Verfahrensweise gewährleistet werden.

Inspektionen im Rahmen von Genehmigungsverfahren (s. § 9 GCP-Verordnung) und Zulassungsverfahren (s. § 25 Abs. 5 AMG) sowie Inspektionen der Herstellungsstätten von Prüfpräparaten (GMP-Inspektionen) sind nicht Gegenstand dieser Verfahrensanweisung.

2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente:

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)[1]
- Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V)[1]
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)[1]
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)[1]
- EU-GMP-Leitfaden (Annex 13)[1]
- Richtlinie 2001/20/EG (EG-Klinische-Prüfungs-Richtlinie)
- Richtlinie 2005/28/EG (EG-GCP-Richtlinie)
- ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH 135/95)

  → ist bei allen Inspektionen als “Stand von Wissenschaft und Technik” einzubeziehen
- mitgeltende Norm ist die revidierte Deklaration von Helsinki[1]

Abkürzungen:

ATMP	ATMP - Advanced Therapy Medicinal Product/Arzneimittel für neuartige Therapien
(Z)-BOB	(zuständige) Bundesoberbehörde
CRF	Prüfbogen (engl. Case Report Form)
CRO	Auftragsforschungsinstitut (engl. Contract Research Organization)
(Z)-EK	(zuständige) Ethikkommission

[1] In der für die jeweilige klinische Prüfung gültigen Fassung

GCP	Gute Klinische Praxis (engl. Good Clinical Practice)
ICH-GCP	ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH 135/95)
GVO-AM	Arzneimittel, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten
KLP	Klinische Prüfung
QSE	Qualitätssicherungseinheit
SNW (engl. SAR)	Schwerwiegende Nebenwirkung (engl. serious adverse reaction)
SNW-Verdachtsfälle (engl. SSAR)	Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkung (engl. Suspected serious adverse reactions)
SUE (engl. SAE)	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (engl. serious adverse event)
UE (engl. AE)	Unerwünschtes Ereignis (engl. adverse event)
UNW (engl. UAR)	Unerwartete Nebenwirkung (engl. unexpected adverse reaction)
USNW (engl. USAR)	Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (engl. unexpected serious adverse reaction)
USNW-Verdachtsfälle (engl. SUSAR)	Verdachtsfälle unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (engl. suspected unexpected serious adverse reactions)
UUE (engl. UAE)	Unerwartetes unerwünschtes Ereignis (engl. adverse event)
Z-EU/EWR-Behörden	Zuständige Behörden anderer EU/EWR-Staaten in deren Hoheitsgebiet die KLP durchgeführt wird

Weitere Abkürzungen und Definitionen siehe Glossar

3 Verfahren

3.1 Arten von Inspektionen

3.1.1 Routineinspektionen

Sponsoren oder deren Vertreter nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 AMG, Auftragsforschungsinstitute und Prüfstellen werden regelmäßig in angemessenem Umfang unter besonderer Berücksichtigung möglicher Risiken inspiziert. Weiterhin können Inspektionen auch in Laboratorien und sonstigen für die klinische Prüfung relevanten Einrichtungen durchgeführt werden.

Im Rahmen von Routineinspektionen wird die Einhaltung der Vorschriften des AMG für die Durchführung der klinischen Prüfung am Menschen, der GCP-V sowie die Einhaltung der Regeln der Guten Klinischen Praxis stichprobenartig überprüft.

Für die Inspektion von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (somatische Zelltherapeutika, Gentherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte) sind aufgrund der Komplexität der Produkte zusätzliche Aspekte zu berücksichtigen (siehe Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Medicinal Products, C(2019) 7140 final).

3.1.2 Inspektionen aufgrund von Verdachtsfällen

Die verdachtsbezogene Überwachung dient der Feststellung, Beseitigung oder Verhinderung von Verstößen.

Eine Kombination beider Inspektionsarten ist möglich.

3.2 Allgemeine Aspekte bei Inspektionen

Die Inspektion umfasst die Überprüfung von Räumlichkeiten, Ausrüstungen, Unterlagen, Aufzeichnungen, Qualitätssystemen und sonstigen nach Beurteilung der Behörden relevanten Ressourcen.

3.3 Planung und Vorbereitung von Inspektionen

3.3.1 Inspektionsplanung

Zur Planung und Vorbereitung werden die der Behörde vorliegenden Anzeigen gem. § 67 AMG und § 12 GCP-V sowie ggf. bereits vorhandene Berichte früherer Inspektionen, Betriebsbeschreibungen (SMF) und Musterunterlagen herangezogen.

Die Inspektorin/Der Inspektor legt die Schwerpunkte der Inspektion fest (zu inspizierende Stellen und Bereiche, konkrete Prüfvorhaben). Dabei können die Inhalte der Checklisten (siehe VAW 071116) zur Orientierung genutzt werden. Für die ausgewählten klinischen Prüfungen sind erforderlichenfalls weitere Unterlagen anzufordern.

Inspektionen werden in der Regel als Teaminspektion durchgeführt. Die/Der zuständige Inspektorin/Inspektor entscheidet im Einzelfall, ob für bestimmte Bereiche (z. B. Diagnostik, Labordaten, Datenverarbeitung) die Beiziehung speziellen Sachverstandes erforderlich ist.

Von der Inspektorin/Vom Inspektor bzw. Teamleiterin/Teamleiter ist ein schriftlicher Ablaufplan aufzustellen, der insbesondere folgende Punkte umfasst:

- Einrichtung, Datum und Ort der Inspektion
- Art und Umfang der durchzuführenden Inspektion sowie der dafür geplante Zeitbedarf
- für die Inspektion ausgewählte klinische Prüfung(en)
- soweit zutreffend, voraussichtliche Teammitglieder und Aufgabenverteilung

Der Ablaufplan wird den Teammitgliedern rechtzeitig zur Verfügung gestellt.

3.3.2 Ankündigung von Inspektionen

Routineinspektionen werden in der Regel vorher angekündigt. Bei der vorherigen Ankündigung werden das Inspektionsdatum und die voraussichtliche Zeitdauer mitgeteilt.

Gleichzeitig werden die Prüfstelle, der Sponsor, sein Vertreter oder das CRO gebeten, die ggf. für die Vorbereitung der Inspektion erforderlichen Unterlagen zuzusenden bzw. bei der Inspektion bestimmte Dokumente vorzulegen.

Inspektionen aufgrund von Verdachtsfällen erfolgen in der Regel ohne Anmeldung.

3.4 Durchführung

Nach der Eröffnungsbesprechung werden die für die Inspektion ausgewählten Schwerpunkte (→ Kap. 3.3.1) überprüft.

Sofern es Mängel gibt, stuft die Inspektorin/der Inspektor diese in unterschiedliche Schweregrade ein (siehe Anlage I – Definitionen zur Einstufung von Mängeln).

Im Rahmen der Abschlussbesprechung werden die Mängel mit den verantwortlichen Personen der inspizierten Einrichtung besprochen und die beabsichtigten Maßnahmen - vorbehaltlich ggf. erforderlicher behördeninterner Prüfung/Beratung - mitgeteilt.

3.5 Nachbereitung der Inspektion

3.5.1 Erstellung und Weitergabe des Inspektionsberichts

Über das Ergebnis der Inspektion ist zeitnah ein Bericht zu erstellen, in den alle wesentlichen Feststellungen der Inspektion, insbesondere Mängel sowie Anordnungen zur Abstellung der festgestellten Mängel aufzunehmen sind. Für Format und Inhalt des Berichts wird auf die VAW 071116 verwiesen.

Der überprüften Einrichtung oder Person wird (gemäß § 64 Abs. 3d AMG) der Inhalt des Berichtsentwurfs mitgeteilt und Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, bevor dieser von der inspizierenden Behörde finalisiert wird. Berechtigte Korrektur- oder Änderungsvorschläge der inspizierten Einrichtung bzw. der inspizierten Person zum Inhalt des Berichts sollten akzeptiert werden.

Der finalisierte Bericht ist der inspizierten Einrichtung oder Person anschließend zeitnah und unter Beachtung des Schutzes vertraulicher Angaben dem Sponsor oder dessen gesetzlicher Vertretung zu übermitteln, verbunden mit der Aufforderung, zu den Mängeln der Inspektorin-nen/Inspektoren oder zu geplanten bzw. bereits durchgeführten Abhilfemaßnahmen binnen 30 Tagen Stellung zu nehmen.

Das Dateiformat des Berichtsentwurfs und der Endfassung ist dabei so zu wählen, dass keine Änderungen durch die inspizierte Einrichtung möglich sind.

Die Mitteilungs- und Unterrichtungspflichten nach § 68 Arzneimittelgesetz bleiben unberührt. Ergibt die Inspektion, dass die Eignung des für die Durchführung der KLP in einer Prüfstelle verantwortlichen Prüfers oder die Eignung der Prüfstelle nicht gegeben ist, wird der Inspektionsbericht der für diesen Prüfer zuständigen Ethikkommission, bei multizentrischen KLPs auch der federführenden Ethikkommission, zur Verfügung gestellt. Beim Vorliegen kritischer oder ggf. schwerwiegender Mängel, die zu dem Inspektionsergebnis führen, dass die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung erheblich beeinträchtigt ist, wird der Inspektionsbericht gleichzeitig der zuständigen Bundesoberbehörde übersandt.

Auf begründetes Ersuchen ist der Inspektionsbericht der EMA und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU zur Verfügung zu stellen.

Bei Weitergabe des Inspektionsberichts an andere als die überprüfte Einrichtung oder Person wird nur der Hauptbericht, ggf. mit optionalen Anlagen (= Teil 1) übermittelt. Addendum 1 (= Teil 2) und Addendum 2 (= Teil 3) gehören nicht zum Hauptbericht (→ VAW 071116).

3.5.2 Erfassung der Inspektionsdaten in der EudraCT-Datenbank

Die für die Übermittlung an die EudraCT-Datenbank notwendigen Angaben über die durchgeführte Inspektion gemäß Formulardokument 071146_F01 sind der zuständigen BOB zu übersenden.

3.5.3 Maßnahmen im Rahmen bzw. nach einer Inspektion

Die Maßnahmen der zuständigen Behörde gemäß § 64 Abs. 3 in Verbindung mit § 69 Abs. 1 AMG und § 15 Abs. 8 GCP-V hängen von Art und Ausmaß der festgestellten Mängel sowie dem Grad der daraus resultierenden potentiellen Gefährdung ab.

Folgende Maßnahmen kommen dabei insbesondere in Betracht:

- Einräumung von Fristen zur Beseitigung festgestellter Mängel; evtl. Unterrichtung anderer Behörden und/oder Institutionen
- Aufforderung zur schriftlichen Stellungnahme; ggf. Unterrichtung anderer Behörden, weiterer Personen und/oder Institutionen
- Anordnung der Unterbrechung der klinischen Prüfung und unverzügliche Unterrichtung des Sponsors und der zuständigen BOB
- Strafanzeige bei der Staatsanwaltschaft
- Einleitung von Ordnungswidrigkeitenverfahren
- Verwaltungsmaßnahmen nach dem Verwaltungsverfahrensgesetz

Soweit freiwillige Maßnahmen durch den Unternehmer ergriffen werden, ist zu prüfen, ob begleitend Verwaltungsmaßnahmen ergriffen werden müssen.

Die Beseitigung von Fehlern und Mängeln ist zu kontrollieren. Die besichtigte Einrichtung hat über die ergriffenen Maßnahmen schriftlich zu berichten. Die Inspektorin/der Inspektor entscheidet, ob eine Nachinspektion erforderlich ist.

3.6 Gebühren

Inspektionen sind in der Regel gebührenpflichtig. Es gelten die jeweiligen Kostenverordnungen der Länder.

4 Anlagen und Formulare

Anlagen:

Anlage I „Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen“

Formulare:

071146_F01 „Inspektionsdaten für die EudraCT-Datenbank gem. § 14 Abs. 3 Nr. 6 GCP-V“

5 Änderungsgrund

Berücksichtigung der GCP-Anforderungen bzgl. ATMPs

Anlage I „Definitionen zur Einstufung von Mängeln“

Kritisch (F1)	
Definition:	Gegebenheiten, Methoden oder Prozesse, die die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen der Probandinnen und Probanden/Patientinnen und Patienten und/oder die Qualität und Integrität der Daten negativ beeinflussen. Kritische Mängel werden als nicht akzeptabel angesehen.
Mögliche Konsequenzen:	Ablehnung der Daten und/oder Einleitung rechtlicher Schritte
Bemerkungen:	Als kritisch klassifizierte Mängel können sich aus einem Muster von schwerwiegenden Mängeln, schlechter Datenqualität und/oder dem Fehlen von Quelldaten ergeben. Manipulation und absichtliche Falschdarstellung von Daten gehören ebenfalls zu den kritischen Mängeln.
Schwerwiegend (F2)	
Definition:	Gegebenheiten, Praktiken/Methoden oder Prozesse, die die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen der Probandinnen und Probanden/Patientinnen und Patienten und/oder die Qualität und Integrität der Daten negativ beeinflussen könnten. Schwerwiegende Mängel sind erhebliche Defizite und direkte Verstöße gegen GCP-Prinzipien.
Mögliche Konsequenzen:	Mögliche Ablehnung der Daten und/oder Einleitung rechtlicher Schritte
Bemerkungen:	Als schwerwiegend eingestufte Mängel können sich aus einem Muster von Abweichungen und/oder mehreren geringfügigen Mängeln ergeben.
Sonstige (F3)	
Definition:	Gegebenheiten, Praktiken/Methoden oder Prozesse, von denen nicht erwartet wird, dass sie einen negativen Einfluss auf die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen der Probandinnen und Probanden/Patientinnen und Patienten und/oder die Qualität und Integrität der Daten haben.
Mögliche Konsequenzen:	Sonstige Mängel sind Hinweise für die Notwendigkeit, die Gegebenheiten, Methoden oder Prozesse zu verbessern.
Bemerkungen:	Viele sonstige Mängel können ein Indiz für eine insgesamt schlechte Qualität sein und zusammengenommen mit einem schwerwiegenden Mangel und dessen Konsequenzen gleichgestellt werden.
Kommentar	
Definition:	Die Feststellungen können zu Vorschlägen führen, wie die Qualität verbessert oder das Fehlerpotenzial in Zukunft verringert werden kann.