



<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 1 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat	
<b>Schlüsselwörter</b>	Inspektion; Besichtigung; Überwachung	
<b>Querverweise</b>	VAW 021101; VAW 071101; VAW 071103; VAW 071104; VAW 071106; VAW 071108; VAW 071111; VAW 071144; VAW 071145; VAW 071146; VAW 121101; VAW 121103; VAW 121108; VAW 151101; VAW 151108; VAW 151111; AiM 071207; AiM 071209	
<b>erstellt</b>	EFG 02	
<b>CoUP-Relevanz</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
	CoUP (EMA/369583/2023 Rev 19.1): Conduct of inspections of pharmaceutical manufacturers or importers	
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Thomas Rohn (EFG 02)	11.06.2024
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	01.10.2024
<b>beschlossen</b>	Humanarzneimittelbereich  Nikolina Wand, Vorsitzende AG AATB	02.09.2024
	Tierarzneimittelbereich  Dr. Christoph Bode, Vorsitzender AG TAM	19.08.2024
	Tierimpfstoffbereich  Dr. Ulrich Wehr, Vorsitzender AG TT	23.09.2024
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 2 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1 Zweck

Zweck dieser Verfahrensanweisung ist die Erstellung von Kriterien für die Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von GMP-Inspektionen, um ein einheitliches Handeln durch die zuständigen Überwachungsbehörden sicherzustellen.

Für Drittlandinspektionen ist zusätzlich die VAW 071103 anzuwenden. Für die Koordinierung und Zusammenarbeit im Zusammenhang mit von der EMA veranlassten Inspektionen entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens gilt zusätzlich die VAW 071104.

Ausgenommen von dieser VAW sind Inspektionen von Großhandelsbetrieben und Arzneimittelvermittlern (siehe VAW 071145), Wirkstoffhandelsbetrieben (siehe VAW 071144), Auftragsforschungsinstituten (siehe VAW 071146), Apotheken und Krankenhausapotheken (kein länderübergreifendes Qualitätsdokument).

Inspektionen nach § 25 Abs. 5 und Abs. 8 (zulassungsbezogene Inspektionen) sowie nach § 62 Abs. 6 AMG bzw. Art. 79 Abs. 4 und Art. 126 VO (EU) 2019/6 (Pharmakovigilanzinspektionen) bzw. § 30 Tierimpfstoff-Verordnung (Erfassen und Auswerten von Risiken) fallen in den Bereich der zuständigen Bundesoberbehörden und sind nicht Gegenstand dieser Verfahrensanweisung.

Diese VAW regelt auch das Verfahren zur Inspektion der Hersteller von Tierarzneimitteln und zur Inspektion der Hersteller von veterinärmedizintechnischen Produkten im Sinne des § 3 Abs. 3 Nr. 1 TAMG, welche der GMP-Pflicht unterliegen.


Die VAW regelt außerdem das Verfahren zur GMP-Inspektion von Herstellern von Wirkstoffen, die als Ausgangsstoffe für Human- und/oder Tierarzneimittel verwendet werden.

## 2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente:

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)<sup>1</sup>
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)<sup>1</sup>
- Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG (VO (EU) 2019/6)<sup>1</sup>
- Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel (Tierarzneimittelgesetz – TAMG)<sup>1</sup>
- Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (Tiergesundheitsgesetz – TierGesG)<sup>1</sup>
- Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tiergesundheitsgesetz (Tierimpfstoff-Verordnung)<sup>1</sup>
- Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (VO (EU) 536/2014)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> in der bei Publikation der VAW geltenden Fassung

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 3 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Delegierte Verordnung (EU) 2017/1569 der Kommission zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, und der Einzelheiten von Inspektionen (VO (EU) 2017/1569)<sup>1</sup>
- Die von der Europäischen Kommission veröffentlichten Unionsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch/Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information (CoUP, EMA/369583/2023 Rev 19.1):
  - Part I procedures: „Conduct of inspections of pharmaceutical manufacturers or importers“

Definitionen und Abkürzungen siehe Glossar

## 3 Verfahren

### 3.1 Dokumentation

Die zur Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen notwendigen bzw. erstellten Unterlagen und Dokumente sind gemäß den entsprechenden Ländervorgaben sicher zu verwalten.

### 3.2 Arten von Inspektionen

Je nach Zielsetzung und unter Berücksichtigung der Aktivitäten des Unternehmens wird die Entscheidung getroffen, welche Inspektionsart durchgeführt wird.


Folgende Inspektionsarten im Zuständigkeitsbereich der Überwachungsbehörde werden unterschieden:

- allgemeine GMP-Inspektion (Routine-/Regelinspektion)
- Abnahmeinspektion
- produkt- oder verfahrensbezogene GMP-Inspektion
- Teilinspektion
- Nachinspektion
- anlassbezogene GMP-Inspektion

Eine Kombination/Überschneidung der unterschiedlichen Inspektionsarten ist möglich.

Folgende Beispiele/Änderungen können Auslöser einer Inspektion sein:

- Regelinspektionsintervall
- wesentliche bauliche Änderungen (Neubau, Umbau, Renovierung, Erweiterung)
- wesentliche anlagentechnische Änderungen (Neu, Überarbeitung, Erweiterung)
- neue oder geänderte GMP-relevante Prozesse (z. B. neue Darreichungsformen oder neue bzw. geänderte Herstellungs- oder Prüfverfahren)
- Beanstandungen, Abweichungen, Qualitätsmängel, Rückrufe

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 4 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Arzneimittelfälschungen
- Hinweise auf Abweichungen oder Vorkommnisse durch Firmenangehörige oder Dritte („whistle blower“)

### 3.3 Allgemeine Aspekte bei Inspektionen

Die Rolle des Inspektionsteams besteht in erster Linie im Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier gemäß den Vorschriften der Europäischen Union.

Es überprüft dabei, ob insbesondere der EU-GMP-Leitfaden, Regelungen im europäischen oder nationalen Bereich oder andere Vorgaben zum Stand von Wissenschaft und Technik, einschließlich der Vorgaben durch die Zulassung sowie die einschlägigen regulatorischen Vorgaben von den Herstellern beachtet und eingehalten werden.

Das Inspektionsteam ermittelt in erster Linie, ob die verschiedenen Elemente des Qualitätsmanagementsystems wirksam, für die Einhaltung des EU-GMP-Leitfadens geeignet und tatsächlich eingeführt sind. Zu seinem Aufgabenbereich gehört es festzustellen, ob das Arzneimittel mit der von der für die Zulassung zuständigen Bundesoberbehörde oder der EMA genehmigten Produktbeschreibung übereinstimmt und damit den Zulassungsfestlegungen für das Modellprodukt entspricht.

Das Inspektionsteam muss sich bewusst sein, dass die Inspektion die normalen Arbeitsabläufe des Unternehmens stört. Es hat die Inspektion so zu planen, dass das während der Begehung hergestellte Produkt nicht einem zusätzlichen Risiko ausgesetzt wird.

Das Inspektionsteam sollte während der Inspektion zu einer positiven Atmosphäre beitragen. Eine Inspektion sollte üblicherweise motivierende Elemente einschließen.

Die Aufgabe des Inspektionsteams ist nicht allein auf das Aufzeigen von Fehlern, Mängeln und Widersprüchen beschränkt. Es ist bereit, bei Fragen zu Verbesserungen aus fachlicher Sicht Auskunft zu erteilen. Dabei hat es die Übernahme beratender Funktion für den Betrieb zu vermeiden. Es muss sich seines Einflusses in Entscheidungsprozessen als Folge seiner Tätigkeit bewusst sein.


Die während der Inspektion erhaltenen vertraulichen Informationen müssen mit Integrität und großer Sorgfalt gehandhabt werden.

### 3.4 Planung und Vorbereitung von Inspektionen

#### 3.4.1 Inspektionsplanung

Für die Inspektionsplanung wird auf die VAW 071101 verwiesen.

Die Inspektionen sollen grundsätzlich im Team durchgeführt werden, welches unter Berücksichtigung der Inspektionsart zusammengesetzt wird (VAW 071106 und § 4 Abs. 4 Satz 3 AMGvV). In begründeten und angemessen dokumentierten Einzelfällen können Inspektionen von einer Inspektorin bzw. einem Inspektor allein durchgeführt werden. Erklärungen zu Interessenkonflikten gemäß VAW 021101 müssen in aktueller Version vorliegen und berücksichtigt werden.


<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 5 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 3.4.2 Inhaltliche Vorbereitung von Inspektionen

Vor Durchführung einer Inspektion macht sich das Inspektionsteam mit dem zu inspizierenden Unternehmen vertraut.

Die inhaltliche Vorbereitung erfolgt in Abhängigkeit von der Zielsetzung und der gewählten Inspektionsart und kann folgende Punkte einschließen:

- Prüfung der Firmenbeschreibung (SMF, siehe EU GMP-Leitfaden Teil III) und ggf. damit in Verbindung stehender Unterlagen
- Überprüfung der hergestellten oder importierten Produkte
- Erkenntnisse aus früheren Inspektionsberichten inklusive Berücksichtigung der Ausführungen im Formular 071101\_F01 „Arbeitsblatt zur risikobasierten Festlegung des Inspektionsintervalls“ zur vorangegangenen Inspektion
- Überprüfung etwaiger Folgemaßnahmen früherer Inspektionen
- wesentliche Aspekte der beantragten oder bestehenden Erlaubnis gemäß § 13 Abs. 1 oder § 72 AMG, Art. 88 VO (EU) 2019/6, auch i. V. m. § 12 TierGesG, § 14 Abs. 1 oder § 28 Abs. 1 TAMG oder anderer, nicht erlaubnispflichtiger Tätigkeiten, einschließlich diesbezüglicher Abweichungen oder Veränderungen
- Überprüfung wesentlicher Änderungen von Räumen, Ausrüstung, Prozessen und Schlüsselpersonal
- Überprüfung der Informationen behördlicher Datenbanken (z. B. EudraGMDP, PharmNet.Bund, Arzneimittel-Datenbanken der BOB, FDA warning letters)
- ggf. Einsicht in produktspezifische Unterlagen zu Herstellung, Import oder Prüfung
- soweit zutreffend bzw. durch einen Sachverständigen der BOBs: Überprüfung der wichtigen Abschnitte der Zulassungsunterlagen eines oder mehrerer ausgewählter Produkte, deren zulassungskonforme Herstellung und Prüfung bei der Inspektion berücksichtigt werden soll
- soweit zutreffend: Überprüfung von beantragten, genehmigten oder abgelehnten Zulassungsänderungen
- Reklamationen (Firmenübersicht), AMK-Meldungen, RAS-Meldungen, Abweichungen (Firmenübersicht), gemeldete Qualitätsmängel, Produktrückrufe seit der letzten Inspektion, erforderlichenfalls Pharmakovigilanzmeldungen
- Zusammenstellung von Auflagen im Rahmen etwaiger Stufenplan- bzw. PSUSA-Verfahren
- Überprüfung ggf. vorhandener Untersuchungsergebnisse von amtlich gezogenen Proben seit der letzten Inspektion
- Berücksichtigung des Probenplans
- Überprüfung von speziellen pharmazeutischen und anderen Normen (z. B. Standards und Leitlinien) sowie Vorschriften, die den inspizierten Betrieb/Bereich betreffen
- Einsichtnahme in die einschlägigen Besichtigungshandbücher (Aide-Mémoires), soweit vorhanden
- Produktionsplan

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 6 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die Teamleitung stellt für die vorgesehene Inspektion eine schriftliche Agenda auf, die folgende Punkte umfassen kann:

- Datum und Ort der Inspektion
- voraussichtliche Teammitglieder; Aufgabenverteilung im Inspektionsteam
- Art der Inspektion nach Nr. 3.2
- Zweck und Umfang der Inspektion unter Berücksichtigung früherer Inspektionen
- Feststellung der zu inspizierenden Organisationseinheiten
- voraussichtliche Zeit und Inspektionsdauer für wesentliche Inspektionsbereiche (Betriebsanlagen, Verfahren, Einhaltung der zugelassenen Herstellungs- und Prüfanweisungen usw.)
- Feststellung der direkt für die Produktion, Qualitätskontrolle und Qualitätsmanagement verantwortlichen Personen; für den Fall, dass bestimmte Produkte und/oder Verfahren zu inspizieren sind: Feststellung der direkt für diese Produkte und/oder Verfahren verantwortlichen Personen
- etwaige geplante Probenahmen
- Zeitplan für die Abschlussbesprechung


Von der Erstellung einer schriftlichen Agenda kann bei anlassbezogenen GMP-Inspektionen, z. B. im Falle von kritischen Beanstandungen oder Abweichungen, abgesehen werden. In solchen Fällen wird die Agenda zumindest mündlich vorab zwischen den Teammitgliedern erörtert.

Die Agenda wird allen Teammitgliedern rechtzeitig zur Vorbereitung zur Verfügung gestellt.

### 3.4.3 Ankündigung von Inspektionen

Die zuständigen Behörden sind berechtigt, während der üblichen Geschäftszeiten (auch im Schichtbetrieb) Inspektionen vorzunehmen. GMP-Inspektionen werden in der Regel vorher angekündigt, außer ggf. in den Fällen des § 64 Abs. 3 Satz 4 AMG oder Art. 123 Abs. 6 VO (EU) 2019/6. Bei der vorherigen Ankündigung werden Inspektionsdatum, die voraussichtliche Zeitdauer, die für die Inspektion im Betrieb angesetzt ist, sowie leitendes und verantwortliches Personal, das während der Inspektion anwesend sein muss, dem Unternehmen mitgeteilt. In Abhängigkeit vom Grund der Inspektion bzw. der Inspektionsart wird das Unternehmen über das Inspektionsziel in Kenntnis gesetzt. Gleichzeitig kann das Unternehmen in diesem Zusammenhang bereits aufgefordert werden, vor der Inspektion bestimmte Dokumente (z. B. SMF, Liste der vorhandenen Verfahrensanweisungen, Übersicht zu Änderungen und Abweichungen seit der letzten Inspektion, Qualifizierungs-/Validierungsberichte) zuzusenden bzw. bei der Inspektion bestimmte Dokumente vorzulegen.

GMP-Inspektionen im Falle von Beschwerden und Beanstandungen erfolgen in der Regel unangemeldet.

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 7 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 3.5 Durchführung von Inspektionen

#### 3.5.1 Eröffnungsbesprechung

Das Inspektionsteam trifft in der Regel mit der Geschäftsführung sowie dem leitenden und verantwortlichen Personal des Betriebes zusammen. Die Teamleitung stellt das Inspektionsteam vor und beschreibt den Inspektionsablauf (vorbehaltlich unangekündigter Änderungen). Die Eröffnungsbesprechung sollte in der Regel nicht länger als 30 min dauern.

Die Teamleitung berücksichtigt in der Eröffnungsbesprechung folgende Punkte:

- Darstellung von Zweck und vorgesehenem Umfang der Inspektion
- Mitteilung der teilnehmenden Personen seitens des Betriebes
- Überprüfung der Managementstruktur des Unternehmens (Organisationsschema)
- Überblick, welche Unterlagen während der Inspektion voraussichtlich erforderlich sind

Das Unternehmen wird gebeten, ggf. folgende Punkte darzustellen:

- Qualitätsmanagementsystem und Qualitätspolitik
- signifikante Änderungen seit der letzten Besichtigung bzgl. Räumen, Ausrüstung, Produkten, Verfahren, Personal und ggf. geplante Änderungen
- Erläuterungen zur Behebung von festgestellten Fehlern und Mängeln aus zurückliegenden Inspektionen, falls nicht bereits schon der Behörde mitgeteilt
- Zuordnung von Firmenvertretern zur Inspektionsbegleitung

Die Firma sollte dem Inspektionsteam einen geeigneten Besprechungsraum zur Verfügung stellen, der vertrauliche Abstimmungen innerhalb des Inspektionsteams ermöglicht.

Eine sofortige Begehung nach Ankunft in der Betriebsstätte kann im Einzelfall von Nutzen sein.


#### 3.5.2 Betriebsbegehung

##### 3.5.2.1 Allgemeines

Der Umfang der Betriebsbegehung wird in Abhängigkeit von der Zielsetzung der Inspektion und der Inspektionsart festgelegt und ggf. im Verlauf der Inspektion an die Erfordernisse angepasst. Bei der Betriebsbegehung folgt das Inspektionsteam unter Berücksichtigung der EU-GMP-Regularien normalerweise dem logischen Weg des Ausgangsmaterials vom Wareneingang durch die Produktionsbereiche und die Qualitätskontrollbereiche zum Lager für die freigegebene Fertigware. Bei speziellen Problemen oder Anforderungen kann es zweckmäßig sein, die Inspektion auf eine bestimmte Abteilung des Unternehmens zu konzentrieren, z. B. eine Abteilung, die sterile Darreichungsformen oder nichtsterile Darreichungsformen produziert. Wesentliche Versorgungsbereiche sind dabei einzubeziehen, z. B. Wasser-, Dampf- und Luft-, Staubabzugssysteme und ingenieurtechnische Dienste.

Während der Betriebsbegehung wird die Teamleitung in der Regel ihre Beobachtungen den begleitenden Firmenvertreterinnen/-vertretern und – falls erforderlich – dem Aufsichts- oder Betriebspersonal unmittelbar mitteilen, um Fakten festzustellen, Problembereiche aufzuzei-



<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 8 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

gen und Einsatz und Qualifikation des Personals zu beurteilen. Das Inspektionsteam dokumentiert während der gesamten Inspektion stichpunktartig und eindeutig seine Feststellungen.

### **3.5.2.2 Kurze Betriebsbegehung**

Bei einer Erstinspektion oder bei wesentlichen Änderungen der Räume kann zu Inspektionsbeginn eine kurze Vorabbegehung des gesamten Betriebes bzw. des geänderten Bereiches durchgeführt werden, damit das Inspektionsteam einen Überblick über die örtlichen Gegebenheiten gewinnen und/oder sich mit wichtigen Änderungen vertraut machen kann.

### **3.5.2.3 Ausführliche Betriebsbegehung**

Die ausführliche Betriebsbegehung dient der Feststellung, ob Räumlichkeiten und Ausrüstungen geeignet sind und ob die Art ihrer Nutzung dem vorgesehenen Verfahrenszweck entspricht.


### **3.5.3 Überprüfung der Unterlagen**

Entsprechend Inspektionsart und -umfang ist das Dokumentationssystem auf Übereinstimmung mit dem EU-GMP-Leitfaden zu überprüfen.

Bei allgemeinen GMP-Inspektionen gehört hierzu insbesondere die Überprüfung nachfolgender Unterlagen:

- Arbeitsplatzbeschreibungen für das leitende und verantwortliche Personal; bei Blutspendeinrichtungen Arbeitsplatzbeschreibungen für das gesamte Personal, dessen Tätigkeiten Auswirkungen auf die Qualität der Blutzubereitungen haben können
- Qualifizierungs- und Validierungsunterlagen
- Verfahrensanweisungen
- Herstellungsanweisungen für Herstellungsaktivitäten gemäß § 4 Abs. 14 AMG, Art. 88 Abs. 1 VO (EU) 2019/6, § 28 Abs. 1 TAMG sowie die dazugehörigen Protokolle anhand von Stichproben in der Chargendokumentation
- Prüfanweisungen sowie die dazugehörigen Protokolle
- Übereinstimmung der Verfahren mit den Zulassungsunterlagen
- Freigabeverfahren einschließlich Funktion der sachkundigen Person
- Freigaberegister
- andere Aufzeichnungen, welche die verschiedenen Produktions-, Qualitätskontroll- und Vertriebsvorgänge betreffen
- Verträge im Rahmen der Auftragsherstellung und -prüfung einschließlich System für die Durchführung von Audits
- System für die Aufzeichnung und Überprüfung von Beanstandungen bzw. für den Rückruf von Arzneimittelchargen
- Bearbeitung von Beschwerden und Beanstandungen im Einzelfall



<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 9 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- fristgerechte Umsetzung der Auflagen aus Stufenplanverfahren
- Schulungsunterlagen
- System für die Durchführung von Selbstinspektionen im Unternehmen (ohne Einsichtnahme in Details der Selbstinspektionsprotokolle)
- System der Lieferantenbewertung
- begleitende Produktstabilitätsprüfungen
- periodische Produktqualitätsüberprüfungen
- Änderungen und Abweichungen

Bei produktbezogenen GMP-Inspektionen gehören hierzu insbesondere:

- Übereinstimmung der Verfahren mit den Zulassungsunterlagen
- Herstellungsanweisungen für Herstellungsaktivitäten gemäß § 4 Abs. 14 AMG, Art. 88 Abs. 1 VO (EU) 2019/6, § 28 Abs. 1 TAMG sowie die dazugehörigen Protokolle anhand von Stichproben in der Chargendokumentation
- Prüfanweisungen sowie die dazugehörigen Protokolle
- Analysenmethoden und -ergebnisse für die Untersuchung von Ausgangsmaterialien, Bestandteilen, Zwischen- und Endprodukten
- Qualifizierung von Ausrüstung und Räumen sowie Validierung von Herstellungsprozessen

### **3.5.4 Probenahme**

Während der Inspektion können Proben entnommen werden (siehe VAW 071111 bzw. § 72 Abs. 3 und § 73 TAMG, Art. 123 Abs. 6 lit. b VO (EU) 2019/6).

### **3.5.5 Besonderheiten produktbezogener GMP-Inspektionen**

#### **3.5.5.1 Allgemeines**


Inspektionen nach § 64 AMG, Art. 123 VO (EU) 2019/6 bzw. § 72 Abs. 3 TAMG können die Überprüfung der Übereinstimmung mit der Zulassung umfassen.

Die zuständige Behörde kann Sachverständige beiziehen. Bei Inspektionen der Herstellung bestimmter Arzneimittel (§ 64 Abs. 2 Satz 3 AMG, § 72 Abs. 1 TAMG) sollen Angehörige der zuständigen Bundesoberbehörde als Sachverständige beteiligt werden. Dies wird in der VAW 071106 näher geregelt.

#### **3.5.5.2 Besondere Aspekte bei der Inspektionsvorbereitung**

##### **3.5.5.2.1 Vorbereitende Dokumentation**

Das Inspektionsteam sollte die einschlägigen Abschnitte des Zulassungsantrags bzw. der Zulassung zur Verfügung haben, um sich während der Inspektion jederzeit darauf beziehen zu können.

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 10 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 3.5.5.2 Überprüfung der Erlaubnisse

- Ist eine Erlaubnis nach § 13 oder § 72 Absatz 1 AMG (VAW 151101), § 14 Abs. 1 oder § 28 TAMG bzw. Art. 88 VO (EU) 2019/6, auch i. V. m. § 12 TierGesG (VAW 151111) erteilt worden? Entspricht der Umfang der Erlaubnis den aktuellen Gegebenheiten?
- Erfüllt jeder beauftragte Betrieb (Apotheke, Prüfstelle, Prüflabor, Hersteller) die Voraussetzungen nach § 14 Abs. 4 AMG?<sup>2</sup>
- Besitzt der Betrieb ggf. eine Erlaubnis nach Tierseuchenerreger-Verordnung?
- Besitzt der Betrieb ggf. eine Erlaubnis nach Tierseuchenerreger-Einfuhrverordnung?
- Besitzt der Betrieb ggf. eine Erlaubnis nach Infektionsschutzgesetz?

### 3.5.5.3 Überprüfung der Produktionsvorgänge


Hierbei wird überprüft, ob die Herstellungsvorgänge in Übereinstimmung mit den entsprechenden Festlegungen im Rahmen des Zulassungsantrages bzw. durch die Zulassung sind.

Das Inspektionsteam überprüft ebenfalls, ob die Einzelheiten in Herstellung und Qualitätskontrolle eines Produktes, wie sie im Zulassungsantrag bzw. der Zulassung für dieses Produkt festgelegt oder geändert wurden, bei der Herstellung des Produktes beachtet werden.

Bei der Inspektion wird durch Prüfung der einschlägigen Räume, Ausrüstungen und Unterlagen ermittelt, ob die Spezifikationen der Zulassung bzw. des Zulassungsantrages eingehalten werden. Die Prüfung kann folgende Punkte umfassen:

- Zusammensetzung des Arzneimittels
- Herkunft und Beschaffenheit von Wirkstoffen und anderen Bestandteilen
- Herstellungsbeschreibung
- Herstellungsverfahren einschließlich Inprozesskontrollen
- Kontrolle der Zwischenprodukte
- Behältnisse
- Verpackungsmaterialien
- Kennzeichnung
- Kontrolle des Fertigprodukts
- andere vom zugezogenen Sachverständigen geforderten Angaben, einschließlich laufender Stabilitätsuntersuchungen
- Chargendokumentation

<sup>2</sup> Die Möglichkeit der Beauftragung eines Betriebes, der nicht über eine eigene Erlaubnis verfügt, ist für die Prüfung von Tierarzneimitteln nicht vorgesehen. Diese Tätigkeit unterliegt der Erlaubnispflicht nach Art. 88 VO (EU) 2019/6.

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 11 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### **3.5.5.3.1 Beschwerden/Beanstandungen/Abweichungen**

Sofern das Arzneimittel bereits in den Verkehr gebracht wird, sind produktbezogene Beschwerden, Beanstandungen und Abweichungen (z. B. im fortlaufenden Stabilitätsprogramm) zu überprüfen.

### **3.5.5.3.2 Ergänzungen und Änderungen**

Nach Zulassungserteilung kann der Zulassungsinhaber Ergänzungen und Änderungen der ursprünglichen Angaben beantragen oder anzeigen. Wo solche Ergänzungen und Änderungen vorgenommen wurden, sollte das Inspektionsteam die Zulassungskonformität überprüfen.

### **3.5.5.4 Weitere Regelungen zur Durchführung von Inspektionen**

Ergänzende Regelungen zur Inspektion von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten sowie zur Inspektion von Herstellern und Importeuren von Wirkstoffen für Arzneimittel sind den Aide-Mémoires AiM 071209 (klinische Prüfpräparate) und AiM 071207 (Wirkstoffe) zu entnehmen.

### **3.5.6 Abschlussbesprechung**

Nach Abschluss der Inspektion sollte die Teamleitung bei der Abschlussbesprechung die Feststellungen vor verantwortlichen Personen des Unternehmens (möglichst Teilnahme der Geschäftsführung analog der Eröffnungsbesprechung) zusammenfassen. Hierzu ist eine vorherige interne Abstimmung der Teamleitung mit den Teammitgliedern erforderlich.

Die während der Inspektion festgestellten Fehler und Mängel sowie ihre Bedeutung sollten erörtert und gegenüber den Verantwortlichen bewertet werden (VAW 121103). Hierbei wirkt das Inspektionsteam darauf hin, dass die Feststellungen von dem Unternehmen verstanden und möglichst akzeptiert werden.

Termine für die Behebung von Fehlern und Mängeln können bereits in der Abschlussbesprechung festgelegt werden. Falls gewünscht, können erste Vorschläge des Unternehmens für Maßnahmen erörtert werden.


Im Falle von kritischen Fehlern und Mängeln (F1, siehe VAW 121103) muss die Teamleitung sofort behördliche Maßnahmen einleiten. Bei schwerwiegenden (F2) oder sonstigen Mängeln (F3) liegt der Zeitpunkt des Einleitens von behördlichen Maßnahmen gemäß VAW 121103 im Ermessen der Behörde.

Sofern während der Inspektion eine GMP-non-compliance festgestellt wird, richtet sich das Vorgehen nach der VAW 121108.

Anordnungen können mündlich getroffen werden und sind durch die Behörde umgehend schriftlich zu bestätigen.

Bezüglich der Inspektionen von Tierarzneimitteln sind darüber hinaus die Vorschriften des Art. 123 Abs. 7 VO (EU) 2019/6 und § 72 Abs. 5 TAMG zu beachten:

Entsprechend den genannten Regelungen informiert die zuständige Behörde die überprüften Personen, Betriebe und Einrichtungen unverzüglich schriftlich oder elektronisch über

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 12 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

jeden im Rahmen der Kontrollen festgestellten Verstoß und räumt ihnen eine Frist zur Stellungnahme dazu ein – unabhängig von sofort erforderlichen behördlichen Maßnahmen.

Für die Bewertung, was unverzügliches Handeln ausmacht, kann die Sichtweise des Bundesgerichtshofs (BGH) berücksichtigt werden: Der BGH sieht eine Handlung auch dann als „unverzüglich“ an, wenn „sie innerhalb einer nach den Umständen des Einzelfalls zu bemessenden Prüfung und Überlegenszeit vorgenommen wird“.<sup>3</sup>

### **3.6 Nachbereitung der Inspektion**

#### **3.6.1 Inspektionsbericht**

Über das Ergebnis der Inspektion ist eine Niederschrift (Inspektionsbericht) anzufertigen. Anforderungen an Fristen, Inhalt und Form sind in der VAW 071108 beschrieben.

Die in der Abschlussbesprechung vorgetragenen Fehler und Mängel werden nach der Inspektion im Inspektionsbericht in schriftlicher Form bestätigt und bilden ggf. die Grundlage für weitere behördliche Maßnahmen (siehe VAW 121103 bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG). Zur Bewertung von Fehlern und Mängeln sollte grundsätzlich eine zweite GMP-Inspektorin/ein zweiter GMP-Inspektor bzw. wissenschaftliches Personal hinzugezogen werden, insbesondere bei Fehlern/Mängeln der Klasse F1 und F2 (VAW 121103, Kap. 3.3).

#### **3.6.2 Festlegung des Inspektionsintervalls**

Im Nachgang zu einer Inspektion - ggf. nach Vorlage des Maßnahmenplans und Abschluss der Korrekturmaßnahmen der Firma - legt die verantwortliche Inspektorin/der verantwortliche Inspektor das Inspektionsintervall entsprechend VAW 071101 fest.


Die Durchführung ggf. kurzfristig anzuberaumender Inspektionen im Zusammenhang mit Beanstandungen und Beschwerden (z. B. Rückrufen, Verbraucherbeschwerden) bleibt hiervon unberührt.

#### **3.6.3 Maßnahmen im Zusammenhang mit einer Inspektion**

Die Entscheidung über Maßnahmen (siehe VAW 121103 bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG) richtet sich nach der Bewertung der Fehler und Mängel (siehe VAW 121103).

Dabei ist die Behebung von Fehlern und Mängeln zu kontrollieren. Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Nachinspektion kann dabei erwogen werden, um sicherzustellen, dass die erforderlichen Änderungen ausgeführt werden.

<sup>3</sup> Bundesgerichtshof mit Urteil vom 24.01.2008, Az.: VII ZR 17/07 = NJW 2008, 985 Rn. 18; Ergänzung: In einer älteren Rechtsprechung sieht der BGH sogar eine Höchstgrenze von zwei Wochen als angemessen für eine unverzügliche Handlung an (BGH mit Urteil vom 25.02.1971, Az.: VII ZR 181/69 = NJW 1971, 891). Diese Zeitspanne sollte jedoch nicht regelmäßig ausgereizt werden, da dies der Würdigung eines Einzelfalls zuwiderläuft.

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 13 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 3.6.4 Ausstellen eines GMP-Zertifikates

Innerhalb von 90 Tagen nach einer Inspektion wird dem inspizierten Betrieb/der inspizierten Einrichtung gemäß § 64 Abs. 3f AMG bzw. Art. 94 Abs. 1 VO (EU) 2019/6 ein GMP-Zertifikat ausgestellt, wenn die Inspektion zu dem Ergebnis geführt hat, dass die entsprechenden Grundsätze und Leitlinien eingehalten werden (zum Verfahren siehe VAW 151108).

### 3.6.5 Information der Bundesoberbehörden

Die Inspektorate informieren die zuständigen Bundesoberbehörden, falls Zuwiderhandlungen gegen Vorschriften des Arzneimittelgesetzes, des Tierarzneimittelrechts bzw. der Tierimpfstoff-Verordnung festgestellt wurden, die in die Zuständigkeit dieser Behörden fallen (z. B. nicht zulassungskonforme Herstellung, Mängel im Bereich Pharmakovigilanz).

### 3.6.6 Gebühren

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

### 3.6.7 Aufbewahrung von Inspektionsdaten


Für die Aufbewahrung von Inspektionsdaten wird auf die entsprechenden Regelungen in den Ländern verwiesen (z. B. als Aktenordnung oder Regelung zur Schriftgutverwaltung)<sup>4</sup>. Darin enthalten sein sollte neben der eigentlichen Aufbewahrungsfrist auch der Zeitpunkt, ab der diese startet (i. d. R. nach Schließen der Akte<sup>5</sup>). Den Inspektoraten müssen diese Vorgaben bekannt sein. Die nach den o. g. Regelungen aufzubewahrenden Inspektionsdaten umfassen insbesondere<sup>6</sup>:

- ausgewählte Unterlagen zur Vorbereitung auf die Inspektion und während der Inspektion übergebene Dokumente
- Mitschriften der Inspektorinnen und Inspektoren während der Inspektion (soweit zusätzlich zum finalen Inspektionsbericht relevant, um die Durchführung und den Ablauf der Inspektion nachvollziehen zu können)
- Inspektionsankündigung (außer ggf. in Fällen des §64 Abs. 3 Satz 4 oder Art. 123 Abs. 6 VO (EU) 2019/6) und Agenda (sofern es sich nicht um eine kurzfristige anberaumte Inspektion handelt)
- Inspektionsbericht inkl. Anlagen, Dokumentation zur Mängelbehebung im Zusammenhang mit der Inspektion, Gebührenbescheide

<sup>4</sup> Davon abzugrenzen sind die Archivordnungen der Länder. Diese kommen i. d. R. erst nach Ablauf der in den in Kap. 3.6.7 genannten Aufbewahrungsfristen zum Tragen. Den Landesarchiven werden die Akten zur Übernahme angeboten. Werden die Akten nicht übernommen, sollten die Aktenordnungen/Regelungen zur Schriftgutverwaltung entsprechende Aussagen zur Vernichtung der Akten treffen.

<sup>5</sup> Vorgaben, wann eine Akte geschlossen werden kann, sollten in der Aktenordnung oder Regelung zur Schriftgutverwaltung enthalten sein.

<sup>6</sup> keine abschließende Aufzählung

<b>VAW 07110208</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 14 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### **3.6.8 Löschung von Aufnahmen und Aufzeichnungen zu Inspektionen bei Tierarzneimittelherstellern**

In Ergänzung zu den in Kap. 3.6.7 genannten Regelungen der Länder zur Aufbewahrung von Inspektionsdaten wird auf die nachfolgenden Vorgaben des TAMG hingewiesen.

Gemäß § 72 Absatz 4 Nr. 3 und 4 TAMG können

- von allen geschäftlichen Schrift und Datenträgern Abschriften, Auszüge, Ausdrucke oder sonstige Vervielfältigungen, auch von Datenträgern, angefertigt oder Ausdrucke von elektronisch gespeicherten Daten verlangt werden, insbesondere von Aufzeichnungen, Frachtbriefen, Herstellungsbeschreibungen und Unterlagen über die bei der Herstellung verwendeten Stoffe
- Bildaufnahmen oder -aufzeichnungen angefertigt werden von den in § 72 Abs. 4 Nr. 1 TAMG genannten Grundstücken, Betriebsräumen und Transportmitteln

Diese Aufnahmen und Aufzeichnungen sind gemäß § 72 Abs. 4 TAMG zu vernichten oder zu löschen, soweit sie nicht mehr erforderlich sind, spätestens jedoch nach Ablauf von fünf Jahren nach ihrer Aufnahme oder Aufzeichnung. Diese Frist gilt nicht, wenn wegen eines anhängigen Bußgeldverfahrens, eines staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahrens oder eines gerichtlichen Verfahrens eine längere Aufbewahrung erforderlich ist; in diesen Fällen sind die Aufnahmen oder Aufzeichnungen mit rechtskräftigem Abschluss des Verfahrens zu vernichten.

## **4 Anlagen und Formulare**

keine

## **5 Änderungsgrund**

Anpassung an das geltende Tierarzneimittelrecht

Änderungsbedarf aufgrund der Rückmeldungen aus dem Joint Audit 2023