



<b>VAW 07114602</b>	<b>Inspektion von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen</b>	Seite 1 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat	
<b>Schlüsselwörter</b>	GCP-Inspektion	
<b>Querverweise</b>	VAW 071102; VAW 071116	
<b>erstellt</b>	EFG 05	
<b>CoCP-Relevanz</b>	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Silke Welsch-Kunze (EFG 05)	19.03.2018
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	11.04.2018
<b>beschlossen</b>	Humanarzneimittelbereich Veronika Lamberti-Wesserling, Vorsitzende AG AATB	10.04.2018
	Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser, Vorsitzender AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Birgit Straubinger, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	

<b>VAW 07114602</b>	<b>Inspektion von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen</b>	Seite 2 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 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)<sup>1</sup>
- Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V)<sup>1</sup>
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)<sup>1</sup>
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)<sup>1</sup>
- EU-GMP-Leitfaden (Annex 13)<sup>1</sup>
- 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<sup>1</sup>

Abkürzungen:

(Z)-BOB	(zuständige) Bundesoberbehörde
CRF	Prüfbogen (engl. Case Report Form)
CRO	Auftragsforschungsinstitut (engl. Contract Research Organization)
(Z)-EK	(zuständige) Ethikkommission
GCP	Gute Klinische Praxis (engl. Good Clinical Practice)

<sup>1</sup> In der für die jeweilige klinische Prüfung gültigen Fassung

<b>VAW 07114602</b>	<b>Inspektion von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen</b>	Seite 3 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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.

##### 3.1.2 Inspektionen aufgrund von Verdachtsfällen

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

Eine Kombination beider Inspektionsarten ist möglich.

<b>VAW 07114602</b>	<b>Inspektion von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen</b>	Seite 4 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 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 Sachverständigen 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 Beanstandungen gibt, stuft die Inspektorin/der Inspektor diese in unterschiedliche Schweregrade ein (siehe Anlage I – Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen).

<b>VAW 07114602</b>	<b>Inspektion von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen</b>	Seite 5 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Im Rahmen der Abschlussbesprechung werden die Beanstandungen 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 Inspektionsbericht**

Über das Ergebnis der Inspektion ist zeitnah ein Bericht zu erstellen, in den alle wesentlichen Feststellungen der Inspektion, insbesondere Mängel und Beanstandungen sowie Anordnungen zur Abstellung der festgestellten Mängel und Beanstandungen aufzunehmen sind (siehe VAW 071116). Der Bericht wird der inspizierten Einrichtung und dem Sponsor oder dessen gesetzlichem Vertreter mit der Aufforderung zur Abstellung der Mängel und Beanstandungen übermittelt, wobei der Schutz vertraulicher Angaben sicherzustellen ist. Vor der endgültigen Fertigstellung des Berichts ist den überprüften Einrichtungen der Inhalt des Berichtsentwurfs mitzuteilen und ihnen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Ergibt die Inspektion, dass die Eignung des für die Durchführung der KLP in einer Prüfstelle verantwortlichen Prüfers oder die Eignung der Prüfstelle nicht gegeben sind, 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.

#### **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 unverzögliche Unterrichtung des Sponsors und der zuständigen BOB
- Strafanzeige bei der Staatsanwaltschaft
- Einleitung von Ordnungswidrigkeitenverfahren

<b>VAW 07114602</b>	<b>Inspektion von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen</b>	Seite 6 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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

- Turnusgemäße Revision
- Anpassung an die aktuelle gesetzliche Lage
- Überführung der Checklisten in die VAW 071116
- Überführung Anlage V in ein Formulare Dokument
- Sprachliche Gleichstellung
- Streichung der Obersten Landesbehörden aus dem Geltungsbereich der VAW

<b>VAW 07114602</b>	<b>Inspektion von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen</b>	Seite 7 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## Anlage I „Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen“

<b><u>Kritisch (F1)</u></b>	
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. Betrug gehört ebenfalls zu den kritischen Mängeln.
<b><u>Schwerwiegend (F2)</u></b>	
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.
<b><u>Sonstige (F3)</u></b>	
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.
<b><u>Kommentar</u></b>	
Definition:	Die Feststellungen können zu Vorschlägen führen, wie die Qualität verbessert oder das Fehlerpotenzial in Zukunft verringert werden kann.