

VAW 07111604	Inspektionsbericht GCP	Seite 1 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	GCP-Inspektion; Inspektionsbericht	
Querverweise	VAW 071146	
erstellt	EFG 05	
CoUP-Relevanz	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
fachlich geprüft	Katja Ableiter (EFG 05)	10.08.2022
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	19.09.2022
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Carolyn Hoops, Vorsitzende AG AATB	20.09.2022
	Tierarzneimittelbereich Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Barbara Stetter, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

VAW 07111604	Inspektionsbericht GCP	Seite 2 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Zweck

Diese Verfahrensanweisung regelt die Erstellung und das Format der Inspektionsberichte für GCP-Inspektionen auf der Grundlage von § 64 Abs. 1 Arzneimittelgesetz, Art. 78 Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und Durchführungsverordnung (EU) 2017/556 durch die Inspektorate der Länder.

Sind Inspektorate der Länder im Benehmen mit der zuständigen BOB an einer GCP-Inspektion im Zulassungsverfahren gemäß § 25 Abs. 5 AMG beteiligt, so werden die Inspektionsberichte von der BOB erstellt.

Die Weitergabe des Inspektionsberichts ist in der VAW 071146 geregelt.

2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente:

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)¹
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)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)²
- Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln²
- Richtlinie 2005/28/EG zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte (mit Ausnahme ihrer Kapitel 5 und 6)²
- Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (Clinical Trials Regulation, CTR)³
- Durchführungsverordnung (EU) 2017/556 der Kommission vom 24. März 2017 über die Einzelheiten der Inspektionsverfahren hinsichtlich der guten klinischen Praxis gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates (Clinical Trials Regulation, CTR)³
- Delegierte Verordnung (EU) 2017/1569 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durch die Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien für Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, und der Einzelheiten von Inspektionen³
- EMA/CHMP/ICH135/1995 Guideline for Good Clinical Practice E6 (ICH-Leitlinien) in der aktuellen Fassung

¹ In der für die klinische Prüfung gültigen Fassung

² Für klinische Prüfungen, die unter den Anwendungsbereich der RL 2001/20/EG und GCP-V fallen

³ Für klinische Prüfungen, die unter den Anwendungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 fallen

VAW 07111604	Inspektionsbericht GCP	Seite 3 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- EMA/359169/2016, Guidance for the preparation of good clinical practice inspection reports and communication of inspection findings
- Deklaration von Helsinki

Abkürzungen siehe VAW 071146 und Glossar (ZLG)

3 Verfahren

3.1 Einleitung

Der GCP-Inspektionsbericht ist die Dokumentation des Ergebnisses einer nach der VAW 071146 durchgeführten GCP-Inspektion.

GCP-Inspektionen erfolgen im Namen der EU. Ihre Ergebnisse werden von den anderen Mitgliedstaaten der EU anerkannt. Voraussetzung für die gegenseitige Anerkennung der Berichte ist eine Vereinheitlichung der Durchführung von GCP-Inspektionen durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten. Nach Artikel 29 der Richtlinie 2005/28/EG⁴ bzw. Artikel 9 der Durchführungsverordnung (EU) 2017/556⁵ soll diese Vereinheitlichung durch von der Europäischen Kommission veröffentlichte Leitlinien gewährleistet werden.

Das im Folgenden beschriebene Berichtsformat orientiert sich daher eng an den europäischen Vorgaben (siehe „Procedure for reporting of GCP inspections requested by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)“, EMA/INS/GCP/158549/2016 Rev. 1 vom 28.03.2017).

3.2 Erstellung der Inspektionsberichte

Der Bericht soll das Inspektionsverfahren gem. VAW 071146 widerspiegeln.

In den Bericht sind Anordnungen zur Abstellung der festgestellten Mängel und Beanstandungen aufzunehmen. Er soll ferner eine Beurteilung enthalten, inwieweit

- die Vorschriften zum Schutz des Menschen bei der Durchführung der klinischen Prüfung eingehalten worden sind,
- die CHMP/ICH/GCP-Richtlinien beachtet wurden und
- die inspizierten Daten valide und vertrauenswürdig sind.

Sämtliche Mängel sind zu referenzieren und sollen in kritische (F1), schwerwiegende (F2) und sonstige Abweichungen (F3) eingestuft werden. Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen sind der VAW 071146 zu entnehmen.

Es sind alle festgestellten Mängel aufzuführen, auch solche, die durch Ergreifung von Sofortmaßnahmen bereits während der Inspektion abgestellt werden konnten.

Bei kritischen Mängeln sind die bereits in der Abschlussbesprechung mündlich angeordneten Maßnahmen der inspizierten Einrichtung durch die Behörde umgehend schriftlich mitzuteilen.

⁴ Bei klinischen Prüfungen mit Bezug auf RL 2001/20/EG

⁵ Bei klinischen Prüfungen mit Bezug auf Verordnung (EU) Nr. 536/2014

VAW 07111604	Inspektionsbericht GCP	Seite 4 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Korrekturmaßnahmen während der Inspektion, Kommentare der inspizierten Einrichtung und etwaige Auflagen bezüglich der Mängelbeseitigung sind im Abschnitt „Zusammenfassung und Schlussfolgerungen“ des Berichts aufzunehmen. Gleiches gilt für die Angabe von geplanten Korrekturmaßnahmen durch die inspizierte Einrichtung.

3.3 Format der Inspektionsberichte

Für jede Inspektion (Prüfeinrichtung, Sponsor/CRO, Laboratorium) wird ein Inspektionsbericht gemäß Formulardokument 071116_F01 erstellt.

Dabei untergliedert sich der Inspektionsbericht in drei Teile:

- Teil 1: Hauptbericht inkl. Anhang A1 (Übersicht der inspizierten Tätigkeiten/Bereiche); die weiteren Anhänge A2, A3 und A4 sind optional
- Teil 2: Addendum 1
- Teil 3: Addendum 2

Hinweise zum Ausfüllen der einzelnen Teile des Inspektionsberichts sind im Formular 071116_F02 zu finden.

Je nach inspizierter Einrichtung können ergänzend die Checklisten (Formulare 071116_F03, 071116_F04 oder 071116_F05) als Anlage zum Inspektionsbericht verwendet werden. Die darin aufgeführten Punkte sind in Abhängigkeit vom geplanten Inspektionsumfang durch die Inspektorin/den Inspektor in eigener Zuständigkeit auszufüllen.

Anlage I zu dieser VAW enthält eine Übersicht über mögliche Inhalte der Inspektion und des Inspektionsberichts. Die kursiv geschriebenen Punkte entsprechen dabei dem europäischen Format des Inspektionsberichts. Für die Formulare 071116_F03, 071116_F04 oder 071116_F05 wurde bereits eine Vorauswahl möglicher relevanter Bereiche getroffen.

Bei der Inspektion von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) kann zusätzlich die Checkliste in Formular 071116_F06 als Anlage zum Inspektionsbericht verwendet werden. Je nach inspizierter Einrichtung sind die Inhalte auch hier durch die Inspektorin/den Inspektor in eigener Zuständigkeit auszufüllen und anzupassen.

Mögliche Inhalte der Inspektion mit Bezug zu ATMPs sind bereits im Formular 071116_F06 berücksichtigt.

Die Erstellung von Berichten über Verdachtsinspektionen klinischer Prüfungen in Prüfeinrichtungen, beim Sponsor/CRO oder beim Prüflaboratorium orientiert sich ebenfalls an den genannten Formulardokumenten.

3.4 Veröffentlichung des Inspektionsberichts im EU-Portal⁶

Der finale Inspektionsbericht inkl. Addendum 2 wird an das EU-Portal übermittelt, dieser darf keine personenbezogenen Daten von Prüfungsteilnehmern enthalten; die Anforderungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Art. 81 sind zu erfüllen. Dieser Inspektionsbericht darf nur im nicht-öffentlichen Bereich („not for publication“) von CTIS eingestellt werden.

Eine redaktionell angepasste Fassung des finalen Inspektionsberichts, die den Schutz von personenbezogenen Daten und die Wahrung von Betriebsgeheimnissen sicherstellt, wird

⁶ Für klinische Prüfungen, die unter den Anwendungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 fallen

VAW 07111604	Inspektionsbericht GCP	Seite 5 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

über das EU-Portal öffentlich verfügbar gemacht („for publication“). Leitlinien der EU in der jeweils gültigen Fassung zur redaktionellen Überarbeitung des öffentlichen Inspektionsberichts⁷ sind zu beachten.

4 Anlagen und Formulare

Anlagen:

Anlage I „Übersicht Inhalt GCP-Inspektionsbericht und Checklisten“

Formulare:

071116_F01 „Muster eines GCP-Inspektionsberichts“
071116_F02 „Ausfüllhilfe zum GCP-Inspektionsbericht“
071116_F03 „Checkliste für eine GCP-Inspektion im Labor“
071116_F04 „Checkliste für eine GCP-Inspektion beim Prüfer“ (Bei klinischen Prüfungen mit Bezug auf RL 2001/20/EG)
071116_F05 „Checkliste für eine GCP-Inspektion beim Sponsor/CRO“ (Bei klinischen Prüfungen mit Bezug auf RL 2001/20/EG)
071116_F06 „Checkliste für eine GCP-Inspektion mit ATMPs“

5 Änderungsgrund

Inkrafttreten der Verordnung (EU) Nr. 536/2014

⁷ Diese liegen zum Zeitpunkt der Überarbeitung der VAW noch nicht vor.

VAW 07111604	Inspektionsbericht GCP	Seite 6 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Anlage I „Übersicht Inhalt GCP-Inspektionsbericht und Checklisten“

Hinweis: Die kursiv geschriebenen Punkte entsprechen dabei dem europäischen Format des Inspektionsberichts. Für die Formulare 071116_F03, 071116_F04 oder 071116_F05 wurde bereits eine Vorauswahl möglicher relevanter Bereiche getroffen.

- 1 *Administrative Informationen*
- 2 *Hintergrund und generelle Information*
 - 2.1 *Grund und Anlass für die Inspektion*
 - 2.2 *Referenztexte*
 - 2.3 *Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen*
 - 2.4 *Liste der in die klinische Prüfung involvierten und während der Inspektion kontaktierten Personen*
- 3 *Betriebliche Ausstattung/Ressourcen*
 - 3.1 *Organisation der Einrichtung*
 - 3.2 *Personal*
 - 3.2.1 Interview mit dem verantwortlichen Studienpersonal
 - 3.2.2 Delegation Log
 - 3.3 *Qualifikation und Training*
 - 3.4 *Räumlichkeiten*
 - 3.4.1 Archiv
 - 3.4.2 Laborräume
 - 3.5 *Ausrüstung*
 - 3.6 *Computersysteme*
 - 3.6.1 Personal
 - 3.6.2 Lieferanten und Dienstleister
 - 3.6.3 Validierung
 - 3.7 *Sonstiges*
- 4 *Regulatorische Anforderungen/Administrative Aspekte*
 - 4.1 *Genehmigungs- und Anzeigeverfahren⁸ bei Behörden*
 - 4.2 *Bewertung durch die Ethikkommission (IEC)⁹*
 - 4.3 *Genehmigungen oder Erlaubnisse anderer Behörden*
 - 4.4 *Verträge und Vereinbarungen*
 - 4.5 *Versicherung*
 - 4.6 *Sonstiges*
- 5 *Trial Master File*
 - 5.1 *Erstellung, Versionskontrolle und Inhalte essentieller Dokumente*
 - 5.2 *Vollständigkeit, Verfügbarkeit, Inhalt und Struktur von TMF/ISF*
 - 5.3 *Sonstiges*
- 6 *Durchführung der klinischen Prüfung*
 - 6.1 *Patientenrekrutierung*
 - 6.2 *Patientenidentifizierung*
 - 6.3 *Patientenpseudonymisierung*
 - 6.4 *Patientenaufklärung und Einwilligung (komplette Dokumentation)*
 - 6.5 *Patientenscreening, Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien*
 - 6.6 *Prüfplankonforme Durchführung*

⁸ Für klinische Prüfungen, die unter den Anwendungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 fallen, Anzeigen über das EU-Portal

⁹ Für klinische Prüfungen, die unter den Anwendungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 fallen, in der Entscheidung nach Art. 8 der Verordnung enthalten

VAW 07111604	Inspektionsbericht GCP	Seite 7 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 6.7 Sonstiges
- 7 *Leitung der klinischen Prüfung durch den Sponsor/CRO*
 - 7.1 Delegation der Aufgaben/Abgrenzung der Verantwortungsbereiche
 - 7.2 Management der CROs/Auftragnehmer
 - 7.3 Studienmanagement, Kommunikation, Konfliktmanagement
 - 7.4 Auswahl der Prüfer
 - 7.5 Training der Prüfstellen
 - 7.6 Handhabung der Protokollabweichungen
 - 7.7 Implementierung von Amendments
 - 7.8 Umgang mit schwerwiegenden Verstößen
 - 7.9 Datenmonitoring und andere Studienkomitees
 - 7.10 Sonstiges
- 8 *Aufzeichnung und Bericht unerwünschter Ereignisse*
 - 8.1 Erfassung und Bewertung von AEs
 - 8.2 Erfassung von SAEs
 - 8.3 Auswertung der gemeldeten SAEs & Nutzung der EudraVigilance-Datenbank
 - 8.4 Unverzügliche Berichterstattung an Sponsor bzw. Unterrichtung der EK/Behörde/Eu-Portal¹⁰
 - 8.5 Information der Prüfer über Sicherheitsberichte
 - 8.6 Gesamtheit der Berichte (DSURS)
 - 8.7 Dringende Sicherheitsmaßnahmen
 - 8.8 Sonstiges
- 9 *Prüfpräparate/Hilfspräparate¹⁰/Apotheke*
 - 9.1 Herstellung/Konfektionierung/Kennzeichnung/Einfuhr/QP/Zertifikat/Rekonstitution
 - 9.2 IMP – Haltbarkeit und Verlängerung
 - 9.3 Implementierung der Randomisierung
 - 9.4 Freigabe, Versand und (innerbetrieblicher) Transport
 - 9.5 Lagerung (und Temperaturüberwachung)
 - 9.6 IRT-System (studienpezifisch eingerichtet, Handhabung)
 - 9.7 Verschreibung, Abgabe an die Patienten und Anwendung
 - 9.8 Compliance der Patienten
 - 9.9 Bestandskontrolle (bei Lieferung, in der Prüfstelle und beim Patienten), Rückgabe und Vernichtung
 - 9.10 Entblindungsverfahren
 - 9.11 Sonstiges
- 10 *Klinisches Datenmanagement*
 - 10.1 CRF und studienpezifisches eCRF Design/Aufbau, Funktionalität, Quelldaten-CRF (Ablage einer Kopie in der Prüfstelle etc.)
 - 10.2 Tagebücher und e-PRO
 - 10.3 Dateneinträge, Verifizierung/Validierung (edit checks), offensichtliche Korrekturen, Audit Trails
 - 10.4 Datenverarbeitung/Transfer, Verschlüsselung
 - 10.5 Datenabgleich (z. B. Labordaten, Pharmakovigilanz)
 - 10.6 Datenbankschluss
 - 10.7 Entblindung
 - 10.8 Sonstiges

¹⁰ Für klinische Prüfungen, die unter den Anwendungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 fallen

VAW 07111604	Inspektionsbericht GCP	Seite 8 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 11 *Quelldatenüberprüfung und –verifizierung SDR/SDV*
 - 11.1 Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (Verlässlichkeit der Daten, Prüfplankonformität)
 - 11.2 Sonstiges
- 12 *Monitoring*
 - 12.1 Compliance mit dem Monitoringplan/Vorschriften
 - 12.2 Monitoringberichte (Feststellungen/Routine/Abschluss)
 - 12.3 Fehlerbehebung und –eskalation
 - 12.4 Zentrale Monitoring Aktivitäten
 - 12.5 Sonstiges
- 13 *Instrumentelle Diagnostik/Untersuchungen*
 - 13.1 Laboratorien, technische Einrichtungen, andere Auftragnehmer
 - 13.1.1 Beauftragte externe Laboratorien
 - 13.2 Datentransfer
 - 13.3 Standardisierung/Validierung
 - 13.4 Ggf. in die Akkreditierung oder Zertifizierung eingebundene Gremien
 - 13.5 Sonstiges
- 14 *Umgang mit Laborproben*
 - 14.1 *Laborproben (in der Prüfstelle)*
 - 14.2 *Laborproben (im Prüflabor oder der auswertenden Stelle)*
 - 14.3 Sonstiges
- 15 *Laboratorien (nicht PK, z. B. klinische Chemie, Hämatologie)*
 - 15.1 Zertifikate/Akkreditierungen
 - 15.2 Normwertetabellen
 - 15.3 Weitergabe der Befunde an die Prüfstelle
 - 15.4 Sonstiges
- 16 *Bioanalytisches (PK) Labor*
 - 16.1 *Verwendete Methoden*
 - 16.2 *Methodenvalidierung/Validierungsbericht*
 - 16.3 *Ergebnisse*
 - 16.4 Sonstiges
- 17 *Pharmakokinetische Analyse*
 - 17.1 Statistische/Pharmakokinetische Software
 - 17.2 Re-Analyse der angefallenen Proben (ISR)
 - 17.3 PK Profil Parameter
 - 17.4 Patientenkohorten
 - 17.5 Sonstiges
- 18 *Statistische Auswertung*
- 19 *Qualitätsmanagementsystem*
 - 19.1 *Verfahrensanweisungen/SOP-System*
 - 19.2 *Qualitätskontrolle*
 - 19.3 *Qualitätssicherung*
 - 19.4 Sonstiges
- 20 *Zusammenfassung und Schlussfolgerung*
- 21 *Unterschriften*
- 22 *Verteiler*