

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 1 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

| | | |
|-------------------------|---|--|
| Geltungsbereich | Inspektorat | |
| Schlüsselwörter | GCP-Inspektion; Inspektionsbericht | |
| Querverweise | 071146 | |
| erstellt | EFG 05 | Januar 2007 |
| | | Datum / Unterschrift |
| fachlich geprüft | Guido Scharf | 26.01.2007 |
| formell geprüft | Dr. Oliver Onusseit | 26.02.2007 |
| beschlossen | Humanarzneimittelbereich Christiane Dörner, Vorsitzende AG AATB | <i>Ch. Dörner</i> <i>29.10.2007</i> |
| | Tierarzneimittelbereich Dr. Christine Höfer, Vorsitzende AG TAM | - entfällt - |
| | Tierimpfstoffbereich Dr. Thomas Fröhlich, Vorsitzender AGTT | - entfällt - |
| genehmigt | | |
| in Kraft gesetzt | | |
| | gültig ab | |

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 2 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

1 Zweck

Diese Verfahrensanweisung regelt Erstellung und Format der Inspektionsberichte für GCP-Inspektionen auf der Grundlage von § 64 Abs. 1 Arzneimittelgesetz durch die Inspektorate der Länder.

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

Die Übermittlung der Inspektionsdaten an die zuständige Bundesoberbehörde zur Eingabe in die EudraCT-Datenbank ist in Anlage V der VAW 071146 "Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln" geregelt.

2 Definitionen und Abkürzungen

siehe Glossar und Abkürzungsverzeichnis

3 Verfahren

3.1 Einleitung

Der GCP-Inspektionsbericht ist die Dokumentation des Ergebnisses einer nach der VAW 071146 "Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln" durchgeführten GCP-Inspektion.

GCP-Inspektionen erfolgen im Namen der Europäischen Gemeinschaft. Ihre Ergebnisse werden von den anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union 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/EG 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.

3.2 Erstellung der Inspektionsberichte

Der Bericht soll das Inspektionsverfahren nach der Verfahrensanweisung 071146 "Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln" 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.

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 3 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Sämtliche Feststellungen sind nach Möglichkeit zu referenzieren und sollen in kritische (F1), schwerwiegende (F2) und sonstige Abweichungen (F3) eingestuft werden. Die Einstufungskriterien ergeben sich aus der VAW "Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln". 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 umgehend durch die Behörde schriftlich zu bestätigen.

Korrekturmaßnahmen während der Inspektion, Kommentare der inspizierten Einrichtung und etwaige Auflagen bezüglich der Mängelbeseitigung sind unter Ziffer 11. (Zusammenfassung und Schlussfolgerungen) in den Bericht aufzunehmen. Gleiches gilt für die Angabe von geplanten Korrekturmaßnahmen durch die inspizierte Einrichtung.

Der Inspektionsbericht soll in der Regel innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Inspektion fertiggestellt sein.

3.3 Format der Inspektionsberichte

Für jede inspizierte Prüfeinrichtung wird ein Inspektionsbericht nach Muster der Anlage I erstellt. Das Berichtsformat für Inspektionen bei Sponsoren und Auftragsforschungsinstituten ist in Anlage II vorgegeben.

Die Angaben unter Punkt 1. „Allgemeine Informationen“ sind in jedem Fall in den Bericht aufzunehmen. Die übrigen Punkte sind in Abhängigkeit vom durch den Inspektor in eigener Zuständigkeit geplanten Inspektionsumfang auszufüllen.

Die Erstellung von Berichten über Verdachtsinspektionen klinischer Prüfungen in Prüfeinrichtungen sowie beim Sponsor/Auftragsforschungsinstitut orientiert sich ebenfalls an dem in den Anlagen I und II vorgegebenen Format.

3.4 Weitergabe des Inspektionsberichts

Der Bericht ist der inspizierten Einrichtung und unter Beachtung des Schutzes vertraulicher Angaben dem Sponsor oder dessen gesetzlichem Vertreter zu übermitteln, verbunden mit der Aufforderung, zu den Feststellungen der Inspektoren oder geplanten bzw. bereits durchgeführten Abhilfemaßnahmen binnen 30 Tagen Stellung zu nehmen.

Die Mitteilungs- und Unterrichtungspflichten nach § 68 Arzneimittelgesetz bleiben unberührt. Ergibt die Inspektion, dass die Eignung des für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlichen Prüfers oder die Eignung einer Prüfstelle nicht gegeben sind, wird der Inspektionsbericht der für diesen Prüfer zuständigen Ethik-Kommission, bei multizentrischen Prüfungen auch der federführenden Ethik-Kommission, übermittelt.

Auf begründetes Ersuchen ist der Inspektionsbericht der Europäischen Arzneimittelagentur und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union zur Verfügung zu stellen.

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 4 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4 Anlagen

Anlage I: Inspektionsbericht Prüfzentrum - Regelinspektion

Anlage II: Inspektionsbericht Sponsor/CRO - Regelinspektion

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 5 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Anlage I: Inspektionsbericht Prüfzentrum - Regelinspektion

INSPEKTIONSBERICHT PRÜFZENTRUM Regelinspektion nach §§ 64 ff. AMG und § 15 GCP-Verordnung

1. Allgemeine Informationen

- 1.1 Inspizierte Einrichtung: Name und vollständige Anschrift,
Beschreibung der inspizierten Einrichtung
- 1.2 Prüfpräparat: Bezeichnung, arzneilich wirksame Bestandteile
- 1.3 Vergleichspräparat: Bezeichnung, arzneilich wirksame Bestandteile
- 1.4 Prüfplan: Titel und Code des Prüfplans, Version, Datum.
EudraCT-Nummer
Vorlagennummer der zuständigen Bundesoberbehörde,
Genehmigungsdatum
falls zutreffend, Prüfplan-Änderungen mit Datum,
bei genehmigungspflichtigen Änderungen Datum der
Genehmigung durch die zuständige
Bundesoberbehörde
- 1.5 Sponsor: Name und vollständige Anschrift,
falls zutreffend, Name und vollständige Anschrift des
Vertreters des Sponsors
- 1.6 Auftragsforschungsinstitut: falls zutreffend, Name und vollständige Anschrift
- 1.7 Leiter der klinischen
Prüfung: Name, Stellung und vollständige Anschrift
- 1.8 zuständige Ethikkommission: Name und vollständige Anschrift,
Datum und Status des Ethikvotums nach § 42 Abs. 1
Satz 1 oder 2 AMG.
- 1.9 Hauptprüfer: Name, Berufsbezeichnung
- 1.10 ggf. weitere Prüfer: Name(n), Berufsbezeichnungen(en)
- 1.11 Inspektionsdatum: Tag, Monat, Jahr
- 1.12 Inspektoren: Namen der Inspektoren,
Bezeichnung und Anschrift der zuständigen Behörde
- 1.13 an der Inspektion
teilnehmende Personen: Namen, Berufsbezeichnungen, Funktionen

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 6 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

2. Art der Inspektion

- 2.1 Einführung, kurze Beschreibung des Inspektionsumfangs/der inspizierten Bereiche
- 2.2 falls zutreffend, Datum der letzten Inspektion und Darstellung wesentlicher Änderungen seit der letzten Inspektion
- 2.3 Rechtsgrundlagen/Referenztexte für die Inspektion

3. Regulatorische Anforderungen

- 3.1 Anzeige bei der zuständigen Behörde gemäß § 67 AMG und § 12 GCP-V,
 - ggf. Dokumentation der Übertragung der Anzeigeverpflichtungen auf den Sponsor.
- 3.2 Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission,
 - ggf. Votum bezüglich relevanter Prüfplanänderungen (§ 10 GCP-V),
 - Dokumentation der Kontakte während der klinischen Prüfung.
- 3.3 Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde,
 - ggf. Genehmigung relevanter Prüfplanänderungen (§ 10 GCP-V).
- 3.4 ggf. Genehmigungen oder Erlaubnisse von anderen Behörden
 - nach dem Gentechnikgesetz,
 - nach der Strahlenschutzverordnung,
 - nach dem Betäubungsmittelgesetz.

4. Dokumentation

- 4.1 Prüfplan, Version, Datum, Unterschriften
- 4.2 Prüfplanänderungen, Daten, Unterschriften
- 4.3 Patienten-Information und -Einwilligungserklärung
- 4.4 Einverständniserklärung zum Datenschutz
- 4.5 Erklärung der GCP-Konformität
- 4.6 Randomisierungsliste, Entblindungscodes
- 4.7 Prüfarztordner
- 4.8 Archivierung der Aufzeichnungen
- 4.9 Sonstiges

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 7 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

5. Durchführung der klinischen Prüfung

- 5.1 Ergebnisse der Eingangsbesprechung
- 5.2 Koordination der klinischen Prüfung, Abgrenzung von Verantwortungsbereichen
- 5.3 Screening und Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer
- 5.4 Schulung des beteiligten Personals
- 5.5 Sonstiges

6. Prüfplan

- 6.1 Überprüfung der Einhaltung von Ein- und Ausschlusskriterien
- 6.2 Aufzeichnung und Bericht unerwünschter Ereignisse
- 6.3 Behandlungsunterbrechungen oder -abbrüche
- 6.4 Einhaltung des Prüfplans unter besonderer Berücksichtigung der Wirksamkeits-Parameter
- 6.5 Case Report Forms (source-data-verification, Korrekturen)
- 6.6 Weitergabe der Daten
- 6.7 Sonstiges

7. Prüfpräparate

- 7.1 Dokumentation des Eingangs der Prüfpräparate
- 7.2 Ausgabe an Prüfungsteilnehmer oder Anwendung durch den Prüfer
- 7.3 Prüfpräparate-Retouren von Prüfungsteilnehmern
- 7.4 Vernichtung/Rücknahme von Prüfpräparaten durch den Sponsor
- 7.5 Einhaltung der Lagerungsbedingungen
- 7.5 Kennzeichnung der Prüfpräparate
- 7.6 Sonstiges

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 8 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

8. falls zutreffend, durch das Prüfzentrum eingebundene Laboratorien oder technische Abteilungen

- 8.1 Zertifizierung oder Akkreditierung
- 8.2 Interne und externe Qualitätskontrollen (Ringversuchszertifikate)
- 8.3 benutzte Methoden/Geräte, Referenzwertetabelle
- 8.4 Etikettierung und Lagerung von Proben
- 8.5 Einhaltung der Transportbedingungen
- 8.6 Probenuntersuchung, Plausibilitätskontrolle
- 8.7 Dokumentation und Archivierung
- 8.8 Sonstiges

9. Monitoring und Auditing

- 9.1 Monitoring:
 - Durch den Monitor vorgenommene Handlungen.
 - Monitorbesuchs-Dokumentation (Monitor visit logs)
- 9.2 Auditing:
 - Audits und Audit-Zertifikate
 - Infolge des/der Audits vorgenommene Handlungen
- 9.3 Sonstiges

10. Aufstellung der Fehler und Mängel

- 10.1 Kritische Fehler und Mängel
- 10.2 Schwerwiegende Fehler und Mängel
- 10.3 Sonstige Fehler und Mängel

11. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

12. Anlagen

13. Datum und Unterschrift der Inspektoren

14. Verteiler

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 9 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Anlage II: Inspektionsbericht Sponsor/CRO – Regelinspektion

INSPEKTIONSBERICHT SPONSOR/CRO Regelinspektion nach §§ 64 ff. AMG und § 15 GCP-Verordnung

1. Allgemeine Informationen

- 1.1 Inspizierte Einrichtung: Name und vollständige Anschrift,
Beschreibung der inspizierten Einrichtung
- 1.2 (falls nicht identisch mit 1.1)
Sponsor: Name und vollständige Anschrift,
falls zutreffend, Name und vollständige Anschrift des
Vertreters des Sponsors
- 1.3 Prüfpräparat: Bezeichnung,
arzneilich wirksame Bestandteile,
Hersteller
- 1.4 Vergleichspräparat: Bezeichnung,
arzneilich wirksame Bestandteile,
Hersteller
- 1.5 Prüfplan: Titel und Code des Prüfplans, Version, Datum
EudraCT-Nummer
Vorlagennummer der zuständigen Bundesoberbehörde,
Genehmigungsdatum
falls zutreffend, Prüfplan-Änderungen mit Datum,
bei genehmigungspflichtigen Änderungen Datum der
Genehmigung durch die zuständige
Bundesoberbehörde
- 1.5 andere Einrichtungen: Name und vollständige Anschrift der vom Sponsor
eingebunden Einrichtungen, wie z.B.
Auftragsforschungsinstitute,
Laboratorien, etc
- 1.6 Leiter der klinischen
Prüfung: Name, Stellung und vollständige Anschrift
- 1.7 zuständige Ethikkommission: Name und vollständige Anschrift,
Datum und Status des Ethikvotums nach § 42 Abs. 1
Satz 1 oder 2 AMG

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 10 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- 1.8 Inspektionsdatum: Tag, Monat, Jahr
- 1.9 Inspektoren: Namen der Inspektoren,
Bezeichnung und Anschrift der zuständigen Behörde
- 1.10 an der Inspektion
teilnehmende Personen: Namen, Berufsbezeichnungen, Funktionen

2. Art der Inspektion

- 2.1 Art und Umfang der Inspektion
- 2.2 falls zutreffend, Datum der letzten Inspektion und Darstellung wesentlicher
Änderungen seit der letzten Inspektion
- 2.3 Rechtsgrundlagen/Referenztexte für die Inspektion
- 2.4 Für die Inspektion erbetene Aufzeichnungen des Prüfarztes/Sponsors,
z. B. Prüfbögen, individuelle Daten von Prüfungsteilnehmern
- 2.5 Auflistung der in die klinische Prüfung einbezogenen und während der Inspektion
kontaktierten Personen:
- Monitor, Auditor, Qualitätssicherungsmanager oder andere in die klinische Prüfung
involvierte Schlüsselpersonen

3. Regulatorische Aspekte der klinischen Prüfung

- 3.1 Anzeige bei der zuständigen Behörde
- 3.2 Kontakte mit der federführenden Ethikkommission
- zustimmende Bewertung des Prüfplans und der Prüfplanänderungen,
 - Kontakte während der klinischen Prüfung
- 3.3 Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde,
- ggf. Genehmigung relevanter Prüfplanänderungen (§ 10 GCP-V)
- 3.4 Kontakte mit anderen Behörden, etwaige andere Zertifikate oder Genehmigungen:
- Genehmigungen der Behörden für besondere Studien oder Studienteilnehmer,
z. B. Genehmigungen nach dem Gentechnikgesetz, der Strahlenschutzverordnung
oder dem Betäubungsmittelgesetz

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 11 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4. Trial Master File

- 4.1 Prüfplan, Version, Datum, Unterschriften
- 4.2 Prüfplanänderungen, Daten, Unterschriften
- 4.3 Muster-Prüfbogen (Case Report Forms)
- 4.4 Muster der Patienten-Information und -Einwilligungserklärung
- 4.5 Muster der Einverständniserklärung zum Datenschutz
- 4.6 Liste der Mitglieder der unabhängigen Ethikkommission und der während der Sitzung anwesenden Mitglieder
- 4.7 Erklärung der GCP-Konformität durch den Sponsor
- 4.8 Randomisierungsliste, Entblindungscode
- 4.9 Prüfarztordner
- 4.10 Archivierung der Aufzeichnungen
- 4.11 Andere essentielle Dokumente der klinischen Prüfung

5. Durchführung der klinischen Prüfung

- 5.1 Ergebnisse der Eingangsbesprechung
- 5.2 Koordination der klinischen Prüfung, Verantwortlichkeiten
- 5.3 Prüfarzte: Rekrutierung, Verträge, Erklärungen zur GCP-Konformität
- 5.4 Einschätzung und Weiterverfolgung von Sicherheitsparametern
- 5.5 Sonstiges

6. Dokumentation und Bericht der Daten

- 6.1 Verfahren der Datenerfassung und -auswertung
- 6.2 Aufzeichnungen und Berichte von unerwünschten Ereignissen
- 6.3 Einschätzung und Weiterverfolgung von Sicherheitsparametern
- 6.4 Einhaltung des Prüfplans
- 6.5 Sonstiges

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 12 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

7. Prüfpräparate

- 7.1 Eingang und Lagerung
- 7.2 Randomisierung, Verfahren zur Entblindung
- 7.3 Versand in die Prüfeinrichtungen
- 7.4 Retouren aus Prüfzentren
- 7.5 Vernichtung/Rücknahme durch den Sponsor/CRO
- 7.6 Dokumentation (erforderliche Erlaubnisse und Analysenzertifikate)
- 7.7 Sonstiges

8. falls zutreffend, Laboratorien oder technische Abteilungen

- 8.1 Zertifizierung oder Akkreditierung
- 8.2 Interne und externe Qualitätskontrollen (Ringversuchszertifikate)
- 8.3 benutzte Methoden/Geräte, Referenzwertetabelle
- 8.4 Etikettierung und Lagerung von Proben
- 8.5 Einhaltung der Transportbedingungen
- 8.6 Probenuntersuchung, Plausibilitätskontrolle
- 8.7 Dokumentation und Archivierung
- 8.8 Sonstiges

9. Qualitätssicherung, Auditing und Monitoring

- 9.1 Organisation der Qualitätssicherungseinheit
- 9.2 Qualifikation der Mitarbeiter der Qualitätssicherungseinheit
- 9.3 SOPs der Qualitätssicherungseinheit
- 9.4 Durchführung von Audits, Audit-Zertifikate
- 9.5 Abhilfemaßnahmen bei infolge eines Audits festgestellten Mängeln
- 9.6 Monitoring

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 13 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

10. Aufstellung der Fehler und Mängel

10.1 Kritische Fehler und Mängel

10.2 Schwerwiegende Fehler und Mängel

10.3 Sonstige Fehler und Mängel

11. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

12. Anlagen

13. Datum und Unterschrift der Inspektoren

14. Verteiler