



Verfahrensnummer 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 1 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Oberste Landesbehörde Inspektorat	
Schlüsselwörter	GCP-Inspektion	
Querverweise	071102; 071115; 071116; 071216	
erstellt	EFG 05	November 2006
		Datum / Unterschrift
fachlich geprüft	Christine Regel	13.11.2006
formell geprüft	Dr. Oliver Onusseit	13.11.2006
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Christiane Dörner, Vorsitzende AG AATB	<i>Ch. Dörner</i> <i>19.7.2007</i>
	Tierarzneimittelbereich Dr. Christine Höfer, Vorsitzender AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Thomas Fröhlich, Vorsitzender AG TT	- entfällt -
genehmigt		
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 2 von 48
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. Sie findet keine Anwendung auf klinische Prüfungen, für die vor dem 6. August 2004 die nach § 40 Abs.1 Satz 2 AMG in der bis zum 6. August 2004 geltenden Fassung erforderlichen Unterlagen der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt worden sind.

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 Arzneimittelgesetz) sowie Inspektionen der Herstellungsstätten von Prüfpräparaten (GMP-Inspektionen) sind nicht Gegenstand dieser Verfahrensanweisung.


2 Grundlegende Dokumente; Definitionen und Abkürzungen

2.1 Grundlegende Dokumente

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz -AMG) in gültiger Fassung
- Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) in gültiger Fassung
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) in gültiger Fassung
- EG-GMP-Leitfaden / Annex 13 in gültiger Fassung
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV) in gültiger Fassung
- Richtlinie 2001/20/EG (EG-Klinische-Prüfungs-Richtlinie)
- Richtlinie 2005/28/EG (EG-GCP-Richtlinie)

Die 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 in der Fassung vom Oktober 1996.


Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 3 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

2.2 Abkürzungen

BOB	=	Bundesoberbehörde
CRF	=	Prüfbogen (Case Report Form)
CRO	=	Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization)
EKK	=	Ethikkommission
GCP	=	Gute Klinische Praxis (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	=	Schwerwiegende Nebenwirkung
(engl. SAR)	=	<i>serious adverse reactions</i>
SNW-Verdachtsfälle	=	Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkung
(engl. SSAR)	=	<i>suspected serious adverse reactions</i>
SUE	=	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
(engl. SAE)	=	<i>serious adverse event</i>
UE (engl. AE)	=	Unerwünschtes Ereignis
UNW (engl. UAR)	=	Unerwartete Nebenwirkung
USNW (engl. USAR)	=	Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung
USNW-Verdachtsfälle	=	Verdachtsfälle unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung
(engl. SUSAR)	=	<i>suspected unexpected serious adverse reactions</i>
UUE (engl. UAE)	=	Unerwartetes unerwünschtes Ereignis
Z-EK	=	Zuständige Ethik-Kommission
Z-EU/EWR-Behörden	=	Zuständige Behörden anderer EU/EWR-Staaten in deren Hoheitsgebiet die KLP durchgeführt wird

Weitere Abkürzungen und Definitionen siehe Glossar und Abkürzungsverzeichnis

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 4 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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.

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.


Der Inspektor legt die Schwerpunkte der Inspektion fest (zu inspizierende Stellen und Bereiche, konkrete Prüfvorhaben). Hinsichtlich der Inspektion von Prüfstellen orientiert er sich am Aide mémoire "Überwachung der Klinischen Prüfung von Arzneimitteln beim Prüfarzt" (Dokumenten-Nr. 071216). Für die ausgewählten klinischen Prüfungen sind erforderlichenfalls weitere Unterlagen anzufordern.

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

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

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

Der Ablaufplan wird den Teammitgliedern rechtzeitig zur Verfügung gestellt.

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 5 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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 nach den Vorgaben der anliegenden Checklisten (*Anlagen I bis III*) – *Routineinspektionen beim Prüfer, Sponsor/CRO, in Laboratorien*) überprüft. Die Checklisten sind so angelegt, das sie bei Bedarf als Protokollvorlagen genutzt werden können.

Sofern es Beanstandungen gibt, stuft der Inspektor diese in unterschiedliche Schweregrade ein (*Anlage IV – Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen*).

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 Verfahrensweisung „Inspektionsbericht“ Dokumenten-Nr. 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.


Ergibt die Inspektion, dass die Eignung des für die Durchführung der KLP in einer Prüfstelle verantwortliche Prüfer oder die Eignung der Prüfstelle nicht gegeben sind, wird der Inspektionsbericht der für diesen Prüfer zuständigen Ethik-Kommission, bei multizentrischen KLPs auch der federführenden Ethik-Kommission, zur Verfügung gestellt.

3.5.2 Erfassung der Inspektionsdaten in der EudraCT-Datenbank

Die für die Übermittlung an die EudraCT-Datenbank notwendigen Angaben über die durchgeführte Inspektion sind der zuständigen BOB zu übersenden, sobald dort die technischen Voraussetzungen für die Erfassung dieser Daten gegeben sind (*Anlage V – Formblatt "Inspektionsdaten für die EudraCT-Datenbank" sowie eventuelle Erläuterungen der BOBs zu gegebener Zeit*).

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.

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 6 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Folgende Maßnahmen kommen dabei insbesondere in Betracht:

- Einräumung von Fristen zur Beseitigung festgestellter Mängel und eventl. Unterrichtung anderer Behörden und/oder Institutionen,
- Aufforderung zur schriftlichen Stellungnahme und 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,
- 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. Der Inspektor entscheidet, ob eine Nachinspektion erforderlich ist.

3.5.4 Gebühren

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

4 Anlagen

Anlage I - Checkliste "Routineinspektion beim Prüfer"

Anlage II - Checkliste "Routineinspektion beim Sponsor/CRO" (Teil A und Teil B)


Anlage III - Checkliste "Inspektion von Laboratorien"

Anlage IV - Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen

Anlage V - Formblatt "Inspektionsdaten für die EudraCT-Datenbank"

5 Änderungsgrund

Anpassung an die 12. AMG-Novelle, die GCP-Verordnung und die AMWHV

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 7 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


Anlage I: Checkliste "Routineinspektion beim Prüfer"

Inspektion beim Prüfer

- I. Datum der Inspektion:**
- II. Anschrift der Prüfstelle:**
- III. Name des Prüfers / Hauptprüfers / Leiter der klinischen Prüfung:**
- IV. Name und Funktion weiterer während der Inspektion angetroffener Personen:**
- V. Sponsor / Vertreter des Sponsors / CRO:**


VI. Art und Umfang der Klinischen Prüfung

EudraCT-Nr. des Prüfplanes :	
Prüfpräparat/Studiennummer:	
Indikation/Zielsetzung:	
Prüfungsbeginn: Voraussichtliche Dauer:	
Phase:	
Sind Räume und Ausstattung für die prüfplankonforme Durchführung geeignet? <i>(ICH-GCP 4.2.3)</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erforderliche Geräte? ▪ Aufbewahrung von biolog. Material? 	
Welche Personen sind an der Durchführung der klinischen Prüfung im Prüfzentrum beteiligt? <i>(Name, Qualifikation, prüfungsbezogene Aufgabe)</i> Gibt es eine Unterschriftenliste? <i>(ICH-GCP 4.1.5)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der zu rekrutierenden Patienten: ▪ Bisher rekrutiert: 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wie viele Patienten sind vorzeitig ausgeschieden? ▪ Wann und warum? 	


Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 8 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

VII. Ordner des Prüfers


Ist der <u>Prüfplan</u> vom Leiter der KLP oder vom Hauptprüfer sowie vom Sponsor oder dessen Vertreter datiert unterschrieben? <i>§ 7 (2) Nr. 3 GCP-V und ICH-GCP 4.5.1</i> Enthält er Vorgaben für SUE-Meldung?	
Nachweis, dass <u>jeder Prüfer</u> (bei einem Team also jeder Subinvestigator) <u>über pharm.-tox. Ergebnisse</u> und voraussichtlich mit der KLP verbundene Risiken informiert wurde? <i>§ 40 (1) Nr. 7 AMG</i>	
Ist die <u>Investigator's Brochure</u> vorhanden? <i>ICH-GCP 7.1</i>	
Nimmt der Prüfer gleichzeitig die Leitung der KLP wahr? Falls ja, kann er eine mindestens 2-jährige Erfahrung in der KLP von Arzneimitteln nachweisen? <i>§ 40 (1) Nr. 5 in Vbdg. mit § 4 (25) AMG</i>	
Nachweise über die <ul style="list-style-type: none"> ▪ zustimmende Bewertung durch die gem. § 42 Abs.1 AMG zuständige Ethik-Kommission (Datum) ▪ Genehmigung der Bundesoberbehörde (Datum) ▪ Anzeige bei der Überwachungsbehörde vorhanden? <i>§40 (1) Satz 2 + § 67 (1) AMG + § 12 (1) GCP-V</i>	
Zustimmende Bewertung der Z-EK und Genehmigung der BOB vor Beginn der KLP ? <i>§ 40 (1) Satz 2 AMG</i>	
Wie viele und <u>welche Prüfplanänderungen</u> gab es nach der Genehmigung der KLP? Sind diese vom Hauptprüfer oder vom Leiter der KLP sowie vom Sponsor oder dessen Vertreter datiert und unterschrieben?	1. 2. 3.

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 9 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Falls argumentiert wird, dass es sich um keine der in GCP-V § 10 (1) Nrn. 1 bis 5 aufgeführten Änderungen handelte, Begründung plausibel? <i>(§ 10 (1) GCP-V)</i>	
Patientenidentifizierungsliste vorhanden? <i>(ICH-GCP 8.4.3)</i>	
Ist das Muster für Patienteninformation/Einverständniserklärung (inkl. Datenschutzerklärung) vorhanden? <i>(§ 40(2) Satz 1 und (2a) AMG; ICH-GCP 4.8.1, 4.8.2, 8.2.3)</i> Wurde zu jeder überarbeiteten Versionen erneut die Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission eingeholt? <i>(§ 10 (1) Satz 1 GCP-V, ICH-GCP 4.8.2)</i>	
Sind die Einverständniserklärungen im Original vorhanden?	
Ist die eindeutige Zuordnung der Patienteninformationen/Einverständniserklärungen durch Angabe von Studientitel/ Prüfplannummer gewährleistet?	
Sind die vorgelegten Einverständniserklärungen vollzählig? <i>(Kontrolle nur möglich durch Abgleich der vorgelegten Einwilligungserklärungen mit den Eintragungen in den Prüfbögen, den vergebenen Random-Nummern, den Patientenidentifikationslisten und der ausgegebenen Prüfmedikation)</i>	
Sind sie sowohl von der betroffenen Person, als auch vom Arzt/Zahnarzt, der aufgeklärt hat, eigenhändig datiert und unterschrieben? <i>(ICH-GCP 4.8.8.)</i>	
Liegt im Falle des § 3 (2b) Satz 2 GCP-V <i>(betroffene Person kann nicht schreiben!)</i> die Unterschrift von mindestens einem Zeugen über die mündliche Einwilligung der betr. Person vor?	
Zusätzliche Unterschrift eines unparteiischen Zeugen, wenn betroffene Person oder gesetzlicher Vertreter nicht lesen können? <i>(ICH-GCP 4.8.9)</i>	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 10 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


Bei Einschluss von <u>Minderjährigen</u> eigenhändige Unterschrift des gesetzlichen Vertreters? (d.h. Unterschrift beider Eltern?) (§ 40 (4) Nr. 3 AMG)	
Im Falle der Aufklärungs- und Einwilligungsfähigkeit des Minderjährigen: Liegt zusätzlich Unterschrift des Minderjährigen vor? (§ 40 (4) Nr. 3 AMG)	
Wie lässt sich nachvollziehen, dass die Aufklärung durch einen im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Arzt erfolgte? (§ 40 (4) Nr. 3 AMG)	
Wie lässt sich nachvollziehen, dass der mutmaßliche Wille des nicht aufklärungs- und einwilligungsfähigen Minderjährigen festgestellt und berücksichtigt wurde? (§ 40 (4) Nr. 3 AMG)	
Eigenhändige Unterschrift des gesetzlichen Vertreters oder Bevollmächtigten, wenn <u>volljährige Person nicht aufklärungs- und einwilligungsfähig</u> ? (§ 41 (3) Nr. 2 Sätze 1 AMG)	
Wie lässt sich nachvollziehen, dass der mutmaßliche Wille der betroffenen Person festgestellt und berücksichtigt wurde und vorab eine Aufklärung im Rahmen des Möglichen stattgefunden hat? (§ 41 (3) Nr. 2 Satz 2 AMG)	
Wurde die Definition des Prüfplans zu Belastungsgrad und Risikoschwelle eingehalten, d.h. ständig vom Prüfer überprüft? (§ 41 (3) Nr. 1 Satz 1 AMG)	
Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfers für die betroffene Person positiv und Begründung plausibel? (§ 41 (3) Nr. 1 Satz 2 AMG)	
Haben die Patienten Kopien von Patienteninformation (s. § 40 (2) AMG) und Einverständniserklärung erhalten? Wie lässt sich das erkennen? (ICH-GCP 4.8.11)	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 11 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Nachweise über Versicherung vorhanden? (§ 40 Abs. 1 Nr.8 AMG)	
Gesetzliche Bestimmungen/Leitlinien vorhanden? (ICH-GCP 4.1.3) <ul style="list-style-type: none"> ▪ AMG ▪ GCP-V ▪ ICH-GCP ▪ Deklaration von Helsinki (Fassung 10/96) 	
Meldung von SUE, von SNW- Verdachtsfällen und von USNW- Verdachtsfällen - Meldeformulare vorhanden? (ICH-GCP 4.11.1)	
Wurden dem Sponsor SUEs, einschließlich USNWs, unverzüglich, d.h. innerhalb von max. 24 h, gemeldet (<i>ausgenommen SUEs, die gem. Prüfplan nicht unverzüglich zu melden sind</i>)? (§ 12 (4) GCP-V)	
Wurden UEs und unerwartete klinisch-diagnostische Befunde, die im Prüfplan als für die Bewertung der KLP entscheidend definiert sind, dem Sponsor in der im Prüfplan festgelegten Frist berichtet? (§ 12 (5) GCP-V)	
Bei KLPs mit GVO-AM: Wurde Sponsor über Beobachtungen von in der Risikobewertung nicht vorgesehenen etwaigen schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt unverzüglich unterrichtet? (§ 12 (7) GCP-V)	
Dokumentation über die Tätigkeit des Monitors vorhanden?	
War der Monitor vor Beginn der klinischen Prüfung beim Prüfarzt? (ICH-GCP 5.18.3) Liegt der Initiierungsbericht vor? (ICH-GCP 8.2.20)	
Teilnahme an der klinischen Prüfung in der Krankenakte vermerkt?	
Ist der Hausarzt über die Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert? ICH-GCP 4.3.3)	

VIII. Prüfbögen


Lesbarkeit, Richtigkeit, Plausibilität? Wer füllt die Prüfbögen aus? Autorisiert durch Unterschriftenliste?	
Zuordnung der Patienten entsprechend Randomisierung?	
Erfassung demographischer Daten und Anamnese?	
Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien?	
Labordaten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Herkunft? ▪ Plausibilität? ▪ Normalwertetabelle? ▪ Nachweise zur Qualität der Einrichtung (z.B. Ringversuche)? 	
Welche besonderen klinisch-chemischen Parameter sollen gemäß Prüfplan bestimmt werden? <ul style="list-style-type: none"> ▪ ▪ ▪ ▪ ▪ 	
Werden biologische Proben entnommen? Wenn ja, welche? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blut/Serum ▪ Harn ▪ andere 	
Wie und wie lange werden die Proben nach der Entnahme in der Prüfeinrichtung gelagert? <ul style="list-style-type: none"> - Weniger als 24 h ? - Ggf. Temperaturüberwachung z. B. bei Tiefkühlproben ? - Transportlogistik? 	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 13 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


Sind <u>Korrekturen</u> in den Prüfbögen lesbar, datiert und signiert?	
Gibt es bei EDV-geführten Prüfbögen ein Audit-Trail? Wenn ja, sind geänderte CRF-Einträge am Bildschirm erkennbar und nachvollziehbar?	
Sind die Prüfbögen unterschrieben und datiert? <i>(ICH-GCP 8.3.14)</i>	
Von wem unterschrieben bzw. Unterschriften der <u>verantwortlichen</u> Personen ▪ vorhanden? ▪ nachvollziehbar?	
Führung von Patiententagebüchern? Überträge in das CRF? Wenn ja, korrekt?	

IX. Prüfpräparate

Herkunft der Prüfpräparate? ▪ Deutschland ▪ EU/EWR-Staaten ▪ Drittland	
Aufbewahrung: ▪ Getrennt von anderen Arzneimitteln? ▪ Zugangsregelung? ▪ Einhaltung besonderer Lagerbedingungen? ▪ Temperaturüberwachung nötig u. realisiert? ▪ Dokumentation korrekt (Temperatur Log)?	
Dokumentation über <u>Bezug, Ausgabe, Rücknahme</u> der Prüfpräparate sowie deren <u>Rückgabe an den Sponsor</u> vorhanden und ordnungsgemäß geführt? <i>(ICH-GCP 4.6.3)</i>	
Handhabungshinweise für die Prüfpräparate? <i>(ICH-GCP 4.6.6)</i>	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 14 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


<p>Die vorgesehene Kennzeichnung gem. § 5 GCP-V wird im Genehmigungsverfahren von der BOB geprüft. Vor Ort kann die <u>tatsächliche Kennzeichnung</u> überprüft werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors (bzw. ggf. seines Vertreters in der EU ?) und seines CRO, soweit nicht selbst Sponsor, 2. sowie deren Telefonnummern * 3. Bezeichnung und Stärke des Prüfpräparates 4. Chargenbezeichnung (Ch.-B.) oder Code-Nr. der Prüfung 5. Darreichungsform 6. Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Stückzahl 7. Art der Anwendung 8. Dosierungsanleitung mit Einzel- oder Tagesgaben oder <i>diesbezüglicher Verweis auf ein Begleitdokument oder die Anweisung eines Prüfarztes</i> 9. Dauer der Verwendbarkeit oder Datum der Nachtestung 10. Prüfplancode, der Identifizierung der klinischen Prüfung, des Prüfers und des Sponsors ermöglicht * <i>(mit Angabe auf Prüfplan abgleichen)</i> 11. EudraCT-Nr., sofern nicht in Begleitdokument für betroffene Person 12. Identifizierungscode der betroffenen Person und sofern erforderlich, Kennzeichnung der Einnahmesequenz * 13. Hinweis "Zur klinischen Prüfung bestimmt" 14. Aufbewahrungs- und Lagerungshinweise gemäß Genehmigungsbescheid 15. Hinweis "Unzugänglich für Kinder aufbewahren", <i>sofern Prüfpräparat der betroffenen Person ausgehändigt wird</i> 	
--	--

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 15 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<p>16. ggf. besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Prüfpräparaten oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefährdung nicht betroffener Personen und Umwelt zu vermeiden, oder Angaben für Rückgabe</p> <p><i>Achtung, Sonderregelungen für Durchdrückpackungen, kleine Behältnisse, zulässige Zusatzinfo's, Verlängerung der Verwendbarkeit und zugelassene AM (§ 5 Abs. 3 – 7)!</i></p> <p><u>Hinweis dazu:</u> <i>Die in fetter kursiver Schrift stehenden Angaben sind in der Regel auf Durchdrückpackungen und kleinen Behältnissen Pflicht außer sie können, wie mit „*“ markiert, in einem Begleitdokument stehen. Angabe Nr. 7 kann auf Tablettenblistern entfallen.</i></p>	
Lässt sich eine Charge der Prüfmedikation problemlos zurückrufen, d.h. bis zum Patienten nachvollziehen?	
Besteht ausreichend Lagerkapazität für Prüfpräparate?	
Dekodierungsumschläge vollzählig und unversehrt?	

X. Aufbewahrung/Archivierung von Unterlagen früherer KLPs

Besteht ausreichend Lagerkapazität für die Aufbewahrung der wesentlichen Unterlagen einschließlich der Prüfbögen? <i>(gem. § 13 Abs. 10 GCP-V mindestens 10 Jahre nach Beendigung oder Abbruch einer KLP)</i>	
Wo ist die Dokumentation der vergangenen 10 Jahre?	
Aufbewahrung der Einwilligungserklärungen für eine frühere Prüfung überprüfen. Hier KLP ... <i>(Prüfungsidentifikation eintragen!)</i>	


Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 16 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

XI. Sonstiges

XII. Bemerkungen

Ort, Datum

Unterschrift

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 17 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Anlage II: Checkliste "Routineinspektion beim Sponsor/Vertreter des Sponsors / CRO" / Teil A

Inspektion beim Sponsor / Vertreter des Sponsors / CRO

- I. **Name und Anschrift der inspizierten Einrichtung:**

- II. **Datum der Inspektion:**

- III. **Namen und Funktionen der während der Inspektion angetroffenen Personen in verantwortlichen Positionen:**

IV. Qualitätssicherung


IV. 1. Organisation der Qualitätssicherungseinheit und Qualifikation der Mitarbeiter

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gibt es ein Organigramm? ▪ Von wann? ▪ Wie lange gibt es die Qualitätssicherungseinheit schon? 	
Hierarchische Einbindung der QSE: <ul style="list-style-type: none"> ▪ An wen wird berichtet? ▪ Ist diese Person in der Lage, Mängel beheben zu lassen? 	
Gibt es eine Unterschriften- bzw. Kürzelliste der verantwortlichen Personen?	
Welche Aufgaben nimmt die QSE wahr und wo sind diese Aufgaben beschrieben (SOP)?	
<u>QSE-Mitarbeiter:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl ▪ Aufgaben in der QSE / andere Aufgaben außerhalb der QSE (Zeitanteile QSE/ nicht QSE in %) ▪ Qualifikation und Erfahrungen (ICH-GCP 5.3 Medizin, 5.4 Planung bis Auswertung, 5.5 Überwachung der Durchführung klinischer Prüfungen)	

Ist die QSE organisatorisch unabhängig von dem in die Prüfvorhaben involvierten Personal?	
In welchen Abständen finden Fortbildungsmaßnahmen statt und wie werden sie dokumentiert?	
Wie wird gewährleistet, dass alle in Frage kommenden Mitarbeiter an den Fortbildungsmaßnahmen teilnehmen?	

IV. 2. Arbeit der QSE

Gibt es eine Liste aller vorhandenen SOPs? <i>(ICH-GCP 5.1.1)</i> Wer erstellt die SOPs? Wer gibt SOPs frei und zieht alte SOPs aus dem Verkehr? Wie lassen sich autorisierte Original-SOPs erkennen?	
Finden firmeninterne Audits statt? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gibt es Auditpläne und sind alle relevanten Bereiche einschließlich klin.-chem. Laboratorien, Prüfmusterherstellung/ Qualitätskontrolle erfasst? ▪ Wie werden Auditergebnisse dokumentiert, berichtet und die Mängelbeseitigung kontrolliert? 	
Werden Audits <u>bei</u> Dritten durchgeführt? <i>(ICH-GCP 5.2.1)</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wie oft und für welche Bereiche? ▪ Wer genau führt diese Audits durch? 	
Werden Auditpflichten ganz oder teilweise an externe Personen/Firmen übertragen? Gibt es entsprechende Verträge?	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 19 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


<p>Gibt es eine personenbezogene Dokumentation über Qualifikation und Schulung aller Mitarbeiter des Betriebes?</p> <p>Wer pflegt diese Dokumentation?</p>	
<p>Gibt es auch in anderen Abteilungen eine Qualitätssicherung?</p>	

V. Monitoring


<p>Wer führt das Monitoring durch?</p> <p>Wird das Monitoring ganz oder teilweise an externe Personen/Firmen übertragen? Gibt es entsprechende Verträge?</p> <p>Liegen Nachweise über die Qualifikation der Monitore vor?</p> <p><i>(ICH-GCP 5.18.2.b)</i></p>	
<p>Wie und in welchen Abständen wird das Monitoring durchgeführt?</p> <p>Wie wird das dokumentiert?</p>	
<p>Gibt es eine Monitoring-SOP?</p> <p>Wie wird ersichtlich, dass die Monitore danach arbeiten? Wer überprüft das?</p> <p><i>(ICH-GCP 5.18.5, 5.18.6 (d))</i></p>	
<p>Gibt es Checklisten für die Überprüfung der Prüfzentren?</p> <p><i>(ICH-GCP 5.18.3)</i></p>	
<p>Gibt es Monitorreports nach jedem Besuch einer Prüfeinrichtung?</p> <p><i>(ICH-GCP 5.18.6.a)</i></p>	
<p>Wie lässt sich nachvollziehen, dass ein Originaldatenabgleich erfolgt ist?</p> <p><i>(ICH-GCP 5.18.4.m(i))</i></p>	
<p>Wie werden Maßnahmen dokumentiert? Welche Folgemaßnahmen?</p>	

VI. Abteilung klinische Forschung


<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ist ein Organigramm verfügbar? ▪ Von wann? 	
Wer übt welche Tätigkeiten aus und wie ist die Vertretung geregelt?	
Nach welchen Kriterien werden Prüfer ausgewählt? <i>(ICH-GCP 5.6.1)</i> Gibt es dazu eine SOP?	
Gibt es immer schriftliche <u>Verträge</u> zwischen Sponsor/Sponsorvertreter/CRO und Prüfer? <i>(ICH-GCP 5.2.2 - 5.2.4)</i>	
Wie werden Zeit und Ausstattung der Prüfer geprüft? <i>(ICH-GCP 4.2)</i>	
Wie werden die Prüfer über die gesetzlichen Bestimmungen informiert?	
Wer erstellt die Prüfpläne?	
Wer erstellt die Prüferinformation?	
Wer erstellt Randomisierungslisten und Dekodierungsumschläge?	
Wie wird sichergestellt, dass jeder Prüfer gem. § 40 Abs.1 Nr. 7 AMG über die pharm.-tox. Ergebnisse und voraussichtlich mit der KLP verbundene Risiken informiert ist (<i>auch über Erkenntnisse, die sich erst während der KLP ergeben</i>)?	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 21 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Wie werden die Prüfer auf das jeweilige Prüfvorhaben vorbereitet (Durchführung, Meldepflichten usw.)? <i>(ICH-GCP 5.6)</i>	
Wer ist für den Abschluss der <u>Versicherung</u> gem. § 40 Abs.1 Satz 3 Nr. 8 AMG verantwortlich?	
Ist ein (geeigneter) Verantwortlicher festgelegt für: <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Beantragung der zustimmenden Bewertung der zuständigen <u>Ethik-Kommission</u> gem. § 42 (1) AMG und ▪ die Beantragung der EK-Zustimmung bei nachträglichen Änderungen gem. § 10 GCP-V (<i>inklusive EK-Votum vor nachträglicher Einbeziehung weiterer Prüfer</i>)? 	
Ist ein (geeigneter) Verantwortlicher festgelegt für: <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Beantragung der <u>Genehmigung der zuständigen BOB</u> gem. § 42 (2) AMG und ▪ die Beantragung der Genehmigung bei nachträglichen Änderungen gem. § 10 GCP-V? 	
Werden die KLPs gemäß § 67 (1) und (3) AMG in Verbindung mit § 12 GCP-V im Auftrag der Prüfer bei den zuständigen Überwachungsbehörden angezeigt? Falls ja, wer ist dafür verantwortlich und wie werden die Prüfer darüber informiert?	


Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 22 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<p>Wer ist verantwortlich für die Dokumentations- und <u>Meldepflichten</u> gem. § 13 GCP-V? u.a.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausführliche Dokumentation aller von den Prüfern mitgeteilten UEs (§ 13 (1) GCP-V) ▪ Unverzügliche Unterrichtung von Z-EK, Z-BOB, Z-EU/EWR-Behörden (<i>sofern es dort Prüfplätze gibt</i>) sowie aller Prüfer über jeden USNW-Verdachtsfall (max. 15 d) (§ 13 (2) GCP-V) ▪ Unverzügliche Unterrichtung von Z-EK, Z-BOB, Z-EU/EWR-Behörden (<i>sofern es dort Prüfplätze gibt</i>) sowie aller Prüfer über jeden USNW-Verdachtsfall, der zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist unter Übermittlung aller für die Bewertung wichtigen Informationen (max. 7 d nach bekannt werden) und weiterer relevanter Informationen (max. 8 weitere d) (§ 13 (3) GCP-V) ▪ Unverzügliche Unterrichtung von Z-EK, Z-BOB, ggf. Z-EU/EWR-Behörden sowie aller Prüfer über jeden Sachverhalt, der eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert (max. 15 d nach bekannt werden) (§ 13 (4)) <ol style="list-style-type: none"> 1. Einzelfallberichte von erwarteten SNW mit unerwartetem Ausgang 2. Erhöhung der Häufigkeit erwarteter SNW, die als klinisch relevant bewertet wird 3. USNW-Verdachtsfälle, die sich ereignet haben, nachdem die betroffene Person die KLP beendet hat 4. Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen könnten ▪ Unverzügliche Unterrichtung von Z-EK, Z-BOB, die <u>zuständige Behörde</u> und ggf. Z-EU/EWR-Behörden über Maßnahmen nach § 11 GCP-V und die sie auslösenden Umstände (§ 13 (5) GCP-V) 	<hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/>
--	---

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 23 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei KLP mit GVO-AM unverzügliche Unterrichtung der Z-BOB, wenn neue Informationen eingehen über Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und der Umwelt (§ 13 (7) GCP-V) ▪ Unterrichtung der zuständigen Behörde, der Z-BOB, der Z-EK und ggf. Z-EU/EWR-Behörden über KLP-Ende (max. 90 d bei regulärem Ende; max. 15 d bei Abbruch/ Unterbrechung unter Angabe der Gründe) (§ 13 (8) GCP-V) 	<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>
<p>Wie wird eine unverzüglichen <u>Entblindung</u> und sofortige Identifizierung und, sofern erforderlich, eine unverzügliche Rücknahme der Prüfpräparate ermöglicht?</p> <p>Gibt es dafür eine entsprechende SOP? (§ 6 GCP-V) siehe auch unter VIII. Prüfpräparate</p>	
<p>Wer entscheidet über den <u>Abbruch</u> einer klinischen Prüfung bzw. über andere gebotene Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr, wenn neue Umstände die Sicherheit der betroffenen Person beeinträchtigen können? (§ 11 Abs.1 GCP-V)</p> <p>Wo ist das schriftlich fixiert?</p>	
<p>Gibt es eine Übersicht über abgebrochene Prüfungen mit Gründen? (z.B. <i>schwerer Nebenwirkungen, unzuverlässiger Prüfer, zu geringe Rekrutierungsrate, produktmängel</i>)</p>	
<p>Wer entscheidet bei KLP mit GVO-AM über die gebotenen Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit nicht betroffener Personen und der Umwelt? (§ 11 Abs.2 GCP-V)</p> <p>Wo ist das schriftlich fixiert?</p>	
<p>Wer ist zuständig für</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Datenmanagement b) statistische Auswertung c) Berichterstellung <p>Liegen Nachweise über die Qualifikation der zuständigen Personen/Einrichtungen vor? (ICH-GCP 5.5.1)</p>	

Liegen für die Nutzung der vorhandenen <u>EDV-Systeme</u> SOPs vor? <i>(ICH-GCP 5.5.3.b)</i>	
Welche <u>Software</u> wird zur Datenerhebung, -auswertung und Berichterstellung eingesetzt?	
Wer hat die Funktionsfähigkeit dieser Software geprüft (Validierung / ICH-GCP 5.5.3a) und wann wurde die Software für GCP in Betrieb genommen?	
Wie werden die Daten technisch gesichert? <i>(ICH-GCP 5.5.3.f)</i>	
Liegt eine Liste der Personen vor, die zur Änderung/Korrektur von Daten autorisiert sind?	
Wie wird sichergestellt, dass Änderungen/Korrekturen dokumentiert und bereits eingeebene Daten nicht gelöscht werden können ? <i>(ICH-GCP 5.5.3.c,e)</i>	
Wie wird sichergestellt, dass im Falle des Widerrufs der Teilnahme an der KLP überprüft wird, welche Daten nach Maßgabe des § 40 Abs. 2a Nr. 3 AMG gespeichert werden müssen und die nicht mehr benötigten Daten unverzüglich gelöscht werden?	
Welche Festlegungen gibt es für den <u>Umgang mit Betrugsfällen</u> ?	
Werden auch <u>Therapieversuche</u> durchgeführt? Was versteht die Firma unter dem Begriff Therapieversuch?	
Werden auch <u>Anwendungsbeobachtungsstudien</u> (AWB) durchgeführt? Was versteht die Firma unter AWB?	


Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 25 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

VII. Zusammenarbeit mit den Laboratorien


<p>Gibt es eigene Laboratorien?</p> <p>Sind diese Laboratorien akkreditiert?</p> <p>Nach welcher Norm? DIN EN ISO DIN/ISO 17025 oder DIN EN ISO 15189?</p>	
<p>Welche externen Laboratorien werden beauftragt?</p> <p>Wer überprüft wie die Eignung der externen Prüflaboratorien?</p> <p>Liegen Ringversuchs-Zertifikate vor, die inhaltlich bzw. methodisch zu den beauftragten Prüfungen passen?</p>	

VIII. Prüfpräparate

<p>Werden Prüfpräparate zum Zwecke der Abgabe an andere <u>hergestellt</u>?</p> <p>Falls ja, Art und Umfang der Herstellungstätigkeit feststellen und mit der Herstellungserlaubnis gem. § 13 (1) AMG abgleichen! <i>(erforderlichenfalls GMP-Kollegen informieren)</i></p>	
<p>Werden Prüfpräparate aus Drittländern nach Deutschland <u>eingeführt</u>?</p> <p>Falls ja, liegt bei Einfuhr von Prüfpräparaten zum Zwecke der Abgabe an andere die Einfuhrerlaubnis gem. § 72 (1) AMG vor? <i>erforderlichenfalls GMP-Kollegen informieren)</i></p>	
<p>Wer ist für die Kennzeichnung der Prüfpräparate gem. § 5 GCP-V verantwortlich?</p>	
<p>Wer überprüft Eignung und Berechtigung von Lohn-Herstellern bzw. von Lohn-Einführern?</p> <p>Wie erfolgt die Überprüfung?</p> <p>Wird immer ein Audit durchgeführt? Wer auditiert? <i>(§ 4 GCP-V)</i></p>	
<p>Wer stellt wie sicher, dass Herstellung und Prüfung den Angaben des bei der zuständigen BOB eingereichten Dossiers entspricht? <i>(§ 4 GCP-V)</i></p>	

Verfahrensweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 26 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


<p><u>Aufbewahrung von Chargenmustern:</u> Wer ist verantwortlich? Wo werden sie gelagert? Wie lange? Wie viele? (§ 18 Abs.3 AMWHV)</p>	
<p>Wer ist für den Prüfpräparateversand und dessen Dokumentation verantwortlich?</p>	
<p>Wie ist der Versand der Prüfpräparate an die Prüfzentren organisiert?</p> <p>Gibt es eine SOP? (Annex 13 Pkt. 43 bis 46)</p>	
<p>Wie werden besondere <u>Lagerungsbedingungen</u> beim Prüfer organisiert und kontrolliert?</p> <p>Wird z.B. eine Dokumentation der Temperatur- Werte verlangt?</p>	
<p>Wie ist die <u>Verlängerung der Verwendbarkeit</u> geregelt?</p> <p>Gibt es dazu eine SOP? (§ 5 Abs.7 GCP-V in Vbdg. mit Annex 13 Pkt. 33 und § 14 Abs.4 Nr.2 AMG) Schnittstelle GCP / GMP!</p>	
<p>Gibt es eine SOP, die die Kriterien für den ausnahmsweisen Transfer von Prüfpräparaten zu einem anderen Prüfplatz regelt? (Annex 13 Pkt.47)</p>	
<p>Gibt es einen Stufenplanbeauftragten bzw. wer ist im Falle von <u>Beanstandungen</u> verantwortlich für die Zusammenarbeit mit dem Stufenplanbeauftragten und der Qualified Person des Herstellers / Einführers? (§ 19 Abs.4 AMWHV / Annex 13 Pkt. 48)</p> <p>Gibt es eine SOP zur Bearbeitung von Beanstandungen?</p>	
<p>Gibt es SOPs, die Verantwortlichkeiten und Verfahrensweise bei Rückrufen, Rücknahmen und Vernichtung von Prüfpräparaten regeln ? (Annex 13 Pkt. 49 bis 55)</p>	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 27 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

IX. Archivierung

<p>Wie wird sichergestellt, dass die wesentlichen Unterlagen der KLP einschließlich der Prüfbögen nach Beendigung oder Abbruch der KLP mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden? (§ 13 Abs. 10 GCP-V 10)</p> <p>Gibt es eine externe „Auftragsarchivierung“?</p> <p>Welche Dokumente sind im Original verfügbar?</p>	
<p>Sind die Archivräume geeignet, insbesondere im Hinblick auf Gefahren wie Feuer, Wasser, Einbruch?</p>	
<p>Wer ist für das Archiv verantwortlich?</p> <p>Wie ist der Zugang zum Archiv geregelt?</p> <p>Wie wird die Entnahme von Unterlagen dokumentiert?</p>	
<p>Wie wird sicher gestellt, dass die sensiblen Daten, die beim Prüfarzt verbleiben müssen, über den erforderlichen Zeitraum sicher gelagert werden?</p> <p>Welche vertraglichen Vereinbarungen gibt es dazu? (ggf. Zurücknahme von Prüfarztunterlagen?)</p>	


X. Sonstiges

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 28 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

XI. Bemerkungen zu den Abschnitten IV. bis X.:

Ort, Datum

Unterschrift

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 29 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Anlage II: Checkliste "Routineinspektion beim Sponsor/Vertreter des Sponsors / CRO" / Teil B

Inspektion beim Sponsor / Vertreter des Sponsors / CRO

Überprüfung einer speziellen klinischen Prüfung

1. Titel der KLP:


Prüfpräparat/Prüfplancode:	
EudraCT-Nummer:	
Indikation/Zielsetzung:	
Prüfungsbeginn laut Anzeige: tatsächlicher Prüfungsbeginn: Voraussichtliche Dauer bzw. Ende der KLP:	
Phase:	
Anzahl Patienten/Probanden geplant:	
Anzahl Patienten/Probanden rekrutiert:	
An welche externen Einrichtungen wurden prüfungsbezogene Pflichten und Aufgaben delegiert?	1. _____ 2. _____ 3. _____

2. Verantwortlichkeiten

prüfungsbezogene Aufgaben	Sponsor	Vertreter des Sponsors	CRO's		
			1.	2.	3.
a) Erstellung des Prüfplanes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Erstellung der Prüfbögen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Erstellung der Prüferinformation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Auswahl der Prüfer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Antrag auf Genehmigung BfArM/PEI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Antrag auf zustimmende Bewertg. EKK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Meldepflichten gem. § 67 AMG/§ 12 GCP-V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Dokumentations- u. Mitteilungspflichten gem. § 13 GCP-V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Herstellung der Prüfpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Import der Prüfpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) Lagerung + Verteilung der Prüfpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) Datenmanagement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m) Monitoring	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
n) Audits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
o) Biometrie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p) Abschlussbericht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ggf. Anmerkungen zu den Punkten a) bis p):


Liegen die entsprechenden Abgrenzungsverträge vor? (<i>ICH-GCP 5.2</i>)	
Welche Verfahrensweisungen bzw. Normen wurden vom Auftraggeber vorgegeben/akzeptiert?	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 31 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


3. Name und Anschrift LKP (multizentr. KLP) / **Hauptprüfer** (monozentr. KLP)

4. Unterlagenprüfung


<p>Original-Prüfplan - Version/Datum?</p> <p>Wann vom Sponsor oder dessen Vertreter und wann vom Hauptprüfer oder LKP unterzeichnet?</p> <p>Wie kann man erkennen, dass es sich um den im Genehmigungsverfahren eingereichten Prüfplan handelt?</p>	
<p>Wie viele Prüfplanänderungen gab es nach Genehmigung der KLP?</p> <p>Wie kann man erkennen, dass es sich um Änderungen handelt?</p> <p>Alle Änderungen datiert und unterschrieben?</p> <p>Wie viele Änderungen waren zustimmungs-/genehmigungspflichtig gem. § 10 GCP-V?</p>	
<p>Muster-Prüfbögen (CRF) - Version/Datum:</p> <p>Muster der Patienteninformation - Version/Datum:</p> <p>Patienten-Einwilligungserklärung - Version/Datum:</p> <p>Lässt sich jeweils nachvollziehen, dass es die von der Z-EK zustimmend bewerteten Muster sind? (ICH-GCP 4.8.1)</p>	
<p>Welche und wie viele Abweichungen vom Prüfplan gab es?</p> <p>Wie wurden sie mitgeteilt und begründet?</p> <p>Wie wurden die Abweichungen bewertet?</p> <p>Wer hat sie bewertet?</p> <p>Welche Maßnahmen wurden getroffen?</p>	
<p>Investigator's Brochure - Version/Datum:</p>	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 32 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


Z-BOB: Datum der Genehmigung: <i>(Vor Beginn der KLP?)</i> <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung der Umsetzung eventueller Hinweise der Z-BOB! - Liegen für alle gem. § 10 GCP-V genehmigungspflichtigen Änderungen die Z-BOB-Genehmigungen vor? - Falls keine Genehmigung beantragt wurde, Begründung plausibel? 	
Z-EK: Datum der zustimmenden Bewertung: <i>(Vor Beginn der KLP?)</i> <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung der Umsetzung eventueller Hinweise der Z-EK! - Liegen für alle gem. § 10 GCP-V genehmigungspflichtigen Änderungen die Z-EK-Zustimmungen vor? - Falls keine Zustimmung beantragt wurde, Begründung plausibel? 	
Liste der Mitglieder der Z-EK, die während der Sitzung anwesend waren?	
Erklärung der Z-EK, dass Organisation und Arbeitsweise GCP-konform sind?	
Wie wurde/wird die rechtzeitige Anzeige der KLP gem. § 67 AMG + § 12 GCP-V bei den zuständigen Behörden aller teilnehmenden Prüfärzte vor Beginn sichergestellt? <i>(ICH-GCP 5.10)</i>	
Versicherungspolice einsehen und auf Gültigkeit prüfen! <i>(§ 40 Abs.1 Nr.8 und Abs.3 AMG)</i>	
Randomisierungsliste, Entblindungscode?	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 33 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


<p>Prüfer:</p> <p>Wann, von wem und wie wurden die Prüfer auf die KLP vorbereitet?</p> <p><u>u.a. Information über</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ergebnisse der phar./tox. Prüfung und die voraussichtlich mit der KLP verbundenen Risiken gem. § 40 Abs.1 Nr. 7 AMG, 2. Prüfplan sowie weitere Hinweise und Unterlagen zur Durchführung der KLP, 3. Meldepflichten, 4. Rechtsgrundlagen (AMG, GCP-V, ggf. BTMG, GenTG, Strahlenschutz-VO) sowie ICH-GCP-Leitlinie und Deklaration von Helsinki <p><i>(ICH-GCP 5.6)</i></p> <p>Wo ist das dokumentiert?</p>	
<p>Liegen schriftliche Zustimmungen der Prüfer vor, die Studie gemäß Prüfplan und GCP durchzuführen und Audits und Inspektionen zu akzeptieren?</p> <p><i>(ICH-GCP 5.6.3)</i></p>	
<p>Liegen alle <u>Prüfer-Verträge</u> vor?</p> <p>Haben die Prüfärzte die Investigator's Brochure und den Prüfplan vor Unterzeichnung des Prüfervertrages zur Durchsicht erhalten?</p> <p><i>(ICH-GCP 5.6.2)</i></p>	
<p>Wie wird sichergestellt, dass alle Prüfärzte nach der jeweils gültigen Fassung des Prüfplans arbeiten und ihnen die zugehörigen Dokumente in gültiger Fassung vorliegen?</p> <p><i>(ICH-GCP 5.12.2)</i></p>	
<p>Wie wird sichergestellt, dass die Investigators Brochure erforderlichenfalls aktualisiert wird?</p> <p><i>(ICH-GCP 5.12.2)</i></p>	
<p>Gibt es eine Liste der Personen, an die die Prüfer wichtige prüfungsbezogene Aufgaben delegiert haben? <i>(ICH-GCP 4.1.5)</i></p>	
<p>Qualifikationen der beauftragten Personen:</p>	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 34 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


<p>Sind die Prüfbögen vollständig?</p> <p>Wurden sie von den für die Eintragung autorisierten Prüfern unterschrieben? (ICH-GCP 4.9.1)</p> <p><i>(Falls die Daten on-line erfasst werden, sind die einschlägigen Festlegungen zu erfragen.)</i></p>	
SUEs/SNWs/USNWs:	
<p>Wie viele <u>SUEs</u> sind aufgetreten?</p> <p><i>(ICH-GCP 4.11.1)</i></p>	
<p>Wie viele <u>Verdachtsfälle von USNW</u> sind aufgetreten?</p>	
<p>Wie viele erwartete <u>SNW mit unerwartetem Ausgang</u> sind aufgetreten?</p>	
<p>War eine klinisch relevante Erhöhung der Häufigkeit erwarteter SNW zu verzeichnen?</p>	
<p>Welche weiteren Ereignisse gab es im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigt haben könnten?</p> <p>Gab es die entsprechenden Meldeformulare?</p>	
<p>An wen genau sollten diese Meldungen gesandt werden? (Person/Einrichtung/Anschrift/Fax)</p>	
<p>Wer hat die Meldungen bewertet? (GCP-V § 13 Abs.2 bis 4)</p>	
<p>Wer hat die Meldepflichten gem. § 13 GCP-V erfüllt? (Abgleich mit Informationen unter Abschnitt VI)</p> <p><i>Dokumentation in Abhängigkeit von der Inspektionsart mindestens stichprobenweise, besser aber vollständig abgleichen!</i></p>	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 35 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Prüfpräparate: Gibt es schriftliche Anweisungen, die der Prüfer bei der Handhabung der Prüfpräparate und deren Lagerung sowie Dokumentation befolgen muss? (<i>ICH-GCP 5.14.3</i>)	
Wo werden die Prüfpräparate hergestellt? (Betriebsstätte / Firma / Land)	
Wurde die Betriebsstätte des Herstellers (<i>ggf. auch des Einführers</i>) jemals auditiert? Wann und von wem?	
Wurde die Betriebsstätte des Herstellers (<i>ggf. auch des Einführers</i>) inspiziert (= behördliche GMP-Inspektion!) ? Wann und von wem?	
Wo werden die chargenbezogenen <u>Rückstellmuster</u> aufbewahrt? Wie lange? Wie viele? (<i>ICH-GCP 5.14.5.b / § 18 Abs.3 AMWHV</i>)	
Ggf. Überprüfung der Übereinstimmung der Kennzeichnung mit der im Rahmen des Genehmigungsverfahrens eingereichten und von der BOB genehmigten Kennzeichnung: <ol style="list-style-type: none"> 1. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors (bzw. ggf. seines Vertreters in der EU ?) und seines CRO, soweit nicht selbst Sponsor, 2. sowie deren Telefonnummern * 3. Bezeichnung und Stärke des Prüfpräparates 4. Chargenbezeichnung (Ch.-B.) oder Code-Nr. der Prüfung 5. Darreichungsform 6. Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Stückzahl 7. Art der Anwendung 	


Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 36 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<p>8. Dosierungsanleitung mit Einzel- oder Tagesgaben oder <i>diesbezüglicher Verweis auf ein Begleitdokument oder die Anweisung eines Prüfarztes</i></p> <p>9. Dauer der Verwendbarkeit oder Datum der Nachtestung</p> <p>10. Prüfplancode, der Identifizierung der klinischen Prüfung, des Prüfers und des Sponsors ermöglicht * <i>(mit Angabe auf Prüfplan abgleichen)</i></p> <p>11. EudraCT-Nr., sofern nicht in Begleitdokument für betroffene Person</p> <p>12. Identifizierungscode der betroffenen Person und sofern erforderlich, Kennzeichnung der Einnahmesequenz *</p> <p>13. Hinweis "Zur klinischen Prüfung bestimmt"</p> <p>14. Aufbewahrungs- und Lagerungshinweise gemäß Genehmigungsbescheid</p> <p>15. Hinweis "Unzugänglich für Kinder aufbewahren", <i>sofern Prüfpräparat der betroffenen Person ausgehändigt wird</i></p> <p>16. ggf. besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Prüfpräparaten oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefährdung nicht betroffener Personen und Umwelt zu vermeiden, oder Angaben für Rückgabe</p> <p><i>Achtung, Sonderregelungen für Durchdrückpackungen, kleine Behältnisse, zulässige Zusatzinfo's, Verlängerung der Verwendbarkeit und zugelassene AM (§ 5 Abs. 3 – 7)!</i></p> <p><u>Hinweis dazu:</u> <i>Die in fetter kursiver Schrift stehenden Angaben sind in der Regel auf Durchdrückpackungen und kleinen Behältnissen Pflicht außer sie können, wie mit „*“ markiert, in einem Begleitdokument stehen. Angabe Nr. 7 kann auf Tablettenblistern entfallen</i></p>	
Aufzeichnungen über Versand, Empfang, Ausgabe, Rücknahme und Entsorgung der Prüfpräparate prüfen! (ICH-GCP 5.14.4b) Sind die Aufzeichnungen chargenbezogen?	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 37 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<p>Laboratorien:</p> <p>Welche Laboratorien (<i>ggf. auch Pathologie o.ä.</i>) wurden mit der Untersuchung biologischer Proben beauftragt? (<i>jeweils Proben und Methoden spezifizieren!</i>)</p> <p>Liegen Verantwortungsabgrenzungsverträge vor?</p> <p>Wer ist als verantwortlicher Prüfleiter benannt?</p> <p>Nach welchen Normen arbeitet das Labor?</p> <p>Liegen in den Laboratorien für die in Rede stehenden Untersuchungen Ringversuchszertifikate vor?</p> <p>Welche Vorgaben gibt es zur Gewinnung, Kennzeichnung und Aufbewahrung/Weiterleitung der Proben?</p> <p>Welche Vorgaben gibt es zu Transport, Lagerung und Untersuchung der Proben sowie zur Ergebnisübermittlung?</p> <p>Welche Vorgaben gibt es zu Dokumentation und Archivierung der Quelldaten?</p> <p>(<i>Antworten anhand eines Beispiels überprüfen</i>)</p>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
<p>Monitoring:</p>	
<p>Gibt es für diese Studie einen Monitoringplan? (<i>ICH-GCP 5.18.3</i>)</p>	
<p>Wer hat das Monitoring durchgeführt?</p> <p>Ist nachvollziehbar, dass das Monitoring gemäß der Vorgaben des Sponsors durchgeführt wurde? (<i>ICH-GCP 5.18.4 m/i, 5.18.5 und 5.18.6.a</i>)</p> <p>Ggf. Abgleich mit Abschnitt V der Checkliste!</p>	

Datenmanagement/Biometrie:	
Wie werden die eingehenden Daten bearbeitet?	
Wer ist für die biometrische Planung verantwortlich?	
Wie viele Drop-Outs gab es und sind die Gründe dafür bekannt? Wie wird mit Drop-Outs verfahren? (SOP?)	
Wurde ein „Independent data-monitoring committee (IDMC)“ etabliert? <i>(obligatorisch / ICH-GCP 5.5.2)</i> Wie wird die Beteiligung des IDMC dokumentiert?	
Gibt es eine Festlegung, wie mit Abweichungen von der ursprünglichen statistischen Planung umzugehen ist? <i>(ICH-GCP 6.9.5 bis 6.9.7)</i>	
Wer erstellt den Abschlussbericht ?	
Audits:	
Welche Einrichtungen / prüfungsbezogenen Aktivitäten wurden wann und von wem auditiert? (Auditzertifikate?) Welche Maßnahmen wurden im Ergebnis des/der Audits veranlasst?	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 39 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5. Sonstiges

6. Bemerkungen zu Abschnitt XII.:

Ort, Datum

Unterschrift

öffentlich

Anlage III: Checkliste „Inspektion von Laboratorien“

Inspektion von Laboratorien

- I. **Name und Anschrift der inspizierten Einrichtung:**

- II. **Datum der Inspektion:**

- III. **Namen und Funktionen der während der Inspektion angetroffenen Personen in verantwortlichen Positionen:**


- IV. **Allgemeine Überprüfung**

Organisation:	
Gibt es ein Organigramm? Von wann?	
Qualitätssicherung:	
Wurde dem Labor eine Akkreditierung erteilt? Wenn ja, nach welcher Norm?	
Liegt ein Qualitätsmanagementhandbuch vor? <i>Kopie des Inhaltsverzeichnis erbitten.</i>	
Liegt eine Liste der geltenden SOPs vor? <i>Kopie erbitten</i>	
Wer ist für die Erstellung von QS-Dokumen- ten und Dokumentenmanagement verantwortlich?	
Personal	
Qualifikation des Personals: (ggf. Qualifikations- und Trainingsnachweise einsehen!)	

Räumlichkeiten:	
Wie werden die Umgebungsbedingungen überwacht und aufgezeichnet?	
Wie ist die Betriebshygiene gewährleistet?	
Wie werden Kreuzkontaminationen vermieden?	
Stehen Spezialräume zur Verfügung? (Klimatisierung, Wägeräume usw.)	
Geräte	
Wie sind die Geräte identifizierbar?	
Werden die Geräte auf Eignung und Funktion <u>vor der Erstinbetriebnahme</u> geprüft? (Qualifizierung)	
Wie werden Geräte auf Funktion und Eignung im Betrieb geprüft? Welche Anweisungen für Reinigung, Wartung, Kalibrierung von Prüfgeräten gibt es?	
Sind die Zeiträume für die Überprüfungsintervalle festgelegt?	
Werden <u>Geräteloggbücher</u> geführt, in welchen Qualifizierung, Kalibrierung, Wartung- Reinigungs- sowie Reparaturarbeiten dokumentiert werden? Überprüfen der Aktualität!	
Wie wird mit defektem/fehlerhaftem Gerät umgegangen?	
Wird eine Gerätehistorie geführt?	
Wie werden bei Feststellung einer Funktionsuntüchtigkeit die Auswirkungen auf zurückliegende Ergebnisse untersucht und bewertet?	

Umgang mit Referenzmaterial, Standards, Reagenzien	
Kennzeichnung, Lagerung, Verfalldatum, Verantwortlichkeiten geregelt?	
Umgang mit Aufzeichnungen	
Umgang mit Quelldaten/Rohdaten, Archivierung, einschl. der Unterlagen zur Qualifizierung und Validierung, Sicherung elektronischer Daten	
Wie ist der Umgang mit einem Labordatensystem geregelt? Wie wird dessen Validität gewährleistet?	
Qualitätssichernde Maßnahmen bei Prüfungen	
Wie werden neue Prüfmethode eingeführt?	
Welche Vorgaben gibt es zur Validierung? Unterscheidung Einführung genormter Methoden/Neuer Methoden	
Welche Regelungen gibt es zur Ermittlung der Messunsicherheit?	
Welche Qualitätskontrollen werden wie oft durchgeführt? Liegen aktuelle Ringversuchszertifikate vor?	
Werden Trendanalysen durchgeführt?	
Welche weiteren Qualitätssicherungsmaßnahmen gibt es?	


Verfahren bei Ergebnissen außerhalb der Spezifikationen (OOS) (Verantwortlichkeiten, Vorgehen bei Entscheidungsfindung, Dokumentation, Berichterstellung, Ablauf: administrativer Weg, Festlegung der Nachfolgeaktivitäten	
Wer ist für die Bewertung der Untersuchungsergebnisse verantwortlich?	
Wie werden die Untersuchungsergebnisse dokumentiert und weitergeleitet?	
Enthalten die Prüfberichte alle wesentlichen Informationen zur Probe und Untersuchung? Wer ist für die Weiterleitung verantwortlich?	
Selbstinspektionen	
Gibt es ein strukturiertes und geplantes Selbstinspektionssystem?	
Gibt es ein System von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen?	
Sonstiges	
Wurde das Labor vom Auftraggeber auditiert?	

Verfahrensanzweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 44 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

V. Überprüfung des Labors zu einer speziellen klinischen Prüfung

Angaben zur klinischen Prüfung	
Sponsor / Vertreter des Sponsors:	
Prüfpräparat/Prüfplancode:	
EudraCT-Nummer:	
Prüfungsbeginn laut Anzeige: tatsächlicher Prüfungsbeginn:	
Phase:	
Anzahl Patienten/Probanden geplant:	
Anzahl Patienten/Probanden rekrutiert:	
Umgang mit Proben	
Wer stellt das Probenentnahmematerial zur Verfügung?	
Dokumentation des Probeneingangs (Datum, Zeit, Zustand) <i>Verfahren zur Anerkennung bzw. Ablehnung von Proben erläutern lassen!</i>	
Empfangsbestätigung, Umetikettierung, Einlagerung Kontrolle der Lagerbedingungen	
Aufteilung und Verteilung zur Untersuchung	
Untersuchung	
Probenmaterial und zu prüfende Parameter: <i>(Übereinstimmung mit Prüfplan abgleichen)</i>	

Prüfverfahren/Geräte:	
Gerätequalifizierung: Aktualität des Geräte-Logbuchs?	
Methode / Methodvalidierung: Setzung von Nachweisgrenze, Quantifizierung, Präzision, Richtigkeit	
Verfolgung von Proben und Kontrollen	
Referenzmaterialien? (Herkunft, Eignungstest, Lagerung, Kennzeichnung)	
Datenaufnahme und Freigabe von Daten	
Handhabung von nichtkonformen Daten, Wiederholungsanalysen, OOS-Resultate	
Nach der Untersuchung: Aufbewahrung, Vernichtung von Proben	
Bericht	
Bewertung der Ergebnisse	
Umgang mit Abweichungen	
Übernahme der Rohdaten in den Bericht	
Identifizierung des Labors, des Auftraggebers	
Identifizierung des Prüfers	
Datum und Zeit der Entnahme, des Empfangs der Proben	

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 46 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


Datum der Untersuchung	
Beschreibung der Untersuchung und der Ergebnisse	
Nachweisgrenze	
Berichtersteller	
Verfahren zur Änderung des Berichts	
Sonstiges	

VI. Bemerkungen zu IV und V:

Ort, Datum

Unterschrift

öffentlich

Verfahrensanweisung 07114601	Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln	Seite 47 von 48
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Anlage IV: Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen

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

Anlage V: Formblatt "Inspektionsdaten für die EudraCT-Datenbank"

1	Inspektionsart	
1.1	prüfungsbezogene Inspektion	
1.1.1	EudraCT-Nummer(n)	
1.1.2	Prüfplancode des Sponsors (nur bei <u>Drittlandinspektion</u> einer klinischen Prüfung ohne EudraCT-Nummer)	<i>nicht zutreffend für zuständige Überwachungsbehörden</i>
1.2	system- oder einrichtungsbezogene Inspektion (nicht prüfungsbezogen)	
1.2.1	System	
1.2.2	Einrichtung	
2	Art der inspizierten Stelle	
3	Inspektionsdatum	
4	inspizierende Behörde	
5	Name und Anschrift der inspizierten Stelle	
6	Inspektionsergebnis	