

**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****(Text von Bedeutung für den EWR)**

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die 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 <sup>(1)</sup>, insbesondere auf Artikel 78 Absatz 7,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Mit der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 wurde der Rechtsrahmen für die Durchführung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln in der Union festgelegt, mit dem sichergestellt wird, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer geschützt werden und die im Rahmen der klinischen Prüfungen gewonnenen Daten zuverlässig und belastbar sind. Insbesondere müssen der Sponsor einer klinischen Prüfung und der Prüfer sicherstellen, dass die klinische Prüfung in Übereinstimmung mit dem betreffenden Prüfplan und gemäß den Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchgeführt wird. Die Einhaltung der geltenden rechtlichen Anforderungen, des Prüfplans und der Grundsätze der guten klinischen Praxis, einschließlich der Standards in Bezug auf die Datenintegrität und die ethische Durchführung der klinischen Prüfung ist mittels Inspektionen zu überprüfen, die in der Verantwortung des Mitgliedstaats durchgeführt werden, in dem die Inspektion stattfindet.
- (2) Die Inspektion im Rahmen klinischer Prüfungen kann die gute Herstellungspraxis betreffen, was die Herstellung von Prüfpräparaten anbelangt, oder die gute klinische Praxis, was die Durchführung klinischer Prüfungen anbelangt. In Artikel 63 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 wird der Kommission die Befugnis übertragen, delegierte Rechtsakte zu erlassen, mit denen die Einzelheiten der Inspektionen hinsichtlich der guten Herstellungspraxis in Bezug auf Prüfpräparate festgelegt werden. Daher sollten in der vorliegenden Verordnung nur die Einzelheiten der Inspektionsverfahren hinsichtlich der guten klinischen Praxis sowie die Anforderungen an Schulung und Qualifikation der für die Überprüfung der guten klinischen Praxis zuständigen Inspektoren festgelegt werden.
- (3) Die Mitgliedstaaten können Inspektionen von in Drittländern durchgeführten klinischen Prüfungen vornehmen, wenn eine klinische Prüfung mit einer in der Union genehmigten klinischen Prüfung im Zusammenhang steht oder wenn in einem Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung in der Union auf die Daten der klinischen Prüfung Bezug genommen wird. Mit diesen Inspektionen sollte überprüft werden, ob die betreffenden klinischen Prüfungen gemäß Standards durchgeführt wurden, die den Standards der Union gleichwertig sind. Inspektionen klinischer Prüfungen in Drittländern können darüber hinaus auch durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob die klinischen Prüfungen, auf deren Ergebnisse in Zulassungsanträgen in der Union Bezug genommen wird, die ethischen Anforderungen gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erfüllen. Daher sollten die Vorschriften über die Einzelheiten der Inspektionsverfahren auch für außerhalb der Union gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durchgeführte Inspektionen gelten.
- (4) Der Internationale Rat für die Harmonisierung der technischen Anforderungen an Humanarzneimittel (ICH) erzielte 1995 einen Konsens über einen harmonisierten Ansatz für die gute klinische Praxis. Gemäß Artikel 47 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 sollte der Sponsor bei der Ausarbeitung des Prüfplans für die klinische Prüfung und bei deren Durchführung die ICH-Leitlinien in angemessener Weise berücksichtigen. Soweit diese Leitlinien mit den einschlägigen Unionsvorschriften und EU-Leitlinien vereinbar sind, sollten die Inspektoren auf die ICH-Leitlinien Bezug nehmen und dabei den Merkmalen jeder Prüfung Rechnung tragen.
- (5) Die Mitgliedstaaten sollten aufgefordert werden, Qualitätssicherungssysteme einzurichten, die gewährleisten, dass die Inspektionsverfahren überprüft und konsequent überwacht werden. Ein gut funktionierendes Qualitätssicherungssystem sollte eine Organisationsstruktur, klar definierte Prozesse und Verfahren — einschließlich der von den Inspektoren bei der Durchführung ihrer Aufgaben anzuwendenden Standardarbeitsanweisung —, genaue Einzelheiten zu Aufgaben, Zuständigkeiten und aktuellen Schulungsanforderungen der Inspektoren sowie ausreichende Ressourcen und geeignete Mechanismen umfassen, die darauf abzielen, eine Nichteinhaltung der Vorgaben unmöglich zu machen.

<sup>(1)</sup> ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1.

- (6) Die Inspektoren müssen in die Lage versetzt werden, die praktische Wirksamkeit der Vorschriften über die gute klinische Praxis sicherzustellen. Dieses Ziel sollte sich in den Mindestanforderungen an die Qualifikation der Inspektoren, vor allem was ihre Aus- und Weiterbildung angeht, widerspiegeln. Aus denselben Gründen sollten genaue Vorschriften für die Inspektionsverfahren festgelegt werden.
- (7) Um die Wirksamkeit der Inspektionen zu gewährleisten, sollten den Inspektoren die nötigen Befugnisse im Hinblick auf den Zugang zu den betreffenden Räumlichkeiten und Daten gewährt werden. Dazu gehört insbesondere der Zugang zu allen im Rahmen der klinischen Prüfung für Analysezwecke genutzten Labors, zu allen Auftragsforschungseinrichtungen und zu den Räumlichkeiten des Sponsors. Die Inspektoren sollten außerdem befugt sein, sich in begründeten Fällen mit den Prüfungsteilnehmern in Verbindung zu setzen.
- (8) Um die Einhaltung der Bestimmungen über Inspektionen hinsichtlich der guten klinischen Praxis sicherzustellen, und im Einklang mit Artikel 77 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014, sollten die Mitgliedstaaten im Bedarfsfall Korrekturmaßnahmen ergreifen. Wird bei einer Inspektion eine grobe Nichteinhaltung oder ein Verstoß festgestellt oder werden die Untersuchungsbefugnisse der Inspektoren von den Sponsoren nicht anerkannt, sollten die Mitgliedstaaten die Möglichkeit haben, Sanktionen zu verhängen.
- (9) Um den Schutz vertraulicher Informationen — dies betrifft vor allem Gesundheitsdaten von Prüfungsteilnehmern sowie Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse — zu gewährleisten, sollten die Inspektoren und die an den Inspektionen beteiligten Experten höchsten Anforderungen in Bezug auf die Vertraulichkeit und die geltenden Anforderungen des Unionsrechts, nationaler Rechtsvorschriften und internationaler Abkommen genügen. Die Inspektoren und die an den Inspektionen beteiligten Experten sollten bei der Verarbeitung personenbezogener Daten die Anforderungen der Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates <sup>(1)</sup> erfüllen.
- (10) Die Richtlinie 2005/28/EG der Kommission <sup>(2)</sup> sollte aufgehoben werden, um sicherzustellen, dass für die Durchführung von Inspektionen hinsichtlich der guten klinischen Praxis bei klinischen Prüfungen, einschließlich klinischer Prüfungen im Sinne der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates <sup>(3)</sup>, nur ein einziges Regelwerk gilt. Um jedoch die Kohärenz mit Artikel 98 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu gewährleisten, in dem eine Übergangsfrist festgelegt ist, während der für bestimmte Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung die Richtlinie 2001/20/EG weiterhin gilt, sollte die Richtlinie 2005/28/EG — mit Ausnahme ihrer Kapitel 5 und 6, die Inspektionsverfahren hinsichtlich der guten klinischen Praxis sowie die Inspektoren betreffen — während der genannten Übergangsfrist weiterhin für alle auf der Grundlage der Richtlinie 2001/20/EG genehmigten klinischen Prüfungen gelten.
- (11) Diese Verordnung sollte ab demselben Zeitpunkt gelten wie die Verordnung (EU) Nr. 536/2014.
- (12) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

## KAPITEL I

### ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

#### Artikel 1

#### **Geltungsbereich**

Diese Verordnung gilt für Inspektionen von

- a) in der Union durchgeführten klinischen Prüfungen, einschließlich Prüfstellen, die im Zusammenhang mit diesen Prüfungen stehen, sich jedoch außerhalb der Union befinden;

<sup>(1)</sup> Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr (ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31).

<sup>(2)</sup> Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 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 (ABl. L 91 vom 9.4.2005, S. 13).

<sup>(3)</sup> Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34).

- b) klinischen Prüfungen, auf die in den Anträgen auf Genehmigung einer klinischen Prüfung gemäß Artikel 25 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Bezug genommen wird;
- c) in Drittländern durchgeführten klinischen Prüfungen, auf die in Zulassungsanträgen in der Union Bezug genommen wird.

#### Artikel 2

### **Zeitpunkt der Inspektionen**

Inspektionen können zu folgenden Zeiten durchgeführt werden:

- a) vor, während oder nach der Durchführung einer klinischen Prüfung;
- b) im Rahmen der Prüfung von Anträgen auf Erteilung einer Zulassung;
- c) im Rahmen des Follow-up nach Erteilung einer solchen Zulassung.

#### Artikel 3

### **Qualitätssicherungssystem**

1. Jeder Mitgliedstaat richtet ein geeignetes Qualitätssicherungssystem ein, das die Überprüfung und konsequente Überwachung der Inspektionsverfahren gewährleistet.

Die Mitgliedstaaten halten diese Qualitätssicherungssysteme auf dem aktuellen Stand.

2. Jeder Inspektor erhält Zugang zu den Standardarbeitsanweisungen sowie den Einzelheiten seiner Aufgaben, Zuständigkeiten und Schulungsanforderungen, und er erfüllt die betreffenden Vorgaben und Anforderungen.

## **KAPITEL II**

### **INSPEKTOREN**

#### Artikel 4

### **Qualifikationen, Schulungen und Erfahrung**

1. Die Inspektoren verfügen über einen Universitätsabschluss oder gleichwertige Erfahrung in den Bereichen Medizin, Pharmazie, Pharmakologie, Toxikologie oder in anderen Bereichen, die für die Grundsätze der guten klinischen Praxis relevant sind.

2. Sie erhalten geeignete Schulungen, einschließlich der Teilnahme an Inspektionen. Der Bedarf an Schulungen, die sie benötigen, um ihr Kompetenzniveau aufrechtzuerhalten oder zu verbessern, wird regelmäßig von einer für diese Aufgabe benannten Person ermittelt.

3. Die Inspektoren verfügen über Kenntnisse der Grundsätze und Prozesse, die bei der Entwicklung von Arzneimitteln und bei der klinischen Forschung zur Anwendung kommen; darüber hinaus verfügen sie über Kenntnisse der auf Unionsebene und nationaler Ebene geltenden Vorschriften und Leitlinien zur Durchführung klinischer Prüfungen und zur Erteilung von Zulassungen.

4. Sie sind in der Lage, eine fachliche Bewertung hinsichtlich der Einhaltung der auf Unionsebene und nationaler Ebene geltenden Rechtsvorschriften und Leitlinien vorzunehmen. Sie sind außerdem in der Lage, die Datenintegrität sowie Fragen bezüglich der ethischen Durchführung klinischer Prüfungen zu beurteilen.

5. Die Inspektoren sind mit den Verfahren und technischen Methoden für die Aufzeichnung und das Management klinischer Daten vertraut und kennen die Organisation der Gesundheitsversorgungssysteme in den betreffenden Mitgliedstaaten und gegebenenfalls in Drittländern sowie die diesbezüglichen Vorschriften.

6. Sie sind in der Lage, das Ausmaß des Risikos hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie hinsichtlich der Datenintegrität zu bewerten.
7. Die Inspektoren kennen die geltenden Vorschriften zur Vertraulichkeit und zum Schutz personenbezogener Daten.
8. Die Mitgliedstaaten führen Aufzeichnungen über Qualifikationen, Schulungen und Erfahrung jedes Inspektors und halten diese Aufzeichnungen auf dem aktuellen Stand, solange der Inspektor im aktiven Dienst ist.

#### Artikel 5

### Interessenkonflikt und Unparteilichkeit

1. Die Inspektoren sind unabhängig von jeglichem Einfluss, der ihre Unparteilichkeit oder ihr Urteil beeinträchtigen könnte.
2. Sie befinden sich in keinem Interessenkonflikt. Sie sind insbesondere unabhängig von folgenden Parteien:
  - a) dem Sponsor;
  - b) den an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfern;
  - c) den Personen, die die klinische Prüfung finanzieren;
  - d) jeder anderen an der Durchführung der klinischen Prüfung beteiligten Partei.
3. Jeder Inspektor gibt jährlich eine Erklärung über seine finanziellen Interessen und sonstige Verbindungen zu den Parteien ab, die möglicherweise einer Inspektion unterzogen werden. Diese Erklärung wird bei der Zuteilung einer bestimmten Inspektion an einen Inspektor berücksichtigt.

## KAPITEL III

### INSPEKTIONSVERFAHREN

#### Artikel 6

### Gegenstand der Inspektionen

Die Inspektoren überprüfen die Erfüllung der Anforderungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014; dazu gehören der Schutz der Rechte und des Wohlergehens der Prüfungsteilnehmer, die Qualität und Integrität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten sowie die Einhaltung der Grundsätze der guten klinischen Praxis, einschließlich der ethischen Aspekte und der einschlägigen nationalen Rechtsvorschriften.

#### Artikel 7

### Von den Mitgliedstaaten festzulegende Verfahren

1. Die Mitgliedstaaten legen die relevanten Verfahren für mindestens Folgendes fest:
  - a) Benennung von Experten, die die Inspektoren begleiten, wenn für eine Inspektion zusätzliches Fachwissen erforderlich ist;
  - b) Organisation von Inspektionen außerhalb der Union;
  - c) Überprüfung der Befolgung der guten klinischen Praxis; dazu gehören die Modalitäten für die Untersuchung der Verfahren des Prüfungsmanagements und der Bedingungen, unter denen die klinische Prüfung geplant, durchgeführt, überwacht und dokumentiert wird, sowie der Folgemaßnahmen, wie zum Beispiel eine Überprüfung einer Fehlerursachenanalyse für eine schwerwiegende Nichteinhaltung und die Überprüfung vom Sponsor durchgeführter Korrektur- und Präventivmaßnahmen.

Die Mitgliedstaaten machen diese Verfahren und Vorschriften öffentlich zugänglich.

2. Des Weiteren legen sie die Befugnisse der Experten fest, die benannt werden, um die Inspektoren zu begleiten.

*Artikel 8***Unangekündigte Inspektionen**

Die Inspektionen können erforderlichenfalls unangekündigt erfolgen.

*Artikel 9***Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten**

1. Die Mitgliedstaaten arbeiten untereinander, mit der Kommission und mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur zusammen, um allgemein anerkannte Standards für Inspektionen hinsichtlich der guten klinischen Praxis zu entwickeln und zu verbessern. Diese Zusammenarbeit kann in Form gemeinsamer Inspektionen und vereinbarter Prozesse und Verfahren sowie durch Erfahrungs- und Schulungsaustausch erfolgen.
2. Die Kommission macht alle in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Europäischen Arzneimittel-Agentur entwickelten Leitliniendokumente zu den allgemein anerkannten Standards für die Durchführung von Inspektionen öffentlich zugänglich.
3. Die Europäische Arzneimittel-Agentur verarbeitet die Informationen über geplante, angesetzte oder durchgeführte Inspektionen und stellt sie den Mitgliedstaaten zur Verfügung, damit diese die Inspektionsressourcen bei der Planung ihrer Inspektionen so effizient wie möglich nutzen können.
4. Die Mitgliedstaaten können im Hinblick auf eine Inspektion die nationale zuständige Behörde eines anderen Mitgliedstaats um Unterstützung ersuchen.

*Artikel 10***Befugnisse der Inspektoren**

1. Die Inspektionen werden von Inspektoren durchgeführt, die von den Mitgliedstaaten benannt wurden.

Um die Verfügbarkeit der nötigen Fähigkeiten für jede Inspektion sicherzustellen, können die Mitgliedstaaten Inspektorenteams und zusätzlich Experten mit den entsprechenden Qualifikationen benennen, die die Inspektoren begleiten.

2. Die Inspektoren sind befugt, die Prüfstellen, Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, einschließlich individueller Patientenakten, Qualitätsregelungen, Daten sowie sonstige Ressourcen und Einrichtungen zu inspizieren, bei denen die zuständige Behörde einen Bezug zu der klinischen Prüfung als gegeben erachtet.
3. Im Rahmen der Durchführung einer Inspektion haben die Inspektoren Zugang zu Betriebsräumen und sonstigen zugehörigen Räumlichkeiten sowie zu Daten, einschließlich individueller Patientenakten.
4. Die Inspektoren sind befugt, Kopien von Aufzeichnungen, Ausdrucke von elektronischen Aufzeichnungen und Fotos von Räumlichkeiten und Ausrüstung zu machen.
5. Sie sind befugt, jeden Vertreter oder jeden Mitarbeiter der inspizierten Einrichtung sowie jede an der klinischen Prüfung beteiligte Partei zum Gegenstand und für die Zwecke der Inspektion zu befragen und die Antwort zu dokumentieren.
6. Die Inspektoren sind befugt, sich direkt mit den Prüfungsteilnehmern in Verbindung zu setzen, insbesondere bei dem begründeten Verdacht, dass diese über ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht ausreichend informiert wurden.
7. Die Mitgliedstaaten statten die Inspektoren mit geeigneten Mitteln zu ihrer Identifizierung aus.
8. Sie legen einen rechtlichen und administrativen Rahmen fest, um zu gewährleisten, dass Inspektoren anderer Mitgliedstaaten auf Verlangen und falls angebracht Zugang zu Prüfstellen, zu allen Räumlichkeiten von Einrichtungen mit Bezug zu der klinischen Prüfung sowie zu einschlägigen Daten haben.

*Artikel 11***Anerkennung der Inspektionsergebnisse**

Die Inspektoren führen die Inspektionen im Namen der Union durch. Die Ergebnisse dieser Inspektionen werden von allen Mitgliedstaaten anerkannt.

Im Fall von Divergenzen zwischen Mitgliedstaaten hinsichtlich der Überprüfung der Einhaltung der geltenden Rechtsvorschriften setzen die Mitgliedstaaten oder die Europäische Arzneimittel-Agentur im Rahmen ihrer Befugnisse gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates <sup>(1)</sup> die Kommission hiervon in Kenntnis. Die Kommission kann nach Konsultation dieser Mitgliedstaaten und der Europäischen Arzneimittel-Agentur eine erneute Inspektion fordern.

*Artikel 12***Ressourcen**

Die Mitgliedstaaten benennen eine angemessene Zahl von Inspektoren, damit wirksam überprüft werden kann, ob die klinischen Prüfungen den geltenden Anforderungen entsprechen, und damit die Inspektionsergebnisse zeitnah gemeldet werden können.

*Artikel 13***Inspektionsberichte und Aufzeichnungen**

Unbeschadet der in Artikel 78 Absatz 6 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 festgelegten Verpflichtung, die Inspektionsberichte über das EU-Portal zu übermitteln, bewahren die Mitgliedstaaten die relevanten Aufzeichnungen über nationale Inspektionen sowie über die außerhalb ihres Hoheitsgebiets durchgeführten Inspektionen — einschließlich der Informationen zum Ergebnis der Inspektion hinsichtlich der Befolgung der guten klinischen Praxis sowie jeder vom Sponsor oder vom Mitgliedstaat nach der Inspektion ergriffenen Abhilfemaßnahme — mindestens 25 Jahre lang auf. Die über das EU-Portal übermittelten Inspektionsberichte enthalten keine personenbezogenen Daten von Prüfungsteilnehmern.

*Artikel 14***Vertraulichkeit**

Die Inspektoren und die als Begleiter des Inspektionsteams benannten Experten behandeln die Informationen, zu denen sie im Rahmen der Inspektionen hinsichtlich der guten klinischen Praxis Zugang erhalten, vertraulich.

**KAPITEL IV**

## SCHLUSSBESTIMMUNGEN

*Artikel 15***Aufhebung**

Die Richtlinie 2005/28/EG wird ab dem in Artikel 17 Absatz 2 genannten Datum aufgehoben.

*Artikel 16***Übergangsbestimmungen**

Gemäß Artikel 98 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 gilt die Richtlinie 2005/28/EG — mit Ausnahme ihrer Kapitel 5 und 6 — weiterhin für alle durch die Richtlinie 2001/20/EG geregelten klinischen Prüfungen.

<sup>(1)</sup> Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1).

*Artikel 17***Inkrafttreten**

Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Sie gilt nach Ablauf von sechs Monaten ab dem Zeitpunkt der Veröffentlichung der in Artikel 82 Absatz 3 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Mitteilung im *Amtsblatt der Europäischen Union*.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 24. März 2017

*Für die Kommission*  
*Der Präsident*  
Jean-Claude JUNCKER

---