



## Vorabinformation zur Inspektion der Guten Laborpraxis (GLP)

### Sehr geehrte Damen und Herren!

Ihr Betrieb ist für eine Inspektion der Guten Laborpraxis (GLP) nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) vorgemerkt. Zur Vorbereitung erhalten Sie diese Unterlagen, welche Ihren Betrieb dabei unterstützen sollen, die geltenden arzneimittelrechtlichen Vorgaben einzuhalten und sich auf die Überprüfung durch das österreichische Arzneimittelinspektorat vorzubereiten.

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) hat als eine seiner Hauptaufgaben für die Sicherheit der in Österreich in Verkehr gebrachten Arzneimittel zu sorgen. Im Rahmen dieser Tätigkeit obliegt ihm auch die Überwachung aller österreichischen Betriebe, die nichtklinische Prüfungen im Sinne von § 9a (1) litt. 19 AMG durchführen. Gemäß Gesundheits- und Ernährungssicherheitsgesetz ist als operativer Arm des BASG die österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit mit der Durchführung der Überwachung beauftragt. Die Legitimation für die Überprüfung der GLP findet sich in der Verordnung über die GLP, BGBl. II Nr. 450/2006:

*§ 4. Die Inspektion der Prüfeinrichtungen und die Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis erfolgt durch Organe des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen oder durch von diesem beauftragte Sachverständige im Sinne der § 67f des Arzneimittelgesetzes.*

Das vorliegende Schreiben enthält folgende Informationen:

- Häufig gestellte Fragen zur GLP-Inspektion,
- eine Übersicht zur geltenden Rechtsbasis,
- den Detailablauf des Inspektionsverfahrens.

Weiterführende Fragen rund um dieses Informationsschreiben oder zu den referenzierten Regularien richten Sie bitte per E-Mail an [glp@basg.gv.at](mailto:glp@basg.gv.at) oder telefonisch an +43 50 555-36400.

Als Informationsquelle steht Ihnen auch die Homepage des BASG zur Verfügung ([www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at))



## Vorabinformation zur Inspektion der Guten Laborpraxis (GLP)

### Häufig gestellte Fragen

#### 1. Warum ist die Überwachung der Einhaltung der GLP notwendig?

§ 2 (12) AMG definiert den Begriff "nichtklinische Prüfung" als die pharmakologische oder toxi-kologische Prüfung eines Arzneimittels, die *nicht* am Menschen durchgeführt wird. Die GLP ist anzuwenden auf solche Prüfungen, wenn Daten daraus in der Arzneimittelzulassung oder in der Zulassung einer klinischen Prüfung verwendet werden sollen. Laut § 9a (1) lat.. 19 AMG sind dem Antrag auf Zulassung nichtklinische Daten beizufügen. Entsprechend Artikel 25 Abs. 3 der EU Verordnung 536/2014 müssen nichtklinische Informationen, die im Rahmen eines Antrags-dossiers übermittelt werden, auf Daten aus Studien beruhen, die gemäß dem zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien geltenden Unionsrecht über die gute Laborpraxis durchgeführt wurden. Weiters muss das Prüfpräparate-Dossier (IMPD) gemäß Annex I Punkt 44 eine Erklärung über den Status der Guten Laborpraxis oder einem äquivalenten Standard gemäß Artikel 25 Abs. 3 der EU Verordnung 536/2014 enthalten.

Solche Prüfungen sind zum Zwecke der Vergleichbarkeit und Rekonstruierbarkeit in standardisierter Form durchzuführen, sodass das BASG Daten im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen Daten aus nichtklinischen Prüfungen nur unter Einhaltung des GLP-Standards akzeptieren darf. Laut Verordnung über die GLP, BGBl. II Nr. 450/2006, sind bei nichtklinischen Prüfungen jedenfalls die im Anhang der Richtlinie 2004/10/EG angeführten Grundsätze der GLP zu beachten.

Der Überwachungsauftrag des BASG ist in der Verordnung über die GLP, BGBl. II Nr. 450/2006 konkretisiert:

- § 4 Das BASG hat eine periodische Inspektion zur Überwachung der Einhaltung der GLP in Form einer Betriebsprüfung im Sinne von § 67 AMG durchzuführen.
- § 5 Die Konformität ist vom BASG in Form eines GLP-Zertifikates zu bescheinigen.
- § 6 Jährlich (bis Ende März des Folgejahres) ist ein Bericht über die GLP in Österreich zu publizieren (siehe [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at) sowie [www.oecd.org](http://www.oecd.org))
- § 7 Bei festgestellter Nonkonformität sind die Europäische Kommission und die OECD zu informieren.

Durch die Verordnung über die GLP, BGBl. II Nr. 450/2006, werden die GLP-Grundsätze der OECD über die Richtlinie 2004/10/EG in nationales Recht überführt, sodass die internationale Anerkennung der rechtmäßig in Österreich durchgeführten nichtklinischen Prüfungen sicherge-



## Vorabinformation zur Inspektion der Guten Laborpraxis (GLP)

stellt ist, sofern für die Zeit der Durchführung ein gültiges GLP-Zertifikat des BASG vorliegt. Inspektionen der GLP werden mit einer Periodizität von zwei bis drei Jahren durchgeführt, wobei Intervallverkürzungen risikobasiert möglich sind.

### 2. Was ist Inhalt einer Inspektion der GLP?

Üblicherweise werden bei jeder Inspektion das Qualitätssicherungssystem sowie Studien inspiziert. Je nach Risikosituation kann die Gewichtung auf das System oder auch auf die durchgeführten Studien verlagert werden. Der konkrete Inhalt einer Inspektion ist jedoch abhängig vom Tätigkeitsgebiet der Prüfeinrichtung und von der Häufigkeit durchgeführter nichtklinischer Prüfungen. Die Richtlinie 2004/09/EG über Inspektionsverfahren gibt den organisatorischen Ablauf und die Bedingungen vor, unter denen eine GLP-Inspektion von der Überwachungsbehörde geplant, durchgeführt und aufgezeichnet werden muss. Sie kann als Informationsquelle über den zu erwartenden Inspektionsverlauf verwendet werden. Prüfnorm einer GLP-Inspektion sind die Grundsätze der GLP gemäß OECD, die in die Richtlinie 2004/10/EG übernommen und laut Verordnung über die GLP, BGBl. II Nr. 450/2006 Teil des nationalen Rechts sind. Alle für eine GLP-Prüfeinrichtung relevanten Rechtsnormen sind unter *Anzuwendende Rechtsgrundlagen* angeführt.

### 3. Wie lange dauert eine GLP-Inspektion vor Ort?

Die Anwesenheit der Inspektor:innen in der Prüfeinrichtung hängt wesentlich von der Größe der Prüfeinrichtung sowie von der Komplexität der nichtklinischen Prüfungen ab und kann zwischen einem und vier Tagen variieren. Im Regelfall werden Inspektionen durch zwei Inspektor:innen durchgeführt. Zur Überprüfung spezieller Fragestellungen können zusätzlich einschlägige Fachinspektor:innen (z.B. Expert:innen in speziellen Gebieten chemischer Analytik) oder externe Sachverständige (z.B. Expert:innen für spezielle Prüfsysteme) beigezogen werden.

### 4. Was ist während des Teils der Inspektion der Prüfeinrichtung zu erwarten?

Üblicherweise besteht der in der Prüfeinrichtung abgewickelte Teil einer Inspektion aus folgenden Elementen:

- Eröffnung der Inspektion in der Form einer Besprechung;
- Begehung der Prüfeinrichtung zur Überprüfung der Einrichtungen (Räumlichkeiten, Logbücher, Temperaturlaufzeichnung, Qualifizierung, Validierung etc.) und zur Beobachtung / Befragung des Personals, das mit der Durchführung von Studien beschäftigt ist;
- Studium von Dokumenten und Befragung des Personals der Prüfeinrichtung;



## **Vorabinformation zur Inspektion der Guten Laborpraxis (GLP)**

- Am Ende der Inspektion Abstimmung der Inspektor:innen und im Anschluss die Abschlussbesprechung mit der Bekanntgabe der Beobachtungen.

### 5. Welche Dokumentation wird im Rahmen der Inspektion begutachtet?

Grundsätzlich kann von den Inspektor:innen jegliche Dokumentation überprüft werden (Vorgaben und Nachweise), die im Zusammenhang mit der Datenqualität steht. Diese umfasst zum Beispiel (Liste nicht erschöpfend):

- Organigramm der Prüfeinrichtung (inkl. Arbeitsplatzbeschreibungen sowie Qualifikationsnachweise des Schlüsselpersonals)
- Master Schedule
- Qualitätssicherungssystem
- Verfahrensanweisungen
- Aufzeichnungen
- Qualifizierungs- & Validierungsunterlagen
- Schulungssystem (inkl. Personalschulungsnachweise)
- Delegation von Verantwortungen
- Alle Vorgaben und Aufzeichnungen zu abgeschlossenen oder laufenden nichtklinischen Prüfungen

### 6. Während der Inspektion wurden Mängel festgestellt. Wie erfolgt deren Einstufung? Was ist zu tun, um einen Mangel zu beheben?

Bei Inspektionen der GLP ist zu unterscheiden zwischen Mängeln, die direkt einer nichtklinischen Prüfung zuzuordnen sind, und Mängeln, die dem Qualitätssystem zuzuordnen sind. Wurde eine abgeschlossene Studie inspiziert, so ist eine Mangelkorrektur im Regelfall nicht mehr möglich. Die Vertrauenswürdigkeit einer nichtklinischen Prüfung wird in solch einem Fall unter Berücksichtigen der nicht korrigierbaren Mängel bewertet.

Mit der Behebung allfälliger das Qualitätssicherungssystem betreffenden Mängel kann unmittelbar – noch während der Inspektion - begonnen werden.

Die festgestellten Mängel werden in der Abschlussbesprechung angesprochen, aber nicht klassifiziert und auf die relevante GLP-Anforderung referenziert. Die vorläufige Klassifizierung der Mängel erfolgt im Erstbericht. Im Zuge der Finalisierung des Berichts können Mängel unter Be-



## **Vorabinformation zur Inspektion der Guten Laborpraxis (GLP)**

rücksichtigung des Parteiengehörs (§ 45 Abs. 3 AVG) in ihrer Schwere sowohl auf- als auch abgewertet werden. Die endgültige Klassifizierung der Mängel erfolgt daher im Finalbericht.

Um einen Mangel als behoben einstufen zu können, ist es notwendig, im Zuge der Stellungnahme auf den Erstbericht schriftliche Nachweise zu erbringen, die die Sanierung eines Mangels auf Grundlage geeigneter Maßnahmen belegen (zB Fotodokumentation, Entwürfe von Dokumenten etc.).

Absichtserklärungen führen nicht zur Behebung eines Mangels, es sind, wo möglich, konkrete Korrekturen durchzuführen, sowie Korrekturmaßnahmen zu setzen. Gegebenenfalls können auch Vorbeugemaßnahmen gesetzt werden. Die Übermittlung des Maßnahmenplans sollte als Stellungnahme zum Parteiengehör gesammelt erfolgen.

### 7. Gibt es Konsequenzen, wenn Mängel nicht behoben werden?

Sollten aufgetretene Mängel im Maßnahmenplan nicht mit Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen bedacht werden oder nicht innerhalb der vereinbarten Frist behoben werden, drohen behördliche Maßnahmen bis hin zur Nichtausstellung des GLP-Zertifikates oder zur Aberkennung eines bestehenden GLP-Zertifikates, gefolgt von einer Anzeige. Zudem wird die Information über die fehlende Übereinstimmung mit den geltenden rechtlichen Anforderungen auf den Homepages des BASG und der OECD veröffentlicht. Eine weitere Folge ist die Information aller Europäischen Zulassungsbehörden, um den Ausschluss der betroffenen nichtklinischen Daten aus den Zulassungsprozessen sicherzustellen.

### 8. Das Inspektionsverfahren ist abgeschlossen. Wann werde ich erneut inspiziert?

GLP-Prüfeinrichtungen werden alle zwei bis drei Jahre inspiziert, es sei denn, die Risikosituation erfordert ein kürzeres Inspektionsintervall.

Das BASG tritt selbsttätig an die Prüfeinrichtung heran.

### 9. Meine Frage wurde hier nicht gestellt und beantwortet, was kann ich tun?

Weitere Auskünfte finden Sie unter [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at). Sollte Ihre Frage auch dort noch nicht beantwortet sein, wenden Sie sich bitte per E-Mail an [glp@basg.gv.at](mailto:glp@basg.gv.at).



## Vorabinformation zur Inspektion der Guten Laborpraxis (GLP)

### Anzuwendende Rechtsgrundlagen

Soweit im Inspektionsbericht auf Rechtsgrundlagen verwiesen wird, sind diese in ihrer zum Zeitpunkt der Inspektion bzw. zum Zeitpunkt des Finalberichtes jeweils geltenden Fassung zu verstehen:

- Arzneimittelgesetz (AMG), BGBl. Nr. 185/1983, in der geltenden Fassung
- Verordnung über die Gute Laborpraxis, BGBl. II Nr. 450/2006
- RICHTLINIE 2004/9/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 11. Februar 2004 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP)
- RICHTLINIE 2004/10/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 11. Februar 2004 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen

Weiters wird auf interpretative Dokumente zur GLP auf der Homepage der OECD verwiesen. Diese sind nicht rechtsverbindlich.



## Vorabinformation zur Inspektion der Guten Laborpraxis (GLP)

### Detailablauf einer Inspektion der GLP:

Der Verfahrensablauf einer Inspektion orientiert sich am Allgemeinen Verwaltungsverfahrensgesetz (AVG).

- Nach Auftragserfassung (Antragstellung einer Prüfeinrichtung auf Inspektion oder Inspektionsauftrag durch das BASG) wird zunächst geprüft, ob alle notwendigen Unterlagen zur Verfügung stehen, um die Vorbereitung der Inspektion sicherzustellen. Fehlende Dokumentation wird angefordert.

Sobald die Informationen vollständig vorliegen, tritt die/der zuständige Inspektor:in an das zu überprüfende Unternehmen heran und vereinbart den Inspektionstermin. Im Rahmen der Möglichkeiten wird auf terminliche Wünsche des Unternehmens eingegangen, auch an den Inspektionstagen richtet sich das Inspektionsteam an den unternehmensüblichen Arbeitszeiten aus.

- Es ergeht eine schriftliche Inspektionsankündigung des BASG, die eine grobe Agenda enthält. Darüber hinaus können auch an dieser Stelle noch spezielle Dokumente zur Inspektionsvorbereitung angefordert werden.
- Die Inspektion selbst beginnt mit einem Eröffnungsgespräch an dem neben dem Inspektionsteam auch üblicherweise das Management (Geschäftsführung) und Schlüsselpersonal teilnehmen und einer Vorstellung aller Inspektionsteilnehmer:innen. Im Zuge der Eröffnung wird die geplante Agenda konsolidiert, eventuelle kurzfristige Änderungen können hier noch einfließen. Ziel und Umfang der Inspektion werden klargestellt.
- Im Anschluss erfolgt die Vorstellung des zu überprüfenden Betriebes, an dessen Ende meist die Vorstellung des Qualitätssicherungssystems steht, das dann bereits den Einstiegspunkt in die Inspektion bildet. Nach Sichtung erster Dokumente begibt sich das Inspektionsteam auf den ersten und kurzen Rundgang durch die Betriebsstätte, der den Zweck erfüllt, den Inspektor:innen einen baulichen Überblick zu verschaffen. Danach wird die Prüfung der Dokumente fortgesetzt.
- Verläuft die Inspektion über mehrere Tage, kann das Inspektionsteam auf Wunsch des Betriebs, am Ende eines jeden Inspektionstages die tagesaktuelle Inspektionstätigkeit und die zugehörigen Mängel zusammenfassen.
- Am Ende der Inspektion zieht sich das Inspektionsteam vor der Abschlussbesprechung zur internen Abstimmung zurück. In der nachfolgenden Abschlussbesprechung fasst der/die Inspektionsleiter:in für den Betrieb die Mängel zusammen und erörtert die weitere Vorgangsweise.



### **Vorabinformation zur Inspektion der Guten Laborpraxis (GLP)**

- Die Sachverhalte und Abweichungen werden in einem Inspektionsbericht verschriftlicht. Dessen Erstfassung wird dem inspizierten Unternehmen zum Parteiengehör gemäß AVG zur Kenntnis gebracht. Das Parteiengehör dient dem Rechtsschutz. Der Betrieb hat erstens die Möglichkeit, seine Sichtweise zu Sachverhalten kundzutun, sollte diese von der des Inspektionssteams abweichen. Zweitens wird das Unternehmen aufgefordert, einen Maßnahmenplan inklusive Zeitlinie vorzulegen, wie etwaig vorhandene Mängel behoben werden. Der Maßnahmenplan ist zu belegen.
- Nach Einarbeitung und Bewertung der Stellungnahme des Betriebes durch die Inspektionsleitung ergeht das Inspektionsergebnis bzw. das GLP-Zertifikat zusammen mit dem Endbericht zur Inspektion durch das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Das Verfahren ist abgeschlossen.