

# Audit & Inspektion

## Vorbereitung zur Visite

**Dr. med. Regina Grossmann, Leiterin CTC, USZ**

**Dr. Jürg Lustenberger, Leiter Qualitätsmanagement CTC, USZ**

D|A|CH Symposium 30. + 31. Mai 2022 in Salzburg

31. Mai 2022

# Agenda

1. Definitionen und gesetzliche Grundlagen
2. Übersicht Ablauf von GCP Inspektionen und Audits
3. Vorbereitungsphase: Ankündigung der Inspektion/ des Audits
4. Während der Inspektion; während des Audits
5. Nach der Inspektion; nach dem Audit
6. Take Home Message



## Hilfe, die Auditoren/ Inspektoren kommen!

Frage:

Wer von Ihnen hat schon einmal eine GCP-Inspektion oder ein GCP-Audit über sich ergehen lassen dürfen?

Bitte Hand hoch!



# Definitionen und gesetzliche Grundlagen

# Auswahl massgebender Gesetze rund um GCP-Inspektionen



## Europa:

- Verordnung (EU) 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln
- Durchführungsverordnung (EU) 2017/556 über Inspektionsverfahren

## Österreich:

- Arzneimittelgesetz

## Schweiz:

- Heilmittelgesetz
- Humanforschungsgesetz und Verordnungen

## Deutschland:

- Arzneimittelgesetz

# Was sind GCP-Inspektionen und Audits?

## ICH-GCP E6(R2), 1.29 Inspection

The act by a **regulatory authority(ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources** that are deemed by the authority(ies) to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor's and/or contract research organization's (CRO's) facilities, or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority(ies).

## ICH-GCP E6(R2), 1.6 Audit

A **systematic and independent examination of trial related activities and documents** to determine whether the evaluated trial related activities were conducted, and the data were recorded, analyzed and accurately reported according to the protocol, sponsor's standard operating procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).

## Audits werden von Sponsoren durchgeführt



## Inspektionen werden von Behörden durchgeführt



# Wie planen die Inspektoren ihre Inspektionen?

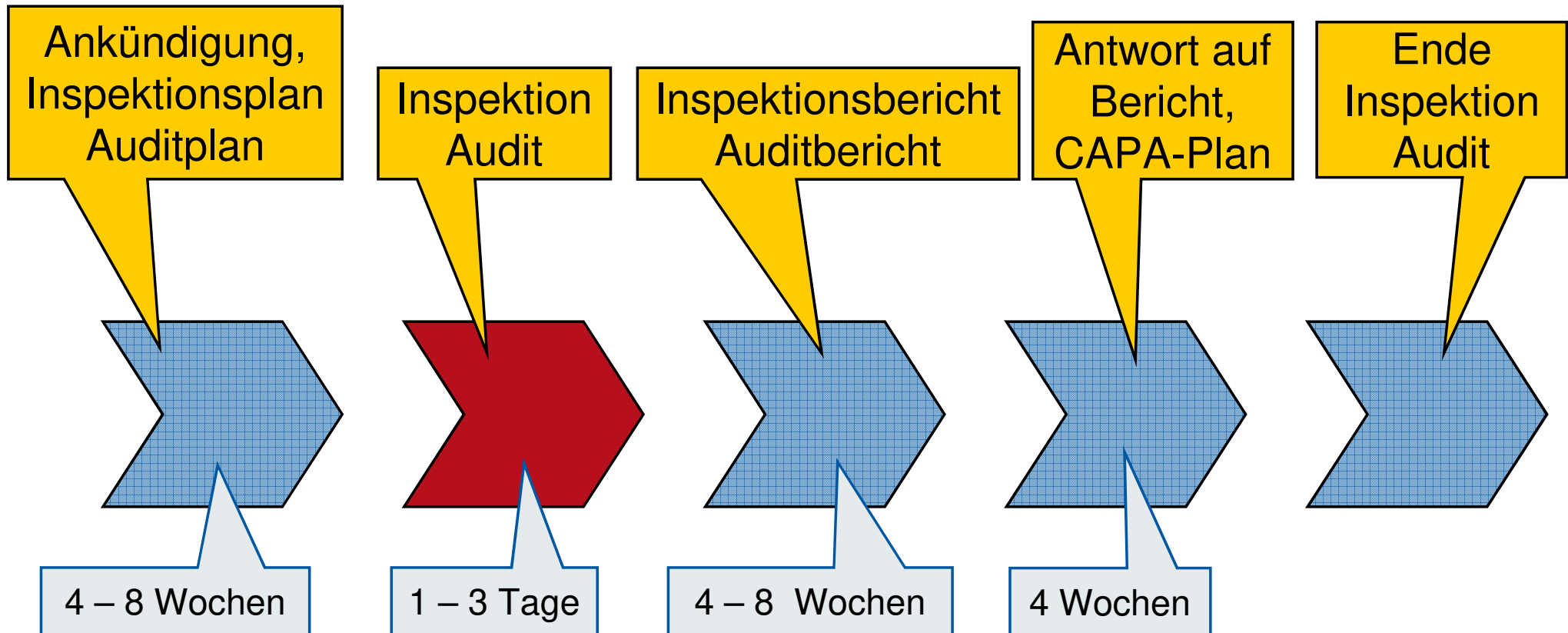
## GCP Inspektionen

- Routine-Inspektionen aufgrund einer Jahresplanung
- Anlass-bezogene Inspektion (for-cause inspection)
- Inspektionen von Sponsor, CRO, Sponsor-Investigator (Forschungsinstitution), Labors, anderen Einrichtungen
- Inspektionen von Prüfzentren
- Zulassungsanträge
- Auswahl der Inspektionskandidaten risikobasiert und stichprobenartig
- Öffentliche Informationen auf Websites (EMA, BfArM, BASG, Swissmedic, MHRA, FDA etc.)



# Übersicht Ablauf von GCP Inspektionen und Audits

# Ablauf einer Inspektion, eines Audits



# Vorbereitungsphase: Ankündigung der Inspektion/ des Audits

# Ankündigung

- Ankündigungsschreiben
- Liste mit geforderten Dokumenten
- Inspektionsplan, -agenda



Ankündigung einer  
GCP studienbasierten  
Systeminspektion

Gemäss den Swissmedic vorliegenden Unterlagen treten Sie in der Schweiz als Sponsor im Rahmen von klinischen Versuchen mit Arzneimitteln auf.

Klinische Versuche mit Heilmitteln am Menschen müssen nach den anerkannten Regeln der Guten Praxis der Klinischen Versuche («*Good Clinical Practice*», GCP) durchgeführt werden. Dies ist festgehalten im Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG [SR 812.21]), im Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG [SR 810.30]) und in der Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten (KlinV; [SR 810.305]).

Gestützt auf Artikel 54b Absatz 1 HMG sowie Artikel 46 Absatz 1 KlinV kann das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) jederzeit mit einer Inspektion prüfen, ob die Durchführung von klinischen Versuchen in der Schweiz den gesetzlichen Anforderungen entspricht.

Mit diesem Schreiben kündigen wir Ihnen an, dass Swissmedic bei Ihnen eine GCP Systeminspektion durchführen wird. Zur geplanten Inspektion können wir folgende Angaben machen:

# Warum kommen die Inspektoren/Auditoren ausgerechnet zu mir?

## Folgende Gründe kommen in Frage:

- First-in Human Studie (FIH, Phase 1 Studie)
- Vulnerable Versuchspopulation
- Studien mit hohem/ höherem Risiko (z.B. Studien im Notfallbereich)
- Sponsor/ CRO: intensive klinische Forschungstätigkeit, unbekannte und/ oder unerfahrene Firmen oder Vertragspartner, möglichst viele Sponsoren/ CROs inspizieren
- Prüfzentren: viele Patienten, viele parallele Studien; Hinweise auf Qualitätsmängel beim Review von Studienanträgen, jährlichen Sicherheitsberichten oder in Zulassungsanträgen
- Wechsel des Prüfers, des Sponsors
- Auffälligkeiten aus früheren Inspektionen
- Bisher nicht inspizierte Sponsoren oder Prüfzentren

## Ankündigung: Liste mit den geforderten Dokumenten

Um die Inspektion vorzubereiten, bitten wir Sie, **bis spätestens** [REDACTED] folgende Unterlagen einzureichen:

1. Aktueller Status des klinischen Versuches;
  - a. Übersicht aller an dem klinischen Versuch teilnehmenden Prüfzentren in der Schweiz;
  - b. Für jedes Prüfzentrum die Anzahl der eingeschlossenen Patienten;
2. Organigramm / Liste des Personals der Abteilung/Abteilungen (einschliesslich Funktion bzw. Verantwortlichkeit), die in den klinischen Versuch involviert ist/sind;
3. Übersicht über die Aufgaben, die im Rahmen der klinischen Forschung von Mitarbeitern der Forschungsgruppe übernommen werden;
4. Liste der aktuell gültigen SOPs bzw. Arbeitsanweisungen (inkl. Versionsnummer / datum)



Dann wollen die noch  
1'000 Dokumente...

Um die Inspektion vorzubereiten, bitten wir Sie, uns **bis spätestens** [REDACTED] folgende Unterlagen (Hardcopy und elektronische Kopie auf Datenträger [CD-ROM, DVD]) zukommen zu lassen:

- Organigramm (Übersicht, Details für relevante Abteilungen/relevantes Personal);
- Liste relevanter Arbeitsanweisungen (SOPs);
- Liste allfälliger Vertragspartner (z.B.: scientific grant providers, Dienstleistungsunternehmen) und der Aufgaben, die an die einzelnen Dienstleistungsunternehmen delegiert wurden;

## Was mache ich nach der Ankündigung?

- Information aller Beteiligten über Zeitpunkt, Ort und Ziel der geplanten Inspektion
- Team festlegen, das die Inspektion begleiten wird
- Kontaktperson benennen für die Inspektoren
- Alle verlangten Dokumente innerhalb der vorgegebenen Zeit an Inspektoren senden, vorgängig alle Dokumente auf Vollständigkeit und Korrektheit überprüfen
- Räumlichkeiten für Inspektoren reservieren (Dokumentenreview und Interviews)
- Sicherstellen, dass die gesamte Studiendokumentation (Papier, elektronisch, Quelldaten etc.) verfügbar und einsehbar ist
- Involvierte Teammitglieder auf Inspektion vorbereiten, z.B. mit der Durchführung von Vorbereitungs-Audits (Mock Audits)

# Inspektions-/Auditplan und Agenda

- Der Inspektions-/ Auditplan mit Agenda wird ca. 1 – 2 Wochen vor der Inspektion/ Audit eintreffen
- Allfällige Fragen zum Ablauf/ Inhalt abklären
- Sicherstellen, dass alle relevanten Studienteammitglieder und allfällige andere Expert\*innen während der Inspektion verfügbar sind





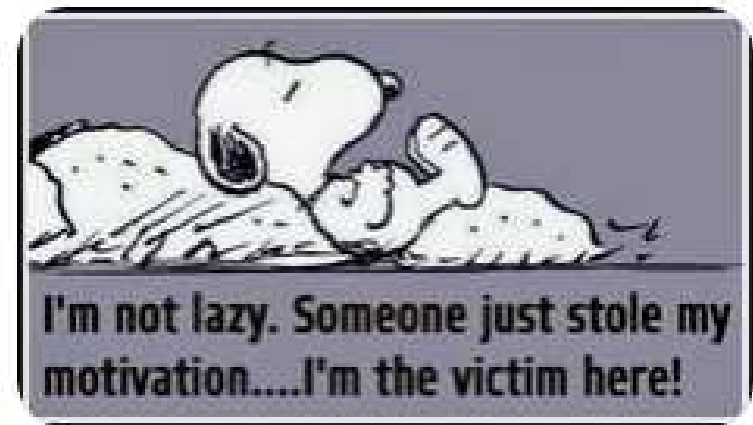
# Wie kann ich mich noch auf die Inspektion vorbereiten?

**Frage:**

**Soll ich noch letzte Korrekturen vornehmen oder darf ich nichts mehr anfassen?**

A: Die Vorbereitungsphase ist eine kritische Zeitspanne, um die Inspektion optimal vorzubereiten

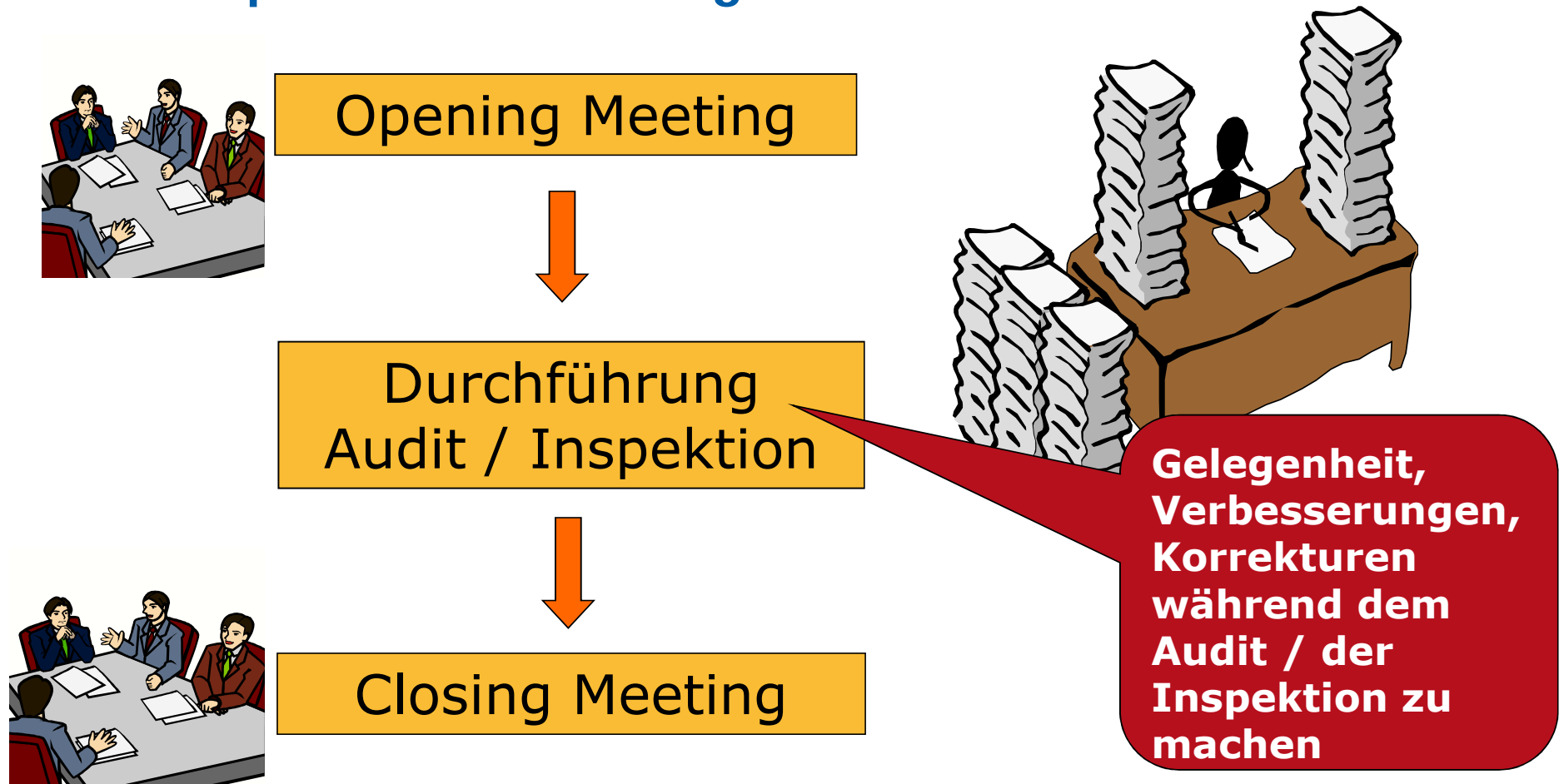
B: Hände weg!



[Snoopyworlds.com](http://Snoopyworlds.com)

# Während der Inspektion Während des Audits

# Wie läuft eine Inspektion/ein Audit eigentlich ab?



# Wie verhalte ich mich während der Inspektion/des Audits?

- Offene und positive Atmosphäre schaffen (keine Verzögerungstaktik, Salomitaktik oder irgendwelche Versteckspiele)
- Bei Unsicherheiten bei einer Frage: zurückfragen; Dokumente mit entsprechenden Informationen zu Rate ziehen; erwähnen, dass ich nicht sicher bin und/ oder verweisen auf andere Personen, die die Frage besser beantworten können
- Während den Interviews mit dem Studienteam Notizen machen
- Den Rundgang durch die Institution mit den Verantwortlichen vorbereiten (z.B. Archiv, Pharmazie, Labor)



# Handhabung vertraulicher Dokumente

## Frage:

**Die Inspektoren/die Auditoren wollen Kopien von vertraulichen Dokumenten und Auszüge aus Patienten-Akten und haben auch angefangen, alles zu fotografieren. Dürfen die das?**

A: Ich glaube, das ist nicht erlaubt

B: Ich glaube, es ist in Ordnung und gebe den Inspektoren die verlangten Kopien und erlaube ihnen Fotos zu machen

## Wie verhalte ich mich während der Inspektion/ des Audits?

- Photokopierapparat ist organisiert; steht während der ganzen Inspektion/ des ganzen Audits zur Verfügung
- Die gesamte Studiendokumentation ist gut und schnell verfügbar
- Die Inspektoren/ Auditoren können zusätzliche Unterlagen anfordern oder Kopien der relevanten Dokumente anfertigen – angeforderte/ kopierte Dokumente aufzeichnen lassen; für sich selber auch Kopien machen
- Inspektoren/ Auditoren nicht alleine lassen, ausser sie verlangen es explizit
- Schlussmeeting: mündliches Feedback der Inspektoren zu den Nichtkonformitäten
  - Notizen machen
  - letzte Möglichkeit, Missverständnisse zu klären

## Durchführungsphase: Was sind die kritischen Punkte?



## Kategorisierung der Befunde (Nichtkonformitäten)

### Critical Findings

- Condition, practices or processes that adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data. Critical observations are considered totally unacceptable.

### Major Findings

- Condition, practices or processes that may adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data. Major observations are serious deficiencies and are direct violations of GCP principles.

### Minor Findings

- Condition, practices or processes that would not be expected to adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data.

### Comments

- Observations might lead to suggestions on how to improve the quality or reduce the potential for a deviation to occur in the future.



# Benutzung von nicht-bewilligten Dokumenten

Ohjemineehh.....

## Befund Einwilligungsprozess:

Nicht GCP-konforme Einwilligungen: 10 Patienten (Patienten 2-11) haben auf einer von der Ethikkommission nicht genehmigten Einwilligungserklärung ihre Einwilligung gegeben (Version 1.0, 15. August 2021).

Es gibt keine Dokumentation, dass die Version bei der Ethikkommission eingereicht wurde; genehmigt wurde nur die Version 2.0 vom 01. November 2021.

Weiterhin sind die unterschriebenen Einwilligungen unvollständig, z. B. Einwilligungen wurden ohne die dazugehörige Patienteninformation abgelegt.

**CRITICAL**

# Einholen der Einwilligung durch nicht autorisierte Personen

Ohjemineehh.....

## Befund Einwilligungsprozess:

Die Studienteilnehmer wurden durch nicht autorisiertes Personal aufgeklärt.

Studienbezogene Massnahmen wurden vor Erhalt der Einwilligungen der Studienteilnehmer\*innen begonnen.

Die Originale der unterschriebenen Einwilligungserklärungen mit den Klarnamen der Studienteilnehmer\*innen waren im Sponsor TMF abgelegt. Gemäss ICH-GCP und aus Datenschutzgründen dürfen Unterlagen mit Klarnamen von Studienteilnehmer\*innen die Prüfstellung nicht verlassen.

Keine Kopie der unterschriebenen Einwilligungserklärung an Studienteilnehmer/in abgegeben.

**CRITICAL**

# Studienteilnahme nicht in den Quelldaten vermerkt

Ohjemineehh..... Da kommt  
noch mehr....

## Befund Quelldatenvergleich (SDV):

Die Studienteilnahmen sind nicht in den Quelldaten vermerkt.

Es gibt bei den teilnehmenden Patienten keinerlei Eintragungen in den Krankenakten, d.h. kein Eintrag zur Studienteilnahme, dass sie die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, welche studienbezogenen Massnahmen erfolgten etc.

**CRITICAL**

# Investigator Performance

*Ohjemineehh.... Da kommt  
noch mehr....*

## Befund Kapazitäten

Der Principal Investigator gibt an, ca. 1% seiner Kapazitäten für die Forschung aufzuwenden.

Gemäss Studienübersichtsliste trägt der PI die Verantwortung für vier weitere parallel laufende klinische Studien.

Es wurden 10 (potentielle) Protokoll-Verletzungen gefunden, die dem PI nicht bekannt waren.

➤ Kritischer Befund: ungenügende Übersicht des Studienverantwortlichen

**CRITICAL**

# Schulungen und Qualifikationen

## Befund zu fehlenden Schulungen und Qualifikationen

Keine SOP oder andere, angemessen detaillierte Vorgaben für die Schulung von Mitarbeiter\*innen.

Keine Dokumentation von Schulungsmassnahmen vorhanden.

Training von Mitarbeiter\*innen auf SOPs wird nicht durchgeführt.

Kein dokumentiertes Training von studienbeteiligten Mitarbeiter\*innen auf studienspezifische Dokumente (z.B. Prüfplan) und Abläufe durchgeführt.

Basierend auf den Interviews ergab sich der Eindruck, dass die Mitarbeiter\*innen zum Teil nicht ausreichend auf Anforderungen der GCP und/ oder auf die Anforderungen der inspizierten Studie trainiert waren (AEs wurde nicht erkannt, Berichterstattung von möglichen SAEs war nicht bekannt).

**CRITICAL**

# QMS

## Befund zum QMS

Die Klinik/ das Prüfzentrum hatte kein Qualitätsmanagement- und SOP-System für klinische und nicht-klinische Versuche implementiert. Die von der Klinik vorgegebene Weisung zur Pharmakovigilanz inklusive dem Management von AEs in klinischen Studien war nicht implementiert. Ebenso wenig gab es standardisierte Prozesse für die Auswahl von Dienstleistern, zum CAPA- und zum Risikomanagement.

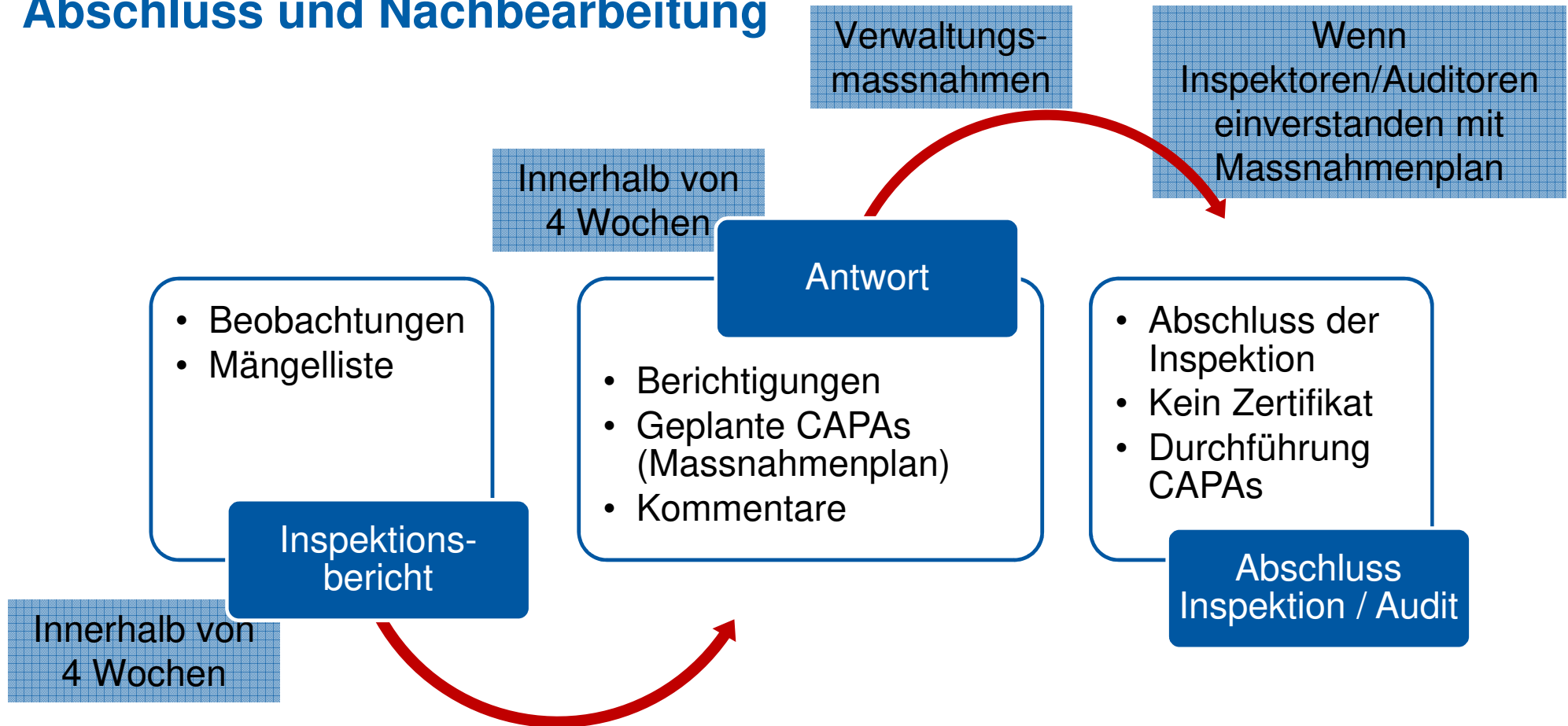
- Kritischer Befund: Kein Qualitätsmanagement- und SOP-System für die Durchführung klinischer und nicht-klinischer Versuche

**CRITICAL**

# Nach der Inspektion

# Nach dem Audit

# Abschluss und Nachbearbeitung





# Nach der Inspektion/dem Audit: der CAPA-Plan

## Frage:

Die Inspektoren/ Auditoren wollen einen CAPA Plan innert 4 Wochen. Das schaffen wir nie...! Was soll ich tun?

A: "light –Version" einreichen und nach und nach die zusätzlichen Informationen und Massnahmen nachreichen.

B: Frist verlängern.



Quelle: Charles Schulz; United Features Syndicate Inc.

## Wie antworte ich auf einen Inspektions-/ Auditbericht?

- Bericht mit den Befunden und Kommentaren sorgfältig durchlesen
- Antworten, Kommentare zu relevanten Aspekten des Berichts verfassen
- Ursachenanalyse für die Befunde machen
- Detaillierten CAPA-Plan für jeden Befund und (empfohlen) Hinweis (korrektive und präventive Massnahmen beschreiben)

Ich diskutiere und argumentiere nicht weiter oder streite alles ab.

Wichtig: inadäquate Antworten/ Massnahmen und/oder Fristen zur Umsetzung werden nicht akzeptiert

Wichtig: das Outcome kann weitere Inspektionen/ Audits nach sich ziehen, dazu gehören auch inadäquate CAPA-Pläne

Wichtig: Genaue Befolgung des CAPA-Plans bei der Durchführung und dem Abschluss der CAPAs

## CAPA-Plan

**Title:** Randomized, placebo-controlled study

**Audit number:** QA-2019-06

**Date of Audit report:** 24. April 2019

<b>Finding 1</b>  <b>Critical</b>	A member of the study team has signed the informed consent form for two study subjects (number 11, 19). According to the auditees, they could not write due to paralysis symptoms, but were able to provide oral consent. This is violating ICH-GCP 4.8.9.		
<b>Response auditee:</b>	<b>Comments/ Explanations, if applicable:</b>  Study team member was not aware of GCP requirements in regards to obtaining informed consents  <b>Corrective Action:</b>  File Note describing the issue. If possible, re-consenting of study subjects with impartial witness. If required, reporting to IEC/IRB.  <b>Preventive Action:</b>  Training of study team on informed consent process according to ICH-GCP.	<b>Who</b>  Principal Investigator  Principal Investigator	<b>When</b>  File Note: until 30May2019  Informed consent: at next visit of patients, according to requirements of IEC/IRB  Before next consent of study participant in this or another study

Date: \_\_\_\_\_

Signature

Responsible person: Function, name

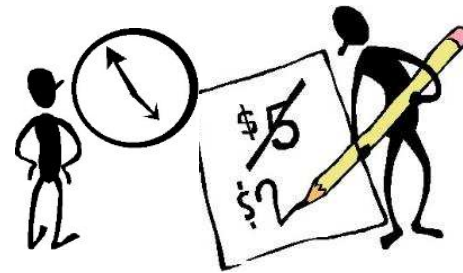
# Take Home Message



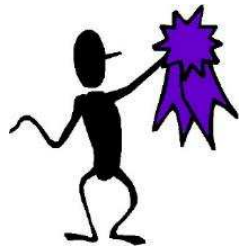
Don't panic!



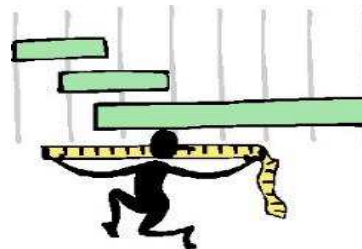
Informieren Sie das ganze Studienteam über eine angekündigte Inspektion/Audit



Führen Sie die CAPA-Massnahmen sorgfältig und seriös durch, halten Sie sich an Zeitvorgaben



Holen Sie sich die Unterstützung von Expert\*innen, Clinical Trial Units, KKS etc.



Bereiten Sie sich sorgfältig vor  
Noch besser:  
be always "inspection-ready"

### Beugen Sie vor:

- Sorgfältige Planung und Vorbereitung der Studien (inkl. personelle und finanzielle Ressourcen)
- Lassen Sie sich beraten

**Vielen Dank  
für Ihre  
Aufmerksamkeit**

**Fragen?**

