

DCR–CTU Lecture

„Inspektionen – was muss ich wissen,
worauf kommt es an?“

Christina Huf, Head of Quality Management, CTU Bern

Bern, 24.05.2023

„Inspektionen – was muss ich wissen, worauf kommt es an?“

Agenda

- Rechtliche Grundlagen
- Genereller Ablauf eine Inspektion
- Worauf muss ich achten vor, nach und während einer Inspektion
- Übersicht typischer Inspektions Findings
- Wie wir euch helfen: Unterstützungsangebote DLF und CTU

- Fragen und Antworten

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).

⇒ Inspektionen erfolgen an

- durchführenden Zentren
- bei Sponsoren
- bei Service Providern, wie CROs / CTUs

Definition (vs. Audits/ Monitoring)

Inspektion	Audit	Monitoring
Behördliche Anordnung	Sponsor Verantwortung optional	Sponsor Verantwortung verbindlich, risk based
Durchführung punktuell vor/während/nach Studie bis Ende Archivierungsperiode; Routine oder "For Cause"	Durchführung punktuell vor/während/nach Studie bis Ende Archivierungsperiode	Durchführung laufend und während Studiendurchführung; dient der Qualitätssicherung

GCP Inspektionen

Rechtliche Grundlage

- Schweizer HMG, HFG & Verordnungen, GCP
- KlinV Art. 46

6. Abschnitt: Inspektionen und Verwaltungsmassnahmen

Art. 46 Inspektionen des Instituts

¹ Das Institut ist zur Inspektion sämtlicher klinischer Versuche mit Arzneimitteln, Produkten nach Art. 2a Absatz 2 HMG oder Transplantatprodukten **berechtigt**.

² Führt das Institut Inspektionen durch, so **informiert es vorgängig die zuständige Ethikkommission sowie weitere zuständige Behörden des Kantons und des Bundes. Diese können an der Inspektion teilnehmen.**

³ Die Befugnisse des Instituts richten sich nach Artikel 62 der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung vom 14. November 2018⁴³.

⁴ **Das Institut kann zudem im Ausland Inspektionen zulasten des Sponsors durchführen,** wenn dies zur Überprüfung des in der Schweiz durchgeführten klinischen Versuchs notwendig ist. Der Sponsor ist vorgängig zu informieren.

⁵ Das Institut informiert die zuständige Ethikkommission sowie weitere zuständige Behörden des Kantons und des Bundes über die Ergebnisse der Inspektion.

Institut = Swissmedic

GCP Inspektionen

Rechtliche Grundlage

Swissmedic:

GCP Inspektionen

Im Zuge der Entwicklung von
nach vorgängiger Bewilligung
dienen der Überprüfung klini
Auftragsforschungsinstituten
sowie Prüfzentren.

Dabei können sowohl die Dur
im Mittelpunkt stehen (Zentr

klinischer Versuche beim Sponsor/ Sponsorvertreter sowie bei beauftragten
Firmen (**Systeminspektionen**). Im Rahmen einer Inspektion können
Sachverhalte **eines oder mehrerer klinischer Versuche** überprüft werden.

Klinische Versuche mit Arzneimitteln in der Schweiz werden von Swissmedic
stichprobenweise inspiziert. Im Fokus dieser Good Clinical Practice
(GCP) Inspektionen steht, ob die **Sicherheit** und die **Persönlichkeitsrechte** der
Studienteilnehmenden gewährleistet sind. Zudem wird geprüft, ob die
Durchführung der klinischen Versuche den **wissenschaftlichen Kriterien**
bezüglich Qualität und Integrität genügt.

GCP Inspektionen erfolgen

Routinemässig:

- Basierend auf RA Jahresplanung.
- Überprüfung spezifischer Sachverhalte - identifizierte Risiken im Mittelpunkt

“For cause”:

- Getriggert durch Zulassungsprozess / Follow-up früherer Inspektionen mit critical findings / Verdacht auf “Misconduct”.
- Überprüfung spezifischer Sachverhalte bei Verdacht auf grobe Verletzung geltender Gesetze und Regularien sowie bei Verdacht auf Gesundheitsgefährdungen. Können ohne vorherige Ankündigung durchgeführt werden.

Ankündigung

Schriftliche Ankündigung (4-6 Wochen vorher)
Anforderung von Dokumenten
Agenda (1-2 Wochen vorher; Profpunkte, Ressourcen, zeitlicher Ablauf)

Durchführung

Eröffnung durch Inspektor, Vorstellung Studententeam
Durchsicht Dokumente, Gespräche/ Prüfung nach Agenda
Abschlussmeeting (vorläufige Resultate u. nächste Schritte)

Bericht

Abschlussbericht (nach ca. 4 Wochen)
geht an Sponsor, KEK und Kanton

Abschluss

Sponsor stellt Massnahmenplan (CAPA Plan) (4 Wochen nach Bericht)
Swissmedic Bestätigung zu CAPA Plan
Einhalten der CAPA due dates!

GCP Inspektionen

Ankündigung durch Swissmedic

- Schriftliche Ankündigung via Brief
 - Inspektionsdatum
 - Fokus der Inspektion (z.B. Prozesse in Zusammenhang mit klinischem Versuch XY)
 - Frist zur Bestätigung des Termins (1 Woche)
 - Festlegung Kontaktperson für Swissmedic
 - einzureichende Unterlagen (2 Wochen)
 - Liste mit nötigen Vorarbeiten auf Sponsor/Zentrumsseite
- Detaillierter Inspektionsplan/ Agenda ca. 2 Wochen vor Inspektion

swissmedic

Einser Strasse 10g
Gesundheitsamt
Postfach 441
3000 Bern
Seite 14

EINSCHREIBEN
Prof. Dr. med. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
Bern, [REDACTED]

Ankündigung einer studienbasierten GCP Systeminspektion
Referenznummer der Inspektion: [REDACTED]

Sehr geehrte(r) [REDACTED]

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

Klinische Versuche mit Arzneimitteln 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 studienbasierte GCP Systeminspektion durchführen wird. Zur geplanten Inspektion können wir folgende Angaben machen:

Referenznummern des klinischen Versuches	[REDACTED] (Swissmedic) [REDACTED] (Sponsor)
Titel des klinischen Versuches	[REDACTED]
Klinische Phase	[REDACTED]
Zu inspizierendes Prüfzentrum	[REDACTED]

Swissmedic ist ein Bundesinstitut.
Weitere Informationen über die Swissmedic sind unter www.swissmedic.ch zu finden.
Das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) ist ein Bundesinstitut.
Weitere Informationen über die Swissmedic sind unter www.swissmedic.ch zu finden.
Das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) ist ein Bundesinstitut.

Swissmedic | Helvetenstrasse 1 | Postfach | CH-3000 Bern 9 | www.swissmedic.ch | Tel. +41 58 462 02 11 | Fax +41 58 462 02 12

Vorbereitung durch Sponsor/ Studienteam

- Termin bestätigen (=> Swissmedic, 1 Woche)
- Geforderte Unterlagen einreichen (=> Swissmedic, 2 Wochen)
- Sponsor informieren insofern diese(r) die Ankündigung nicht bekommen hat (i.e. site inspection)
- “Inspektions-Team (inkl. externe)” und “Inspektionskoordinator” bestimmen
- Räumlichkeiten & Material (Raum, Internet, PC, Drucker)
- Inspektionskoordinator/ Host bestimmen (unterstützt Vorbereitung, Koordiniert/ Beantwortet Swissmedic Anfragen)

Vorbereitung durch Sponsor/ Studienteam

- Folgende Dokumente sollten verfügbar/komplett sein:
 - Organigramm, Stellenbeschriebe, CVs
 - Trainingsdokumentation
 - SOPs, Arbeitsanleitungen, Guidelines
 - Sämtliche Studiendokumente (TMF, ISF, Source Documents, studienspezifische Teilnehmendenordner, etc.)
 - Deviation Reports und dazugehörige CAPAs
 - Meeting Minutes und Korrespondenz
- Dokumente / Systeme bereitstellen:
 - Dokumente beantragen (z.B. KGs aus Archiv)
 - Zugang zu eMedical Records, eCRF falls verlangt

- Persönliche Vorbereitung
 - Aufräumen des Arbeitsplatzes
 - Leeren des Papierkorbes
 - (erneutes) Durchlesen der SOPs / Guidelines
 - Überprüfung des eigenen Stellenbeschriebes
 - Entspricht meine Rolle / Verantwortung im Studienteam der JD, stimmt dies mit dem Task Delegation Log überein?
 - CV aktuell?



- Eröffnungsmeeting Inspektor/innen
- Kurze Präsentation durch Studienteam
- **Interview Studienmanagement** (Studiensetup, Delegation von Verantwortlichkeiten, Vertragspartner*innen, Monitoring, Sponsor Verantwortlichkeiten & Studienprozesse, Involvierung / Interface andere Zentren)
- Interview Informed Consent & Einschlussprozess
- Dokumentenreview durch Inspektor*innen
- Vorbereitung Abschlussmeeting durch Investigator*innen
- Abschlussmeeting mit Mängelliste/Auflagen

Durchführung Aufgaben Host/ Studienteam

- Host = «Gastgeber*in»
 - Übersicht Kopien führen (Document Release Log)
 - Protokollführung (im Rahmen des Möglichen)
 - Aktueller Stand an Sponsor / PI kommunizieren
 - Problemlösung während Inspektion
 - Inspektor*innen sind immer von Studienteammitglied zu begleiten
- Studienteam
 - Pünktlich zu Interviews und Besprechungen erscheinen
 - Stellenbeschrieb kennen, studienspezifische SOP's und Guidelines kennen;
 - kurz und präzise auf Fragen antworten (nicht «labern»)

GCP Inspektionen

Inspektionsbericht

- Inspektionsbericht
 - Erhalt ca. 4 Wochen nach Inspektion
 - Eventuelle Sofortmassnahmen/ Auflagen (z.B. Unterbruch Studienrekrutierung) werden kommuniziert
 - Liste der Findings (minor, major, critical)
- ⇒ Bei Auflagen: Massnahmen einleiten, Nachweise erbringen (recruitment stop: DB Rechte anpassen)

swissmedic Clinical Trials Division - GCP / GVP Inspektionen / Inspections
Reference no. [REDACTED]

Swissmedic
Clinical Trials Division
GCP / GVP Inspectorate
Hallerstrasse 7
CH-3012 Bern
Phone +41 56 452 03 87

GCP inspection report
Date of the report: [REDACTED]
Reference n° [REDACTED]

Inspected site: Prof. Dr. med. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Date of inspection: [REDACTED]

Schweizerisches Heilmittelamt
Confédération suisse des produits de Biotechnologie
Swiss Agency for Therapeutic Products
Swissmedic | Hallerstrasse 7 | 3012 Bern | Schweiz | www.swissmedic.ch | Tel. +41 56 452 02 11 | Fax +41 56 452 02 12

Abschluss

- CAPA Plan
 - Schriftlich vom Sponsor / PI zu erstellen
 - Innert 4 Wochen nach Erhalt des Inspektionsberichtes einreichen
 - Im Bericht:
 - Finding => Root-Cause Analyse => Korrektive / Präventive Massnahmen
 - (realistische!) Due dates und Verantwortlichkeiten angeben

- ⇒ Swissmedic muss CAPA Plan bestätigen
- ⇒ CAPA due dates unbedingt einhalten
- ⇒ Zwischen/ Endbericht zum Abschluss der CAPAs einreichen

«Inspection Readiness» erreichen

- Durchführung Studie gemäss Protokoll, Gesetzen und Regularien
- Abweichungen / Fehler angehen (diese passieren, steht dazu)
 - ⇒ dokumentiert beheben, Prozesse geg. Anpassen
- Entscheidungen transparent machen
 - ⇒ Dokumentieren, warum wie entschieden wurde
- Monitoring als Chance zur Verbesserung d Studienqualität
 - ⇒ Action Items (Monitoring Report) zeitnah(!) abarbeiten, dokumentieren
- TMF / ISF sauber führen und regelmässig aktualisieren (Ordner)
- Timelines regulatorisches Reporting einhalten
 - ⇒ Meldung First Patient In, Annual Safety Report (Reminder in Outlook)

- Inspektionen sind eine Chance, die Studiendurchführung, eigene Prozesse zu verbessern
- Dass Fehler passieren, ist normal. Fehler sind per se kein Problem
- Gute Dokumentation ist wichtig (einschliesslich Entscheidungen)
- Transparenz & Offenheit

Take home message

- Inspektionen sind eine Chance, die Studiendurchführung, eigene Prozesse zu verbessern
 - Dass Fehler passieren, ist normal. Fehler sind per se kein Problem
 - Gute Dokumentation ist wichtig (einschliesslich Entscheidungen)
 - Transparenz & Offenheit
- ⇒ Sauberes Arbeiten während d. Studiendurchführung und gute Vorbereitung der Inspektion zahlt sich aus!

DCR-Lecture: Inspektionen – was muss ich wissen, worauf kommt es an?

Part II: Findings, Unterstützung & Take-home message

Direktion Lehre und Forschung



Topics

1. Grading & potentieller Effect des Gradings
2. Beispiele Findings in GCP-Inspektionen – Critical / Major / Minor
 - Was wird u.a. beanstandet?
3. Unterstützungsangebote der DLF & CTU-Bern
 - Wie erhalte ich Support?
4. Take-home Message

Grading of Findings & Effect

Critical	
Definition	Conditions, practices or processes that adversely affect the rights, safety or wellbeing of the subjects and/or the quality and integrity of data
Possible Consequences	Rejection of data and/or legal action required
Remark	Observations classified as critical may include a pattern of deviations classified as major, bad quality of the data and/or absence of source documents. Manipulation and intentional misrepresentation of data belong to this group.



(temporärer) Studienstopp bis Abnahme CAPA durch CA

Major	
Definition	Conditions, practices or processes that might adversely affect the rights, safety or well-being of the subjects and/or the quality and integrity of data . Major observations are serious findings/deficiencies and are direct violations of GCP principles.
Possible Consequences	Data may be rejected and/or legal action required.
Remark	Observations classified as major, may include a pattern of deviations and/or numerous minor observations.



(temporärer) Studienstopp möglich – jedoch meist CAPA ausreichend

Minor	
Definition	Conditions, practices or processes that would not be expected to adversely affect the right, safety or well-being of the subjects and/or the quality and integrity of data
Possible Consequences	Observations classified as minor, indicate the need for improvement of conditions, practices and processes
Remark	Many minor observations might indicate a bad quality and the sum might be equal to a major finding with its consequences.



CAPA ausreichend

Vgl. Kapitel 4.1, [Classification and analysis of the GCP inspection findings of GCP inspections](#)

Cluster **Critical 1/2**

Finding	Grading
<p>Examples of failures in obtaining informed consent</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Use of outdated informed consent forms (ICFs) ➤ First and updated versions of the ICF were provided to patient XYZ in German, a language that the patient does not understand (no evidence that the participant was informed by e.g. interpreters and/or relatives) ➤ Patient ABC was informed about the content of the updated version X.0 with a delay of 3 months. ➤ Patient XY was informed for the content of the updated version 3.0 of the ICF by the CRC and not by the investigator ➤ Only the last page of the signed ICF and not the entire document is available on the site ➤ In several cases no proof that a copy of the signed declaration of consent was given to the study participants 	<p>Critical Bundle of Major</p>

Cluster **Critical 2/2**

Finding	Grading
<p>Multiple use of non-approved documents by ethic committee and/or competent authority</p>	<p>Critical Bundle of Major</p>
<p>Lack of documentation of multiple protocol violations</p>	<p>Critical Bundle of Major</p>
<p>Absence of a quality management system for the roles and responsibilities of a clinical trial sponsor to support the clinical trial activities conducted by the sponsor-investigator, investigator and studyteams e.g.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generation, amending and approval of key/essential trial documents (e.g. study protocol, IB, ASR) • Missing Sponsor oversight activities with vendors, contract partners, trial sites • Missing Training concept and oversight • Management of Protocol deviation • Generation, amending and training of SOPs 	<p>Critical Bundle of Major</p>

Cluster Major 1/2

Finding	Grading
Signed consents are incomplete , e.g., consents were filed without the corresponding patient information	Major Bundle
Multiple Discrepancies between recorded AE source data and source documents versus eCRF entries with regards to e.g. Grading / Severity and Outcome	Major Bundle
In several cases , it was not possible to prove that informed consent discussions had taken place between the informant and the study participant (e.g. as a documented entry in the medical record).	Major Bundle
Use of different versions of the ICF with the same version number e.g. <ul style="list-style-type: none"> ➤ There are different versions of the ICF, all with the version number 2.0 	Major Bundle
Multiple Discrepancies between recorded AE in site-specific AE-Log versus recorded AEs in the eCRF	Major Bundle

Cluster Major 2/2

Finding	Grading
Lack of documentation of protocol deviations in various cases, but not considered critical for patient safety and/or data quality and integrity	Major Bundle
Examples of non-adherence to the protocol were identified (i.e. screening process; timing of study visits)	Major Bundle
Inappropriate delegation of significant trial-related duties (i.e. "obtain informed consent" and "assess AEs/SAEs") to study coordinators and/or study nurses	Major Bundle
Location of Source Data Location not defined resp. detailed enough at the beginning of and during the trial (e.g. only rough indication of Source Data Location) in the SDLL	Major Bundle
Lack of evidence of training of study team members on study-specific and critical processes within the study conduct (e.g. lack of evidence of SOP training, task-related training on study protocol)	Major Bundle

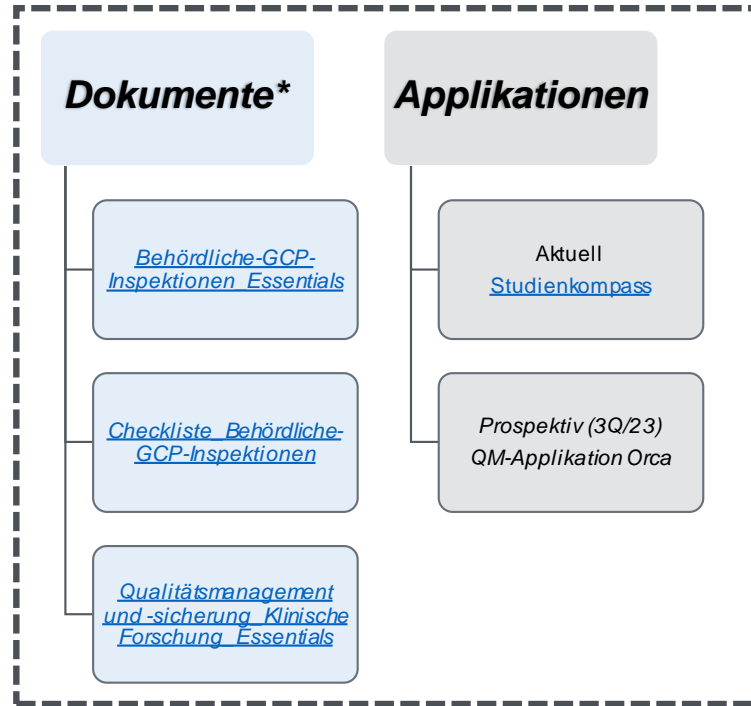
Cluster Minor

Finding	Grading
Inappropriate delegation of significant trial-related duties (i.e. obtain informed consent" and "assess AEs/SAEs") to study coordinators and study nurses	Minor
Incorrect signature date was recorded by investigator on written informed consent form	Minor
Lack of evidence of maintenance of the cold chain after delivery of the IMP to the test center until storage in temperature-controlled refrigerator.	Minor
The source data location for the xxxxx results was not defined in the Source Data Location until xx.xx.xxxx	Minor
The Ethics Committee's SAE notification form is stored in the Trial Master File. For a clinical trial with IMD (category C / pre-market trial), the notification to Swissmedic and the Ethics Committee has to be done with the SAE notification form of Swissmedic	Minor

Unterstützungsangebote rund um die Inspektion

DLF	CTU-Bern
<ul style="list-style-type: none"> • Merkblätter, Checklisten: für die Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung einer Inspektion • Vorbereitende Gespräche und Best Advice: z.B. Informationen zu Ablauf, Verhalten während der Inspektion • Anwesenheit bei einleitender Besprechung und Abschlussbesprechung (Obligatorisch bei Studien mit Insel Gruppe als Sponsor) • Anwesenheit während Inspektion, wenn gewünscht • CAPA-Plan: Einbezug und Unterstützung in Erstellung 	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-Inspection Visit: grundsätzlich bei allen Studien möglich; sehr zeitnahe Kontaktaufnahme mit CTU essentiell • Anwesenheit bei einleitender Besprechung und Abschlussbesprechung bei Studien mit CTU-Beteiligung • Erreichbarkeit während Inspektion bei Studien mit CTU-Beteiligung • CAPA-Plan: Einbezug der CTU zw. ingend notwendig bei Studien mit CTU-Beteiligung, bei anderen Studien Unterstützung nach Absprache möglich

Unterstützungstools der DLF rund um die Inspektion



* Studienkompass-> Planung -> Plan-05

Take-home Message zu Inspektionen

- Frühzeitig Unterstützung im Inspektionsprozess einholen
- Frühzeitig alle relevanten Anspruchsgruppen informieren und integrieren
- Klare Aufgaben, Kompetenzen und Verantwortlichkeiten in der Vorbereitung
- Last but not least - *Keine Panik!*

Grundsätzlich:

Versuchen Sie von Beginn des Projektes an +/- **Inspection-ready** zu sein

- die Inspektion überprüft lediglich die Konformität mit den obligatorischen Anforderungen

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

