



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Toezicht op investigator initiated onderzoek

Elysée Hille,
Senior inspecteur

namens deelteam
Klinisch Onderzoek-GCP,
Afdeling Farmaceutische Bedrijven

ZonMw GGG-congres | 6 april 2017

Gezond
vertrouwen

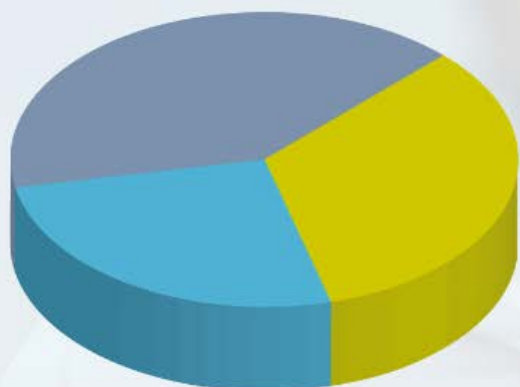


Disclosure belangen

(Potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen

AANTAL ONDERZOEKSDOSSIEREN IN NEDERLAND

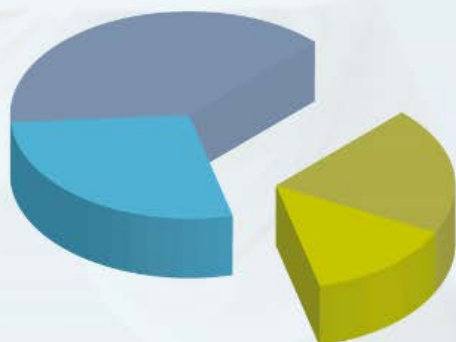
Het aantal onderzoeksdoossiers dat in 2016 in Nederland is beoordeeld, uitgesplitst naar type onderzoek.



Onderzoek met geneesmiddelen	582	(34%)
Overig interventie-onderzoek	481	(28%)
Observationeel onderzoek	667	(38%)

Totaal aantal onderzoeksdoossiers 1.730

Totaal aantal proefpersonen 265.805

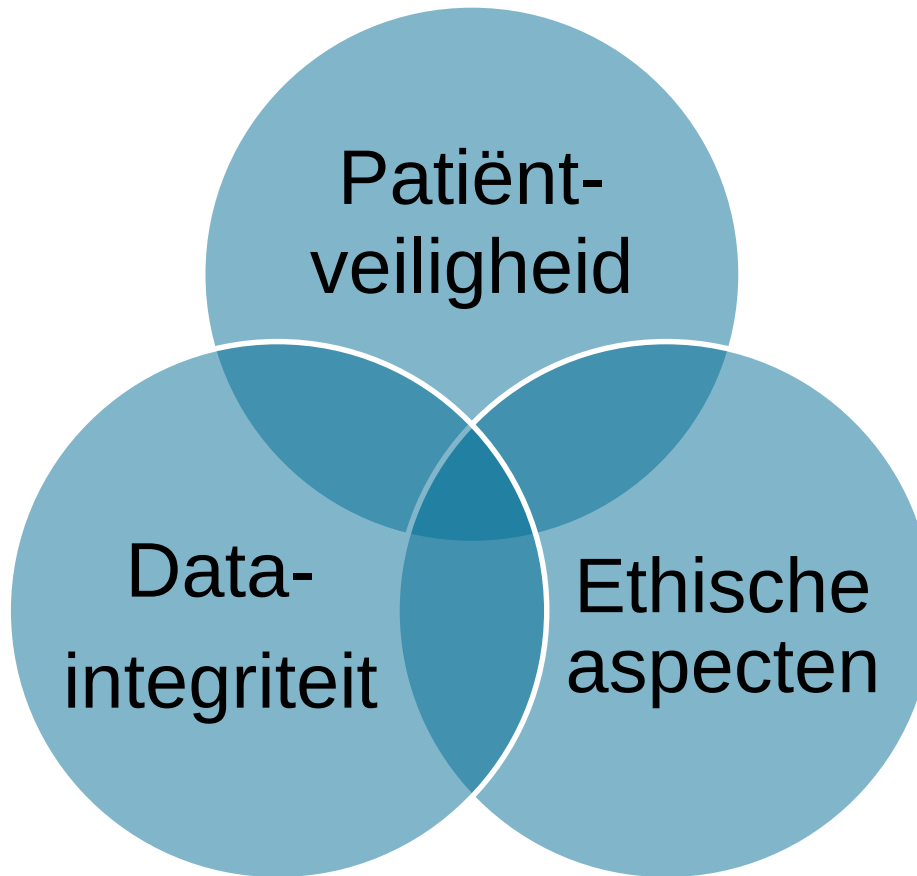


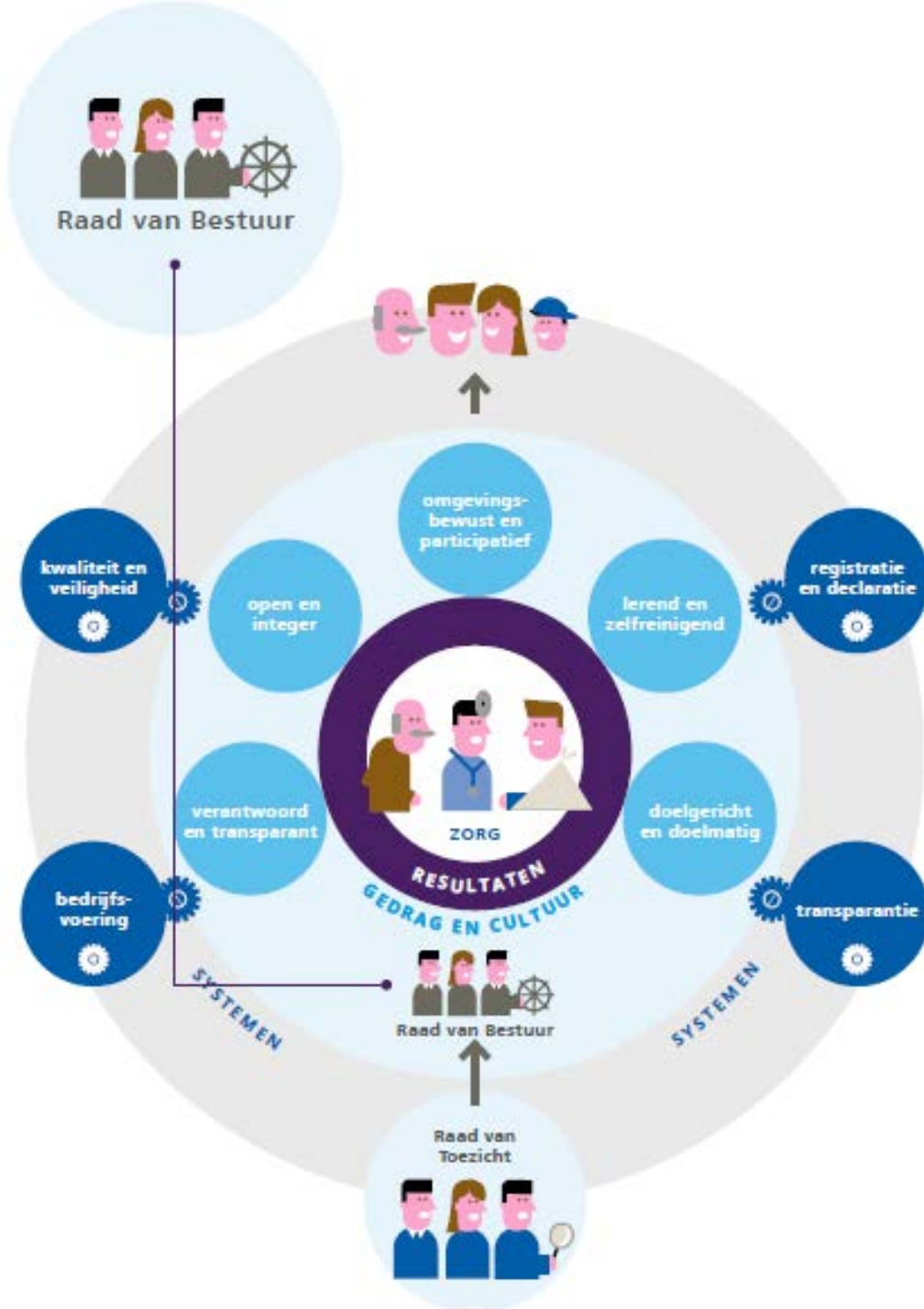
Industrie	349	(60%)
Niet-industrie	233	(40%)

Bron: <http://2016.ccmo-jaarverslag.nl/>



Pijlers in medisch-wetenschappelijk onderzoek





Goed Bestuur

- Zicht hebben op eigen organisatie en 'in control' zijn
- Weten waar zich risico's voordoen en welke thema's aandacht nodig hebben
- Controle en monitoring basis voor continu leerproces
- Systematische verbeteracties en aanspreekcultuur

(Bron: Toezicht op Goed Bestuur, IGZ/NZa, juli 2016)

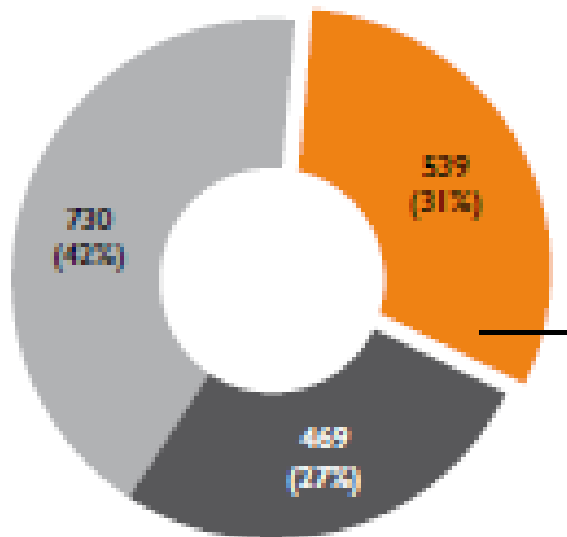


Toezicht op *investigator initiated* klinisch onderzoek (IIT) 2014 - 2016

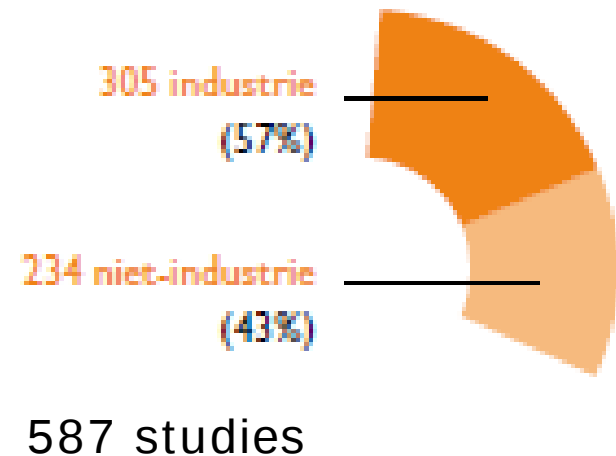


Klinisch onderzoek met geneesmiddelen

totaal 1738 onderzoeksdossiers



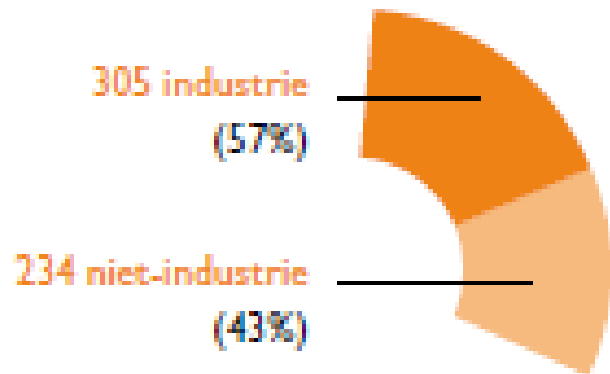
- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observationeel onderzoek



(Bron: jaarverslag CCMO 2012)



Opdrachtgever van klinisch onderzoek



57% industrie geïnitieerde studies
➔ commerciële studies (non-IIT)

43% niet-industrie geïnitieerde studies
➔ *investigator initiated* studies (IIT)

(Bron: jaarverslag CCMO 2012)



IIT & non-IIT en aantal proefpersonen

Opdrachtgever van een studie	Proefpersonen	
	Aantal	%
Industrie (non-IIT)	11.872	29,8
<i>Investigator</i> (IIT)	27.941	70,2
<i>Totaal</i>	39.813	100,0

(Bron: RIVM-rapport 2014 o.b.v. dossiers 2012)



Insteek inspecties klinisch onderzoek

- Routine inspecties in het kader van nationale risicogestuurde toezicht op WMO-plichtig onderzoek
- Instellingen die relatief veel eigen onderzoek (IIT's) doen
- 2014-2015: alle UMC's + NKI-AvL – 4-daagse GCP-inspecties
- Begin 2016: bij alle STZ lopende WMO-studies opgevraagd (geneesmiddel- en niet-geneesmiddelenonderzoek)
- 2016: STZ – 8 eendaagse inspecties met beperkte focus



Doel inspecties klinisch onderzoek

- Wordt de **studie** uitgevoerd volgens het goedgekeurde studieprotocol en volgens de geldende wet- en regelgeving?
- Hoe borgt de instelling (RvB) als **verrichter** de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek?
- Hoe vervult de instelling/afdeling als **uitvoerder** de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen?



Verrichter

Klinisch onderzoek

- Kwaliteitssysteem en procedures
- Organisatie van klinisch onderzoek
 - Taken en verantwoordelijkheden
 - Trial en Site Master File
 - Financiering en contracten
- Training van personeel
- Protocol en goedkeuringen
- Uitvoering van de studie, o.a. informed consent
- Onderzoeksproduct
 - Drug accountability
 - Levering, opslag en gebruik
- Data management
- Veiligheid
- Monitoring & Auditing
- Source Data Verification



Uitvoerder



Verrichter

Resultaten - Kwaliteitssysteem en procedures

2 extremen:

- Er is een organisatiebreed kwaliteitssysteem (borging en beheersing) met procedures op alle gebieden.
 - Er is géén organisatiebreed kwaliteitssysteem op het gebied van klinisch onderzoek. Er zijn wel procedures die gebruikt kunnen worden.
- *Kwaliteitssysteem: organisatorische randvoorwaarden waarmee een bestuurder richting geeft, controleert en bijstuurt. Met deze instrumenten houdt het bestuur zicht op de stand van zaken rondom rechten, veiligheid en welzijn van proefpersonen, en data integriteit in klinisch onderzoek.*



Verrichter

Resultaten - Taken en verantwoordelijkheden

3 voorbeelden:

- Verrichter mandateert de taken van de verrichter aan het afdelingshoofd en via hem/haar aan de hoofdonderzoeker van het onderzoek, behalve verzekeringen en auditing.
 - Verrichter besteedt taken die betrekking hebben op scholing, monitoring en DSMB uit aan de CRO. De CRO bekijkt met de hoofdonderzoeker per studie hoe invulling gegeven wordt aan de verrichterstaken.
 - De CRO kan faciliteren in projectmanagement, ondersteuning, research nurses, datamanagement en monitoring. De verrichter stelt afdelingen niet verplicht om gebruik te maken van deze services.
-
- *Verrichter kan verplichtingen overdragen, maar blijft eindverantwoordelijk.*
 - *Verrichter faciliteert hoofdonderzoeker.*



Uitvoerder



Verrichter

Resultaten - Onderzoeksproduct

- Drug accountability
 - Drug accountability onvoldoende bijgehouden
 - Batchnummers en vervaldatum niet adequaat gedocumenteerd
- Levering, opslag en gebruik van onderzoeksproduct
 - Transport IMP niet gevalideerd en geborgd
 - IMP uit standaardzorg, etikettering niet conform annex 13
 - Bereidingshandelingen door onbevoegd persoon
- *Onder een geneesmiddel voor onderzoek verstaat de WMO zowel het geneesmiddel voor onderzoek zelf, het placebo, als het product waarmee het vergeleken wordt.*
- *Ook geregistreerde geneesmiddelen die bij wetenschappelijk onderzoek op een andere manier worden gebruikt of samengesteld dan waarvoor ze zijn geregistreerd, zijn geneesmiddelen voor onderzoek.*



Studiemedicatie

*Volledigheid sectie D.
Productinformatie*

*Check werkwijze conform
- Geneesmiddelenwet
- Annex 13*

D1: Investigator's Brochure (datum uitgifte: < 1 jaar oud) en overzichtlijst SUSARs nog niet vermeld in IB (inclusief samenvatting met beoordeling)

[› Lees meer...](#)

D2: IMPD, (of SPC indien van toepassing), inclusief lijst met relevante trials met het geneesmiddel voor onderzoek. 

[› Lees meer...](#)

D2: IMDD (indien van toepassing)

[› Lees meer...](#)

D3: Voorbeeldetiketten in het Nederlands 

[› Lees meer...](#)

D4: Van toepassing zijnde verklaringen/vergunningen 

[› Lees meer...](#)

D5: Productgegevens ziekenhuisapotheker (indien van toepassing)

[› Lees meer...](#)

D6: Aanvullende productgegevens, bijvoorbeeld bij gentherapie: digitale nucleotidesequentie van de vector (indien van toepassing)

[› Lees meer...](#)

Resultaten - Monitoring

- Veel variatie in aard en mate van monitoren



- *Wie ontvangt monitorrapport?*
- *Over welke (opvolging van) bevindingen wordt de verrichter geïnformeerd? In welk stadium?*



Verrichter

Resultaten - Auditing

3 voorbeelden:

- Intern auditplan: over 5 jaar beeld van alle afdelingen
- Voorafgaand aan intern auditplan een schriftelijk assessment aan alle hoofdonderzoekers
- Audit beleid voor medisch-wetenschappelijk onderzoek ontbrak en er vonden geen audits klinisch onderzoek plaats

➤ *Audit integraal onderdeel van kwaliteitsborging:
Evalueren van de uitvoering van het onderzoek en de naleving van het protocol, procedures en relevante wettelijke vereisten, onafhankelijk en gescheiden van routinematig monitoren of kwaliteitsbeheersing*



Verrichter

Resultaten - Datamanagement

- Vaak was er een gevalideerd datamanagement systeem (incl. audit trail, database lock en toegangsrechten) beschikbaar voor WMO-plichtig onderzoek (maar niet verplicht).
- 2 voorbeelden:
 - Het trialbureau is verantwoordelijk voor de ontwikkeling van het eCRF en de database en voor data validatie.
 - De verrichter biedt een gevalideerd datamanagement systeem aan, maar de onderzoeker is belast met alle taken.
- *Gevalideerd systeem voor gegevensverwerking, met audit trail, beperkte toegang, kwaliteitsbeheersing, database lock noodzakelijk voor kwaliteit en integriteit van de data.*



Uitvoerder

Resultaten – Privacy en Informed Consent

- Inzage patiëntendossier door bevoegde autoriteiten (IGZ, METC/CCMO, buitenlandse autoriteiten) en andere bevoegde personen zoals monitors was in een aantal gevallen niet vermeld in proefpersoneninformatie.
- De privacy van proefpersonen was onvoldoende geborgd:
 - Informatie van proefpersonen van deelnemende centra was ook op de hoofdlocatie aanwezig zonder dat proefpersoon ervan op de hoogte was
 - Er stonden vaak initialen en geboortedata van proefpersonen in de onderzoeksdatabase



Top

Bevlogen en enthousiaste arts-onderzoekers en wetenschapscoördinatoren en/of trialbureau met een open en lerende houding

Bereidheid om kennis en kunde onderling te delen

Goed proces voor start studie:
na positief oordeel METC en instemming Raad van Bestuur



Ontwikkelingen



Eerste
Kamer *der Staten-Generaal*

[Home](#) | [Wegwijzer](#) | [Contact](#)

[Over de Eerste Kamer](#) ▾ [Kamerleden](#) ▾ [Activiteiten](#) ▾ [Kamerstukken](#) ▾

Inhoud

[Introductie](#)
[Stand van zaken](#)
[Kerngegevens](#)
[Documenten](#)

Context

► [EU-dossiers](#)

34.429

Uitvoering van EU verordening 536/2014 op het gebied van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik

 [Lees voor](#) 

Met dit wetsvoorstel wordt de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de Geneesmiddelenwet aangepast ter voldoening aan [verordening 536/2014](#)  betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.



Aandachtspunten bij IIT

Kwaliteitssysteem, inclusief auditing en monitoring, implementeren en borgen

Een gevalideerd datamanagement systeem voor onderzoek implementeren en borgen

Studiemedicatie scheiden van standaardzorg;
Batchnummer, vervaldatum, en drug accountability bijhouden

Privacy van proefpersonen borgen:

- Informatie in IC over uitwisseling persoonsgegevens en inzage medisch dossier
- Geen herleidbare persoonsgegevens in database