



Wat doet de IGZ?
Toezicht op klinisch onderzoek

Toezicht op onderzoeker geïnitieerd
klinisch onderzoek (IIT)

Bevindingen vanuit de praktijk



Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)

- Onderdeel van VWS
- Sinds eind 2014 in Utrecht
- ~600 medewerkers

Toezicht op de veiligheid en de kwaliteit van zorg, geneesmiddelen en medische producten.

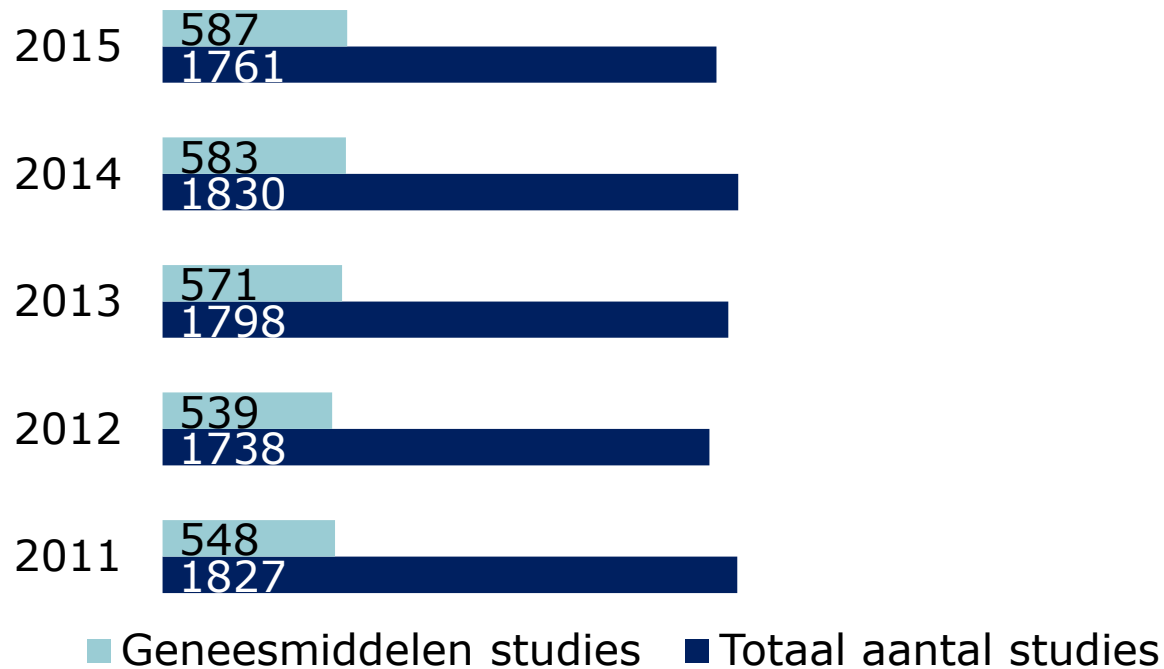
[Zie en hoor het verhaal van de IGZ: Gezond vertrouwen](#)





Klinisch onderzoek in Nederland

Alle WMO-plichtig onderzoek in Nederland



Totaal circa 322.620 proefpersonen in onderzoeksdossiers in 2015 beoordeeld
(Bron: jaarverslagen CCMO 2011 – 2015)



Toetsingskader klinisch onderzoek

- Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)
- ICH-GCP (richtsnoer goede klinische praktijken)
- Aanpalende wet- en regelgeving o.a.
 - Richtlijnen 2001/20/EC en 2005/28/EC (geïmplementeerd in de WMO)
 - Geneesmiddelenwet
 - Annex 13 (GMP Eudralex Volume 4), Eudralex Volume 10: Clinical trials guidelines, Richtlijn 2003/94
 - Wet en Besluit Medische Hulpmiddelen
 - Wet BIG
 - Uitvoeringsbesluit Wkkgz
 - Wet Bescherming Persoonsgegevens
 - Declaration of Helsinki (2013)

In de toekomst: EU Verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik



Toezicht op klinisch onderzoek

Incidenten toezicht

- Reactief toezicht
- Op basis van meldingen, triggers
- Ook CCMO (METC) kan melden

Risicogestuurd toezicht

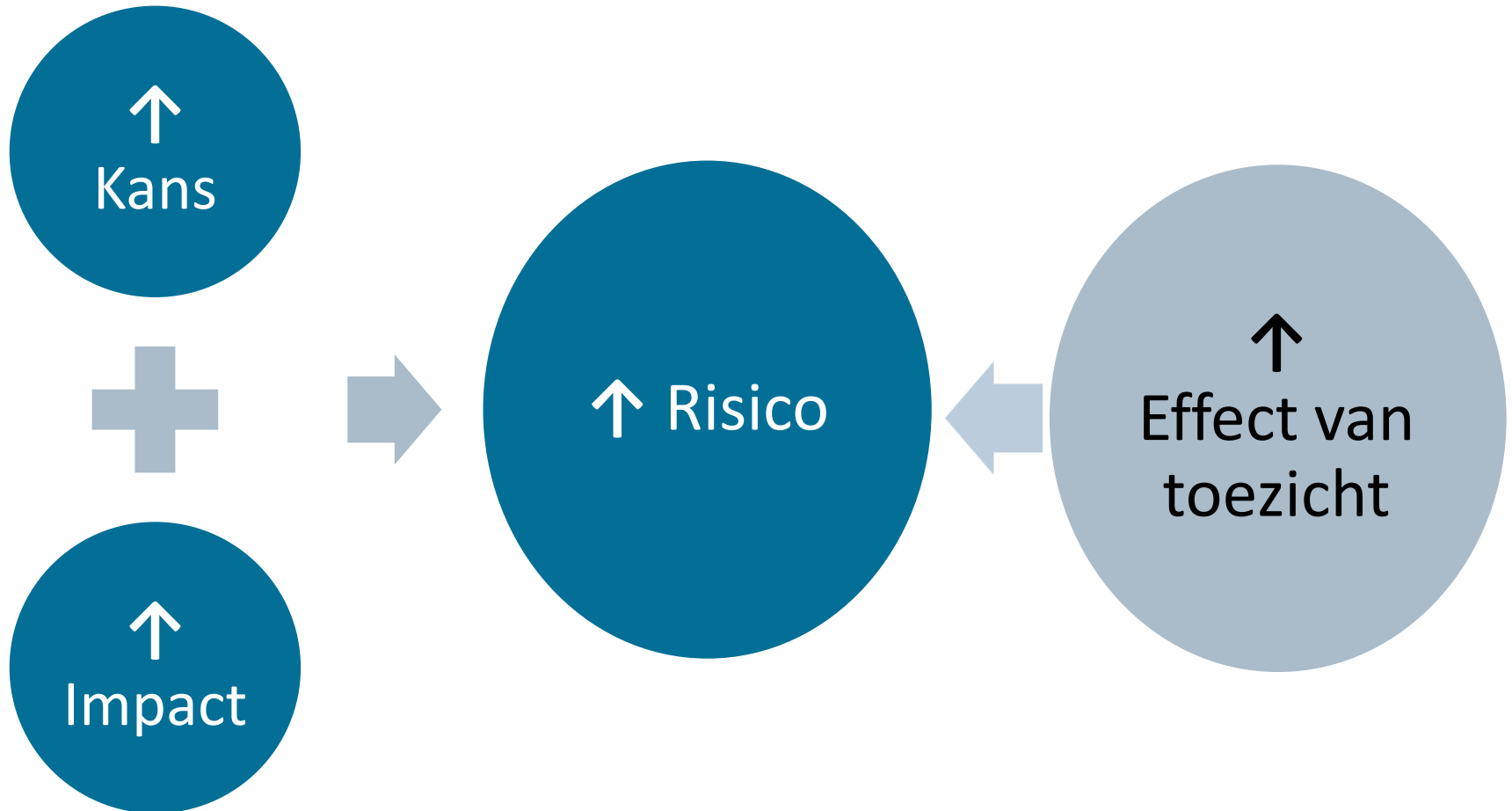
- Proactief (preventief) toezicht
- Op basis van risicomodel
- Thema's: CRO's, IIT's, FIM

Internationaal toezicht

- EMA, CMDh (en WHO) in kader van registratiedossier, risico's of triggers
- CBG in kader van registratiedossier



Risicogestuurd toezicht klinisch onderzoek





Toezicht op onderzoeker geïnitieerd klinisch onderzoek (IIT)



Aanleiding



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

VERTROUWELIJK

Klinisch onderzoek met geneesmiddelen

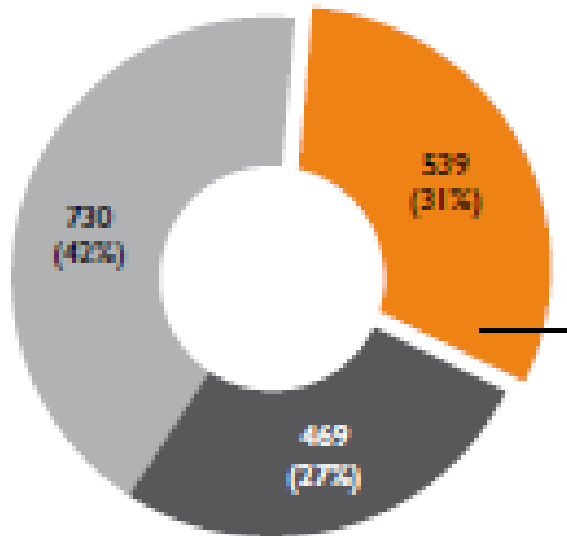
Een foto van het veld anno 2012

RIVM Rapportage

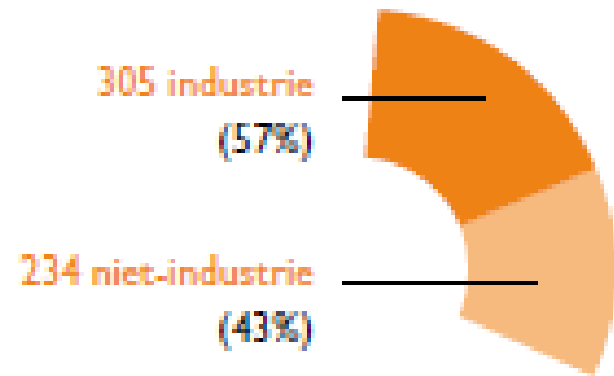


Klinisch onderzoek met geneesmiddelen

totaal 1738 onderzoeksdossiers



- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observationeel onderzoek

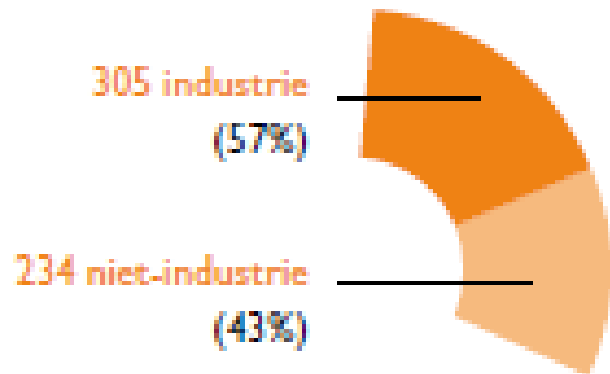


587 studies

(Bron: jaarverslag CCMO 2012)



Opdrachtgever van klinisch onderzoek



57% industrie geïnitieerde studies
→ commerciële studies, non-IIT

43% niet-industrie geïnitieerde studies
→ onderzoeker geïnitieerde studies, IIT



IIT & non-IIT en aantal proefpersonen

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

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



IIT met geneesmiddelen in 2012

Opdrachtgever	Aantal studies	% van IIT in 2012
VUmc	30	13
AMC	23	10
Erasmus MC	23	10
LUMC	23	10
Radboudumc	18	8
Maastricht UMC+	12	5
UMC Groningen	10	4
UMC Utrecht	10	4
NKI-AvL	10	4
		68%

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

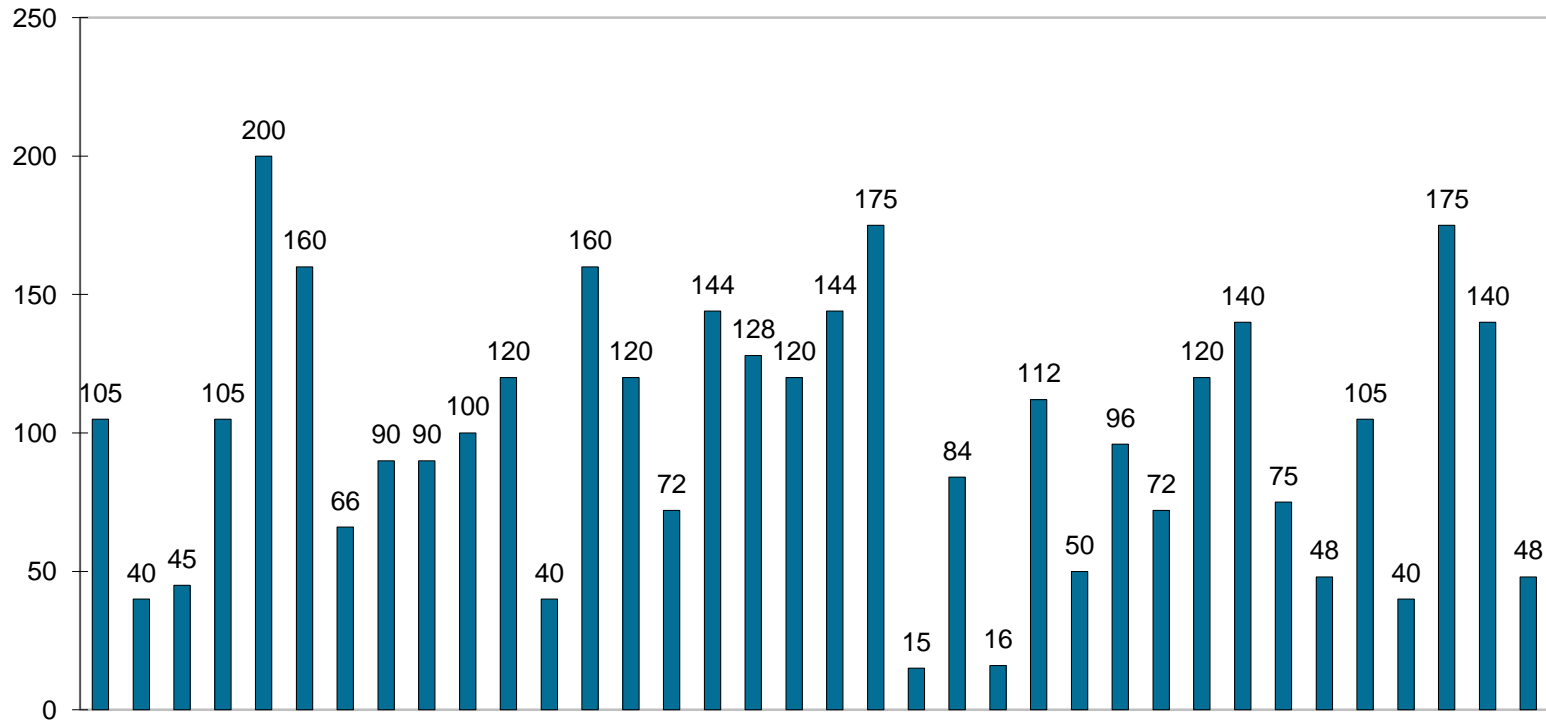


Focus van de IIT inspecties

- Routine inspecties in het kader van het nationale risicogestuurde toezicht op WMO-plichtig onderzoek
- Instellingen die relatief veel eigen onderzoek (IIT's) doen
- Per instelling is aan de hand van een risicomodel een lopende studie met geneesmiddelen geselecteerd om in detail te bekijken
- 9 inspecties tussen oktober 2014 en april 2016



Voorbeeld uitkomsten risicomodel



Score = Occurrence x Exposure x Harm



Doel inspecties klinisch onderzoek

De inspecties van eigen geïnitieerd klinisch onderzoek moesten antwoord geven op de volgende vragen:

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



Kenmerken geïnspecteerde studies

Afdeling	Oncologie, geriatrie, neurologie, SEH, kinderen, interne, microbiologie
Proefpersonen	Kwetsbaar: noodprocedure, (tijdelijk) wilsonbekwaam, kinderen, ouderen Aantal pp: 10 ⇔ 300
Deelnemende centra	1 ⇔ 20
Randomisatie	Dubbelblind of open label Blind eindpunt
Onderzoeksproduct	1 ^e toepassing van geneesmiddel in de mens ⇔ geneesmiddel geregistreerd voor indicatie



Onderwerpen tijdens inspectie klinisch onderzoek

- Organisatie van de studie
 - Taken en verantwoordelijkheden
 - Trial en Site Master File
 - Financiering en contracten
- Kwaliteitsbewaking en studieprocedures
- Training van personeel
- Protocol en goedkeuringen
- Uitvoering van de studie
 - Werving en screening van proefpersonen
 - Informed consent en inclusie van proefpersonen
 - Behandeling en follow-up van proefpersonen
 - Blinding en randomisatie
- Onderzoeksproduct
 - Drug accountability
 - Levering, opslag en gebruik van het onderzoeksproduct
- Data management en statistische analyse
- Veiligheid
 - Monitoring en safety commissie
 - Melden van SAE's en SUSAR's
 - Jaarlijks veiligheidsverslag
 - Laboratorium
- Monitoring en Auditing
- Source Data Verification



Gradatie bevindingen

Kritische bevinding – Conditie, praktijken of processen die een gevaar vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens

Ernstige bevinding – Conditie, praktijken of processen die een gevaar kunnen vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens

Bevinding - Conditie, praktijken of processen die afwijken van de norm maar die niet direct een gevaar vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens



Bevindingen vanuit de praktijk*

	Totaal	Kritisch	Ernstig	Bevinding
Aantal in totaal*	145	9	57	79
Range per inspectie	14 – 20	0 – 3	3 – 9	5 – 11

* 9 inspecties



Overzicht bevindingen toezicht op IIT

Aantal bevindingen (K*/E)

■ Organisatie van de studie		
■ Taken en verantwoordelijkheden	11	(4 E)
■ Trial en Site Master File	9	(1 E)
■ Financiering en contracten	8	(6 E)
■ Kwaliteitsbewaking en studieprocedures	9	(7 E)
■ Training van personeel	11	(1 E)
■ Protocol en goedkeuringen	4	
■ Uitvoering van de studie		
■ Werving en screening van proefpersonen	4	
■ Informed consent en inclusie van proefpersonen	10	(2 K / 4 E)
■ Behandeling en follow-up van proefpersonen	3	(1 K / 2 E)
■ Blinding en randomisatie	6	(3 E)
■ Onderzoeksproduct		
■ Drug accountability	4	(1 E)
■ Levering, opslag en gebruik van onderzoeksproduct	7	(2 K / 3 E)
■ Data management en statistische analyse	17	(2 K / 11 E)
■ Veiligheid		
■ Monitoring en safety commissie	4	(1 E)
■ Melden van SAE's en SUSAR's	4	(4 E)
■ Jaarlijks veiligheidsverslag	4	
■ Laboratorium	5	(1 K / 2 E)
■ Monitoring en Auditing	14	(1 K / 4 E)
■ Source Data Verification	11	(3 E)



Inspectieresultaten (1)

	Aantal bevindingen
■ Organisatie van de studie	
■ Taken en verantwoordelijkheden	11
• <i>Onvolledig delegation log</i>	
• <i>Delegatie van verrichterstaken niet vastgelegd</i>	
■ Trial en Site Master File	9
• <i>Essentiële studiedocumentatie ontbrak</i>	
■ Financiering en contracten	8
• <i>Niet alle afspraken met betrokken partijen vastgelegd</i>	
■ Kwaliteitsbewaking en studieprocedures	9
• <i>Geen uniform kwaliteitssysteem geïmplementeerd</i>	
• <i>Studiespecifieke procedures niet adequaat</i>	



Inspectieresultaten (2)

Aantal bevindingen

- Uitvoering van de studie
 - Werving en screening van proefpersonen 4
 - Informed consent en inclusie van proefpersonen 10
 - *IC-proces voldeed niet aan vereisten, rechten geschaad*
 - *Geen tijdig schriftelijk IC*
 - *Verkeerde toestemmingsformulier*
 - Behandeling en follow-up van proefpersonen 3
 - *Persoonsgegevens van proefpersonen van deelnemende centra in bezit van PI/verrichter (zonder informeren)*
 - Blindering en randomisatie 6
 - *Fouten in randomisatieprogramma*
 - *Geblindeerd studiepersoneel had toegang tot randomisatie*



Inspectieresultaten (3)

Aantal bevindingen

- Onderzoeksproduct
 - Drug accountability 4
 - *Drug accountability onvoldoende bijgehouden*
 - *Batchnummers en vervaldatum niet adequaat*
 - Levering, opslag en gebruik van onderzoeksproduct 7
 - *Transport IMP niet gevalideerd en geborgd*
 - *IMP uit standaard zorg, etikettering niet conform annex 13*
 - *Bereidingshandelingen door onbevoegd persoon*



Inspectieresultaten (4)

	Aantal bevindingen
■ Data management en statistische analyse	17
• <i>Gegevensverzameling in SPSS</i>	
• <i>Persoonsgegevens in onderzoeksdatabase</i>	
• <i>Geen Data Management Plan</i>	
• <i>Geen tijdige invoer van gegevens (e)CRF</i>	
• <i>Geen tijdig SAP en analyses onvoldoende gearchiveerd</i>	
■ Monitoring en Auditing	14
• <i>Geen monitoring, ook niet binnen instelling</i>	
• <i>Monitoring niet adequaat</i>	
• <i>Geen instellingsbreed auditprogramma</i>	
• <i>Geen audits bij vendors</i>	



Inspectieresultaten (5)

	Aantal bevindingen
■ Training van personeel	11
• <i>Studiespecifieke training onvoldoende gedocumenteerd</i>	
■ Protocol en goedkeuringen	4
■ Veiligheid	
■ Monitoring en safety commissie	4
■ Melden van SAE's en SUSAR's	4
■ Jaarlijks veiligheidsverslag	4
■ Laboratorium	5
• <i>Centraal lab ontving samples met persoonsgegevens</i>	
• <i>Geen proces van administratie en verwerking van samples</i>	
• <i>Vriezers niet aangesloten op alarmeringssysteem</i>	
■ Source Data Verification	11
• <i>Source data onvoldoende uitgewerkt</i>	
• <i>Discrepanties tussen source en database</i>	



Conclusies inspecties klinisch onderzoek

- Wordt de **studie** uitgevoerd volgens het goedgekeurde studieprotocol en volgens de geldende wet- en regelgeving?
 - *Uitvoering nergens geheel compliant met WMO en GCP*

- Hoe borgt de instelling als **verrichter** de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek?
 - *Kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing (inclusief monitoren en auditen) te vrijblijvend*

- Hoe vervult de instelling als **uitvoerder** de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen?
 - *Kwalificaties van onderzoekers, goedkeuringsproces en veiligheidsrapportages beter ingebed dan voorheen*



Aandachtspunten toezicht op IIT

Ziekenhuisbreed kwaliteitssysteem niet overal geïmplementeerd en geborgd

Privacy van proefpersonen onvoldoende geborgd:

- Geen informatie in IC over uitwisseling persoonsgegevens en inzage medisch dossier
- Persoonsgegevens in database
- Administratie labsamples op naam ipv nummer

Studiemedicatie uit standaard zorg

Batchnummer, vervaldatum, en drug accountability onvoldoende bijgehouden



Meer informatie

<http://www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/klinisch-onderzoek/index.aspx>

The screenshot shows a web browser window displaying the website of the Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). The browser's address bar shows the URL <http://www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/klinisch-onderzoek/index.aspx>. The website header includes the IGZ logo and the text "Inspectie voor de Gezondheidszorg, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport". The navigation menu includes "Home", "Actueel", "Onderwerpen", "Over ons", and "Melden". The "Onderwerpen" menu is expanded, showing a list of categories: "Geneesmiddelen", "Nieuwsberichten", "Actuele onderwerpen", "Productie en distributie geneesmiddelen", "Geneesmiddelen via internet", "Goede Laboratorium Praktijk", "Klinisch onderzoek", "Hoe worden inspecties uitgevoerd", and "Inspectieresultaten klinisch". The "Klinisch onderzoek" category is selected. The main content area displays the title "Klinisch onderzoek" and a paragraph: "De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) houdt toezicht op de naleving van de regels voor klinisch onderzoek. De IGZ wil hiermee bereiken dat studies veilig worden uitgevoerd en dat de uitkomsten van klinisch onderzoek herleidbaar, valide en betrouwbaar zijn." Below this text are several links: "Hoe ziet het toezicht eruit", "Extra focus 2015-2016", "Eerdere inspectieresultaten", "Wet- en regelgeving", "Klacht of vraag over klinisch onderzoek", and "Calamiteit melden". A photograph on the right side of the page shows a medical professional attending to a patient in a hospital bed.