



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Voor gerechtvaardig vertrouwen in verantwoorde zorg

De rol van de *Contract
Research Organisatie (CRO)*
in klinisch geneesmiddelen-
onderzoek

Klinisch onderzoek



Inhoud

- Aanleiding CRO project
- Methode en resultaten
 - » Werkwijze en resultaten 'foto van het veld' vragenlijst
 - » Werkwijze en uitkomsten inspecties
- Conclusie en beschouwing
 - » "Foto van het veld" (vragenlijst)
 - » Aandachtspunten (inspecties)
 - » Leerpunten



Definities CRO-project

- Een CRO is in het project als volgt gedefinieerd:

Een persoon of een organisatie (commercieel, academisch of anderszins) die door de sponsor is gecontracteerd om één of meer van de verplichtingen en taken van de sponsor m.b.t. het onderzoek uit te voeren. Daarnaast moeten de hierboven genoemde verplichtingen en taken betrekking hebben op klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland.



Aanleiding CRO-project

- 2011: Rapport van RIVM in opdracht van IGZ (RIVM rapport 370005001/2011)

Constateringen RIVM rapport:

- In NL veel CRO's actief; variërend van zelfstandigen aan wie de verrichter enkele taken heeft gedelegeerd tot bedrijven die betrokken zijn bij alle taken van de verrichter
- In ongeveer de helft van de klinische studies delegeert verrichter taken aan één of meerdere CRO's
- In WMO worden CRO's niet expliciet genoemd
- Kwaliteitsniveau volgens veldpartijen (en ketenpartners) hoog

Aanleiding voor de IGZ om de CRO's verder te onderzoeken



Onderzoeksvragen

- Hoe ziet het huidige veld van CRO's eruit t.a.v. kenmerken, werkzaamheden en kwaliteit in klinische geneesmiddelenonderzoek? (vragenlijst)
- Voldoet het delegeren van taken door verrichters aan CRO's in klinisch geneesmiddelenonderzoek aan de wet-en regelgeving? (inspecties)
- Hoe kan de IGZ CRO's nu en in de toekomst inspecteren op basis van het wettelijk kader?



Opzet vragenlijst - 'foto van het CRO-veld'

Kenmerken (deel 1)

Werkzaamheden (deel 2)

Kwaliteit (deel 3)



Methode uitsturen vragenlijst

- nov-'12: Link naar vragenlijst uitgestuurd aan **157** CRO's
- jan-'13: Digitale vragenlijst gesloten
 - » Ingevuld **119**
 - » Gestart niet afgemaakt 8
 - » Niet gestart 21
 - » Afgevallen 9 (opgeheven / retour / dubbel)

- 119 CRO's?
 - » 25 geen CRO volgens definitie (ICH-GCP 1.20)
 - » 20 geen geneesmiddelenonderzoek in NL
 - » 5 geen CRO want geen sponsortaken

In totaal **69** te analyseren CRO's



Resultaten vragenlijst - kenmerken van de CRO

Kenmerken

Werkzaamheden

Kwaliteit



CRO's betrokken bij geneesmiddelenonderzoek

Organisatievorm	Aantal CRO's (n=69)	Organisatiegrootte (aantal medewerkers)	Aantal CRO's (n=69)
Vennootschap	57	0-10	26
Non-profit	7	11-100	31
ZZP	5	>100	12

54 Nederlandse vestiging (78%)

33 Onderdeel van internationaal concern (48%)



Aantal studies in NL waar CRO's bij betrokken zijn

Aantal studies (per CRO)	Aantal CRO's (n=69)
0	9
1-5	24
6-10	9
11-20	10
>20	17



Resultaten vragenlijst - werkzaamheden van de CRO

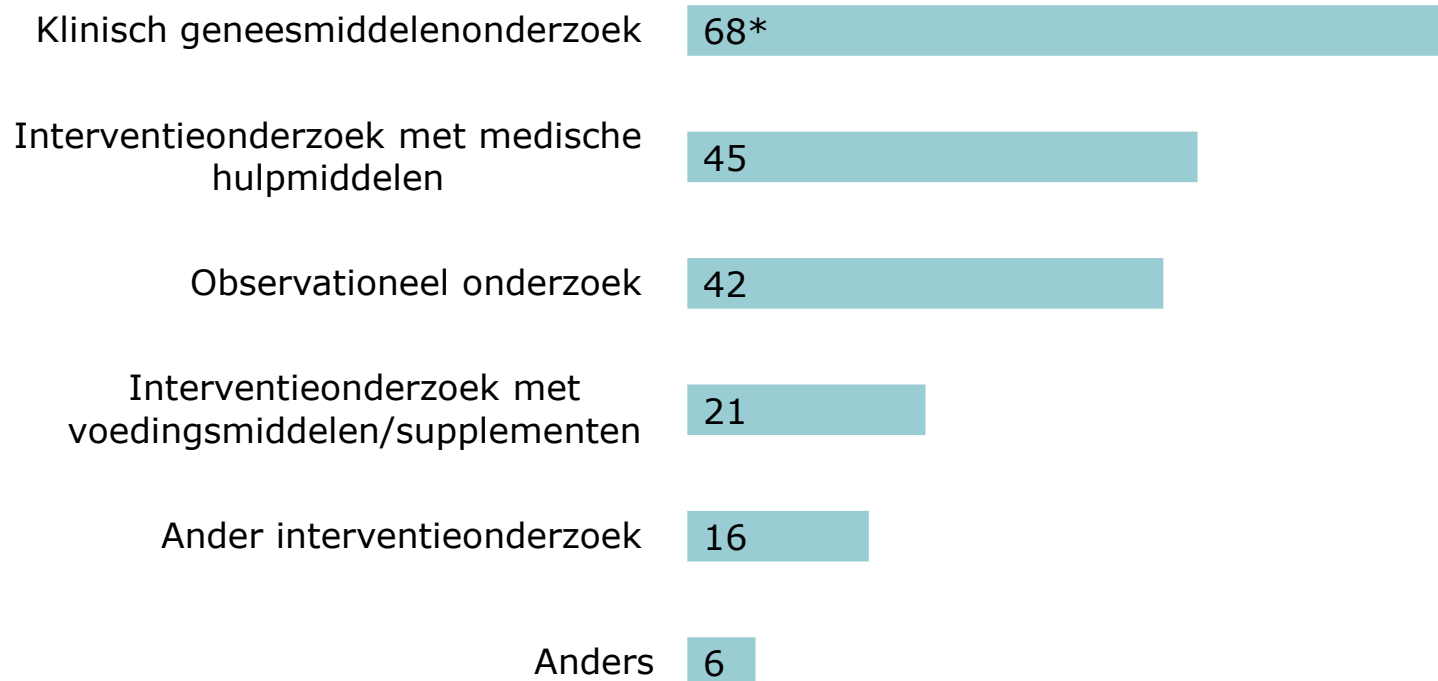
Kenmerken

Werkzaamheden

Kwaliteit



Type onderzoek waar CRO's ook bij betrokken zijn





Overzicht sponsortaken die gedelegeerd zijn aan CRO's





Resultaten vragenlijst - kwaliteit van de CRO

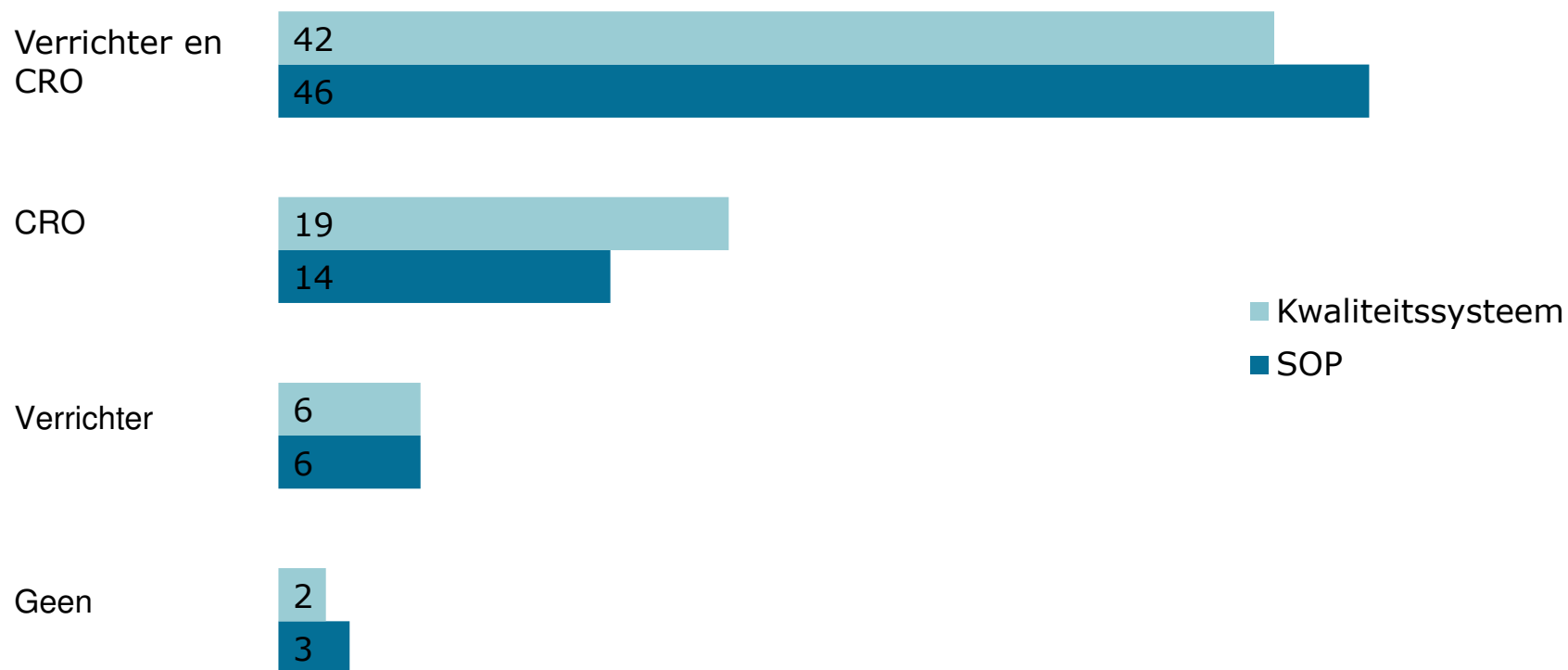
Kenmerken

Werkzaamheden

Kwaliteit

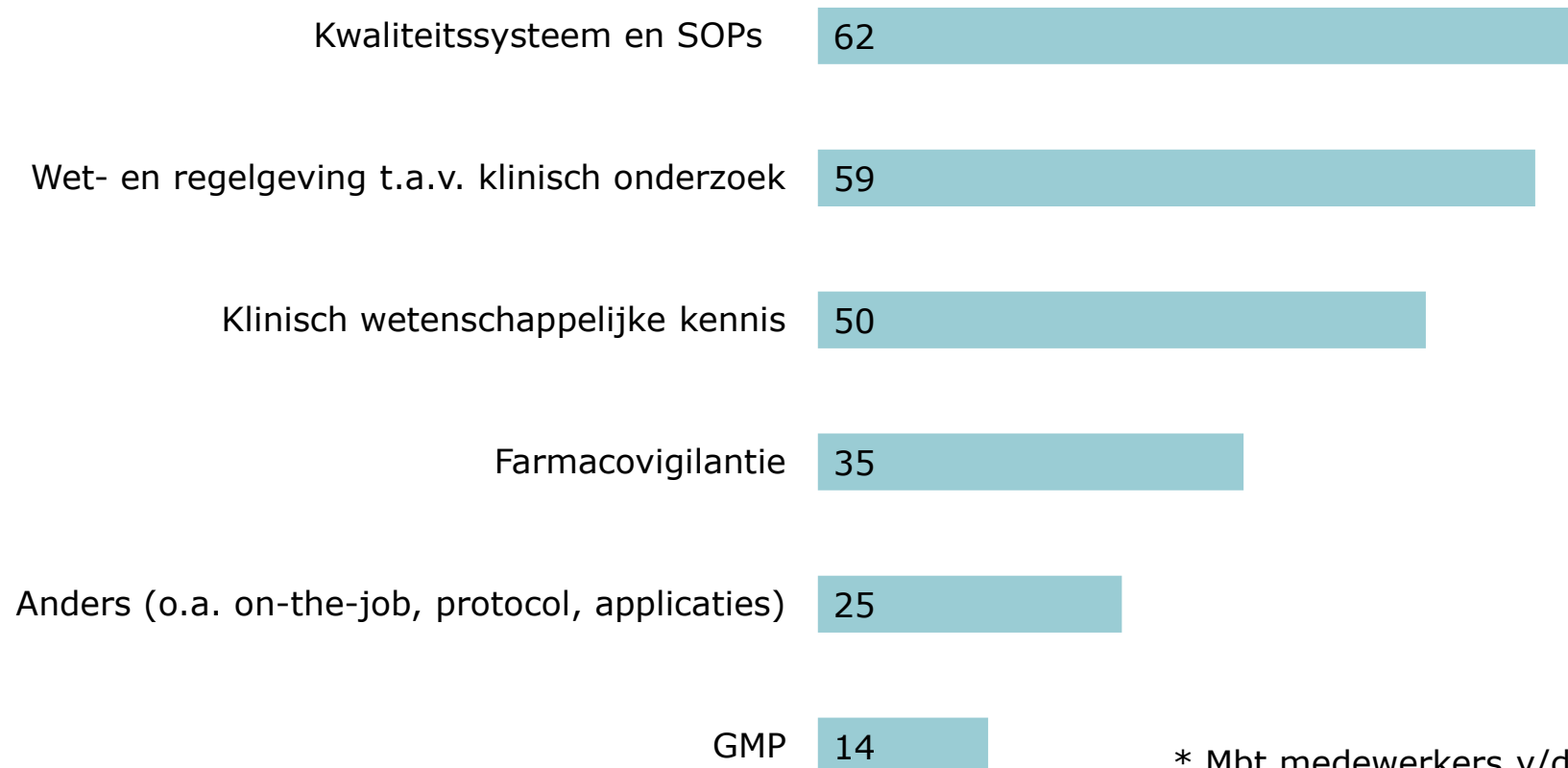


CRO werkt volgens kwaliteitssysteem en procedures van





Soorten training/opleiding*



* Mbt medewerkers v/d CRO



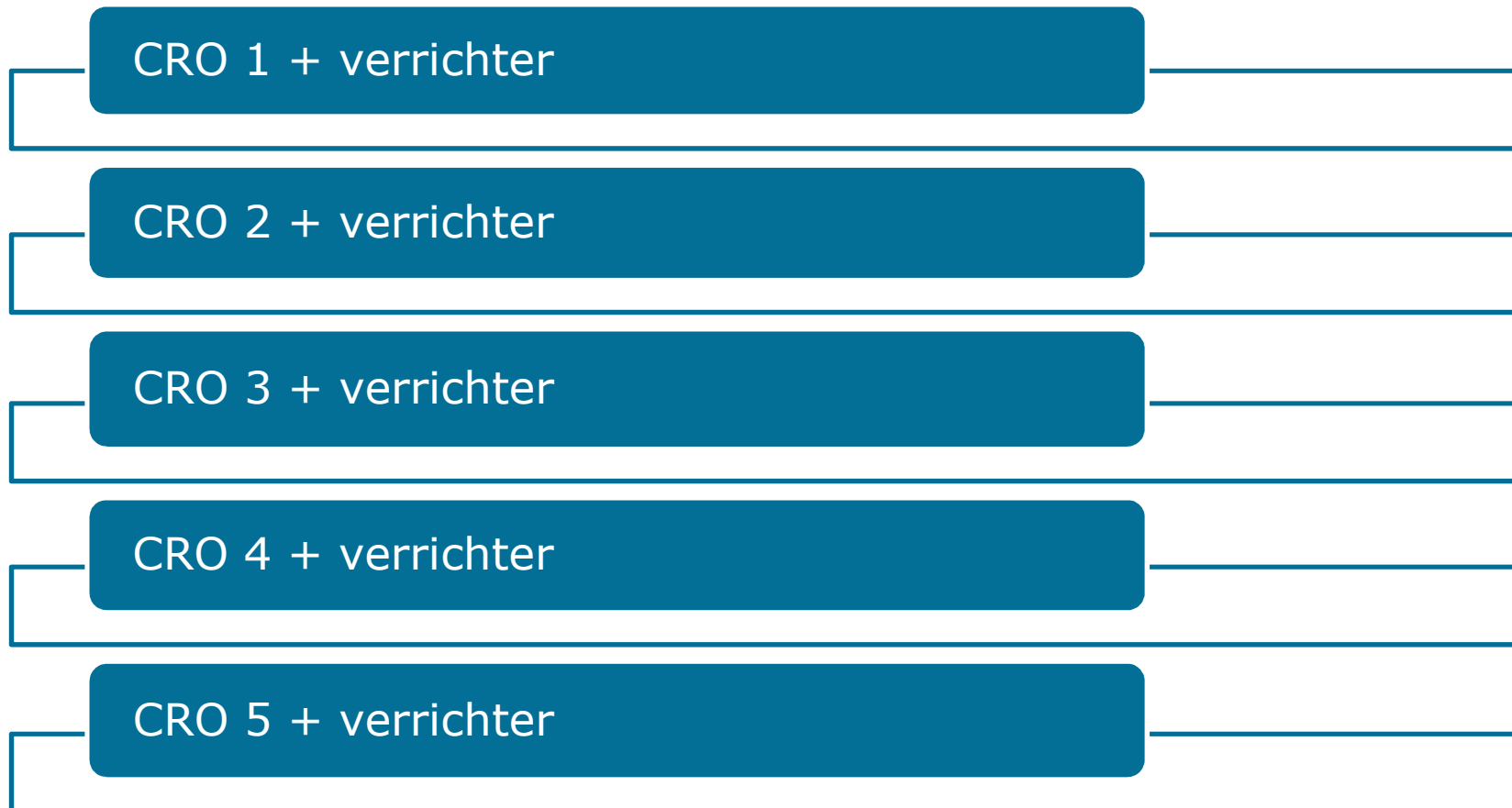
Meer informatie

Voor meer informatie:

- CRO vragenlijst
- Resultaten CRO vragenlijst



Opzet inspecties





Methode inspecties: CRO en studie selectie (1/2)

- Selectie van te inspecteren CRO's:
 - » Aantal studies waarbij de CRO betrokken was in 2011
 - » Aantal aangeboden sponsortaken
 - » Uit top 10, selectie van 5 op type CRO en bekendheid bij IGZ

- Selectie van te inspecteren studie:
 - » Aantal patiënten geïncludeerd (hoog)
 - » Aantal onderzoekslocaties in Nederland (hoog)
 - » Uitvoeren van risicovolle taken (monitoring, datamanagement en veiligheid)
 - » De studie loopt ten tijde van het inspectiebezoek
 - » De verrichter is Nederlands of heeft een vestiging in Nederland (bij voorkeur)



Methode inspecties: CRO en studie selectie (2/2)

- Focus inspectiebezoek:
 - » Studiespecifieke inspectie met systeemaspecten
 - » Systeem: kwaliteitssysteem, training en afspraken tussen verrichter en CRO
 - » Studiespecifiek: monitoring, datamanagement en veiligheid
 - » Inspectiebezoek: 2 dagen CRO, 1 dag verrichter
 - » Totaal 10 inspecties

- Rapportage IGZ:
 - » Inspectierapport CRO
 - » Inspectierapport verrichter



Resultaten inspecties

Kwaliteitssysteem

Datamanagement

Site management/monitoring

Oversight verrichter en TMF



Kwaliteitssysteem

- Kwaliteitssysteem is uitgebreid en bevat procedures op diverse gebieden
- Voor uitvoering specifieke studie waren SOPs van verrichter en van CRO in gebruik. Niet altijd goed vastgelegd welke SOPs leidend zijn
- QC m.b.t. opgestelde documentatie is niet altijd voldoende geborgd
- Tijdig actualiseren van SOPs niet altijd conform procedure



Datamanagement

- Datamanagement wordt grotendeels organisatiebreed geregeld
-> niet specifiek voor NL CRO
- Meerdere systemen gebruikt door onderzoeker voor data-invoer
wat kan leiden tot fouten/risico's
- Niet tijdig invoeren van data door onderzoeker; niet conform
opgestelde procedures (en/of datamanagementplan). *Oversight*
CRO niet altijd voldoende
- Ontbreken van onafhankelijke kopie voor onderzoeker van data
(bij gebruik van eCRF-systeem van de verrichter)



Site management/monitoring

- Monitoring wordt voornamelijk op nationaal niveau (in NL) georganiseerd
- Veel taken belegd bij CRA op gebied van site management. Escalatie door CRA binnen CRO of naar verrichter gebeurt niet altijd tijdig.
- Monitoring wordt niet uitgevoerd volgens het opgestelde procedures / monitoring plan zoals:
 - » Termijn voor opstellen van monitoring visit report
 - » Termijn tussen de monitoringvisites
 - » Achterstand *source data verification*



Site management/monitoring

- Monitoring voornamelijk op studieniveau georganiseerd, echter één CRO monitorde op het niveau van de onderzoekslocatie. Niet studiespecifieke monitoring is niet afdoende. Echter, de intensiteit waarop de studies worden gemonitord, kan verschillen.



Oversight verrichter en (e)TMF

- Voor *oversight* door verrichter is actuele en volledige informatie cruciaal. Issues met betrekking tot de uitvoering van de studie door de CRO bereikten niet altijd (tijdig) de verrichter.
- Het bijhouden van de (e)TMF vaak gedelegeerd aan CRO
 - » Controle op volledigheid (e)TMF door CRO (maar ook verrichter) onvoldoende geborgd
 - » Vertraging tussen beschikbaar zijn en uploaden van documenten in eTMF. Alle documenten dienen tijdig in het (e)TMF aanwezig te zijn



Meer informatie

Voor meer informatie:

- Uitkomsten inspecties bij CRO en verrichter



Conclusies en beschouwing

'Foto van het veld' (vragenlijst)

Aandachtspunten (inspecties)

Leerpunten – inzichten door IGZ



'Foto van veld' - vragenlijst

- Internationaal CRO-veld
- CRO's die betrokken zijn bij geneesmiddelenonderzoek niet altijd duidelijk zichtbaar voor IGZ goedkeuringsdocumenten of bestaande databases
- Omvang en werkzaamheden van deze CRO's zeer divers
 - » Organisatie vorm
 - » Werkzaamheden
- Kwaliteitssysteem en scholingseisen op papier voor de (middel) grote CRO's in orde. Echter, kleine CRO's :
 - » Hebben niet altijd kwaliteitseisen voor functies, opleidingsplan en studiespecifieke training
 - » Volgen niet altijd trainingen of opleidingen om hun kennis up-to-date te houden



Aandachtspunten - inspecties

- Eén kritische bevinding geconstateerd voor de verrichter van de geïnspecteerde studie mbt *oversight* (bewaken van voortgang, kwaliteit en veiligheid) door de verrichter

- Geïnspecteerde studies niet volledig in lijn met ICH-GCP, mbt:
 - » Wijze van monitoring
 - » Volledigheid en tijdigheid van documenten in eTMF
 - » Ontbreken independent copy voor de onderzoekslocatie (bij gebruik van eCRF van verrichter)
 - » Vastleggen van gedelegeerde taken tussen CRO en verrichter



Leerpunten – inzichten door IGZ

- Het opstellen van de adressenlijst voor het versturen van de vragenlijst was lastig vanwege ontbreken overzicht CRO's
- In het algemeen lijken kwaliteitssysteem en scholingseisen (op papier) in orde. Voor kleine CRO's zijn verbeteringen nodig:
 - » Niet altijd kwaliteitseisen voor functies, opleidingsplan en studiespecifieke training
 - » Niet altijd trainingen of opleidingen om kennis up-to-date te houden
- Registratie en certificering van CRO's zou een manier kunnen zijn om:
 - » Zichtbaarheid van de CRO's te vergroten
 - » Kwaliteitsborging & kwaliteitsbeheersing van CRO's te verbeteren



Leerpunten - inzicht

- Toezicht vanuit wet- en regelgeving op CRO's die werkzaam zijn in NL
 - » Studies worden uitgevoerd in meerdere landen
 - » CRO's kunnen vestigingen hebben in diverse landen
 - » CRO's zijn betrokken bij onderzoek in NL maar zijn gevestigd in het buitenland
 - » Extra bewustwording over nationale bevoegdheid bij het toezicht op internationale onderzoek



voor meer informatie
meldpunt@igz.nl