



Uitkomsten inspecties bij CRO en verrichter

De IGZ heeft de resultaten van de digitale vragenlijst gebruikt om vijf CRO's te selecteren die in aanmerking kwamen voor een inspectiebezoek. De selectie van de vijf CRO's vond plaats op basis van een risicogestuurd methode. De CRO's kwamen voor een inspectiebezoek in aanmerking als de CRO bij een groot aantal studies betrokken was en de verrichter veel taken en verplichtingen aan de CRO had gedelegeerd. Uit een lijst van tien CRO's waarbij het aantal studies en het aantal taken en verplichtingen van de betreffende CRO het grootst was, werden vijf CRO's geselecteerd voor een inspectiebezoek. De keuze van een CRO werd hierbij mede bepaald door de bekendheid van de CRO bij de IGZ en/of door het type CRO. Naast inspecties bij de CRO's zijn ook de verrijchters van de geselecteerde studies geïnspecteerd aangezien de verrijchters eindverantwoordelijk blijven voor de uitvoering van de studie.

Voor de selectie van de studie, en daarmee ook de verrichter, zijn de volgende criteria gebruikt:

- het aantal te includeren patiënten in Nederland (hoog);
- het aantal onderzoekslocaties in Nederland (hoog);
- het uitvoeren van risicovolle/belangrijke taken door de CRO (monitoren, datamanagement en farmacovigilantie-werkzaamheden, inclusief rapportage van bijwerkingen);
- ten tijde van het inspectiebezoek was de studie niet afgerond;
- de verrichter is Nederlands of heeft een vestiging in Nederland (geen voorwaarde).

Hieronder staan de belangrijkste resultaten met betrekking tot de uitgevoerde inspecties beschreven.

Tekortkomingen op gebied van kwaliteitscontrole van documenten

Uit de vragenlijst bleek dat alle grote CRO's (>100 medewerkers) een kwaliteitssysteem hadden. De inspectiebezoeken bij de CRO's lieten zien dat de CRO's een uitgebreid kwaliteitssysteem hadden met procedures en werkinstructies op diverse gebieden. Tijdens alle CRO inspectiebezoeken heeft de IGZ tekortkomingen op het gebied van kwaliteitscontrole van documenten gevonden. Dit betrof met name de afwezigheid van het schriftelijk vastleggen van aanpassingen op bestaande procedures, de afstemming van procedures en andere studiedocumentatie en het ontbreken van een datum op de studiedocumenten. Daarnaast had het merendeel van de geïnspecteerde CRO's bevindingen ten aanzien van het niet tijdig evalueren van de procedures.

De inspectiebezoeken lieten tevens zien dat voor de uitvoering van de studie zowel de procedures van de CRO als die van de verrichter werden gebruikt. Indien de procedures van beide worden gebruikt, is het noodzakelijk dat schriftelijk is vastgelegd welke procedures leidend zijn. Tijdens de inspectiebezoeken is geconstateerd dat dit niet altijd voldoende gebeurde.

Algemene training goed geregeld, schriftelijke vastlegging van studiespecifieke training kan beter

Bij de geïnspecteerde CRO's was de algemene training van medewerkers goed georganiseerd. De training werd organisatiebreed geregeld en de trainingvereisten waren per functie(groep) vastgelegd. Het merendeel van de CRO's gebruikten een elektronisch systeem om de training van de medewerkers vast te leggen. Via dit systeem werd ook bijgehouden of de vereiste training van de medewerkers tijdig was gevolgd en of nieuwe training gevolgd moest worden.

Medewerkers van de CRO's kregen hun studiespecifieke training in het algemeen gefaciliteerd via de studie specifieke projectgroep. Voor studiespecifieke training werd deels of geen gebruik gemaakt van de bestaande elektronische systemen waarin de algemene training van de medewerkers werd vastgelegd. Bijna alle CRO's legden vast of de medewerker de studiespecifieke training had gevolgd; hierbij werd meestal niet vastgelegd of de training op tijd was gevolgd. Daarnaast was de documentatie van de studiespecifieke training van medewerkers in sommige gevallen onvolledig. Doordat de studiespecifieke training minder goed was vastgelegd, kwam het soms voor dat de medewerkers niet alle voor hen verplichte studiespecifieke trainingen had gevolgd. Tevens hadden de geïnspecteerde verrichters geen zicht op of de studiespecifieke training door de betreffende CRO was gegeven en of dat tijdig was gebeurd.

Inhoud en tijdigheid van contracten verdient aandacht

De inspectiebezoeken lieten zien dat verrichters dikwijls een algemeen contract afsloten met CRO's waarmee ze regelmatig samenwerkten. In deze algemene contracten, zoals een *Master Service Agreement*, stonden de algemene voorwaarden van de samenwerking beschreven. Enkele verrichters gaven aan een beperkt aantal CRO's als zogenaamde *preferred suppliers* te contracteren om de kwaliteit van de samenwerking zo optimaal mogelijk te krijgen. Voor studiespecifieke taken en verplichtingen sloten verrichter en CRO een apart contract af. Extra werkzaamheden of wijzigingen op het studiespecifieke contract werden in aanvullende overeenkomsten vastgelegd.

Ondertekening van contracten was niet altijd volledig en tijdig. Wat opviel was dat in een aantal gevallen de effectieve datum van het opgestelde contract ruim voor de datum van ondertekening van het contract lag. Soms was de ondertekening slecht leesbaar of was de ondertekening niet volledig of onjuist (bijvoorbeeld, datum of jaartal). Tevens was in enkele gevallen niet voldoende vastgelegd dat de ondertekening van het contract met een onderzoekslocatie of onderaannemer/subcontractor door de betreffende CRO uitgevoerd mocht worden.

Het proces van het opstellen van studiespecifieke contracten en aanvullende overeenkomsten was een punt van aandacht. Voorbeelden hiervan zijn het informeren van de verrichter, het escaleren van zaken richting de verrichter, wie het contractmanagement regelt en wie contracten tekent met onderaannemers/subcontractors en onderzoekslocaties.

Werkwijze monitoren niet altijd volgens opgestelde procedures en niet studiespecifiek

Het monitoren was door alle verrichters gedelegeerd aan een CRO. De Nederlandse CRO was verantwoordelijk voor het monitoren van de Nederlandse onderzoekslocaties en had hiervoor CRA's in dienst.

De inspectiebezoeken lieten zien dat de CRO's de studies op verschillende wijze monitorden. Het merendeel van de CRO's voerde het monitoren uit op studieniveau. Dit hield in dat de CRA de studie op elke onderzoekslocatie monitorde volgens het opgestelde monitoringplan. Eén CRO bleek studies niet op studieniveau te monitoren maar op het niveau van de onderzoekslocatie. Deze manier van monitoren was volgens de CRO mogelijk doordat onderzoekslocaties onder andere ingedeeld werden volgens een opgestelde risicoclassificatie en alle onderzoekslocaties één of twee keer per jaar door een CRA werden bezocht. Naar de mening van de IGZ, gebaseerd op de (inter)nationale wet- en regelgeving, was dat niet afdoende en dient iedere studie gemonitord te worden. Echter, de intensiteit waarop de studies worden gemonitord, kan verschillen. Wel moet er een procedure aanwezig zijn die de wijze waarop het monitoren wordt uitgevoerd beschrijft.

Daarnaast viel op dat het monitoren door de CRO's niet altijd werd uitgevoerd volgens het opgestelde monitoringplan. In de praktijk werd de termijn voor rapportage van het *monitoring visit report* niet altijd gehaald. De monitorvisites vonden niet altijd plaats binnen de vastgelegde termijn. Tevens voerde de CRA niet alle taken uit die in het opgestelde monitoringplan stonden beschreven. Het feit dat niet alle CRA's werkten volgens het opgestelde monitoringplan, werd niet altijd tijdig bij de CRO's en verrichters gezien. De IGZ merkt op dat het belangrijk is dat achterstand ten aanzien van monitoren of het afwijken van de beschreven werkwijze in het plan

tijdig wordt opgemerkt en opgelost zodat die niet kunnen leiden tot potentieel ernstige veiligheidsrisico's.

Datamanagementplan wordt niet altijd gevolgd, onafhankelijke kopie van studiedata voor onderzoekslocatie ontbreekt en datamanagementsysteem heeft niet altijd een audit trail

Uit de inspecties bleek dat datamanagement niet specifiek een taak was voor de geïnspecteerde CRO's in Nederland, maar dat dit meestal belegd was bij een vestiging van de CRO in het buitenland.

De inspecties lieten zien dat er voor het datamanagement vaak meerdere systemen werden gebruikt voor het verwerken van de studiedata. Activiteiten met betrekking tot datamanagement waren vastgelegd in een studiespecifiek datamanagementplan. Volgens de procedures van de CRO en/of verrichter diende het datamanagementplan bij of voor de start van de studie opgesteld te zijn. In de meeste gevallen hadden CRO's en verrichters het datamanagementplan niet tijdig af.

Enkele CRO's hanteerden een systeem waarbij de onderzoeker data in het eCRF invoerden in het systeem van de verrichter. Voor een CRF en dus ook voor een eCRF geldt dat de onderzoeker gedurende de hele studie een onafhankelijke en volledige kopie van de ingevoerde en gewijzigde data moet hebben. De IGZ heeft geconstateerd dat geen van de verrichters dit had geregeld voor de onderzoekslocaties.

Tijdens één van de inspectiebezoeken werd geconstateerd dat er geen audit trail aanwezig was in het datamanagementsysteem. Alhoewel de CRO bezig was met het aanschaffen van een nieuw datamanagementsysteem met een audit trail was het huidige datamanagementsysteem niet conform ICH-GCP. De IGZ merkt op dat een audit trail essentieel is voor het inzichtelijk maken wie, wanneer, welke data heeft ingevoerd, gewijzigd of gecorrigeerd.

Aandacht voor controle op volledigheid en actueel houden van TMF

Voor de geïnspecteerde studies werd veelal een eTMF gebruikt. Soms was er nog (deels) een papieren TMF. Het bijhouden van de (e)TMF werd vaak gedelegeerd aan de CRO. Tijdens de inspectiebezoeken viel op dat het uploaden van beschikbare documenten in de eTMF niet altijd tijdig gebeurde, waardoor de eTMF niet actueel en niet volledig was. De controle op de volledigheid van de eTMF is volgens de IGZ een punt van aandacht. Daarnaast hadden verrichter en CRO niet in alle gevallen een plan/procedure waarin beschreven stond op welke manier de eTMF, inclusief de projectspecifieke e-mailbox, bijgehouden/beheerd moest worden. Indien een eTMF niet volledig is, heeft dit als risico dat de verrichter onvoldoende overzicht op de studie kan houden.

Voor *oversight* door verrichter is actuele en volledige informatie cruciaal

Bij de geïnspecteerde studies waren veel taken door de verrichter gedelegeerd aan de CRO. Een voorbeeld hiervan is dat tijdens een inspectiebezoek werd geconstateerd dat de verrichter niet door de CRO was geïnformeerd over het feit dat enkele taken en verplichtingen door de CRO waren gedelegeerd aan een subcontractor/onderaannemer. De CRO moet de verrichter tijdig en volledig informeren. De verrichter is eindverantwoordelijk voor de studie, inclusief de taken die aan de CRO zijn uitbesteed. Tijdens de inspectiebezoeken bij de verrichters van de studie werd duidelijk dat de verrichters hier niet volledig invulling aan gaven.