



Inspectie voor de Gezondheidszorg  
Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

## Toezicht op klinisch onderzoek bij STZ-ziekenhuizen

Farmaceutische Bedrijven  
Deelteam Klinisch Onderzoek

# Gezond vertrouwen



Toezicht op klinisch onderzoek  
bij STZ-ziekenhuizen

Bevindingen vanuit de praktijk

Conclusies en aandachtspunten



# Toezicht op klinisch onderzoek bij STZ-ziekenhuizen



## Aanleiding

- Vervolg op inspecties uitgevoerd bij instellingen die de meeste eigen geïnitieerde onderzoeken uitvoerden. Dit betrof met name de UMC's. (*Presentatie hiervan staat ook op [www.igz.nl](http://www.igz.nl)*)
  - Hieruit bleek dat er bij multicenter onderzoek ook vaak STZ-ziekenhuizen waren betrokken
- Ook bleek dat STZ-ziekenhuizen eigen geïnitieerd onderzoek doen

Dit werd bevestigd....



Vervolg aanleiding

# **STZ-ziekenhuizen versterken wetenschappelijke faam**

De Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ) hebben de afgelopen vier jaar ruim 20 procent meer wetenschappelijke publicaties geproduceerd. Hiermee scoren de 27 STZ-ziekenhuizen allen ruim boven het wereldgemiddelde.

Bron: <https://www.skipr.nl> (bericht d.d. 11 januari 2016)



## Proces in vogelvlucht

- Vooraankondiging 18 januari 2016, alle STZ-ziekenhuizen aangeschreven
- Van alle STZ ziekenhuizen overzicht ontvangen van lopend onderzoek dat onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt
  - voor ± 400 studies was een STZ-ziekenhuis de verrichter
  - veel multicenter onderzoek bij STZ-ziekenhuizen
- 8 inspecties uitgevoerd tussen mei en december 2016



## Insteek inspecties klinisch onderzoek

- Routine inspecties in het kader van nationale risicogestuurde toezicht op WMO-plichtig onderzoek
- Eendaagse inspectie met focus op een aantal onderwerpen
- Focus op STZ-ziekenhuizen die relatief veel onderzoek doen en veel eigen geïnitieerd onderzoek doen



## Vervolg insteek inspecties klinisch onderzoek

- Per instelling is aan de hand van het door de STZ-ziekenhuizen vooraf aangeleverde overzicht met lopende studies een afdeling geselecteerd waar veel studies en ook eigen geïnitieerd onderzoek (IIT) werd gedaan
- Van de geselecteerde afdeling zijn 1-3 studies (IIT) geselecteerd voor de inspectie
- Geïnspecteerde onderwerpen:
  - organisatie klinisch onderzoek in de instelling
  - documentatie
  - training
  - monitoring
  - veiligheid
  - informed consent (proces en formulieren)
  - datamanagement
  - privacy





## 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?



## Kenmerken geïnspecteerde studies

<b>Afdelingen</b>	Cardiologie, gynaecologie, chirurgie, interne geneeskunde, orthopedie, neurochirurgie
<b>Proefpersonen in NL (per studie)</b>	Aantal pp: 50 – 2470 Geen kwetsbare groepen (kinderen, ouderen, (tijdelijk) wilsonbekwamen)
<b>Single center of multi-center</b>	Vooral multi-center studies in NL
<b>Randomisatie</b>	Dubbelblind, enkelblind, open label
<b>Interventie</b>	Medisch hulpmiddel, geneesmiddel, operatie, voeding(stoffen)



## 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\*

	<b>Totaal</b>	<b>Kritisch</b>	<b>Ernstig</b>	<b>Bevinding</b>
<b>Aantal in totaal*</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>39</b>	<b>52</b>
<b>Range per inspectie</b>	<b>9 – 17</b>	<b>0 – 2</b>	<b>4 – 6</b>	<b>3 – 11</b>

\* 8 inspecties



## Resultaten - Organisatie klinisch onderzoek

- Kwaliteitssysteem veelal in ontwikkeling:
  - STZ-ziekenhuizen maken gebruik van de STZ-SOP's
  - Gebruik SOP's klinisch onderzoek niet altijd verplicht en 1x niet beschikbaar voor medewerkers
- Audit beleid voor medisch-wetenschappelijk onderzoek ontbrak en er vonden geen audits klinisch onderzoek plaats
- Bij 1 instelling onvoldoende zicht op lopend onderzoek, het afmelden van onderzoek is bij meer instellingen een punt van aandacht
- Afspraken met betrokken partijen (intern en extern) onvoldoende vastgelegd



## Resultaten - Documentatie

- Volledigheid studiedocumentatie (TMF/SMF) is een punt van aandacht, niet alle essentiële documenten (tijdig) in TMF/SMF zoals:
  - kopie van verzekeringscertificaten (ontbrak)
  - delegation log (niet tijdig)
  - positief oordeel METC/CCMO
  
- Proefpersonenverzekering meestal tijdig afgesloten, echter:
  - 1x verzekering afgesloten net na inclusie 1<sup>ste</sup> proefpersoon en ingangsdatum direct aangepast
  
- Positief oordeel dossier en amendementen METC/CCMO overal in de instelling aanwezig



## Resultaten - Training

- Het delegation log (document voor het delegeren van studietaken door de hoofdonderzoeker) was niet altijd correct, tijdig en volledig
- Niet in alle gevallen hebben alle (sub)onderzoekers betrokken bij een studie tijdig een WMO en/of GCP training (een training wetgeving en/of goede klinische praktijken) gevolgd
- Studiespecifieke training werd vaak onvoldoende gedocumenteerd (wie was wanneer aanwezig bij welke presentatie of initiatie visite)



## Resultaten – Monitoring en Veiligheid

- Monitoringbeleid moest vaak nog geïmplementeerd worden voor eigen geïnitieerd onderzoek of was recent geïmplementeerd
- De tijdigheid van het melden van *Serious Adverse Events* (SAE's) en *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions* (SUSAR's) was niet altijd goed gedocumenteerd





## Resultaten – Informed Consent (proces en formulier)

- Inzage patiëntendossier door bevoegde autoriteiten (IGZ, METC/CCMO, buitenlandse autoriteiten) en andere bevoegde personen zoals monitors was in een aantal gevallen niet vermeld in de informatiebrief voor proefpersonen
- De proefpersonen kregen niet altijd een kopie/eigen exemplaar van het getekende toestemmingsformulier mee
- De informatiebrief voor proefpersonen en het toestemmingsformulier werden niet aan elkaar vast gemaakt (bij meerdere versies kan zo niet worden gezien of een proefpersoon heeft getekend op basis van de juiste versie informatiebrief)



## Resultaten - Datamanagement

- Vaak was er een gevalideerd datamanagement systeem (incl. audit trail, database lock en toegangsrechten) beschikbaar voor WMO-plichtig onderzoek
- Het gebruik van een gevalideerd datamanagement systeem was nog niet verplicht of sinds kort verplicht voor nieuwe studies



## Resultaten - Privacy

- De privacy van proefpersonen was onvoldoende geborgd:
  - Informatie over proefpersonen van deelnemende centra was ook op de hoofdlocatie aanwezig (bijvoorbeeld vanwege het centraal uitsturen van een follow-up vragenlijst) zonder dat proefpersoon ervan op de hoogte was
  - Er stonden vaak initialen en geboortedata (herleidbare gegevens) van proefpersonen in de onderzoeksdatabase



# Conclusies en aandachtspunten



## Top

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

Bereidheid om kennis en kunde onderling te delen.  
Totstandkoming van STZ procedures.  
Overleg van de STZ wetenschapscoördinatoren.

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



## Aandachtspunten toezicht op IIT in STZ

Kwaliteitssysteem, inclusief auditing en monitoring, implementeren en borgen

Privacy van proefpersonen borgen:

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

Een gevalideerd datamanagement systeem voor (WMO-plichtig) onderzoek implementeren



## Daarnaast...

- Volledigheid TMF/SMF
- Correct en tijdig invullen van het delegation log
- Documenteren van studiespecifieke training
- Afspraken met betrokken partijen (ook intern)
- Zorgen dat proefpersonen kopie IC mee krijgen
- PIF en IC aan elkaar vastmaken
- Tijdigheid van SAE-meldingen vastleggen



voor meer informatie:  
[meldpunt@igz.nl](mailto:meldpunt@igz.nl)