



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Gezond vertrouwen

**Toezicht op klinisch onderzoek:
bevindingen uit inspecties bij GGZ instellingen**

**Afdeling Farmaceutische Bedrijven,
Klinisch Onderzoek – Good Clinical Practice**



Inhoud

Wat doet de IGJ aan
toezicht op klinisch onderzoek?

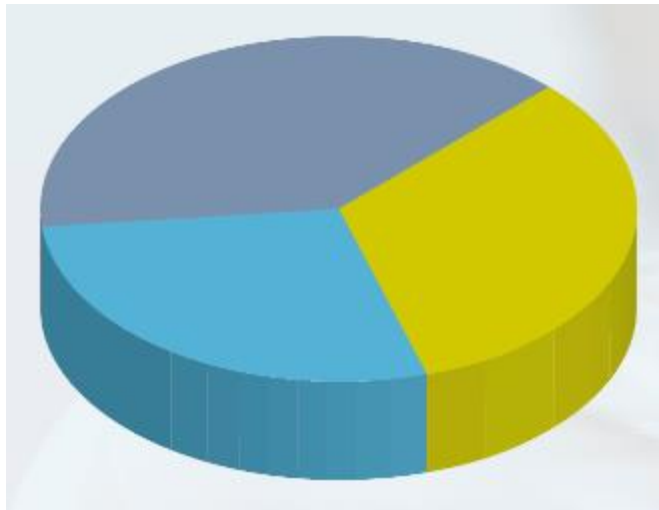
Toezicht op klinisch onderzoek
bij GGZ instellingen

Bevindingen vanuit de praktijk



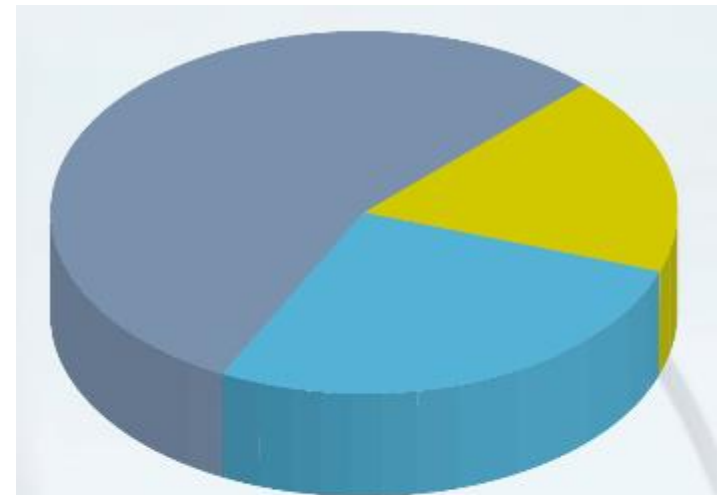
Toezicht op klinisch onderzoek

WMO-plichtig onderzoek in Nederland in 2017



Onderzoek met geneesmiddelen	548	(33%)
Overig interventie-onderzoek	470	(28%)
Observationeel onderzoek	639	(39%)

Totaal aantal onderzoeksdoSSIERS 1.657



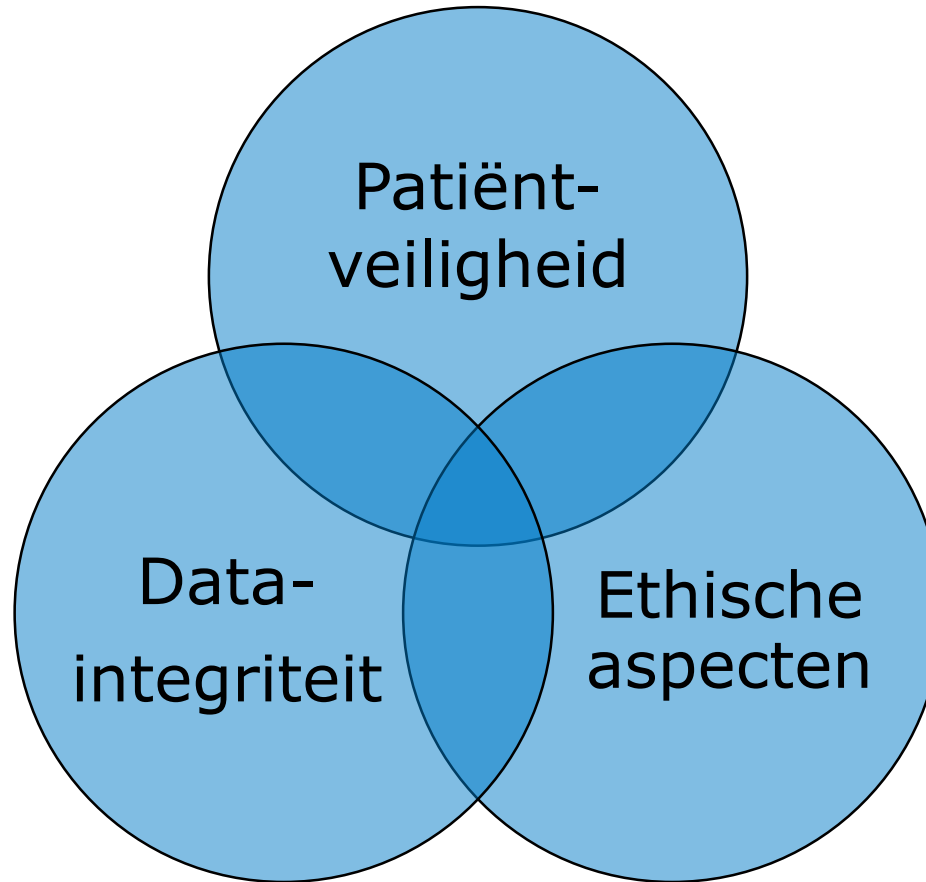
Onderzoek met geneesmiddelen	41.125	(18 %)
Overig interventie-onderzoek	62.263	(27 %)
Observationeel onderzoek	127.903	(55 %)

Totaal aantal proefpersonen 231.291

(Bron: [CCMO Jaarverslag 2017](#))



Pijlers in klinisch onderzoek





Typen toezicht op klinisch onderzoek door IGJ

Incidenten toezicht

- Reactief toezicht
- Op basis van meldingen, signalen
- Ook CCMO of METC kan melden

Risicogestuurd toezicht

- Proactief (preventief) toezicht
- Op basis van risicomodel
- Thema's

Internationaal toezicht

- EMA of CBG in kader van registratiedossier, risico's of signalen
- Alleen geneesmiddelenonderzoek



Toezicht op klinisch onderzoek bij GGZ instellingen



Aanleiding 'thema' klinisch onderzoek bij GGZ

- 2014-2016

GCP-inspecties van onderzoeker geïnitieerd onderzoek (IIT) bij UMCs (*[Presentatie](#) hiervan staat op www.igj.nl*)

- 2016

Eendaagse inspecties klinisch onderzoek bij STZ ziekenhuizen, na uitvraag bij alle STZ (*[Presentatie](#) hiervan staat op www.igj.nl*)

- Evaluatie eendaagse inspecties bij STZ

- Evaluatie melding onderzoek bij wils(on)bekwame proefpersonen in een GGZ instelling (*[Onderzoeksrapport](#) staat op www.igj.nl*)

- 2017

Risicogestuurd toezicht naar klinisch onderzoek bij GGZ instellingen



Proces in vogelvlucht

Januari 2017 → vooraankondiging verstuurd

49 GGZ instellingen en klinieken voor verslavingszorg
(= 38 verschillende organisaties)

Februari 2017 → overzichten lopend onderzoek ontvangen

674 lopende studies (WMO + nWMO)*

271 WMO-plichtige studies*

108 studies waarvoor de GGZ organisatie de verrichter was

Maart t/m december 2017 → 6 inspecties uitgevoerd

Focus: GGZ instellingen met veel eigen WMO-plichtige studies

* *Een multicenter onderzoek kan binnen meerdere instellingen uitgevoerd worden en kan hierdoor op meerdere aangeleverde overzichten voorkomen*



Insteek inspecties klinisch onderzoek

- Routine inspecties in het kader van nationale risicogestuurde toezicht op WMO-plichtig onderzoek
- Eendaagse inspectie met focus op een aantal vaste onderwerpen:
 - Organisatie klinisch onderzoek in de instelling
 - Volledigheid studiedocumentatie
 - Training van studiepersoneel
 - Monitoring
 - Veiligheid
 - Informed consent
 - Datamanagement
- Voor iedere inspectie zijn er 1 tot 3 studies (IIT) geselecteerd



Kenmerken geïnspecteerde studies bij GGZ

Interventie	Geneesmiddelen en psychosociale interventies; bv. gedrag veranderen/beïnvloeden door training, game of app.
Mono-/Multicenter	Zowel monocenter als multicenter studies, of studies met meerdere locaties van één instelling.
Proefpersoon	Geen studies met wilsonbekwame proefpersonen; Een aantal GGZ instellingen had na het onderzoek van de melding het eigen beleid of de procedure voor onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen opnieuw bekeken en aangepast.
Deelname	Inclusie van proefpersonen verliep soms minder snel dan verwacht. Daarnaast stopten proefpersonen bij sommige studies vaker vroegtijdig met deelname aan een studie.
Dataverzameling	Bij verzamelen van onderzoeksgegevens werd veel gebruik gemaakt van (papieren) vragenlijsten.
Laag risico	Vaak laag risico studies – hierdoor in een aantal gevallen vrijstelling voor het afsluiten van een proefpersonenverzekering.



Doel inspecties klinisch onderzoek



Verrichter

- 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?



Uitvoerder

- Hoe vervult de instelling/afdeling als **uitvoerder** de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen?



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 over 6 inspecties	68	9	38	21
Range per inspectie	10 – 13	0 – 2	6 – 8	2 – 5



Verrichter

Resultaten – Organisatie klinisch onderzoek

- GGZ instellingen hebben duidelijke onderzoekslijnen en doen praktisch onderzoek met doel om het welzijn van cliënten te verbeteren.
- Een kwaliteitssysteem voor onderzoek was veelal in ontwikkeling:
 - Procedure voor indiening en goedkeuring onderzoek aanwezig.
 - Procedure voor uitvoering, documentatie, afronding en archivering van klinisch onderzoek onvolledig of niet aanwezig.
 - Audit beleid voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ontbrak en er vonden geen audits klinisch onderzoek plaats.
 - Procedure voor afweging of onderzoek wel/niet WMO-plichtig is vaak beschreven.



Verrichter

Resultaten – Documentatie en afspraken

- Trial Master File (studiedocumentatie verrichter) niet volledig en/of up-to-date:
 - Kopieën verzekeringscertificaten WMO en aansprakelijkheid ontbraken soms.
 - Relevante e-mail correspondentie ontbrak.
 - Geen verwijzing naar de digitale locatie van studiedocumenten.

De TMF is van de verrichter. Deze taak kan aan de uitvoerder gedelegeerd worden, maar de verrichter blijft eindverantwoordelijk. De verrichter ziet er op toe dat ook de uitvoerder (onderzoeker/onderzoekslocatie) de essentiële onderzoeksdocumenten bewaart.
- Afspraken met betrokken partijen (intern en extern) onvoldoende vastgelegd.

De verrichter regelt overeenkomsten met alle onderzoekslocaties en centrale externe partijen. De verrichter ziet er ook op toe dat de uitvoerder (deelnemende centra) afspraken met betrokken afdelingen vastlegt. Dit is belangrijk zodat duidelijk is dat alle nodige partijen meewerken bij de uitvoering van de studie en dat voor alle betrokken partijen duidelijk is wat er van ze wordt verwacht.



Verrichter

Resultaten – METC & WMO-GCP training

- Positief oordeel dossier en amendementen METC vrijwel overal aanwezig.
Punt van aandacht: een studie dient te starten binnen 1 jaar na het positief oordeel, indien later dan dient de METC schriftelijk te hebben ingestemd.
- Er was niet altijd voor elk jaar dat de studie liep een voortgangsrapportage voor de METC gemaakt.
- Voortijdige beëindiging onderzoek niet altijd tijdig bij de METC gemeld.
In de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO, artikel 10, vijfde lid) staat dat de verrichter het voortijdig beëindigen van een studie binnen 15 dagen moet melden aan de METC.
- WMO-GCP training: niet in alle gevallen hebben alle (sub)onderzoekers betrokken bij een studie (tijdig) een WMO-GCP training gevolgd.
Hoofdonderzoeker meestal getraind in WMO-GCP. Indien een subonderzoeker veel studietaken doet dient deze ook getraind te zijn in WMO-GCP.



Verrichter

Resultaten – Monitoring & Datamanagement

- Monitoringbeleid voor eigen geïnitieerd onderzoek ontbrak.
Monitoren is het bewaken van de voortgang van een klinisch onderzoek, en van de uitvoering, het vastleggen van de gegevens en de rapportage hiervan in overeenstemming met het protocol, de procedures, good clinical practice (GCP), en de relevante wettelijke vereisten. Volgens het richtsnoer goede klinische praktijken dient elk onderzoek op basis van risico gemonitord te worden. Dit is onderdeel van het kwaliteitssysteem voor medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- Vaak ontbrak een gevalideerd datamanagement systeem.
Een gevalideerd systeem voor gegevensverwerking, met audit trail, beperkte toegang, kwaliteitsbeheersing, database lock is noodzakelijk voor de kwaliteit en integriteit van de data.



Uitvoerder

Resultaten - Studiedocumentatie

- Volledigheid Site Master File (SMF) is een punt van aandacht: niet alle essentiële documenten zaten (tijdig) in SMF of een verwijzing naar centrale opslaglocatie ontbrak.
 - Documenten die in de SMF ontbraken: delegation log (taakdelegatie van hoofdonderzoeker aan o.a. (sub)onderzoekers), C.V. subonderzoeker(s) en WMO-GCP certificaten, afspraken van onderzoeker met andere partijen (bijv. over gebruik database van andere organisatie).
 - Daarnaast was niet altijd vastgelegd hoe brongegevens (data) uit digitale vragenlijsten werden veiliggesteld, deze brongegevens/brondocumenten dienen ook bewaard te worden.
- Studiespecifieke training werd niet of onvoldoende gedocumenteerd.
 - Medewerkers die taken ten behoeve van een klinisch onderzoek doen, dienen uitleg te krijgen over het onderzoeksprotocol en wat er precies van ze verwacht wordt. Dit moet te worden gedocumenteerd.



Uitvoerder

Resultaten – Meldplicht en aanvullende eisen

- Bij laag risico studies zelden ernstige bijwerkingen (serious adverse events). Indien ernstige bijwerking dan niet altijd inzichtelijk dat deze tijdig is gemeld.
- Aandachtspunt voor elektronische hulpmiddelen: indien het een medisch hulpmiddel is, geldt mogelijk aanvullende wet- en regelgeving

Bij een *niet* CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel of een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel *voor een andere indicatie gebruikt* is extra wetgeving van toepassing.



Uitvoerder

Resultaten – Informed consent

- Informed consent proces onvoldoende geborgd:
 - Inzage in patiëntendossier door bevoegde autoriteiten (IGJ, METC/CCMO, buitenlandse autoriteiten) en andere bevoegde personen (zoals monitors, auditors, leden van de veiligheidcommissie) stond in een aantal gevallen niet vermeld in de proefpersoneninformatie en op het toestemmingsformulier.
 - De proefpersonen kregen niet altijd een kopie of eigen exemplaar van het getekende informed consent mee.
 - Een enkele keer ontbrak een (tijdig) ondertekend informed consent.
 - Het toestemmingsformulier en proefpersoneninformatie waren niet aan elkaar geniet (hierdoor niet altijd duidelijk op basis van welke versie van de informatie de proefpersoon toestemming heeft gegeven).



Uitvoerder

Resultaten - Privacy

- Informatie van proefpersonen van deelnemende centra werd soms op de hoofdlocatie bewaard zonder dat de proefpersonen hiervan op de hoogte waren (multicenter studies), zoals:
 - originele getekende informed consent formulieren,
 - vragenlijsten met namen van proefpersonen van andere locaties.
- De privacy van proefpersonen was onvoldoende geborgd (dit blijkt uit de vorige twee punten).
- In de onderzoeksdatabases stonden geen herleidbare persoonsgegevens. Op dit punt werd de privacy van proefpersonen dus wel geborgd.



Conclusie toezicht op klinisch onderzoek bij GGZ

Studies niet volledig uitgevoerd volgens wet- en regelgeving

Kwaliteitssysteem en kwaliteitscontrole
d.m.v. audits en monitoring op basis van risico
implementeren en borgen

Afspraken met betrokken partijen vastleggen



Verrichter

Privacy van proefpersonen borgen:

- Informatie in IC opnemen over uitwisseling
persoonsgegevens en inzage medisch dossier
- Originele ICs en originele vragenlijsten bewaren
op de onderzoekslocatie waar het IC is afgenomen



Uitvoerder



Ter informatie

Good clinical practice en medisch-ethische toetsing: handvatten voor (beginnend) onderzoekers in de ggz

S. CASTELEIN, S.J. DE KORT, A.E.G.M. VAN DER MOOLEN, W. HOUTJES, P.F. ROODBOL, B. VAN MEIJEL, H. KNEGTERING

ACHTERGROND In de geestelijke gezondheidszorg wordt in toenemende mate wetenschappelijk onderzoek gedaan, vooral in het kader van opleidingen. Er is onbekendheid met de regelgeving en ethiek bij beginnend onderzoekers. Zorgvuldige overwegingen - conform de richtlijnen voor good clinical practice (GCP) en medisch-ethische toetsing, worden daardoor lang niet altijd gemaakt.

[Tijdschrift voor Psychiatrie 56\(2014\)8, 533-538](#)