



Toezicht op klinisch onderzoek: inspecties bij de UMC's 2018-2019

Afspraken over het proces beter op orde, maar goede documentatie over uitvoering blijft achter

Wat is klinisch onderzoek? Goede klinische praktijken / Good Clinical Practice (GCP)

Klinisch onderzoek wordt ook wel medisch-wetenschappelijk onderzoek genoemd. Medisch-wetenschappelijk onderzoek gebruiken we bijvoorbeeld om nieuwe/betere behandelingen van ziekten te vinden. Ook gebruiken we het om nieuwe/betere medische hulpmiddelen of geneesmiddelen te ontwikkelen. De mensen die aan medisch-wetenschappelijk onderzoek meedoen noemt men proefpersonen. Deelname is altijd vrijwillig. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) houdt toezicht op de naleving van de regels voor klinisch onderzoek. Klinisch onderzoek met mensen moet veilig zijn en het welzijn van proefpersonen beschermen. Ook willen we dat de resultaten van klinisch onderzoek herleidbaar, valide en betrouwbaar zijn.

Bij klinisch onderzoek is er een verrichter en een uitvoerder

Verrichter: degene die zorgt dat het wetenschappelijk onderzoek gebeurt; de opdrachtgever. De opdrachtgever is een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek.

Uitvoerder: degene die het wetenschappelijk onderzoek echt doet. Dit is een arts of een deskundige op het gebied van wetenschappelijk onderzoek, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde plek.

Samenvatting en conclusie

Inspecteurs van IGJ hebben tijdens controles verschillende observaties gedaan over de kwaliteit van de organisatie en uitvoering van het klinisch onderzoek bij de universitair medische centra en het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek (hierna UMC's). Hierbij viel op dat de veiligheid van proefpersonen in een klinisch onderzoek zo goed mogelijk bewaakt wordt.

Maar de onderzoekers moeten de behandelingen in het kader van zorg en onderzoek wel beter scheiden en documenteren, om de kwaliteit van de resultaten van het klinisch onderzoek te verbeteren. Alle UMC's stuurden de IGJ een plan van aanpak. Hierin gaven ze aan welke verbeteringen ze gaan doen en wanneer deze klaar zullen zijn. De IGJ heeft er vertrouwen in dat met de invoering van de verbeteringen de kwaliteit van het onderzoek binnen de UMC's nog verder zal toenemen.

Hoe hield IGJ toezicht op het klinisch onderzoek?

Elk jaar beoordelen de Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) ongeveer 1600 onderzoeken, omdat die onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) vallen. De UMC's spelen een belangrijke rol in het doen van deze onderzoeken. In 2018 konden per instelling patiënten aan zo'n 264-1640 (lopende) WMO-plichtige onderzoeken meedoen.

Tussen maart 2018 en september 2019 heeft IGJ inspectiebezoeken gebracht aan alle UMC's. De resultaten van de vorige ronde langs deze UMC's vindt u [hier](#).

Hoe controleerde IGJ het klinisch onderzoek?

Tijdens inspectiebezoeken bekeek IGJ de manier waarop de UMC's de organisatie en uitvoering van WMO-plichtig onderzoek regelden. Bij de organisatie gaat het over de taken die zij als verrichter van het onderzoek moeten doen. Ook checkten we de verbeteringen die de UMC's hadden ingevoerd na het inspectiebezoek van een paar jaar geleden. Daarnaast controleerde IGJ klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen vanuit de Wet medische hulpmiddelen, het Besluit medische hulpmiddelen en het convenant medische technologie.

Klinisch onderzoek dat onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt

Bij klinisch onderzoek dat onder de WMO valt zijn een aantal zaken van belang:

- De rechten, veiligheid en het welzijn van proefpersonen die mee doen aan onderzoek moeten zo goed mogelijk beschermd zijn.
- De kwaliteit en integriteit van de verkregen onderzoeksgegevens zijn gewaarborgd.

Inspecteurs van IGJ controleerden dit bij het WMO-plichtig onderzoek dat door de onderzoekers van een UMC zelf is opgezet. Dit wordt ook wel onderzoeker-geïnitieerd klinisch onderzoek genoemd, onderzoek zonder commercieel belang. IGJ maakte deze keuze omdat ongeveer de helft van het WMO-plichtig onderzoek in een UMC door de onderzoekers zelf wordt opgezet.

Hoe verliep een inspectiebezoek?

De inspecteurs bezochten bij elk UMC een afdeling waar veel onderzoeker-geïnitieerd klinisch onderzoek werd gedaan. Bij deze afdeling controleerde het inspectieteam twee of drie onderzoeken op een aantal onderwerpen. Zoals de aanwezigheid van een getekend informed consent (toestemming van de proefpersoon) en de opgetreden ongewenste voorvallen. Daarnaast voerde het inspectieteam een gesprek met de raad van bestuur over de organisatie van klinisch onderzoek binnen het hele ziekenhuis.

Voor het klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen controleerde een inspecteur op een andere afdeling. De inspecteur bekeek de documenten over de in het onderzoek gebruikte medische hulpmiddelen. Ook sprak de inspecteur met medewerkers die nauw betrokken waren bij het beoordelen van het onderzoek met medische hulpmiddelen en de uitvoering van het onderzoek.

Waarom toetste IGJ (toetsingskader)?

IGJ heeft het klinisch onderzoek getoetst aan wet- en regelgeving.

Voor al het klinisch onderzoek gelden:

- Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)
- Algemene verordening gegevensbescherming (AVG)

Voor geneesmiddelenonderzoek gelden ook:

- Richtsnoer Good Clinical Practice (ICH-GCP)
- Geneesmiddelenwet
- Aanvullende bepalingen uit Europese richtlijnen

Voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen gelden ook:

- Bepalingen uit de Wet medische hulpmiddelen
- Besluit medische hulpmiddelen
- Convenant medische technologie
- ISO-14155-2011

Wat gaat goed bij het uitvoeren van klinisch onderzoek?

In het algemeen voerden onderzoeksteams met gemotiveerde medewerkers het klinisch onderzoek uit. Zij hadden een open en lerende houding. Op de afdelingen was een grote bereidheid om de kennis en kunde op het gebied van klinisch onderzoek met elkaar te delen.

Ook het proces van het opstarten van een klinisch onderzoek was bij de meeste UMC's goed geregeld. De raad van bestuur (als verrichter van het onderzoek) had voor het onderzoeker-geïnitieerd onderzoek dat zij zelf startten een aantal zaken op orde, zoals:

- de veiligheid van proefpersonen wordt zo goed mogelijk bewaakt;
- een passend datamanagementsysteem;
- onafhankelijke monitoring afgestemd op het risico van de studie;
- afspraken, tussen de verschillende partijen in een klinisch onderzoek waren opgeschreven.

Waar is verbetering nodig?

Er zijn onderdelen die nog kunnen worden verbeterd.

De belangrijkste verbeteringen zijn:

- Het informed consent proces (de toestemmingsprocedure) was nog niet overal voldoende op orde. In een paar klinische onderzoeken voerden de onderzoekers al studiehandelingen uit, voordat de proefpersoon het schriftelijk informed consent getekend had. Het gaat dan bijvoorbeeld om:
 - studiehandelingen als randomiseren (proefpersonen worden op basis van het toeval aan een van de groepen toegewezen);
 - het voor toediening gereed maken van een geneesmiddel voor onderzoek;
 - het laten invullen van een vragenlijst voor het onderzoek door de proefpersoon/patiënt.
- Er werd onvoldoende onderscheid gemaakt tussen het uitvoeren van klinisch onderzoek en de reguliere behandeling van patiënten. Hierdoor werden handelingen niet altijd volgens het goedgekeurde studieprotocol uitgevoerd. Ook waren handelingen niet voldoende opgeschreven.
- De training van studiehandelingen door het onderzoeksteam was onvoldoende beschreven. Hierdoor was niet vast te

stellen of iedereen binnen een onderzoeksteam precies wist welke studiehandelingen er moesten plaatsvinden en hoe je die moest doen.

- In sommige gevallen bevatten de onderzoeksdatabases of de documenten met studiegegevens ook persoonsgegevens van proefpersonen. Dit mag niet. Alleen de behandelaar en het onderzoeksteam dat betrokken is bij de behandeling van de proefpersoon mag weten welke patiënt er aan een proefpersoonnummer gekoppeld is.
- Documenten ontbraken in het papieren of elektronische dossier van het onderzoek of waren op andere plekken opgeslagen zonder referentie naar de opslagplek. Hierdoor is reconstructie van het onderzoek tijdens de uitvoering en gedurende de bewaartermijn van het onderzoeks dossier lastig.

Wettelijke overtredingen van de WMO?

Naast de bovengenoemde zaken heeft IGJ een aantal overtredingen van de artikelen in de WMO vastgesteld. Deze overtredingen gingen in de meeste gevallen over:

- De onderzoekers voerden het klinisch onderzoek niet uit volgens het door de Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC) goedgekeurde onderzoeksprotocol.
- Studiehandelingen werden uitgevoerd voordat de proefpersoon het schriftelijke informed consent ondertekend had.
- Verrichters meldden de voortijdige beëindiging van het klinische onderzoek niet binnen de wettelijke termijn van 15 dagen aan de METC. Als het onderzoek beëindigd wordt om veiligheidsredenen, moet dit direct gemeld worden. Zo kan de METC bepalen of er ander klinisch onderzoek loopt wat hierop lijkt. En of dit onderzoek dan nog wel door kan gaan.
- De onderzoekers meldden ernstige ongewenste voorvallen niet tijdig aan de verrichter (dit is de instelling die het onderzoek organiseert) en/of METC. In het onderzoeksprotocol staat welke ernstige ongewenste voorvallen gemeld moeten worden aan de verrichter en aan de METC. Deze gebeurtenissen moet je melden, zodat de verrichter en de METC de veiligheid van het onderzoek in de gaten kunnen houden.
- Verrichters stuurden voortgang- en veiligheidsrapportages niet elk jaar naar de METC. De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) geeft aan dat de verrichter van het onderzoek de rapportage een jaar na de datum van het afgegeven oordeel aan moet leveren. Vervolgens moet ieder jaar tot het einde van het onderzoek zo'n rapportage gestuurd worden. In het positief oordeel van de METC (voordat het onderzoek van start gaat) staat ook aangegeven wanneer zij deze rapportage verwachten.

Wat zagen we bij klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen?

De raad van bestuur had niet altijd inzicht in welke klinische onderzoeken met medische hulpmiddelen er binnen het ziekenhuis liepen. Tussen de UMC's bleken er daarnaast grote verschillen te zijn in de werkwijze bij klinische onderzoeken met medische hulpmiddelen. Zo verschilden welke gespecialiseerde medewerkers betrokken waren bij de beoordeling van het studieprotocol.

Interne manier van werken niet altijd op orde

De werkwijze in sommige UMC's bood niet altijd het juiste vangnet als een onderzoeker het soort onderzoek zoals beschreven stond in het protocol niet juist had bepaald. Daarbij ging het over de vraag of het een klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel was. Of als de onderzoeker de toepassing van het medisch hulpmiddel zelf verkeerd ingeschat had. Het gevolg hiervan was dat bij verschillende dossiers de inschatting van de onderzoeker onjuist was. Het betreffende klinisch onderzoek was dan niet volgens de wet bij IGJ aangemeld. Ook waren ernstige ongewenste voorvallen niet bij IGJ gemeld. Belangrijker: in dat soort gevallen werden de onderzoeken dan soms ook niet door interne hulpmiddelen experts bekeken. Het meekijken van deze experts moet nu juist onnodige risico's voor patiënten kleiner maken.

Ontwikkelingen die bijdragen aan verbetering van interne processen

Een aantal ontwikkelingen dragen eraan bij dat de UMC's het interne proces voor de organisatie en uitvoering van klinische onderzoeken met medische hulpmiddelen (verder) verbeteren:

- Convenant medische technologie
- (toekomstige) invoering van de EU Verordening Nr. 2017/745 betreffende medische hulpmiddelen (MDR)
- inspectiebezoeken van IGJ

Software (apps, maar ook zorg op afstand en patiëntendossiers) en zogenaamde "wearables" (denk aan: bewegingsmeters, horloges die hartritme bijhouden) worden steeds meer gebruikt in de zorg. Daarom is het goed als interne expertise voor hulpmiddelenwetgeving goed centraal beschikbaar is.

Handhaving bij het overtreden van de WMO

De WMO kent bij een overtreding van de artikelen alleen strafrecht als handhavingsmogelijkheid. Bij een overtreding van de WMO is het Openbaar Ministerie (OM) de instantie die gaat over de handhaving van deze overtredingen. Als de WMO niet nageleefd wordt, kan er sprake zijn van overtredingen en misdrijven. Bij de inspecties van de UMC's zijn in de meeste gevallen overtredingen vastgesteld.

OM startte geen strafrechtelijke onderzoeken

Sinds 2016 heeft IGJ de afspraak met het OM dat zij het OM raadpleegt als er een vermoeden is van een overtreding van één van de artikelen van de WMO. In de periode van maart 2018 en september 2019 stelde IGJ bij zes UMC's in het totaal negen vermoedelijke overtredingen vast.

IGJ heeft de feiten, het eigen oordeel, de omstandigheden en de weging van de feiten met het OM besproken. De beslissing van het OM tot het niet instellen van een strafrechtelijk onderzoek of vervolging is in lijn is met de adviezen die het OM hierover van de IGJ kreeg. In al deze gevallen zag het OM onvoldoende redenen tot het instellen van een strafrechtelijk onderzoek dan wel een vervolging, omdat:

- de instellingen al actie hadden ondernomen om herhaling te voorkomen;
- proefpersonen geen schade hadden opgelopen;
- er door het OM geen meerwaarde werd gezien in het starten van een strafrechtelijk onderzoek.

Wat gaat IGJ nu verder doen?

Alle UMC's hebben naar aanleiding van het inspectiebezoek een plan van aanpak opgesteld, waarin ze aangaven hoe en binnen welke termijn ze de gevonden bevindingen aanpakken. Hierbij was er aandacht voor het oplossen van de bevindingen (correctieve acties) en het voorkomen dat deze bevindingen bij een volgend klinisch onderzoek weer optreden (preventieve acties). IGJ houdt met het regulier toezicht zicht op de voortgang van de verbeteracties.

IGJ krijgt bestuursrechtelijke handhavingsmogelijkheden

Daarnaast krijgt IGJ vanaf volgend jaar meer bestuursrechtelijke handhavingsmogelijkheden. Dit gebeurt na inwerkingtreding van de MDR (mei 2021) en later dat jaar, in december, bij de inwerkingtreding van de Clinical Trial Regulation (CTR, EU Verordening Nr. 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik) en de In Vitro Diagnostic Regulation (IVDR, EU Verordening Nr. 2017/746 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek) in mei 2022. Hierdoor kan IGJ bij een overtreding van een artikel van de WMO/MDR/CTR/IVDR een last onder dwangsom en/of een bestuurlijke boete opleggen. IGJ zal de beleidsregels voor het bestuursrechtelijk handhaven opstellen voordat de MDR (en vervolgens de CTR) in werking treedt. Het OM zal dan alleen nog in geval van de WMO kunnen optreden als schriftelijke toestemming voor deelname aan een onderzoek ontbreekt.

Overwegingen en ontwikkelingen

Tijdens en na de inspectiebezoeken heeft IGJ een aantal ontwikkelingen en knelpunten opgemerkt waar verrichters (de raad van bestuur van de UMC's) en onderzoekers tegenaan lopen.

Flexibiliteit kan nodig zijn

Een punt van aandacht is onder meer dat de raad van bestuur, als verrichter van klinisch onderzoek, een bepaalde mate van flexibiliteit hanteert over hoe onderzoekers aan de verplichtingen uit de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en het richtsnoer Good Clinical Practice (ICH-GCP) voldoen. Dit geldt onder andere voor de selectie van de onderzoeksdatabase, monitor(s), en het trialbureau. Vooral bij multicenter-, multinational- of gesubsidieerd onderzoek is voldoende flexibiliteit nodig. Voor de uitvoering van onderzoek is het soms nodig om gebruik te maken van een andere partij/programma dan standaard binnen de organisatie gebruikt wordt.

Het is echter belangrijk dat wanneer er afgeweken wordt van het standaard beleid, de verrichter hiervan op de hoogte is en hier akkoord voor geeft.

Melding van voortijdige beëindiging

Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) bleken het dossier van een klinisch onderzoek vaak direct te sluiten als een onderzoeker melding doet van een voortijdige beëindiging van een onderzoek. Het registratiesysteem wat de METC's gebruiken is zo ingericht. Voortijdige beëindiging van een

onderzoek moet volgens de WMO binnen 15 dagen aan de bevoegde commissie gemeld worden. Dat de METC's het dossier na melding sluiten, levert in de praktijk problemen op. Omdat onderzoekers soms nog wel zaken wilden/moesten melden, zoals ernstige ongewenste voorvallen die na het voortijdig beëindigen van het onderzoek tijdens de nazorg (follow-up) van proefpersonen naar voren kwamen.

Zorgevaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG)

Tenslotte heeft IGJ opgemerkt dat onderzoeker-geïnitieerd onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen (zoals bij zorgevaluatieonderzoek) niet altijd voldoet aan alle eisen van de Geneesmiddelenwet. Een oorzaak hiervan is dat deze evaluaties van reguliere geneesmiddelen met zo min mogelijk extra onderzoeksgeld, in de standaardpraktijk, met middelen uit de standaardzorg gebeuren. De geneesmiddelen worden dan niet altijd als geneesmiddel voor onderzoek geëtiketteerd. Ook wordt niet altijd een registratie, de zogenaamde drugaccountability, bijgehouden (binnenkomst, uitgifte, teruggave (aan apotheek of de verrichter) en vernietiging van geneesmiddelen voor onderzoek). Zoals wel vereist is voor alle geneesmiddelen voor onderzoek.

Dit knelpunt komt ook naar voren in het programma Zorgevaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). ZE&GG heeft als uitgangspunt dat zorgevaluatieonderzoek over enkele jaren onderdeel is van het reguliere zorgproces en leidt tot gepast gebruik. IGJ is toevoerder bij het overleg dat ZE&GG over zorgevaluatieonderzoek voert.

Een andere ontwikkeling is dat the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) bezig is met een revisie van de richtsnoer ICH-GCP. De derde revisie (ICH-GCP E6[R3]) zal ook aandacht hebben voor niet-traditionele interventie onderzoeken.