

Coronavirus (COVID-19): impact op het verrichten en uitvoeren van klinisch onderzoek dat onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt

Let op: Indien nodig wordt informatie aangepast of aangevuld. Houd de IGJ-website en de (externe) informatie in onderstaande links goed in de gaten voor updates. Onderstaande is van toepassing gedurende de COVID-19 pandemie totdat de situatie is genormaliseerd en hiervan melding is gemaakt op de website van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

Versie 5 (8 februari 2021)

- Wijzigingen ten opzichte van versie 4 (22 juni 2020): integratie voorwaarden (her)start klinisch onderzoek tot één document, document op de website van de CCMO is vervallen, remote source data verification
- Wijzigingen ten opzichte van versie 3 (20 mei 2020): (her)start klinisch onderzoek, monitoring
- Wijzigingen ten opzichte van versie 2 (28 april 2020): Fase I onderzoek
- Wijzigingen ten opzichte van versie 1 (8 april 2020): Fase I onderzoek, remote source data verification

De COVID-19 pandemie heeft gevolgen voor de gezondheidszorg en de samenleving in het algemeen. De uitvoering van klinisch onderzoek en ook de proefpersonen die deelnemen aan klinisch onderzoek kunnen door deze gevolgen worden geraakt. Hierdoor kan pragmatisch handelen noodzakelijk zijn. Dit handelen moet proportioneel zijn en afwegingen moeten op een risicoanalyse (*benefit-risk*) zijn gebaseerd. De impact op de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen dient prioriteit te hebben.

Op de websites van de [Rijksoverheid](#) en het [Rijksinstituut Volksgezondheid en Milieu \(RIVM\)](#) staat algemene informatie over maatregelen die zijn ingesteld vanwege de COVID-19 pandemie. Daarnaast is er een [Europees richtsnoer](#) opgesteld als leidraad voor partijen die betrokken zijn bij klinisch onderzoek tijdens de COVID-19 pandemie. Tevens heeft de [Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(CCMO\)](#) op haar website een aantal adviezen geformuleerd voor onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd.

Als aanvulling op het opgestelde Europese richtsnoer, benadrukt de IGJ dat Nederlandse wet- en regelgeving (waaronder de WMO en de Geneesmiddelenwet) op sommige punten voorgaakt. Hieronder vindt u op een aantal relevante onderwerpen verduidelijking.

(Her) start klinisch onderzoek

Op gezette tijden wordt de huidige COVID-19 situatie geëvalueerd door de overheid en worden er, onder voorwaarden, versoepelingen van de opgelegde maatregelen aangekondigd. Deze versoepelingen zijn alleen mogelijk zolang de verspreiding van het virus afneemt, blijkend uit minder ziekenhuisopnames en/of (COVID-19 gerelateerde) sterfgevallen. Bij een (onverwachte) toename van de verspreiding van het virus kan een eerder genomen besluit om meer ruimte te geven weer worden teruggedraaid.

Op grond van de huidige situatie is het voor clinical research units (CRU) en zorginstellingen mogelijk om, onder voorwaarden, stapsgewijs studies die *on hold* gezet waren weer te starten of nieuwe studies te starten. De IGJ en de CCMO hebben (na overleg met veldpartijen) nationale voorwaarden geformuleerd voor de (her)start van klinisch onderzoek

NB: Bovenstaande nationale voorwaarden zijn een versoepeling van de beperkingen, zoals die in het Europese richtsnoer zijn opgenomen. Het richtsnoer is op Europees niveau nog onverminderd van kracht.

Geneesmiddelen voor onderzoek

De Geneesmiddelenwet stelt specifieke eisen aan het distribueren en ter handstellen van geneesmiddelen voor onderzoek. Het kan voorkomen dat geneesmiddelen voor onderzoek als gevolg van de geldende COVID-19 maatregelen niet meer op de reguliere wijze aan de proefpersoon ter hand kunnen worden gesteld.

De IGJ staat in voorkomende gevallen gedurende de COVID-19 situatie toe dat:

- geneesmiddelen voor onderzoek per koerier van de (ziekenhuis)apotheek naar proefpersonen worden verstuurd;
- geneesmiddelen voor onderzoek van een ziekenhuisapotheek naar een openbare apotheek worden verstuurd. Zie hiervoor ook [aanvullende informatie](#) op de website van IGJ;
- proefpersonen mondeling toestemming geven om persoonlijke gegevens die nodig zijn voor het versturen van geneesmiddelen voor onderzoek met bovengenoemde partijen te delen. De mondeling verkregen toestemming dient te worden gedocumenteerd en waar mogelijk te worden bevestigd door de proefpersoon via e-mail, maar hoeft niet retrospectief schriftelijk te worden verkregen.

De IGJ benadrukt dat het **niet** is toegestaan dat de verrichter geneesmiddelen voor onderzoek naar proefpersonen verstuurt.

Er zijn signalen dat er tekorten zouden kunnen ontstaan aan bepaalde geregistreerde geneesmiddelen, omdat deze worden voorgeschreven in klinisch onderzoek bij COVID-19 patiënten. Dit kan gevolgen hebben voor de reguliere behandeling, lopend klinisch onderzoek en klinisch onderzoek bij patiënten met COVID-19. Op de website van IGJ vindt u meer [informatie over dreigende tekorten](#) van geregistreerde geneesmiddelen. Advies hoe te handelen als dit leidt tot opschorting of voortijdige stopzetting van een klinisch onderzoek vindt u op de website van de CCMO (zie hiervoor de link hierboven in de tekst).

In geval van urgente vragen kunt u contact op nemen met de IGJ (gcp@igj.nl). De IGJ zal voor ieder geval afzonderlijk beoordelen of afwijken van wetgeving gerechtvaardigd is.

Informed Consent

Het (opnieuw) verkrijgen van toestemming van een proefpersoon om deel te nemen aan klinisch onderzoek kan worden bemoeilijkt door de lichamelijke conditie van de proefpersoon en/of de COVID-19 maatregelen.

Indien er sprake is van een noodsituatie waardoor de proefpersoon niet zelf toestemming kan geven voor (verdere) deelname aan klinisch onderzoek, kan onder bepaalde voorwaarden het verkrijgen van de vereiste toestemming worden uitgesteld. Dit wordt ook wel *deferred consent* genoemd. De voorwaarden die hierop van toepassing zijn, staan beschreven in een notitie en een [stappenplan Deferred Consent van de CCMO](#). Om gebruik te kunnen maken van de mogelijkheid van *deferred consent* is vooraf goedkeuring van de METC vereist. Op de [website van de CCMO](#) staat informatie over versnelde procedures (*fast track*) voor beoordeling van onderzoeksdossiers.

Monitoring

De IGJ benadrukt dat onder de Europese en nationale wet- en regelgeving *on-site* monitoring en centrale monitoring zijn gedefinieerd. Gegeven de COVID-19 situatie zal *on-site* monitoring niet of nauwelijks mogelijk zijn.

Op grond van de huidige situatie hebben de IGJ en de CCMO (na overleg met veldpartijen) voorwaarden (zie ook de paragraaf **(Her)start klinisch onderzoek**) geformuleerd voor de (her)start van klinisch onderzoek, niet zijnde klinisch onderzoek op CRUs.

Voor monitoring geldt dat dit slechts kan na zorgvuldige afstemming met, goedkeuring door en onder regie van de zorginstelling. Daarnaast dienen de geldende beleidsregels van de zorginstelling en de maatregelen van de overheid met betrekking tot de beheersing van de COVID-19 situatie in acht te worden genomen. In lijn met het Europese richtsnoer en de eerder door de CCMO en IGJ gepubliceerde documenten, dient (opnieuw) te worden vastgesteld welke data in deze fase van de COVID-19 situatie kritisch zijn en in welke mate monitoring *on-site* kan (en moet) worden uitgevoerd. Dit proces moet proportioneel zijn en afwegingen moeten op een

risicoanalyse (*benefit-risk*) zijn gebaseerd en adequaat worden gedocumenteerd. De impact op de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen, maar ook de veiligheid van andere patiënten en personeel dienen prioriteit te hebben.

Remote source data verification (SDV)

Gedurende de COVID-19 situatie staat de IGJ, evenals de meeste Europese landen, onder strikte voorwaarden en voor een beperkte groep klinisch onderzoek remote SDV toe. De IGJ geeft **geen** toestemming voor remote SDV van klinisch onderzoek in het algemeen. Het klinisch onderzoek (waarvoor remote SDV tijdelijk wel is toegestaan):

- gerelateerd aan de behandeling of preventie van COVID-19;
- behandeling van ernstige of levensbedreigende aandoeningen;
- als door het uitblijven van SDV van kritische data onacceptabele risico's ontstaan ten aanzien van de veiligheid van de proefpersonen of de betrouwbaarheid/integriteit van onderzoeksresultaten in het geding komen;
- klinisch onderzoek in het bijzonder met kwetsbare proefpersonen zoals kinderen of proefpersonen die tijdelijk (zoals in spoedsituaties) of permanent (zoals onderzoek met proefpersonen met gevorderde dementie) niet in staat zijn toestemming te geven voor deelname aan klinisch onderzoek of zogenaamde 'pivotal' trials.

Remote SDV moet gericht zijn op kwaliteitscontrole van kritische data zoals primaire effectiviteitsdata en belangrijke veiligheidsdata. Belangrijke secundaire effectiviteitsdata kan gelijktijdig worden gemonitord, mits dat niet leidt tot toegang tot extra documenten en daarmee een toename van de belasting van het personeel van de onderzoekslocatie. Remote SDV is alleen geoorloofd op basis van de uitkomst van de beoordeling van een risicoanalyse per klinisch onderzoek, inclusief de motivatie van de kritische data die geverifieerd zou moeten worden. De gezondheid en veiligheid van de proefpersonen dienen voorop te staan.

Directe toegang op afstand tot het elektronisch patiëntendossier (EPD) is tijdelijk (gedurende de COVID-19 situatie) en onder voorwaarden toegestaan voor het verifiëren van kritische data relevant voor het klinisch onderzoek door monitors/CRA's. Dit vindt bij voorkeur plaats vanaf het kantoor en met inachtneming van de volgende randvoorwaarden en/of restricties:

- Vanuit een speciale, toegang gecontroleerde ruimte (1 persoon, gelogd etc.);
- Met een gelogde PC/laptop (Wie, Wat, Wanneer);
- Vooraf een screenshot/korte video impressie (**niet** tijdens toegang tot het EPD!) van de opstelling (kantoor en/of thuissituatie);
- Op generlei wijze worden opnames (video, screenshot, screen-capture) gemaakt; daarnaast dient de functionaliteit om dit te kunnen doen te zijn uitgeschakeld;
- Adequate documentatie; de overeengekomen methode en voorwaarden zijn schriftelijk vastgelegd en bevestigd.

De IGJ geeft de voorkeur, indien mogelijk (technisch, veilig, belasting van het onderzoeksteam etc.), aan remote SDV onder regie van het ziekenhuis/onderzoekscentrum. Dit betekent dat de monitor/CRA inzage krijgt in het EPD en/of andere relevante brondocumenten door mee te lezen met/op beeld van de persoon in het ziekenhuis/onderzoekscentrum. Het te gebruiken platform dient veilig en bruikbaar te zijn voor beide partijen (zie ook de [keuzehulp voor privacy bij video bellen van de Autoriteit Persoonsgegevens](#) (AP)).

Indien bovengenoemde methode niet mogelijk is vanwege de belasting van een ziekenhuis/onderzoekscentrum, kan directe toegang tot het EPD op afstand door de monitor/CRA een alternatief zijn. De toegang tot het EPD dient te worden toegewezen op naam en functie (er wordt geen gebruik gemaakt van al in gebruik zijnde accounts).

Daarnaast geldt in algemene zin:

- De monitor/CRA heeft uitsluitend toegang tot de EPD's van proefpersonen en daarbij slechts tot die delen ervan die noodzakelijk zijn om de kritische data te verifiëren. Welke data als

kritische data is aangemerkt en waar (derhalve) toegang toe mogelijk moet zijn, dient volledig/correct te zijn beargumenteerd en gedocumenteerd. Toegang tot meer dan de kritische data moet gemotiveerd worden aangevraagd. Ongeautoriseerde toegang tot meer dan de gedocumenteerde kritische data wordt aangemerkt als een datalek en moet als zodanig worden gemeld aan de AP.

- Per klinisch onderzoek wordt vastgelegd welke monitor/CRA toegang heeft tot de EPD's en tot welke. Het aantal monitors/CRA's wordt tot een uiterst minimum beperkt.
- De proefpersonen worden vooraf middels een geüpdatet PIF geïnformeerd over de toegang op afstand tot het EPD en kan desgewenst toestemming daarvoor weigeren of de hele toestemming intrekken. In het geval dat een nieuw klinische onderzoek is gestart, dat wil zeggen na het uitbreken van de COVID-19 pandemie, worden de proefpersonen middels het initiële PIF geïnformeerd over de toegang op afstand tot het EPD. Zie ook alinea over Informed Consent hierboven.

- De IGJ staat **niet** toe dat dataverificatie plaatsvindt met behulp van kopieën uit het medisch dossier. De kopieën kunnen onvoldoende zijn gepseudonimiseerd (*redacted*) en bovendien informatie bevatten die niet noodzakelijk zijn voor de evaluatie van de in het protocol beschreven gegevens. Het maken van dergelijke kopieën en waar nodig het pseudonimiseren ervan is bovendien een buitenproportionele extra belasting voor de ziekenhuizen/onderzoekscentra. Daarnaast heeft de proefpersoon toestemming gegeven om zijn medisch dossier in te zien, niet om delen daarvan te kopiëren en te versturen via en naar derde partijen. Deze methode is potentieel in strijd met de rechten van de proefpersoon.
- De IGJ staat **niet** toe dat brongegevens worden voorgelezen. Dit is een inadequate methode met een potentieel grote foutmarge, geen feitelijke verificatie van brongegevens en bovendien een forse extra belasting van de onderzoekers en hun team.

In geval van urgente vragen, in het bijzonder ten aanzien van dit document, kunt u contact op nemen met de IGJ (gcp@igj.nl). De IGJ zal voor ieder geval afzonderlijk beoordelen of afwijken van het huidige standpunt (onder strikte voorwaarden) gerechtvaardigd is.