



April 2019

Inspecties bij Fase I-klinieken

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) inspecteerde in de periode 2016-2017 drie gespecialiseerde fase I-klinieken. Tijdens een fase I-onderzoek wordt een nieuw geneesmiddel voor het eerst op mensen getest. Dit onderzoek brengt extra risico's met zich mee omdat er over de werking van het geneesmiddel voor onderzoek bij mensen meestal nog weinig bekend is. In dit informatieblad staat wat onze belangrijkste bevindingen zijn en hoe we tot deze bevindingen zijn gekomen.

Inspecties bij fase I-klinieken (2016-2017)

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) inspecteerde in de periode 2016-2017 drie gespecialiseerde fase I-klinieken.

IGJ inspecteerde verschillende onderzoeken en heeft gekeken of de onderzoeken veilig zijn en of er goede zorg werd geleverd.

Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij mensen begint met fase I onderzoek. Een kleine groep patiënten/gezonde vrijwilligers krijgt een nieuw geneesmiddel. Dit geneesmiddel heeft eerder in het laboratorium en met proefdieren goede resultaten laten zien. Er is nog geen informatie over hoe het geneesmiddel werkt bij mensen. Zo'n onderzoek brengt voor patiënten, maar zeker voor gezonde vrijwilligers extra risico's met zich mee. In dit informatieblad staat wat onze belangrijkste bevindingen zijn en hoe we tot deze bevindingen zijn gekomen.

Belangrijkste bevindingen

IGJ beoordeelde tijdens de inspectiebezoeken hoe de fase I-klinieken fase I onderzoek uitvoerden. De onderzoeksteams van de fase I klinieken waren ambitieus en zich bewust van het feit dat fase I onderzoek veilig moet zijn en dat aan proefpersonen goede zorg moet worden geleverd. Om deze doelen te bereiken waren nog wel verbeteringen nodig, onder andere op het gebied van werving van proefpersonen, het omgaan met (oplopende) doseringen en procedures voor het geval er zich een spoedeisende situatie voordeed.

Werving

De beoordeling van IGJ tijdens de inspectiebezoeken van de manier

waarop de fase I-klinieken proefpersonen werven, ging onder andere om:

- het gebruik van een vrijwilligersdatabase;
- het gebruik van advertenties;
- het vastleggen van belangrijke medische gebeurtenissen die relevant kunnen zijn als een vrijwilliger in een andere studie wil deelnemen.

Verder keek IGJ naar de manier waarop de fase I-klinieken:

- de controle van de identiteit van de proefpersoon en zijn medische voorgeschiedenis uitvoeren.
- de screeningsprocedure uitvoeren;
- het 'informed consent'-proces uitvoeren.

Eén van de vastgestelde tekortkomingen was een ontoereikend 'informed consent'-proces. In dit proces krijgt de proefpersoon de mogelijke voor- en nadelen van een medische behandeling te horen, voordat hij meedoet. Verder kan de proefpersoon voordat hij toestemming geeft alle vragen die er nog zijn stellen. De vragen moeten naar tevredenheid van de proefpersoon worden beantwoord. Uit ons onderzoek bleek dat de toestemming niet altijd met tussenkomst van een arts werd verkregen. Dit gebeurde dan door studiepersoneel dat niet gekwalificeerd en daarom niet bevoegd was om die taak uit te voeren.

IGJ stelde wel vast dat de drie geïnspecteerde fase I-klinieken gebruik maakten van een centraal register voor proefpersonen van klinisch onderzoek. Met dit register kan een kliniek de deelname

van proefpersonen in andere studies controleren. Dat voorkomt dat een proefpersoon meedoet aan meerdere klinische onderzoeken tegelijk of te dicht op elkaar.

De fase I-klinieken controleerden verder de medische voorgeschiedenis op basis van informatie van de huisarts (dit is geen verplichting) en op basis van informatie van de proefpersoon en aanvullende (laboratorium-)testen die de fase I-kliniek uitvoerde. IGJ vindt de veiligheid van de proefpersoon en het verlenen van goede zorg belangrijk. Daarom is het van belang dat de fase I-klinieken over de, door de huisarts verstrekte, medische gegevens van de (gezonde) proefpersonen beschikken. De (gezonde) proefpersonen worden namelijk aan (extra) risico's blootgesteld door deelname aan fase I-studies.

Oplopende dosering

Voor studies met (oplopende) dosering is het belangrijk dat processen eenduidig zijn vastgelegd, inclusief de verantwoordelijkheden van de verrichter van de studie en de fase I kliniek als uitvoerder van de studie. In het protocol moet zijn vastgelegd:

- welke gegevens noodzakelijk zijn om te kunnen besluiten of de dosering kan worden verhoogd;
- wat de stopregels zijn;
- wie het besluit over het verhogen van de dosering goedkeurt.

De kwaliteit van de gegevens die worden gebruikt om het besluit tot het verhogen van de dosering te kunnen nemen, kan direct gevolgen hebben voor de veiligheid van de proefpersoon. Daarom moeten alle gegevens kwaliteitscontroles ondergaan. Het genomen besluit en de gegevens die daaraan ten grondslag liggen, moeten zijn gedocumenteerd.

IGJ stelde tijdens de inspectiebezoeken tekortkomingen vast op de besluitvorming over (oplopende) doseringen. De tekortkomingen waren onder andere:

- Er was onvoldoende beschreven welke gegevens waren gebruikt voor de besluitvorming over het verhogen van de dosering.
- Er waren geen kwaliteitscontroles op alle verzamelde (veiligheids)gegevens.
- Er was geen documentatie van het besluit om over te gaan naar de volgende groep proefpersonen met dezelfde dosering (cohort) en de gegevens die daarvoor waren gebruikt.

Tijdens de inspectiebezoeken stelde IGJ vast dat van één geïnspecteerde studie het protocol zowel een enkelvoudig oplopende dosering (deel 1) als een meervoudig oplopende dosering (deel 2) beschreef. Alleen voor deel 1 werden voor elk cohort twee zogenaamde 'sentinel'-doseringen beschreven. Dat betekent dat alleen voor deel 1 (de enkelvoudige dosering) een vooraf vastgesteld aantal proefpersonen gedurende een in het protocol vastgestelde tijdperiode werd gemonitord ten aanzien van acute (ernstige) bijwerkingen, voordat het geneesmiddel voor onderzoek aan het gehele cohort werd toegediend. Ten tijde van het inspectiebezoek was de uitvoering van deel 1 van het protocol nog niet afgerond. Een evaluatie van het verloop van deel 1 en een mogelijke aanvulling van het protocol voor deel 2 ten aanzien van "sentinel"-doseringen had nog niet plaatsgevonden.

Procedures voor spoedeisende hulp

In een fase I-kliniek is het belangrijk om goed omschreven procedures te hebben voor:

- noodgevallen, inclusief overplaatsing naar een spoedeisende hulp;
- noodgevallen buiten kantooruren;
- het verbreken van de blinding.

Blinding wil zeggen dat een of meer partijen, waaronder de onderzoeksarts en de proefpersoon in een onderzoek niet weten welke behandeling een proefpersoon heeft gekregen. Dat moet er voor zorgen dat het onderzoek objectief en zonder vooroordeel wordt uitgevoerd.

Het personeel moet zijn getraind in de hierboven genoemde procedures. De procedures moeten bovendien regelmatig worden getest, waarbij deze testen en de uitkomsten daarvan zijn gedocumenteerd.

IGJ stelde tijdens de inspectiebezoeken tekortkomingen vast op dit aspect:

- Er ontbraken contracten tussen een fase I-kliniek en een naburig ziekenhuis.
- Een gecontracteerd naburig ziekenhuis werd niet geïnformeerd over welke studies en wanneer die werden uitgevoerd in een fase I-kliniek.
- Er werd in noodgevallen het alarmnummer '112' gebeld, waarbij vooraf geen afspraken/informatie overdracht was gedeeld met een naburig ziekenhuis.

Verder stelde IGJ tijdens de inspectiebezoeken vast dat er procedures voor noodsituaties waren. Het personeel was getraind in noodsituaties, maar de training was onvoldoende gedocumenteerd.

Toezichtbeleid en regelgeving

IGJ heeft geen structureel nationaal programma voor inspecties van fase I-klinieken en er is geen accreditatieprogramma voor fase I-klinieken. Er is er geen specifieke nationale wet- en regelgeving voor deze klinieken. In het richtsnoer ICH-GCP en de door het Europees geneesmiddelen agentschap European Medicines Agency, EMA) ontwikkelde richtlijn voor fase I onderzoek staat beschreven waar fase I geneesmiddelenonderzoek aan hoort te voldoen.

Beoordeelde aspecten

Fase I-klinieken kunnen bij de uitvoering van Fase I-onderzoeken verschillende rollen en verantwoordelijkheden combineren, namelijk die van:

- onderzoeker/uitvoerder
- verrichter
- 'contract research organisation' (CRO)

Tijdens de inspectiebezoeken van de fase I-klinieken beoordeelden de inspecteurs een combinatie van verrichterstaken (bijvoorbeeld protocol, goedkeuring en verzekeringen), CRO taken (bijvoorbeeld datamanagement, statistiek) en onderzoekerstaken (bijvoorbeeld uitvoering en management van de studie). De inspecties richtten zich ook op de uitrusting voor noodgevallen en procedures met betrekking tot spoedeisende hulp.

Selectie van de studies

De selectie van de te inspecteren studies kwam tot stand op basis van een aantal randvoorwaarden en (mogelijke) risico's of de complexiteit van de studie:

- Het geneesmiddel voor onderzoek werd voor het eerst in mensen getest (FIH studie).
- Ten tijde van de inspectie werden voor de studie proefpersonen gerekruteerd en gedoseerd.
- Geïdentificeerde risico's in de preklinische data.
- Kenmerken van het toegepaste geneesmiddel voor onderzoek (bijvoorbeeld biological of ATMP).
- De wijze waarop het geneesmiddel voor onderzoek werd toegediend.
- Het aantal en type proefpersonen (bijvoorbeeld patiënten of gezonde vrijwilligers).
- Type studie (bijvoorbeeld enkelvoudig oplopende of meervoudig oplopende dosering)
- Betrokkenheid van derde partijen.