



Toezicht op IIT 2014 - 2016

Aanleiding en werkwijze

Bevindingen vanuit de praktijk

Conclusies en aandachtspunten



Aanleiding



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

VERTROUWELIJK

Klinisch onderzoek met geneesmiddelen

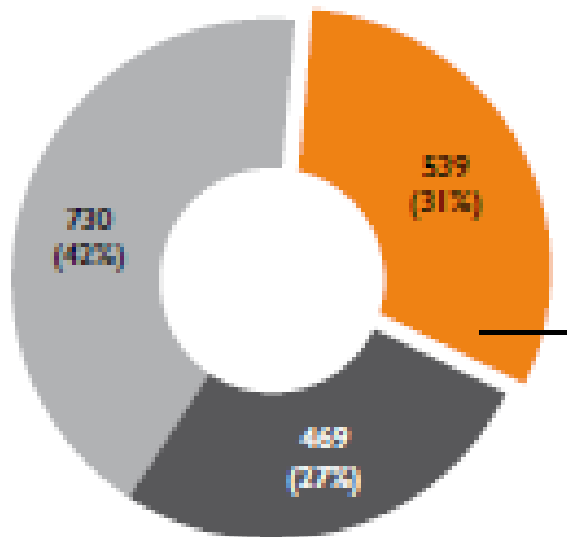
Een foto van het veld anno 2012

RIVM Rapportage

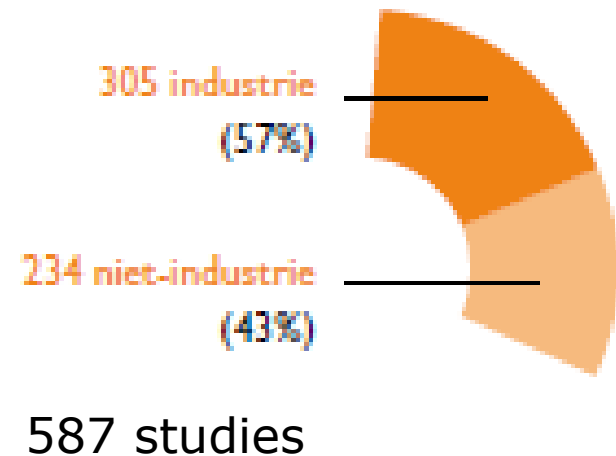


Klinisch onderzoek met geneesmiddelen

totaal 1738 onderzoeksdossiers



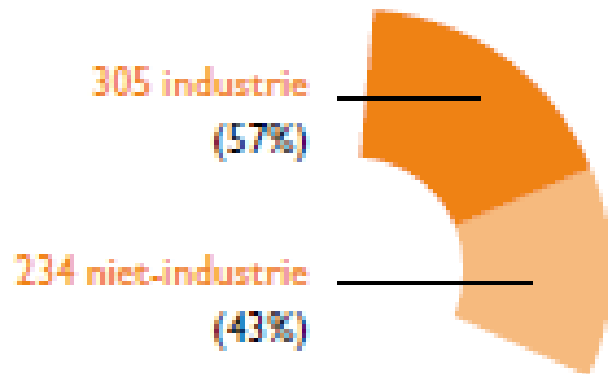
- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observationeel onderzoek



(Bron: jaarverslag CCMO 2012)



Opdrachtgever van klinisch onderzoek



57% industrie geïnitieerde studies
→ commerciële studies, non-IIT

43% niet-industrie geïnitieerde studies
→ onderzoeker geïnitieerde studies, IIT



IIT & non-IIT en aantal proefpersonen

Opdrachtgever van een studie	Proefpersonen	
	Aantal	%
Industrie (non-IIT)	11.872	29,8
Onderzoeker (IIT)	27.941	70,2
<i>Totaal</i>	<i>39.813</i>	<i>100,0</i>

(Bron: RIVM-rapport 2014 o.b.v. dossiers 2012)



IIT met geneesmiddelen in 2012

Opdrachtgever	Aantal studies	% van IIT in 2012
VUmc	30	13
AMC	23	10
Erasmus MC	23	10
LUMC	23	10
Radboudumc	18	8
Maastricht UMC+	12	5
UMC Groningen	10	4
UMC Utrecht	10	4
NKI-AvL	10	4
		68%

(Bron: RIVM-rapport 2014 o.b.v. dossiers 2012)



Focus van de IIT inspecties

- Routine inspecties in het kader van het nationale risicogestuurde toezicht op WMO-plichtig onderzoek
- Instellingen die relatief veel eigen onderzoek (IIT's) doen
- Per instelling is aan de hand van een risicomodel een lopende studie met geneesmiddelen geselecteerd om in detail te bekijken
- 9 inspecties tussen oktober 2014 en april 2016



Doel inspecties klinisch onderzoek

De inspecties van eigen geïnitieerd klinisch onderzoek moesten antwoord geven op de volgende vragen:

- Wordt de **studie** uitgevoerd volgens het goedgekeurde studieprotocol en volgens de geldende wet- en regelgeving?
- Hoe borgt de instelling als **verrichter** de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek?
- Hoe vervult de instelling als **uitvoerder** de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen?



Kenmerken geïnspecteerde studies

Afdeling	Oncologie, geriatrie, neurologie, SEH, kinderen, interne, microbiologie
Proefpersonen	Kwetsbaar: noodprocedure, (tijdelijk) wilsonbekwaam, kinderen, ouderen Aantal pp: 10 ⇔ 300
Deelnemende centra	1 ⇔ 20
Randomisatie	Dubbelblind of open label Blind eindpunt
Onderzoeksproduct	1 ^e toepassing van geneesmiddel in de mens ⇔ geneesmiddel geregistreerd voor indicatie



Onderwerpen tijdens inspectie klinisch onderzoek

- Organisatie van de studie
 - Taken en verantwoordelijkheden
 - Trial en Site Master File
 - Financiering en contracten
- Kwaliteitsbewaking en studieprocedures
- Training van personeel
- Protocol en goedkeuringen
- Uitvoering van de studie
 - Werving en screening van proefpersonen
 - Informed consent en inclusie van proefpersonen
 - Behandeling en follow-up van proefpersonen
 - Blinding en randomisatie
- Onderzoeksproduct
 - Drug accountability
 - Levering, opslag en gebruik van het onderzoeksproduct
- Data management en statistische analyse
- Veiligheid
 - Monitoring en safety commissie
 - Melden van SAE's en SUSAR's
 - Jaarlijks veiligheidsverslag
 - Laboratorium
- Monitoring en Auditing
- Source Data Verification



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*	145	9	57	79
Range per inspectie	14 – 20	0 – 3	3 – 9	5 – 11

* 9 inspecties



Overzicht bevindingen toezicht op IIT

Aantal bevindingen (K*/E)

■ Organisatie van de studie		
■ Taken en verantwoordelijkheden	11	(4 E)
■ Trial en Site Master File	9	(1 E)
■ Financiering en contracten	8	(6 E)
■ Kwaliteitsbewaking en studieprocedures	9	(7 E)
■ Training van personeel	11	(1 E)
■ Protocol en goedkeuringen	4	
■ Uitvoering van de studie		
■ Werving en screening van proefpersonen	4	
■ Informed consent en inclusie van proefpersonen	10	(2 K / 4 E)
■ Behandeling en follow-up van proefpersonen	3	(1 K / 2 E)
■ Blinding en randomisatie	6	(3 E)
■ Onderzoeksproduct		
■ Drug accountability	4	(1 E)
■ Levering, opslag en gebruik van onderzoeksproduct	7	(2 K / 3 E)
■ Data management en statistische analyse	17	(2 K / 11 E)
■ Veiligheid		
■ Monitoring en safety commissie	4	(1 E)
■ Melden van SAE's en SUSAR's	4	(4 E)
■ Jaarlijks veiligheidsverslag	4	
■ Laboratorium	5	(1 K / 2 E)
■ Monitoring en Auditing	14	(1 K / 4 E)
■ Source Data Verification	11	(3 E)



Inspectieresultaten (1)

	Aantal bevindingen
■ Organisatie van de studie	
■ Taken en verantwoordelijkheden	11
• <i>Onvolledig delegation log</i>	
• <i>Delegatie van verrichterstaken niet vastgelegd</i>	
■ Trial en Site Master File	9
• <i>Essentiële studiedocumentatie ontbrak</i>	
■ Financiering en contracten	8
• <i>Niet alle afspraken met betrokken partijen vastgelegd</i>	
■ Kwaliteitsbewaking en studieprocedures	9
• <i>Geen uniform kwaliteitssysteem geïmplementeerd</i>	
• <i>Studiespecifieke procedures niet adequaat</i>	



Inspectieresultaten (2)

Aantal bevindingen

- Uitvoering van de studie
 - Werving en screening van proefpersonen 4
 - Informed consent en inclusie van proefpersonen 10
 - *IC-proces voldeed niet aan vereisten, rechten geschaad*
 - *Geen tijdig schriftelijk IC*
 - *Verkeerde toestemmingsformulier*
 - Behandeling en follow-up van proefpersonen 3
 - *Persoonsgegevens van proefpersonen van deelnemende centra in bezit van PI/verrichter (zonder informeren)*
 - Blindering en randomisatie 6
 - *Fouten in randomisatieprogramma*
 - *Geblindeerd studiepersoneel had toegang tot randomisatie*



Inspectieresultaten (3)

Aantal bevindingen

- Onderzoeksproduct
 - Drug accountability 4
 - *Drug accountability onvoldoende bijgehouden*
 - *Batchnummers en vervaldatum niet adequaat*
 - Levering, opslag en gebruik van onderzoeksproduct 7
 - *Transport IMP niet gevalideerd en geborgd*
 - *IMP uit standaard zorg, etikettering niet conform annex 13*
 - *Bereidingshandelingen door onbevoegd persoon*



Inspectieresultaten (4)

	Aantal bevindingen
■ Data management en statistische analyse	17
• <i>Gegevensverzameling in SPSS</i>	
• <i>Persoonsgegevens in onderzoeksdatabase</i>	
• <i>Geen Data Management Plan</i>	
• <i>Geen tijdige invoer van gegevens (e)CRF</i>	
• <i>Geen tijdig SAP en analyses onvoldoende gearchiveerd</i>	
■ Monitoring en Auditing	14
• <i>Geen monitoring, ook niet binnen instelling</i>	
• <i>Monitoring niet adequaat</i>	
• <i>Geen instellingsbreed auditprogramma</i>	
• <i>Geen audits bij vendors</i>	



Inspectieresultaten (5)

	Aantal bevindingen
■ Training van personeel	11
• <i>Studiespecifieke training onvoldoende gedocumenteerd</i>	
■ Protocol en goedkeuringen	4
■ Veiligheid	
■ Monitoring en safety commissie	4
■ Melden van SAE's en SUSAR's	4
■ Jaarlijks veiligheidsverslag	4
■ Laboratorium	5
• <i>Centraal lab ontving samples met persoonsgegevens</i>	
• <i>Geen proces van administratie en verwerking van samples</i>	
• <i>Vriezers niet aangesloten op alarmeringssysteem</i>	
■ Source Data Verification	11
• <i>Source data onvoldoende uitgewerkt</i>	
• <i>Discrepanties tussen source en database</i>	



Conclusies inspecties klinisch onderzoek

- Wordt de **studie** uitgevoerd volgens het goedgekeurde studieprotocol en volgens de geldende wet- en regelgeving?
 - *Uitvoering nergens geheel compliant met WMO en GCP*

- Hoe borgt de instelling als **verrichter** de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek?
 - *Kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing (inclusief monitoren en auditen) te vrijblijvend*

- Hoe vervult de instelling als **uitvoerder** de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen?
 - *Kwalificaties van onderzoekers, goedkeuringsproces en veiligheidsrapportages beter ingebed dan voorheen*



Aandachtspunten toezicht op IIT

Ziekenhuisbreed kwaliteitssysteem niet overal geïmplementeerd en geborgd

Privacy van proefpersonen onvoldoende geborgd:

- Geen informatie in IC over uitwisseling persoonsgegevens en inzage medisch dossier
- Persoonsgegevens in database
- Administratie labsamples op naam ipv nummer

Studiemedicatie uit standaard zorg

Batchnummer, vervaldatum, en drug accountability onvoldoende bijgehouden



voor meer informatie:
meldpunt@igz.nl