

Agenda

tabas
tabas



experts in
clinical research

Introductie

ICH-GCP R2

AVG

Kwaliteitssyteem

Informed Consent

ISF

e-TMF

Monitoren

SAE rapportage

Waarom wetgeving?

tabas
tabas



experts in
clinical research

Waarom is wetgeving voor Medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen noodzakelijk?

Noodzaak vanuit historisch perspectief

tabas



experts in
clinical research

- 1937: vervuild Sulfanilamide elixer US: massale vergiftiging, meer dan honderd doden → Federal Food, Drug, and Cosmetic Act in 1938 (FDA).
- 2^{de} WO: Medische experimenten met mensen.
- 1956: Softenon (thalidomide) gebruik door zwangere vrouwen: aangeboren afwijkingen ledematen.
- 1946 tot 1977: Gebruik DES-hormoon door zwangere vrouwen → DES-dochters: o.a. problemen met vruchtbaarheid misvormde baarmoeders

Recente voorbeelden

tabas
tabas



experts in
clinical research

Recente voorbeelden van onderzoeksfraude o.a.

- 2011: D. Stapel (Sociale Psychologie)
- 2011: D. Poldermans (Cardiovasculair)
- 2013: A. Schuerwegh (Reumatologie)

Wetenschappelijk integriteit

tabas
tabas



experts in
clinical research

Waar liggen de grootste risico's met betrekking tot de wetenschappelijke integriteit?

Wetenschappelijke integriteit

tabas
tabas



experts in
clinical research

Grootste risico's wetenschappelijke integriteit:

- Eventuele belangenverstremgeling;
- Financiële prikkels;
- Wetenschappelijke belangen bij bepaalde uitkomsten;
- Publicatiedruk

Basis wet en regelgeving

tabas
tabas



experts in
clinical research

Waar is de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek op gebaseerd?

Verklaring van Helsinki

tabas
tabas



experts in
clinical research

Verklaring van Helsinki is de basis van de Wetgeving rondom medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Wat is de essentie van de Verklaring van Helsinki?

“Bescherming proefpersoon”

Hoofdlijnen:

- Deelname strikt vrijwillig;
- Belang patiënt weegt zwaarder dan belang onderzoek;
- Resultaten openbaar maken;
- Wetenschappelijk verantwoorde onderzoeksopzet;
- Kan niet minder riskant/belastend worden verricht;
- Geen betere behandeling bekend;
- Getoetst door onafhankelijke commissie

Versie: Fortaleza, Brazil, October 2013

GCP 1994

ICH GCP 1998

ICH GCP Update 2017 (R2)

Verklaring van Helsinki 1964

Europese Gemeenschap

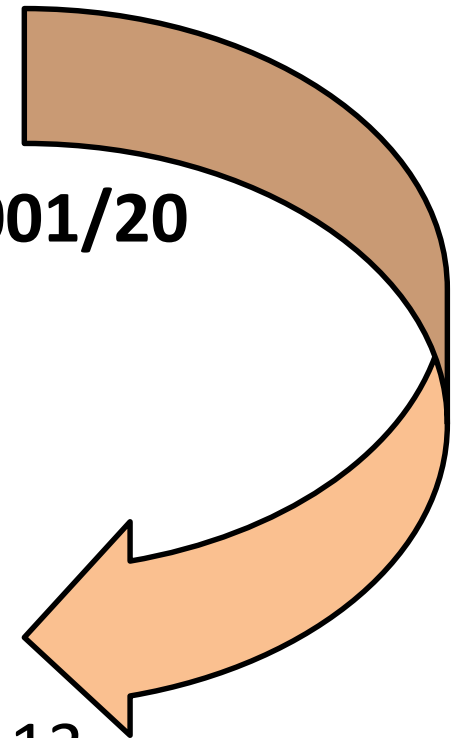
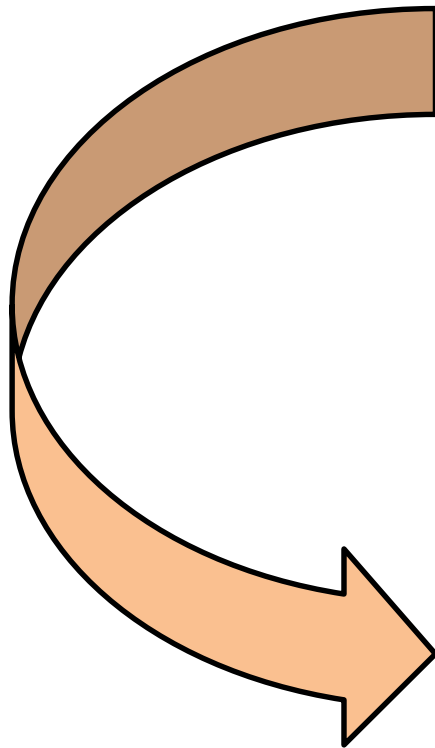
Clinical Trial Directive EU 2001/20

(wetgeving)

Nederland

WMO

ICH-GCP: § 5a, artikelen 13



Vraagstelling

tabas
tabas



experts in
clinical research

Wie is toezichhouder van medisch-wetenschappelijk
Onderzoek in Nederland?

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)



experts in
clinical research

CCMO is toezichthouder medisch-wetenschappelijk onderzoek

Takenpakket:

- Erkennen van METC's;
- Toetsen protocollen;
- Administratief beroeps- en bezwaarorgaan;
- Informatie over uitvoering & toepassing WMO;
- Registreren WMO-plichtig onderzoek;

Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO)



experts in
clinical research

Extra (rechts) bescherming voor proefpersonen door:

- Proefpersoon schriftelijk en mondeling informeren;
- Proefpersoon moet schriftelijk toestemming geven;
- Onafhankelijke deskundige;
- Proefpersonenverzekering afsluiten;
- Eisen aan de verplichte toetsing onderzoeksvoorstel;
- Eisen onderzoek met kinderen & wilsonbekwame.

Verrichter, Initiatiefnemer (Industrie “Sponsor”):
eindverantwoordelijk voor onderzoek

Uitvoerder, Onderzoeker (industrie “Investigator”):
verantwoordelijk uitvoering onderzoek

Investigator-Initiated onderzoek: Verrichter & Uitvoerder

WMO plichtig

tabas
tabas



experts in
clinical research

Wanneer is een onderzoek WMO-plichtig?

WMO-plichtig?

tabas
tabas



experts in
clinical research

WMO-plichtig:

- Medisch-wetenschappelijk onderzoek;
- Personen aan handelingen onderwerpen / gedragswijze opleggen.

Wanneer is er sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek?

Medisch-wetenschappelijk onderzoek

- Vraag beantwoorden op het gebied van ziekte en/of gezondheid, door op systematische wijze data verzamelen en gegevens bestuderen.
- beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.

(definitie CCMO)

WMO-plichtig?

tapas
tapas



experts in
clinical research

Studie: beleving & specifieke behoeftes aan seksuele hulpverlening van volwassen oncologische patiënten & partners.

Primaire doel: inzicht krijgen in behoefte aan seksuele hulpverlening patiënten, zodat zorgverleners hier aanbevelingen over kunnen doen

- eenmalig vragenlijst invullen (duur \pm 20 min)
- vragen over eigen seksualiteit en de ervaren veranderingen door hun ziekte

WMO-plichtig?

Beoordeling toetsende commissie vragenlijstenonderzoek:
Tijdsduur & aard van vragen maakt onderzoek WMO-plichtig

Studie:

Ja

beleving & specifieke behoeftes aan seksuele hulpverlening:

- Tijd invullen vragenlijst is beperkt.
- Aard vragen dermate ingrijpend, dat er mogelijk inbreuk wordt gemaakt op de psychische integriteit van de patiënt. De patiënt wordt zodoende aan handelingen onderworpen.

Tijdsduur en aard is een “Grijs gebied”!

General Data Protection Regulation (EU)

tabas
tabas



experts in
clinical research

De Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) voor NL (25 mei 2018)

- Vervangt Wbp;
- Zwaardere eisen informatie beveiligingen privacy bescherming.

Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)

tabas
tabas



experts in
clinical research

Kernpunten

- Beveiliging: datalekken, e-mails, etc;
- Recht op inzage betrokkene;
- Verwerkersovereenkomst;
- Recht om “vergeten te worden”;
- Functionaris gegevensbescherming.

AVG van toepassing zodra persoonsgegevens tot persoon herleidbaar zijn

2016: Meldplicht datalekken

tabas
tabas



experts in
clinical research

Deze meldplicht houdt in:

- Organisaties direct een melding moeten doen bij de Autoriteit Persoonsgegevens bij ernstig datalek;
- Soms moeten zij het datalek ook melden aan de betrokkenen, namelijk o.a. indien er schade zou kunnen optreden.

Hoe is melden datalek in uw organisatie geregeld?

AVG: Aanpassing CCMO template proefpersoneninformatie

tabas
tabas



experts in
clinical research

Het gaat om:

- verwijzing naar een vindplaats voor informatie over de 'rechten van betrokkenen' (website: Autoriteit persoonsgegevens)
- Contactgegevens en benoemen van de verwerkingsverantwoordelijke(-n);
- contactgegevens van de functionaris gegevensbescherming;

AVG: Aanpassing CCMO template proefpersoneninformatie



experts in
clinical research

Proefpersonen opnieuw toestemming geven voor hun
deelname aan “lopend” onderzoek?

- Nee, bij WMO-plichtig onderzoek wordt al expliciete toestemming van de proefpersonen gevraagd voor de verwerking van hun persoonsgegevens in het kader van het onderzoek.

Anonimiseren/ Coderen

tabas
tabas



experts in
clinical research

Wat is het verschil tussen anonimiseren & coderen/ pseudonimiseren?

Anonimiseren/ Coderen



experts in
clinical research

Anonimiseren, niet (meer) herleidbaar tot persoon.

Coderen/ pseudonimiseren :

- Getransformeerd in dataset tot niet direct herleidbaar;
- Dataset wordt omgecodeerd tot een nummer;
- Gecodeerde dataset en de (sleutel tot de) brondata worden apart bewaard;
- Identificerende elementen (brondata) zijn aanwezig.

Niet WMO-plichtig onderzoek

tabas
tabas



experts in
clinical research

Niet WMO onderzoek:

- Geen medisch-ethische toetsing;
- Vraag naar lokale procedure rondom niet WMO onderzoek in uw instelling;
- Niet WMO-verklaring afgeven door toetsingscommissie (publicaties).

Niet WMO-plichtig onderzoek moet wel voldoen aan de:

- Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO);
- Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG);
- Code Goed Gedrag: uitwerking van de WGBO en Wbp voor observationeel onderzoek;
- Code Goed Gebruik: verantwoord omgaan met lichaamsmateriaal voor gezondheidsonderzoek.

www.federa.org

Code goed gedrag en goed gebruik aangepast: codes niet meer conform de AVG zijn.

Niet WMO-plichtig geneesmiddelen onderzoek

TAPAS
TAPAS



experts in
clinical research

Fase IV onderzoek / veiligheidsstudies

- Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd;
- Deze onderzoeken zijn niet nodig voor registratiedoeleinden, maar wel belangrijk voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel.

Niet WMO-plichtig geneesmiddelen onderzoek

tabas
tabas



experts in
clinical research

Toetsing:

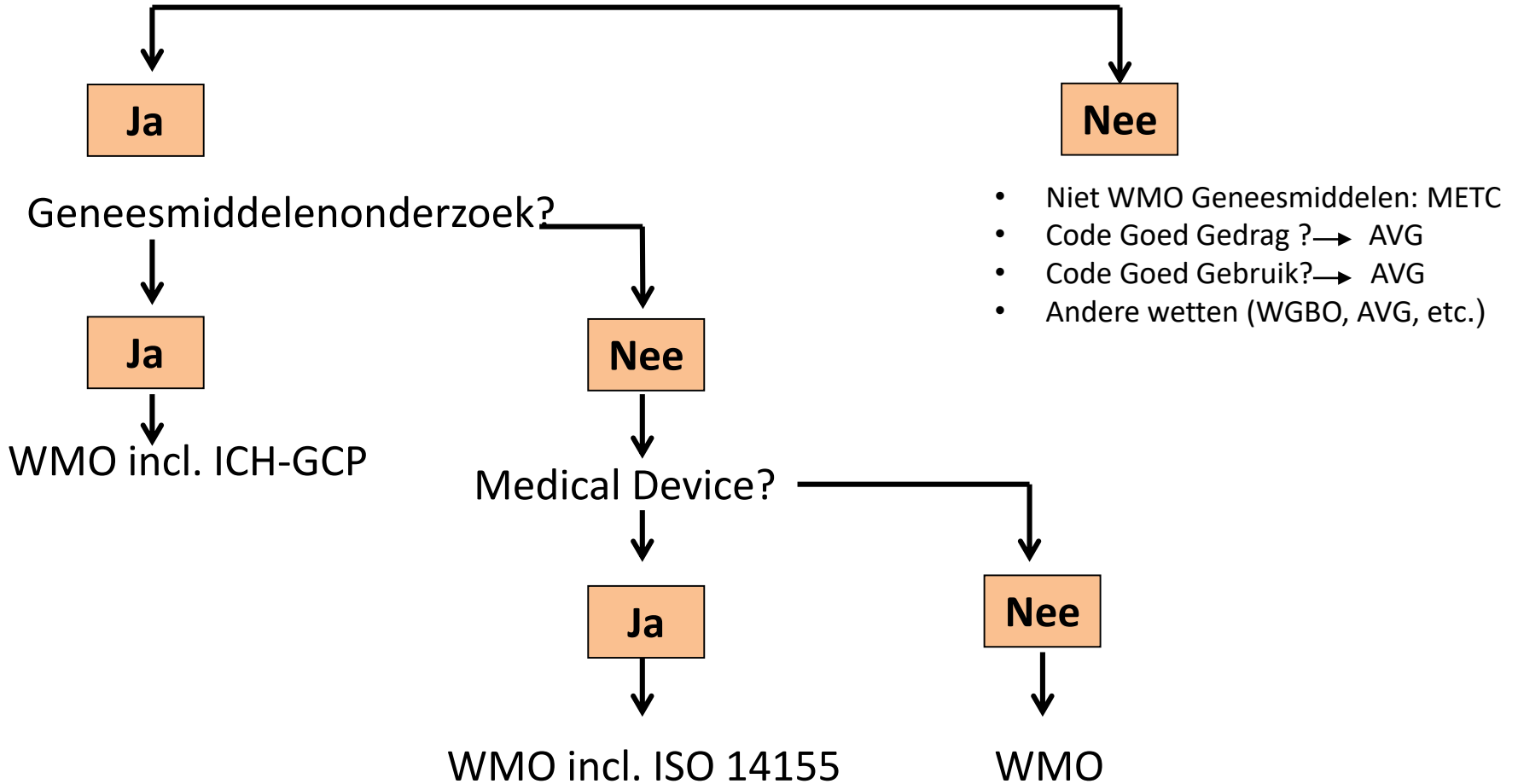
- Protocol niet WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek moet ter beoordeling naar METC;
- Seeding trial: onderzoek dat voornamelijk of alleen maar marketingdoeleinden kent.
- <https://nwmostudies.nl>

1. Medisch Wetenschappelijk Onderzoek?
2. Gedragsregels?

tapas
tapas



experts in
clinical research



ICH-GCP R2, aanpassingen

tabas
tabas



experts in
clinical research

Er is niets afgegaan, alleen bijgekomen

3 nieuwe definities:

- gecertificeerde kopie,
- Monitor Plan,
- Validatie van geautomatiseerde systemen

Meeste aanpassingen in H 4 (onderzoeker) & H 5 (sponsor)

ICH-GCP R2

Uitbreiding verantwoordelijkheden onderzoeker

tabas
tabas



experts in
clinical research

- 4.2.5 Verantwoordelijk voor **supervising** individuen of derde partijen aan wie taken zijn gedelegeerd
- 4.2.6 Als taken aan derde partij worden uitbesteed moet onderzoeker zich ervan gewissens dat die derde partij ook **gekwalificeerd** is en moet procedures hebben om de taken/data integriteit te kunnen waarborgen

ICH-GCP R2

Uitbreiding verantwoordelijkheden onderzoeker

tabas
tabas



experts in
clinical research

- 4.9.0 Onderzoeker moet brongegevens aanleggen met alle relevante observaties. Er moet duidelijk zijn wie brongegevens heeft gegenereerd en wijzigingen moeten traceerbaar zijn (Audit trail aanwezig).

ICH-GCP R2

Uitbreiding verantwoordelijkheden **sponsor**

tabas
tabas



experts in
clinical research

H 5.0 Kwaliteitsmanagement

Sponsor moet een QA systeem hebben dat gebruik maakt van een risico gebaseerde aanpak

ICH-GCP R2

Uitbreiding verantwoordelijkheden sponsor

tabas
tabas



experts in
clinical research

- 5.2.2 Sponsor moet taken uitbesteed aan CRO beter beschrijven
- 5.5.3 Validatie van geautomatiseerde systemen d.m.v. SOPs die datamanagement systeem beter 'beschrijven'
- 5.5.3 Waarborgen integriteit van de gegevens, d.m.v. audit trail, maar ook upgrades van software of migratie van gegevens

ICH-GCP R2

Uitbreiding verantwoordelijkheden **sponsor**

tabas
tabas



experts in
clinical research

5.18.3 Mate en aard van het Monitoren

- 5.18.3 Risk-based monitoring wordt nu beschreven
- 5.18.7 Sponsor moet een Monitor plan ontwikkelen

5.20.1 Bij ernstige niet-naleving van het protocol moet de sponsor een oorzaak analyse uitvoeren en passende maatregelen treffen: **C**orrective **A**ction **P**reventive Action

- 8.1 Sponsor dient een lijst bij de houden met waar alle essentiële documenten (inclusief brondocumenten) bewaard worden
- 8.1 Sponsor moet ervoor zorgen dat de onderzoeker altijd toegang heeft tot het (e)CRF
- 8.1 In het geval een kopie het origineel vervangt, moet het gecertificeerde kopie zijn

ICH-GCP addendum

tabas
tabas



experts in
clinical research

ICH-GCP R2 beschrijft voornamelijk wat we al doen.

Retrospectief in plaats van prospectief

EU Directive (alleen voor geneesmiddelen)

tabas
tabas



experts in
clinical research

Eind 2019

- Directive wordt Regulation
- 1 indiening voor heel Europa
- ICH-GCP krijgt addendum

Kwaliteitssysteem

tabas
tabas



experts in
clinical research

Kwaliteitssysteem:

- Standard Operating Procedures (SOPs)
- Monitoring
- Auditing

- ICH-GCP: wettelijk verplicht bij geneesmiddelen onderzoek
- ISO 14155: wettelijk verplicht bij medical device onderzoek
- WMO-plichtig onderzoek: geen wettelijke verplichting wel opgenomen in NFU rapport Kwaliteitsborging van Mensgebonden onderzoek
- Installeren kwaliteitssysteem is volgens NFU rapport verantwoord van RvB!

Standard Operating Procedures (SOP's)



experts in
clinical research

SOP voor Medisch Wetenschappelijk onderzoek:

- Gestandaardiseerd en geautoriseerd document waarin de te volgen procedures vastliggen.
- Doel is uniformiteit bereiken in uitvoering van een activiteit met als gevolg verbetering kwaliteit.
- Voldoet aan WMO, ICH-GCP/ISO 14155
- **Interpretatie door iedereen weer anders!**

Aan de slag!

tabas
tabas



experts in
clinical research

Drie groepen:

- Geel
- Groen
- Blauw

Per groep krijg je een aantal vragen die je met elkaar gaat uitwerken.

Jullie krijgen hiervoor 30 minuten.

Daarna gaan wij de reacties/ antwoorden met elkaar bespreken.

Wijs een persoon aan als woordvoerder voor de nabespreking.

Groen

Multicenter nWMO-plichtig onderzoek met vragenlijsten

De verrichter/initiatiefnemer van het onderzoek:

- krijgt van de hoofdonderzoekers van de andere deelnemende centra de email adressen van hun patiënten
- stuurt de vragenlijsten per email naar die patiënten met het verzoek deze in te vullen en per email te retourneren.

Wat vindt u van deze situatie?

Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)

tabas
tabas



experts in
clinical research

AVG van toepassing!

Informed consent

tabas
tabas



experts in
clinical research

Groen

- Patiënt ICF op 15 april 2018 & de onderzoeker op 15 mei 2018 getekend.
- Monitor: dit is niet wenselijk!
- RC: nergens in ICH-GCP staat dat onderzoeker & patiënt op zelfde datum moeten tekenen!

Informed consent

tabas
tabas



experts in
clinical research

- Patiënt ICF op 15 april 2018 & de onderzoeker op 15 mei 2018 getekend.
- Monitor: dit is niet wenselijk!
- RC: nergens in ICH-GCP staat dat onderzoeker & patiënt op zelfde datum moeten tekenen!

ICH-GCP 4.8.8 zegt hier niets over.....

Wanneer is de patiënt geïncludeerd?

Wanneer eerste studie gerelateerde handeling?

Informed consent

tabas
tabas



experts in
clinical research

Groen

Arts of patiënt heeft bij de bij de handtekening van de ICF tijdens het schrijven van de datum een foutje maakt en zijn 2 corrigeert naar een 3.

Wat doe je?

Informed consent



experts in
clinical research

Arts of patiënt heeft bij de bij de handtekening van de ICF tijdens het schrijven van de datum een foutje maakt en zijn 2 corrigeert naar een 3.

Is het nog duidelijk leesbaar?

Ga je een patiënt hiermee lastig vallen?

Evt. 'GCP' correctie door arts

'GCP' correctie ICH-GCP 4.9.3: Elke verandering of correctie in CRF moet van datum voorzien, geparafeerd en (indien nodig) verklaard.....

Groen

Gemetastaseerde ziekte is inclusie criterium, en dit is niet in brongegevens te vinden.

PI, sub-PI zijn tijdens monitorvisite niet aanwezig

Hoe pak je dit aan?

Monitoren

tabas
tabas

group

experts in
clinical research

- blijf bij de feiten: dit is een inclusie criterium
- Query maken in eCRF
- Documenteren als protocol deviation
- Benoem observaties in rapport en FU email aan de PI, sub-PI (cc projectleider sponsor)

Informed consent

tabas
tabas



experts in
clinical research

Oranje

Moet de complete ICF in de ISF gefiled worden
of is handtekening pagina alleen voldoende?

Informed consent



experts in
clinical research

Moet de complete ICF in de ISF geïndexed worden
of is handtekening pagina alleen voldoende?

Wat is definitie van ICF?

ICH-GCP 4.8.2: informed consent formulier en alle
andere schriftelijke informatie die aan de
proefpersonen wordt verstrekt

CCMO: proefpersoneninformatieformulier en
Toestemmingsformulier

ICH-GCP 8.3.12: in archief: getekende informed consent
formulieren

Informed consent



experts in
clinical research

Moet de complete ICF in de ISF geïndexed worden
of is handtekening pagina alleen voldoende?

Capita studie: 65.000 proefpersonen: In ISF alleen
toestemmingsformulier met in de footer, datum en
versie nummer.

METC ging hiermee akkoord!

Investigator Site File

tabas
tabas



experts in
clinical research

Oranje

Is een geprinte scan van een CV in de ISF toegestaan?

Is een geprinte scan van een CV in de ISF toegestaan?

4.1.1 Om de verantwoordelijkheid te kunnen nemen voor de juiste uitvoering van het klinisch onderzoek moet(en) de onderzoeker(s) gekwalificeerd zijn door opleiding, training en ervaring, beschikken over de kwalificaties die door de relevante wettelijke vereisten worden vereist en bewijs overleggen van die kwalificaties **door middel van een bijgewerkt curriculum vitae en/of andere relevante documentatie** die door de sponsor, de METC en/of de bevoegde autoriteit(en) wordt vereist.

8.2.10 CURRICULUM VITAE EN/OF ANDERE RELEVANTE DOCUMENTEN OM DE KWALIFICATIES VAN DE ONDERZOEKER(S) EN SUB-ONDERZOEKER(S) AAN TE TONEN

e-TMF

tabas
tabas



experts in
clinical research

Oranje

Wat is een “certified Copy”?

Oranje

Wat is een “certified Copy”?

- Certified copy: een kopie van het originele document/bestand dat is geverifieerd op het hebben van dezelfde informatie, inclusief gegevens die de context, inhoud en structuur beschrijven, als het origineel (ICH-GCP 1.63).

“door een handtekening met datum of verkregen via een gevalideerd proces”

e-TMF

tabas
tabas



experts in
clinical research

Oranje

Welke eisen worden aan een eTMF gesteld?

Bron: EMA 31 March 2017, EMA/15975/2016 , Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

Gevalideerd systeem om aan te tonen dat:

- de functionaliteit geschikt is voor het beoogde doel, met formele procedures om dit proces te beheren

De procedures moeten de installatie van het systeem beschrijven, inclusief:

- functionaliteitstests & systeemonderhoud
- systeembeveiligingsmaatregelen & wijzigingsbeheer
- gegevensback-up, herstel, noodplanning, buitenbedrijfstelling
- indien van toepassing, overgang naar een nieuw systeem.

Bron: EMA 31 March 2017, EMA/15975/2016 , Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

- gebruikersaccounts & beveiligde wachtwoorden
- documenten vergrendelt/ beschermt om wijzigingen in documenten te voorkomen
- regelmatig back-uppen naar een afzonderlijke locatie
- audit trail: datum, tijd, gebruikersgegevens identificeren voor het maken, uploaden, goedkeuren en verwijderen van en wijzigingen in een document
- op rollen gebaseerde machtigingen voor activiteiten die worden ondernomen en voor bestanden/ documenten met beperkte toegang (bijvoorbeeld randomisatiecodes, niet-geblindeerde AE-gegevens)
- Alle gebruikers: trainen op systeem

Aanvullende informatie:

- documenten als PDF opgeslaan (algemene opinie is dat PDF bestanden ook na vele jaren nog te openen zijn)
- emails moeten gesaved worden als .pst files
- Certified copy: een kopie (ongeacht het type medium dat is gebruikt) van het originele document/bestand dat is geverifieerd op het hebben van dezelfde informatie, inclusief gegevens die de context, inhoud en structuur beschrijven, als het origineel (ICH-GCP 1.63). “door een handtekening met datum of verkregen via een gevalideerd proces”
- wet-ink documents: verschilt per bedrijf (in SOP beschrijven)
- getekende ICF documenten?

Rapportage Adverse Events

tapas
tapas



experts in
clinical research

Geel

Arts geeft constant aan dat AE 'definitely related' is!

wat doe je daarmee?

Rapportage Adverse Events

tabas
tabas



experts in
clinical research

Arts geeft constant aan dat AE 'definitely related' is!

Een arts beslist of er een vermoedelijke relatie is met het onderzoeksproduct: medische beslissing.

Rapportage Adverse Events

tapas
tapas



experts in
clinical research

Geel

Initiele SAE is getekend door afdelingsarts die niet op delegation log staat.

Is dat een probleem?

Initiële SAE is getekend door afdelingsarts die niet op delegation log staat.

- Vraag aan RC of PI hoe proces is verlopen
- Laat PI het initiële rapport ook tekenen

Geel

Een patiënt heeft zijn informed consent terug getrokken en is nadien overleden.

De sponsor vond dat de overlijdensdatum wel geregistreerd mocht worden, als de datum bv op mensenling stond.

Mogen data vastgelegd worden, als het om openbare gegevens gaat?

Monitoren

tabas
tabas



experts in
clinical research

Geel

Hoe en wat zouden jullie monitoren?

tapas
tapas



experts in
clinical research

Nazorg: info@tapasgroup.com

