

# Vorbereid zijn op inspectie

Een handleiding gebaseerd op ervaringen van eerdere inspecties

door Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ),

verricht bij onderzoeksgroepen, verrichters en uitvoerders



## Inhoud

1	Afkortingen .....	3
2	Inleiding.....	4
3	De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) .....	4
4	Regelgeving medisch wetenschappelijk onderzoek.....	4
4.1	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO).....	5
4.2	Good Clinical Practice (GCP).....	5
5	Partijen betrokken bij klinisch onderzoek .....	5
6	Aandachtsgebieden tijdens inspectie .....	6
7	Bevindingen .....	6
7.1	Kwaliteitssysteem.....	6
7.2	Verantwoordelijkheden en afspraken (contracten).....	7
7.2.1	Delegation letter .....	7
7.2.2	RACI .....	7
7.2.3	Contracten.....	8
7.3	Documentatie.....	8
7.3.1	Delegation log .....	8
7.3.2	Kwalificatie studiepersoneel .....	9
7.3.3	Belangrijke beslissingen rondom een studie .....	9
8	Begeleiding rond inspectie.....	9
8.1	Vorbereiding .....	10
8.2	Tijdens de inspectie .....	10
8.3	Na de inspectie.....	10
	Bijlage 1 – Indeling inspectie rapport.....	11
	Bijlage 2 – Aandachtspunten .....	12
	Bijlage 3 – Delegation letter (Raad van Bestuur– Principal Investigator).....	16
	Bijlage 4 – Voorbeeld van een ingevulde RA(S)CI .....	18
	Bijlage 5 - Gradering van inspectiebevindingen .....	19
	Bijlage 6 – Handige links voor meer tips.....	20

# 1 Afkortingen

AE	Adverse Event
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch Onderzoekers
DORP	Dutch Oncology Research Platform
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CC	Carbon Copy
CD	Compact disk
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CDM	Centrale Data Manager
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
CRO	Clinical Research Organization
CT	Computertomografie
CV	Curriculum Vitae
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
eCRF	Electronisch Case Report Form
EPD	Electronisch patiëntendossier
EU	Europese Unie
EUDRALEX	European Legislation
GCP	Good Clinical Practice
EMA	European Medicines Agency
IC(F)	Informed Consent Form
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
ISF	Investigator Site File
LDM	Lokale Data Manager
MHRA	Medicines and healthcare Regulatory Agency
NHS	National Health Service (UK)
PI	Principal Investigator
PIF	Patient Information Form
PK	Pharmacokinetiek
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
RACI	Responsible Accountable Consulted Informed
RASCI	Responsible Accountable Supportive Consulted Informed
RvB	Raad van Bestuur
SAE	Serious Adverse Event
STZ	Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
SOP	Standard Operating Procedure
TMF	Trial Master File
WMO	Wet Medisch-Wetenschappelijk onderzoek

## 2 Inleiding

Dutch Oncology Research Platform (DORP) richt zich op het samenwerken met en voor bestaande partijen die zich in Nederland bezig houden met klinisch oncologisch onderzoeker-geïnitieerd onderzoek. DORP is ontstaan uit de behoefte van onderzoeksgroepen en trial-/datacentra om de diverse knelpunten in het klinisch onderzoek op te lossen en onderzoekers te ondersteunen bij de opzet en uitvoering van klinische studies. DORP werkt samen met een aantal consortiumpartners.

Als sponsor, verrichter en/of uitvoerder van klinische studies kunnen onderzoekers, onderzoeksgroepen en service verlenende partijen betrokken bij de uitvoering van studies te maken krijgen met een inspectie. Een inspectie bij een van de oncologische onderzoeksgroepen heeft geleid tot het verzoek aan DORP om ervaringen opgedaan bij inspecties te verzamelen en samen te vatten in een document zodat deze informatie gedeeld kan worden met de diverse onderzoeksgroepen en datacentra. In de loop van de tijd zal het document worden aangevuld met nieuwe inzichten en ervaringen opgedaan bij inspecties.

Een goede voorbereiding aan het begin van de studie is belangrijk. Het maken van duidelijke afspraken, het zorg dragen voor goede en volledige documentatie en het op orde hebben van de Trial Master File (TMF) is essentieel en zal bijdragen aan een positief oordeel van de inspecteur.

Wat u kunt doen om uw studie voor te bereiden op een inspectie leest u in deze bijdrage van DORP.

## 3 De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)

De IGJ houdt toezicht op de naleving van de regels voor klinisch onderzoek zodat studies veilig worden uitgevoerd (veiligheid voor de patiënt). Daarnaast willen ze dat de uitkomsten van klinisch onderzoek herleidbaar, valide en betrouwbaar zijn. Informatie over de IGJ en haar rol in klinisch onderzoek is te vinden op de [website](#) van de IGJ.

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) voert inspecties van klinisch onderzoek uit in Nederland. Op verzoek van European Medicines Agency (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) wordt IGJ ook betrokken bij internationaal onderzoek.

## 4 Regelgeving medisch wetenschappelijk onderzoek

Bij het uitvoeren van klinisch wetenschappelijk onderzoek dient men zich te houden aan de hieraan gerelateerde regelgeving. In het inspectierapport zal de IGJ aangeven tegen welke regelgeving tijdens de inspectie is getoetst. De website van de [Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(CCMO\)](#) en [Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd](#) geven hierover meer informatie. De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek en in het geval van geneesmiddelenonderzoek, de ICH-GCP guideline worden in de volgende paragrafen nader toegelicht.

## 4.1 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO)

Onder medisch wetenschappelijk onderzoek wordt verstaan, onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.

Onderzoek valt onder de WMO als het aan de volgende twee voorwaarden voldoet:

- Er is sprake van medisch wetenschappelijk onderzoek én
- Personen worden aan handelingen onderworpen of hen worden gedragsregels opgelegd.

## 4.2 Good Clinical Practice (GCP)

Bij geneesmiddelenonderzoek is er naast de WMO sprake van aanvullende regelgeving.

Good Clinical Practice (GCP) is een internationale, ethische en wetenschappelijke kwaliteitsstandaard voor het opzetten, uitvoeren, verzamelen en rapporteren van studies bij de mens. Het voldoen aan de standaard geeft de publieke verzekering dat rechten veiligheid en welbevinden van aan studie deelnemende personen beschermd worden en dat de klinische studie gegevens geloofwaardig zijn.

De ICH-GCP guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) is een internationale standaard waarin beschreven staat waar geneesmiddelenonderzoek aan hoort te voldoen.

## 5 Partijen betrokken bij klinisch onderzoek

Bij een klinisch onderzoek kunnen verschillende partijen betrokken zijn, elk met verschillende verantwoordelijkheden. De IGJ deelt partijen op in de volgende categorieën:

- Verrichter: sponsor/opdrachtgever. Dit kan zijn de industrie of niet-commerciële instelling. Bij onderzoeker geïnitieerd onderzoek is het de raad van bestuur van de instelling of een onderzoeksgroep.
- Uitvoerder: onderzoeker (specialist, huisarts, etc.).
- Derde partijen: deze kunnen worden ingehuurd door de verrichter. Hieronder vallen onder andere contract research organisaties (CRO's), apotheek, laboratoria en producenten van geneesmiddelen voor onderzoek. In het geval van onderzoeker geïnitieerd onderzoek kan de verrichter/sponsor taken delegeren aan een trialbureau. Het trialbureau neemt de rol aan van een CRO.
- Proefpersoon: de deelnemer aan het onderzoek.

Omdat het bij de aankondiging van een inspectie niet altijd duidelijk is welke onderdelen van een studie geïnspecteerd worden, is het goed om hier tijdig duidelijkheid in te krijgen. Met name bij onderzoeker-geïnitieerd onderzoek worden substantiële taken vaak gedelegeerd aan derde partijen. Duidelijkheid geeft rust, helpt bij het voorbereiden van de inspectie en voorkomt verwarring tijdens de inspectie zowel voor de inspecteur als voor degenen die vanuit de organisaties betrokken worden bij de inspectie.

## 6 Aandachtsgebieden tijdens inspectie

Bij inspecties van eigen (door onderzoeker) geïnitieerd klinisch onderzoek zal de inspecteur zich de volgende vragen stellen:

- 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?

Het antwoord op bovenstaande vragen moet terug te vinden zijn in de documentatie rondom de studie, de TMF en de ISF's.

Tijdens de inspectie zullen diverse studie-gerelateerde documenten opgevraagd en bekeken worden. Is er een specifieke aanleiding voor de inspectie of volgt het op een eerdere inspectie? Ga dan eerdere bevindingen, en alle processen en documentatie rondom de aanleiding goed na. Hier zal de inspecteur zeer waarschijnlijk extra aandacht aan besteden.

[TIP] De indeling van het inspectie rapport geeft een goed beeld van de diverse aandachtspunten tijdens een inspectie. De paragrafen van het inspectie rapport (anno 2019) worden genoemd in bijlage 1.

## 7 Bevindingen

Samenvattend kunnen inspectiebevindingen gegroepeerd en verdeeld worden in drie categorieën:

1. Kwaliteitssysteem
2. Verantwoordelijkheden en afspraken vastleggen (contracten)
3. Documentatie

In de volgende paragrafen worden elementen rondom bovenstaande categorieën nader toegelicht.

Aanvullend geeft bijlage 2 een uitgebreid overzicht van aandachtspunten die zullen helpen bij het opzetten en volgen van een klinische studie. Deze lijst overlapt met de punten die in onderstaande paragrafen worden besproken, maar geeft meer detail en is geordend op klinische studie activiteit. [TIP] Aandacht voor de in bijlage 2 genoemde aandachtspunten vanaf de start van de studie zal bijdragen aan een goed opgezette studie waarmee het team zonder zorgen een inspectie tegemoet kan zien.

### 7.1 Kwaliteitssysteem

Zorg voor een goed kwaliteitssysteem met procedures (Standard Operating Procedures ofwel SOPs) met daarin duidelijke verwijzingen naar gerelateerde handleidingen en templates. Zorg voor versiebeheer en documenteer in de nieuwe versie de wijzigingen ten opzichte van de vorige versie, zodat duidelijk is wanneer een versie geldig was en wat de veranderingen waren. Daarnaast is het belangrijk dat er een proces is dat waarborgt dat medewerkers getraind worden voordat een nieuw of herzien proces effectief wordt.

Stel een kwaliteitsfunctionaris aan die verantwoordelijk is voor het actueel houden van procedures, kwaliteitscontroles ofwel interne audits uitvoert alsook externe audits en inspecties coördineert en verbeteracties opvolgt.

Laat iemand, bijvoorbeeld de kwaliteitsfunctionaris, regelmatig een kwaliteitscheck uitvoeren om te waarborgen dat de SOPs gevolgd worden. Dit kan door middel van een steekproef bij een aantal studies, of een wat meer diepgaande kwaliteitscheck bij één specifieke studie.

Als studie activiteiten uitbesteed zijn aan derden, verifieer dan vooraf of de procedures (SOPs) van deze externe partijen volledig en adequaat zijn. Check of systemen die gebruikt worden aantoonbaar gevalideerd zijn. [TIP] Leg vast welke systemen en procedures er gebruikt worden. Dit kan een combinatie zijn van eigen procedures en die van gecontracteerde partijen.

---

### Niet vergeten:

Tijdens een studie kunnen systemen en procedures wijzigen. Check de lijst daarom regelmatig gedurende de studie en pas deze aan waar nodig.

---

## 7.2 Verantwoordelijkheden en afspraken (contracten)

Verantwoordelijkheden en taken van diverse bij een klinische studie betrokken partijen moeten duidelijk afgesproken en gedocumenteerd worden. Dit gaat van Raad van Bestuur tot lokale uitvoerder van het onderzoek. Vaak wordt een deel van de taken en verantwoordelijkheden vastgelegd in een contract met de betrokken partij, maar dit is vaak niet gedetailleerd genoeg. [TIP] Het is handig om hiervoor een standaard document op te stellen en deze te laten tekenen door alle betrokkenen. Dit kan via een 'delegation letter' waarin het delegeren van verantwoordelijkheden wordt vastgelegd (6.2.1), of een RACI document (6.2.2).

### 7.2.1 Delegation letter

In sommige gevallen, bijvoorbeeld als een onderzoeksgroep de verrichter is en de Principal Investigator (PI) in dienst van een ziekenhuis, is het belangrijk verantwoordelijkheden vast te leggen. In een delegatiebrief kan de verrichter/sponsor taken en bevoegdheden delegeren aan de PI. [TIP] Een template van een delegatiebrief is beschikbaar in bijlage 3.

### 7.2.2 RACI

Het RACI-model helpt bij het toekennen van verantwoordelijkheden en rollen in een project. De letters staan voor: Responsible (R), Accountable (A), Consulted (C) en Informed (I). Er kan voor gekozen worden om de S van Supportive toe te voegen (RASCI-model).

		Taak, rol
<b>R</b>	Responsible (verantwoordelijk)	Onderneemt de actie, onderzoekt opties, maakt voorstellen
<b>A</b>	Accountable (eindverantwoordelijk)	Neemt besluit, beslist, keurt goed, tekent
<b>C</b>	Consulted (raadplegen)	Denkt mee, maakt voorstellen
<b>I</b>	Informed (informer)	Wordt geïnformeerd als het besluit genomen is

In het RACI document staan op de horizontale as de namen van de partijen/ functionele rollen, en op de verticale as de op te leveren resultaten, betrokken processen of activiteiten.

Taken	Rol 1	Rol 2	Rol 3	Rol 4	Rol x
Taak 1	I	A (approve, sign)	R (develop)	C (review, advice)	I
Taak 2	C	A	C	R	I

[TIP] Bijlage 4 geeft een voorbeeld van een ingevulde RASCI met daarin rollen en verantwoordelijkheden/taken.

### 7.2.3 Contracten

Als activiteiten door externe partijen uitgevoerd worden, dienen overeenkomsten of contracten afgestemd en getekend te zijn vóór de start van de activiteiten voor de studie. Denk aan overeenkomsten/contracten met:

- externe partijen, zoals bijvoorbeeld voor lokaal datamanagement (data collectie), monitoring, centraal datamanagement (database, data cleaning), centrale review, DSMB, centraal laboratorium, statistische analyse en rapportage
- interne afdelingen; apotheek, klinisch-chemisch laboratorium, radiologie, beeld, pathologie etc.

De verrichter is verantwoordelijk voor het regelen van de contracten met de diverse partijen.

- Het is belangrijk dat de verdeling van taken tussen de sponsor en serviceverlener/ gecontracteerde partij duidelijk is, dat er goede afstemming is tussen beide partijen en dat de sponsor als verrichter zijn eindverantwoordelijke rol waarmaakt.
- Let vooral op afspraken met derde partijen (service verleners) ingehuurd door de sponsor. Taken, rol en verantwoordelijkheden van sponsor en service verlener t.a.v. het managen van afwijkingen bij de service verlener moeten voor alle partijen duidelijk en gespecificeerd zijn.

## 7.3 Documentatie

Het beschrijven en vastleggen van afspraken en beslissingen is essentieel. Als iets niet beschreven is, dan bestaat het ook niet volgens de inspectie. De TMF of de ISF is de plek om studie-gerelateerde documenten, notulen, relevante e-mails te bewaren. Het op orde hebben van de TMF en de ISFs op de diverse sites is essentieel ten tijde van een inspectie.

[TIP 1] Het is beter zaken tijdig ('du moment') vast te leggen dan later te repareren met 'Note to Files'.

[TIP 2] Voeg de persoon die de sitefile bijhoudt toe aan de CC van studie specifieke notulen of e-mails.

### 7.3.1 Delegation log

Alle personen die betrokken zijn in een studie dienen genoemd te worden op het 'delegation log'. Denk hierbij ook aan medewerkers van andere afdelingen zoals, radiologie, pathologie, apotheek en klinisch-chemisch laboratorium. Bij wijzigingen in het 'studie personeel' dient het delegation log aangepast te worden (einddatum, startdatum en paraaf nieuwe persoon).



---

### Tip:

Als studie activiteiten gedaan worden als onderdeel van reguliere zorgtaken, en medewerkers niet specifiek toegewezen zijn aan een studie, leg dit vast in een document en verwijst in het 'delegation log' naar dit document.

---

## 7.3.2 Kwalificatie studiepersoneel

Van alle personen die betrokken zijn bij een studie dienen CVs beschikbaar te zijn. Als deze centraal/digitaal bewaard worden, dan dient dit er naar de locatie verwezen te worden in de Investigator Site File/Trial Master File. Ook van personen die niet meer in dienst zijn moeten de CVs bewaard worden. Laat CVs regelmatig (jaarlijks) controleren en aftekenen zodat deze up-to-date zijn.

Medewerkers moeten getraind zijn op GCP en voor de functie relevante SOPs.

Studie specifieke training moet voldoende gedocumenteerd te zijn;

- Zorg ervoor dat er bewijs is van deelname aan een initiatie meeting (agenda, presentie log).
- Leg 'training on the job' vast en teken deze af door instructeur en geïnstrueerde.
- Maak notulen van research meetings waarin studie gerelateerde zaken besproken worden. Deze moeten gedeeld worden met het hele studieteam zodat ook personen die niet aanwezig waren op de hoogte zijn van voortgang en beslissingen. Bewaar de notulen in de TMF (en ISF voor site gerelateerde meetings), zodat duidelijk is welke informatie gedeeld is met het studieteam.

[TIP] Zorg ervoor dat training op tijd gedaan wordt, dat wil zeggen voor start van de studie activiteiten en voor nieuwe of aangepaste procedures effectief zijn.

## 7.3.3 Belangrijke beslissingen rondom een studie

Een studie moet reproduceerbaar zijn. Daarom is het van belang belangrijke beslissingen goed te documenteren.

- Bewaar bewijs van validatie/testen klinische onderzoeksdatabase. Houdt een overzicht bij van de controlestappen, bevindingen en genomen acties (taak datamanagement)
- Bewaar e-mails met afspraken en/of beslissingen
  - SAE gerelateerde e-mail/fax berichten, inclusief de begeleidende brief bij het SAE formulier. Bewaar zowel bewijs van verzending (meldende partij) als bewijs van ontvangst (ontvangende partij).
  - Communicatie met betrekking tot randomisatie, registratie
- Leg specifieke acties vast in de TMF die genomen zijn op het moment dat iets niet goed ging binnen een studie.
- Documenteer beslissingen, herziene aanpak in het daarvoor relevante studie-specifieke plan (protocol, datamanagement plan, monitoring plan, Statistisch Analyse Plan) – amendeer en laat de documenten opnieuw tekenen.

# 8 Begeleiding rond inspectie

Een aankomende inspectie zorgt altijd voor onrust bij de betrokkenen, teamleden. Goede begeleiding voor en tijdens een inspectie is daarom heel belangrijk. Zorg voor goede communicatie en voorbereiding om onrust en stress bij werknemers te vermijden. [TIP] Een kwaliteitsfunctionaris (zie ook 3.1) kan hierbij een grote rol spelen.

## 8.1 Voorbereiding

- Vraag om duidelijkheid over de scope van de inspectie (welke onderdelen de inspectie betreft, met hoeveel ze komen, hoelang en wat ze nodig hebben)
- Informeer tijdig het studieteam, management en, indien aanwezig, de kwaliteitsfunctionaris
- Bespreek de voorbereidingen (lijst met acties, te checken onderdelen)
- Regel een proces rondom inspecties (wat te doen vooraf, hoe zaken te organiseren tijdens en na de inspectie, verantwoordelijkheden - wie doet wat en wanneer)
- Voorkom verrassingen; wees eerlijk en open met elkaar over eventuele fouten, zaken die niet goed gegaan zijn binnen een studie en bedenk met elkaar hoe te reageren in geval van vragen hierover.

De inspectie gaat grondig te werk. Ga er vanuit dat ieder detail aan het licht komt en dat er altijd bevindingen zullen zijn. Fouten maken is menselijk en als deze gedocumenteerd zijn met een adequaat actieplan, dan wordt dit juist gewaardeerd bij een bezoek van de inspectie.

## 8.2 Tijdens de inspectie

- Zorg ervoor dat studieteam stand-by staat en waar nodig tijdig opgeroepen kan worden.
- Stem af wie er bij het start- en eindgesprek aanwezig dienen te zijn.
- Wijs iemand aan die tijdens de inspectie zaken kan coördineren, zoals vragen doorsturen, mensen oproepen als er specifieke vragen zijn.
- Instrueer een ieder over onderstaande:
  - Wees professioneel, blijf vriendelijk, ook bij vervelende vragen (inspecteurs spelen soms een rol)
  - Probeer fouten niet goed te praten
  - Geef geen oordeel of mening
  - Reageer alleen op hetgeen gevraagd is, geef geen extra informatie want dat kan nieuwe vragen oproepen
  - Breng de informatie neutraal, geef feiten
  - Ga niet raden of speculeren en als je iets niet (zeker) weet geef dit dan aan. Verwijs eventueel naar iemand die de vraag wel kan beantwoorden of geef aan dat je het kunt opzoeken of navragen.
  - Vraag om verheldering als een vraag niet helder is (ga niet raden of aannames maken).
  - Vraag om verduidelijking als niet duidelijk is waarop een vraag is gebaseerd (bijvoorbeeld welke regelgeving), maar ga hierover tijdens de inspectie niet over in discussie.

## 8.3 Na de inspectie

De inspectie stuurt na 4 -6 weken haar bevindingen. Deze bevindingen zullen gegradeerd worden in kritische bevindingen, ernstige bevindingen, bevindingen of opmerkingen. Uitleg over deze gradering wordt nader beschreven in bijlage 5 'Graderingen van inspectie bevindingen'.

De inspectie verwacht binnen een door hen vastgestelde termijn, een overzicht met correctieve en preventieve acties met betrekking tot de bevindingen. De IGJ levert hiervoor een template aan.

- Maak één persoon verantwoordelijk voor het verzamelen van de acties. Dit kan de kwaliteitsfunctionaris zijn.
- Bespreek de te nemen acties, tijdslijnen en feedback voor inspecteur met betrokken partijen
- Maak voor grotere verbeteringen/aanpassingen een intern plan van aanpak, met daarin duidelijke taken, verantwoordelijkheden en tijdslijnen.
- Zorg ervoor dat iemand aangewezen wordt om na te gaan dat afgesproken acties opgevolgd en uitgevoerd worden. Het is handig om dit aan iemand toe te wijzen die niet direct bij de studie betrokken is, bijvoorbeeld een leidinggevende of een kwaliteitsfunctionaris.
- Koppel ervaringen terug, bijv. naar andere onderzoekers, trialbureau; deel en gebruik de ervaring om onderzoek gerelateerde processen te verbeteren.

## Bijlage 1 – Indeling inspectie rapport

Het inspectierapport heeft (in 2019) de volgende indeling. Deze lijst geeft goed inzicht in de aspecten die tijdens een inspectie aan de orde komen.

- Operationele middelen
  - Organisatie
  - Personeel
  - Kwalificaties en training
  - Faciliteiten
  - Apparatuur
  - Computersystemen
- Administratieve aspecten van de studies
  - Protocol en goedkeuringen
  - Andere relevante commissies, andere vereiste validatie of autorisatie
  - Contracten en overeenkomsten
  - Verzekering
- Trial Master File (TMF)/Investigator Site File (ISF)
  - Opstellen, versiebeheer en inhoud van essentiële documenten
  - Volledigheid, beschikbaarheid, inhoud en indeling van TMF/ISF
- Uitvoering van de studie
  - Werving en screening van de proefpersonen
  - Behandeling van de proefpersonen
- Management van de studie door de verrichter/CRO
  - Waarborgen en documenteren van oversight van diverse (externe) partijen
- Veiligheidsrapportage
  - Data and Safety Monitoring Board (DSMB)
  - Registratie van AE's, SAE's en SUSAR's
  - Jaarlijkse voortgangs- en veiligheidsverslag
- Geneesmiddel voor onderzoek
  - Drug accountability
  - Levering en opslag; logistiek rondom levering medicatie bij meerdere locaties of als apotheek buiten het ziekenhuis is (bijvoorbeeld bij fusie ziekenhuis, verbouwing of verhuizing ziekenhuisfaciliteiten)
  - Blinding en randomisatie
  - Gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek door de proefpersoon
- Datamanagement
- Source Data Review/Verification (SDR/SDV)
- Monitoring
- Apparatuur voor diagnostiek/onderzoeken
- Management van voor studie afgenomen monsters
- Laboratorium
- Bio-analytisch (PK) laboratorium
- Farmacokinetische analyses
- Statistische analyse
- Rapportages
  - Klinisch onderzoeksrapport
  - Bio-analytisch rapport
- Kwaliteitssysteem
  - Standard Operating Procedures (SOPs)
  - Kwaliteitscontrole (QC)
  - Kwaliteitsbeheersing (QA)

## Bijlage 2 – Aandachtspunten

### Organisatie van de studie

#### Taken en verantwoordelijkheden

- Leg taakdelegatie sponsor, coördinerend hoofdonderzoeker en sub-hoofdonderzoeker vast, inclusief wie wat delegeert en onder wiens supervisie gedelegeerde taken uitgevoerd worden.
- Delegatie van taken vanuit reguliere zorg, maar gekoppeld aan een studie moeten worden vastgelegd. Denk hierbij aan medewerkers van radiologie, pathologie, apotheek, klinisch-chemisch laboratorium.
- Beschrijf de diverse partijen die bij een studie betrokken zijn en de verantwoordelijkheden die zij hebben (bijv. wie bouwt de database, wie voert de gegevens in voor de onderzoeker (evt per site), wie verzorgt het opschonen van de klinische database, hoe gaat de logistiek (centrale review, centrale analyses van lichaamsmonsters).
- Check of alle bij studie betrokken personen, inclusief op het delegatielog aanwezig zijn.

#### Trial Master File en Investigator Site File

- Houd de papieren en/of digitale TMF/ISF gedurende de studie op orde zodat het mogelijk is de uitvoering van een klinisch onderzoek en de kwaliteit van de verkregen gegevens te evalueren.
- Papieren en digitale documenten mogen elkaar aanvullen. Delen kunnen elders bewaard worden, maar zorg dan voor duidelijke verwijzingen over en weer.

#### **TMF**

- ❖ Bewaar en archiveer documentatie omtrent testen en akkoord studie database
- ❖ Bewaar begeleidende e-mail-/faxberichten mbt SAEs (zowel meldende partij als ontvangende partij)
- ❖ Blijf op de hoogte van eisen rondom elektronisch archief
  - Inspectie 2019: Archief op shared drive binnen organisatie geaccepteerd
  - Let op: Documenten moeten 15-25 jaar bewaard worden. Digitale documenten moet men gedurende deze tijd kunnen blijven openen en lezen.

#### **ISF**

- ❖ Zorg ervoor dat elektronische bestanden van afgesloten studies tijdig gearchiveerd worden en niet meer toegankelijk zijn via een afdelingsmap op de site.
- ❖ Bewaar documentatie van belangrijke studiezaken die besproken zijn tijdens reguliere research meetings
- ❖ Bewaar correspondentie (e-mails) met betrekking tot randomisatie/registratie en SAEs

#### Financiering en contracten

- Overeenkomsten/contracten met externe partijen moeten aanwezig zijn vóór deze zijn/haar activiteiten voor de studie start
- Ook voor interne afdelingen en disciplines die betrokken zijn bij het onderzoek dienen afspraken vastgelegd te worden (voorbeelden zijn taken van klinisch chemisch laboratorium (verschaffen Streckbuizen), radiologie (uitgeven CD's met CT-scans), afspraken met apotheek t.a.v. medicatie, etc.
  - Dit geldt ook voor taken die al onderdeel zijn van zorg, maar ook in het kader van de studie worden uitgevoerd.
- Afspraken met betrekking tot verwerking en analyse gegevens (centrale review, data management, monitoring, etc) dienen zowel vastgelegd als ondertekend te worden bijvoorbeeld in data management plan, monitoring plan, DSMB charter
- Verwerkersovereenkomsten opstellen en overeenkomen ism gegevens functionaris

## Kwaliteitsbewaking en studieprocedures

### Quality Control (QC)

- Procedures dienen beschikbaar gesteld te worden met de datum waarop ze effectief zijn (en voor oude procedures met start en eind datum waarop ze geldig waren).
- Zorg voor voldoende studie-specifieke procedures of werkinstructies ter ondersteuning van de studie op locatie van verrichter, uitvoerders en diverse onderzoekslocaties.
- Besteed aandacht aan kwaliteitscontrole (QC) van documenten, zoals delegation log, verrichterstaken, datum van ondertekening in relatie tot datum van stand van zaken, versiebeheer van procedures.

### Quality Assurance (QA)

- Ten aanzien van kwaliteitsbeheersing (QA), zorg voor een audit beleid met interne en externe (vendor) audits. Beschrijf hoe en wanneer er een audit gedaan zal worden:
  - Nieuwe partijen auditen voor start studie gerelateerde activiteiten (of voor overeenkomst/contract)
  - Maak een jaarlijks audit plan, gebaseerd op lopende studies/activiteiten, er voor zorgdragen dat partijen regelmatig onderdeel zijn van een audit.
    - ❖ Systeem audits (gericht op processen en (technologische systemen)); hierbij kunnen meerdere studies betrokken worden.
    - ❖ Studie audits (gericht op specifieke studie)

## Personeel/studieteam leden

### Documentatie en training

- Is het delegation log compleet (zie ook 6.3.1)?
- Zijn alle CVs aanwezig en op orde
  - Check regelmatig of er nieuwe personen bij de studie betrokken zijn.
  - Bewaar ook de CVs van personen die niet langer actief zijn in de studie, maar dat wel geweest zijn (en op delegation log staan)
- Documenteer relevante training (GCP, functie- en studie-specifiek) en check regelmatig of deze op tijd gedaan wordt. Regel via een procedure eventuele her-training na bepaalde tijd (trainingen hebben vaak geldigheidsduur).
- Zorg voor bewijs dat personeel kennis heeft genomen van relevante SOPs (leeslijst) en op de hoogte is van herziene SOPs.
- Maak een aanwezigheidslog van belangrijke meetings waar studie besproken wordt en bewaar deze in de studie file.

## Protocol en goedkeuringen

- Inspectie kijkt naar het proces rondom de goedkeuring, het versiebeheer van het studieprotocol en de amendementen.
- Lange tijd tussen goedkeuringen (METC, Raad van Bestuur) kan vragen oproepen. Goed om de reden gedocumenteerd te hebben zodat deze terug te vinden is.

## Uitvoering van de studie

### Werving en screening van proefpersonen

- Voorkom verwarring. Gebruik bij voorkeur één screeningslog.

### Informed consent en inclusie van proefpersonen

- Personen die op onderzoekslocatie toegang krijgen tot medische gegevens van proefpersonen dienen expliciet genoemd te worden in de proefpersoneninformatie. TIP: op de website van de CCMO staat een [voorbeeldbrief voor proefpersonen](#), met daarin tekst over de toegang tot gegevens ter controle van het onderzoek.
- Gebruik altijd de laatste versie van het Informed Consent (IC) en de proefpersonen informatie (PIF)

- Het wordt aanbevolen dat de arts die de patiënt includeert vastlegt (bijvoorbeeld in het EPD) dat de patiënt aan de in- en exclusiecriteria voldoet.
- [TIP] Het is raadzaam om in EPD vast te leggen dat de patiënt in een trial zit, met info over wie te benaderen in geval van opname (dus mogelijke SAE) , en er deblinding nodig is

#### Behandeling en follow-up van proefpersonen

- Volg het protocol. Documenteer als er van het schema afgeweken moet worden, inclusief de reden waarom.
- Check regelmatig of patiënten voor hun follow-up gekomen zijn en benader ze als dit niet het geval is. Voorkom hiermee patiënten die hun laatste assessments missen en “lost to follow-up” zijn.

#### Blinding en randomisatie

- Bedenk vooraf welke studie gegevens mogelijkerwijs ‘unblinding’ kunnen zijn. Beschrijf deze en zorg ervoor dat deze gegevens niet gedeeld worden met, of in te zien zijn door, medewerkers die geblindeerd moeten blijven (bijvoorbeeld bepaalde biomarkers, bloedwaarden). Dit geldt ook voor hoofdonderzoekers, al dan niet in dienst van de verrichter, die tevens lokale onderzoekers zijn.

### **Onderzoeksproduct**

#### Levering, opslag en gebruik van het onderzoeksproduct

- Geneesmiddelen die voor onderzoek uit standaard zorg\* verstrekt worden dienen te voldoen aan eisen voor etikettering;
  - Toevoegen label op recepten en infuuszakken met vermelding geneesmiddel voor onderzoek en studienaam (ref: EUDRALEX Volume 4, annex 13: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use)
  - Batchnummers en vervaldatum dienen bijgehouden te worden.
  - Als medicatie gekoeld bij een bepaalde temperatuur bewaard moet worden, controleer en documenteer dan regelmatig temperatuur alsook het kalibreren van sensors.
  - Studienaam/nummer moet op het recept staan, zodat verwarring bij bereiding voorkomen wordt. Gebruik op alle documenten en labels dezelfde studie aanduiding.

\*Vooralsnog zijn de eisen en verwachtingen bij het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen dezelfde als die van niet-geregistreerde/experimentele geneesmiddelen. Mogelijk gaat dit in de nieuwe regelgeving veranderen.

#### Drug accountability

- Drugaccountability dient bijgehouden te worden, ook bij medicatie uit standaard zorg.
- Bij gebruik infuuszakken moet bijgehouden worden (in EPD) hoeveel infuusvloeistof er toegediend is; vooral als inhoud infuuszak niet volledig is gegeven.

### **Datamanagement**

- Datamanagement plan moet beschikbaar (en getekend) zijn aan het begin van de studie
- Documentatie met betrekking tot testen en valideren van de database dient aanwezig te zijn in TMF
- Rollen moeten duidelijk afgebakend zijn;
  - centraal datamanager mag in principe geen gegevens in het eCRFs wijzigen. Als dit bij hoge uitzondering wel gebeurt, moet dit gedocumenteerd worden en gelogd/zichtbaar zijn in de audit trail van de database.
  - monitor moet rechten hebben om alle studiegegevens te zien voor SDR (check op volgen processen) en SDV (check tussen source en klinische database).

- Invoer van studiegegevens en opschonen hiervan moet tijdig en regelmatig gebeuren. Remote monitoring en sturen op afstand kan niet als er geen gegevens zijn ingevoerd. Volg de afspraken zoals ze vastgelegd zijn in het datamanagement plan.
  - Alle gegevens moeten te herleiden zijn uit de brondocumenten (EPD) bij het uitvoerende centrum. Informatie die elders wordt opgevraagd moet ook als bron opgeslagen worden in het EPD of ISF.
  - Het invoeren van privacygevoelige informatie en het bekijken van het EPD op afstand geeft geen borging dat onbevoegden geen toegang hebben tot deze informatie.
    - Zorg voor geheimhoudingsverklaring en akkoord management van het desbetreffende ziekenhuis. Het ziekenhuis is verantwoordelijk voor de waarborging van de privacy van patiënten.
  - Ga bij wijziging in de regelgeving na wat de eisen (regelgeving) en consequenties zijn en maak een plan van aanpak m.b.t. database en data invoer
    - Wordt de wijziging voor hele studie doorgevoerd of alleen vanaf bepaald moment? Beschrijf de wijziging en plan van aanpak in het relevante studiedocument/plan.
- Voorbeelden:**
- gewijzigde privacy regelgeving t.a.v. verzamelen geboortedatum (AVG) – retrospectief voor hele studie aanpassen
  - resultaten niet langer centraal maar lokaal beoordeeld; eerder ingevoerde gegevens behouden, nieuwe eCRF velden maken voor nieuwe lokale resultaten.
- Bij uploaden van beelden en scans moeten persoonsgegevens van patiënten geanonimiseerd worden

## Statistische analyse

- Zorg voor tijdig afgestemd Statistisch Analyse Plan (SAP); bij voorkeur zo vroeg mogelijk in studie, maar in ieder geval voor een interim analyse.

## Veiligheid

### Monitoring en safety commissie

- Indien een DSMB ingesteld wordt, zorg voor een tijdig afgetekende charter met daarin de momenten waarop de DSMB bij elkaar zal komen. Volg deze tijdslijnen of amendeer de charter indien nodig.

### Melden van SAE's en SUSAR's

- Het proces rondom het melden van SAE's (inclusief het tijdspad) moet te volgen zijn. Bewaar daarom naast de SAE formulieren alle correspondentie rondom SAE's.
  - Check als verrichter regelmatig of SAE's tijdig gemeld zijn, informeer en corrigeer de uitvoerder als dit niet het geval is en bewaar de documentatie in de TMF
  - Check regelmatig of de informatie van SAE's volledig en correct is.

## Monitoring en Auditing

- Check regelmatig of het monitorplan aangepast is en verwijst naar de juiste versie in monitoring rapporten.
  - Communiceer wijzigingen in studieteam ook met de monitor zodat monitorplan en distributielijst kunnen worden aangepast.
  - Documenteer algemene en voor studie belangrijke processen en zorg dat deze zorgvuldig worden gecontroleerd.
- Voorbeeld:** Is juiste versie van proefpersoneninformatie gebruikt voor nieuwe patiënten
- Wees voorzichtig met overdragen van taken aan Lead Data Manager (LDM). Monitor ondersteunt verrichter en LDM ondersteunt de uitvoerder. De taken moeten goed beschreven en zo veel mogelijk gescheiden worden.

## Bijlage 3 – Delegation letter (Raad van Bestuur– Principal Investigator)

To whom it may concern,

The <NAME SPONSOR> board bears the final and overall responsibility for all trials for which the <NAME SPONSOR> is the sponsor. <NAME SPONSOR> delegates the responsibility to safeguard the safety of participating patients, and progress and validity of the trial to the Principal Investigator (PI) of that particular trial. The Principal Investigator (PI) is coordinating the trial on behalf of <NAME SPONSOR> and bears executive responsibility for the overall conduct of the trial.

The tasks of the PI in all <NAME SPONSOR> trials include the following:

- Inform <NAME SPONSOR> and Central Data management Office (data center) of a new trial
- Collaborate with data-/trial center to compose and approve a project plan for the trial
- Ensure that all logistic requirements of the trial are arranged before start of the trial (supply of trial medication, courier services for sample collection, services and procedure central labs, services and procedure central review, etc.)
- Ensure that a Data Safety and Monitoring Board is installed, when necessary
- Ensure that a protocol writing committee is appointed
- Provide data on the feasibility of the trial, and perform site selection
- Provide draft version of protocol and informed consent form to data-/trial center
- Provide trial related manuals for data-/trial center (lab manuals, nursing guideline)
- Collaborate with data-/trial center in editing protocol, ICF, CRF and other trial documents into a final version
- Review and sign for approval final version of protocol, ICF, CRF and other trial documents
- Sign application letters to Ethics Committees, Competent Authorities and other institutions that need to approve the trial
- Answer questions/respond to comments by Ethics Committees, Competent Authorities and other institutions that need to approve the trial
- Speak at investigator meetings, inform participating investigators about the medical and scientific aspects of the trial
- Speak at other training meetings for the trial: training of local data managers, training of data-/trial center staff (safety, monitoring, central data management)
- Collaborate with data-/trial center to compose a data management plan for the trial
- Collaborate with statistician to compose a statistical analysis plan for the trial
- Collaborate with data-/trial center to compose a safety plan for the trial
- Collaborate with data-/trial center to compose a monitoring plan for the trial
- Assist data-/trial center in performing tasks in safety management (medical review of SAE's)
- Review safety information regarding medicinal products used in trial (e.g. safety letters, SUSAR reports) for relevance to the safety of subjects in the trial
- Safeguard overall safety of participating patients in the trial
- Assist data-/trial center in performing tasks in data management (medical data review)
- Answer questions of participants regarding medical and scientific aspects of the trial
- Collaborate and solve any issues with the trial
- Keep track of the progress of the trial, including review and approval of project progress reports and changes in the project plan
- Report to <NAME SPONSOR> Board, working groups and other stakeholders on the progress, safety and validity of the trial
- Write annual progress and safety reports for Ethics Committees and Competent Authorities
- Write formal trial correspondence and reports



- Collaborate with data-/trial center to implement amendments
- Inform sites and authorities of the end of the trial
- Acknowledge the <NAME SPONSOR> in all presentations/publications that are related to the trial Additional tasks and responsibilities of PI's in <NAME SPONSOR> sponsored trials:
- Collaborate with <NAME SPONSOR> Board and <NAME SPONSOR> Management to compose a trial budget and ensure sufficient funding
- Negotiate and make logistic arrangements with third parties involved in the trial, such as pharmaceutical companies, co-sponsors, central laboratories, central pharmacies and reviewers. Please note that all contracts and financial agreements with third parties are the responsibility of <NAME SPONSOR>
- Collaborate with <NAME SPONSOR> management to monitor the Study financially by checking invoices and financial Study information reports

#### Qualifications of a PI:

- Expert knowledge of and experience with the disease under study
- Experience in performing clinical trials, at least as a local investigator and preferable as co-investigator to a PI
- Knowledge of the laws and regulations concerning sponsorship of clinical trials, including GCP certificate: BROK course or equivalent
- Willing to comply with GCP and other regulatory requirements
- Knowledge of <NAME SPONSOR> policy and mission
- Willing to always speak and act in accordance with the requirements set by the protocol
- Willing and able to commit sufficient time to the trial
- Readily available for questions and consultation by investigators and the data-/trial center; during absences the PI ensures the availability of the co-investigator or another suitable deputy PI
- Good communicative and organizational skills
- Always speak and act with integrity and respect
- Proactive and committed
- Willing and able to cooperate closely with several parties.

The PI will provide feedback to the board of Directors of the <NAME SPONSOR> two times a year during the research meetings or sooner if there are grounds to do so. This policy is published on the <NAME SPONSOR> website as well.

Approval signature:

<signatures board and PI>

<names board and PI>

## Bijlage 4 – Voorbeeld van een ingevulde RA(S)CI

Task	PI	Co-investigator	Research Nurse	Study Coordinator	Central Data Manager	Local Data Manager	Statistician
Institute/Organisation	Hospital X	Hospital X	Hospital X	Hospital Y/ Trialcenter M	Trialcenter N	Trialcenter N	Hospital X/Trialcenter M
Writes Protocol	A	S	-	C	C	-	C
Coordinates IRB/ EC communications	A	S	I	R	I	-	-
Screens/recruits study subjects	A	S	R	C	-	-	-
Obtains Informed Consent	A	C	R	I	I	-	
Performs clinical assessments	A	R	S	I	-	-	-
Confirms eligibility (Inclusion/ Exclusion)	A	R	C	I	I		
.....							
.....							
Develops clinical database	C	I	I	A	R	I	
Enters and corrects data in eCRF	A	C	C	I	I	R	
Signs-off eCRFs	A/R	S	C	I	I	I	
Writes Statistical Analysis Plan	A/C	S	-	C	-	-	R
.....							
.....							

R = Responsible  
 A= Accountable (approves, signs)  
 S = Supporting  
 C = Consulted  
 I = Informed

## Bijlage 5 - Gradering van inspectiebevindingen

De inspectie zal eventuele bevindingen categoriseren in:

### **Kritische bevindingen**

- Condities, 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.
- Bevindingen die geclassificeerd worden als kritisch kunnen een patroon van ernstige afwijkingen, slechte kwaliteit van onderzoeksgegevens en afwezigheid van brongegevens inhouden.
- Mogelijke consequenties; verwerpen van (een deel van) de onderzoeksgegevens, corrigerende maatregelen.

### **Ernstige bevindingen**

- Condities, 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.
- Bevindingen die geclassificeerd worden als ernstig kunnen een patroon van kleinere afwijkingen inhouden
- Mogelijke consequenties; verwerpen van (een deel van) de onderzoeksgegevens, corrigerende maatregelen.

### **Bevindingen**

- Condities, praktijken of processen die afwijken van de norm en 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.
- Veel kleine bevindingen kunnen wijzen op een slechte kwaliteit van het uitgevoerde onderzoek en kunnen gelijk zijn aan een ernstige bevinding en derhalve dezelfde consequenties met zich meebrengen.
- Mogelijke consequenties; deze bevindingen geven aan waar verbetering in de condities, praktijken of processen moeten worden aangebracht.

### **Opmerkingen**

- Bevindingen die leiden tot suggesties voor verbetering van de kwaliteit en voor vermindering van potentieel gevaar voor afwijkingen in (toekomstige) klinische onderzoeken.

## Bijlage 6 – Handige links voor meer tips

Hieronder een aantal verwijzingen naar nog meer informatie en tips rondom inspecties:

- De **IGJ** heeft presentaties met inspectieresultaten bij STZ ziekenhuizen, CROs en investigator initiated onderzoek op hun website geplaatst:  
<https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/klinisch-onderzoek-gcp/inspectieresultaten-klinisch-onderzoek>
- The **National Health Service (NHS)** in de UK heeft een handleiding gemaakt ter voorbereiding van een inspectie van de Medicines and healthcare Regulatory Agency (MHRA). Het is een document uit 2011, maar geeft veel goede instructies en richtlijnen.  
<http://www.rdforum.nhs.uk/content/wp-content/uploads/2014/05/RDFguidance-MHRA.pdf>
- In een white paper met titel 'Strategies for managing FDA Inspection Compliance Risks' staat informatie over het voorbereiden op een **FDA inspectie**, de organisatie (met rollen en interacties) tijdens een inspectie en een aantal do's en don'ts.  
<https://www.ivtnetwork.com/article/strategies-managing-fda-inspection-compliance-risks>