



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

Contract Research Organisaties in Nederland

Inventarisatie en kwaliteitsniveau

RIVM rapport 370005001/2011

K. Notenboom | A.R. Molema-Buursma |

I. Hegger



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

**Contract Research Organisaties in
Nederland: inventarisatie en
kwaliteitsniveau**

RIVM Rapport 370005001/2011

Colofon

© RIVM 2011

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

K. Notenboom
A.R. Molema-Buursma
I. Hegger

Contact:
K. Notenboom
Centrum voor Geneesmiddelen en Medische Technologie
kim.notenboom@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).

Rapport in het kort

Contract Research Organisaties in Nederland: inventarisatie en kwaliteitsniveau

In Nederland verrichten de geneesmiddelenindustrie en (academische) ziekenhuizen veel geneesmiddelenonderzoek met mensen; ze dienen jaarlijks zo'n 600 onderzoeksdossiers voor beoordeling in bij erkende medisch-ethische toetsingscommissies. Bij de organisatie en uitvoering van klinisch onderzoek worden vaak Contract Research Organisaties (CRO's) betrokken. Deze organisaties kunnen worden ingehuurd door de opdrachtgever van klinisch onderzoek om functies en verplichtingen voor het onderzoek van hen over te nemen.

Er blijken minstens 114 CRO's betrokken te zijn bij klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland. De kwaliteitsborging van CRO's draagt bij aan de veiligheid en de kwaliteit van het klinisch onderzoek. Veel van de veldpartijen en overheidsinstanties die betrokken zijn bij klinisch onderzoek blijken tevreden over het kwaliteitsniveau van de CRO's in Nederland. Dit blijkt uit een onderzoek van het RIVM dat in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is uitgevoerd. De IGZ is verantwoordelijk voor het toezicht op het klinisch geneesmiddelenonderzoek.

Een register van CRO's kan eraan bijdragen om meer overzicht van de CRO's in Nederland te krijgen. Er bestaat in Nederland wel een koepelvereniging voor CRO's, maar niet alle CRO's zijn daarbij aangesloten. Daarnaast zouden CRO's zelf en de bedrijven die CRO's inhuren, normen voor de eigen beroepsgroep (veldnormen) kunnen ontwikkelen die de kwaliteit van CRO's waarborgen.

Trefwoorden:

CRO, Contract Research Organisatie, GCP, klinisch geneesmiddelenonderzoek, kwaliteit

Abstract

Contract Research Organizations in the Netherlands: Inventarisation and quality level

In the Netherlands, pharmaceutical companies and (academic) hospitals conduct a great many clinical drug trials involving human subjects. Approximately 600 applications for such trials are submitted annually for review to an accredited medical research ethics committee. The sponsor of a clinical trial may outsource various trial-related functions and responsibilities to a contract research organization (CRO). These CROs then assume responsibility for many aspects of clinical trial conduct and management.

At least 114 CROs are involved in clinical research on medicinal products in the Netherlands. Quality assurance of these CROs is a major factor determining the quality and safety of the clinical trials. Many of the key stakeholders from both governmental and professional organizations associated with clinical research on medicinal products have expressed their satisfaction with the performance of the Dutch CROs. This is the conclusion drawn by the RIVM based on a study carried out on behalf of the Dutch Health Care Inspectorate (IGZ), the Dutch government agency responsible for overseeing clinical research with medicinal products.

A register of CROs could contribute to a more detailed overview of those CROs involved in clinical research in the Netherlands. Although there is an umbrella organization for CROs in the Netherlands, not all CROs are members. In addition, CROs and the companies they serve could establish professional standards (field standards) to guarantee the level of quality provided by the CROs.

Key words:

CRO, Contract Research Organisation, GCP, clinical research, quality

Inhoud

Samenvatting—6

1 Inleiding—7

1.1 Aanleiding—7

1.2 Leeswijzer—8

2 CRO's in Nederland—9

2.1 Organisatie van klinisch onderzoek—9

2.2 De rol van CRO's in de organisatie van klinisch onderzoek—10

2.3 Definitie CRO—10

2.4 Overzicht van CRO's in Nederland—11

3 Kwaliteitsniveau van CRO's—15

3.1 Onderzoek naar kwaliteitsniveau van CRO's—15

3.2 Uitbesteden van functies en verplichtingen door de sponsor—16

3.3 Kwaliteitseisen voor CRO's—16

3.3.1 Kwaliteitsmanagement—16

3.3.2 Wet- en regelgeving—17

3.3.3 Veldnormen—19

3.3.4 Toezicht op CRO's—21

3.3.5 Kwaliteitsniveau van CRO's in Nederland—22

4 Discussie—26

Dankwoord—29

Lijst van afkortingen—30

Woordenlijst—31

Referenties—34

Samenvatting

In Nederland verrichten de geneesmiddelenindustrie en (academische) ziekenhuizen veel geneesmiddelenonderzoek met mensen; ze dienen jaarlijks zo'n 600 onderzoeksdossiers voor beoordeling in bij erkende medisch-ethische toetsingscommissies. De organisatie en/of de uitvoering van klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt gedeeltelijk of zelfs geheel uitbesteed aan Contract Research Organisaties (CRO's).

De veiligheid van de proefpersonen die deelnemen aan klinisch onderzoek en de kwaliteit van de onderzoeksdata zijn mede afhankelijk van de kwaliteit van de organisatie en de uitvoering van het onderzoek. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is verantwoordelijk voor het toezicht op de kwaliteit en veiligheid van klinisch onderzoek, en daarmee ook voor het toezicht op CRO's. De IGZ heeft opdracht gegeven aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu om de CRO's die betrokken zijn bij klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland en het kwaliteitsniveau van deze organisaties in kaart te brengen.

Het onderzoek beschreven in dit rapport toont aan dat er minstens 114 verschillende CRO's betrokken zijn bij klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland. Om een indruk te krijgen van het kwaliteitsniveau van CRO's in Nederland zijn gesprekken gevoerd met vertegenwoordigers van veldpartijen en overheidsinstanties die betrokken zijn bij klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland (ACRON, PRA, Nefarma, DCTF, NVMETC, CCMO, CBG en IGZ). Uit de gevoerde gesprekken blijkt dat veel van de geïnterviewden van mening zijn dat de CRO's in Nederland een hoog kwaliteitsniveau hebben.

Een register van CRO's kan eraan bijdragen om meer overzicht van de CRO's in Nederland te krijgen. Er bestaat in Nederland wel een koepelvereniging voor CRO's, maar niet alle CRO's zijn daar geregistreerd. Het is zodoende niet inzichtelijk welke CRO's betrokken zijn bij klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland, wat hun capaciteit is en welke taken zij uitvoeren. Een ander punt dat uit de gesprekken naar voren is gekomen, is de wens van het veld voor systeemtoezicht voor Good Clinical practice (GCP) gekoppeld aan een 'GCP-compliance'-certificaat, bijvoorbeeld voor onderzoekslocaties. Daarnaast zouden CRO's zelf en de bedrijven die CRO's inhuren, veldnormen kunnen ontwikkelen die de kwaliteit van CRO's waarborgen. Veldnormen zouden de kwaliteit van CRO's beter toetsbaar kunnen maken.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In Nederland wordt veel medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen verricht. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 1800 onderzoeksdossiers voor beoordeling ingediend bij erkende medisch-ethische toetsingscommissies. Daarvan heeft ongeveer een derde deel betrekking op klinisch onderzoek met geneesmiddelen; de rest bestaat uit overig interventieonderzoek (niet met geneesmiddelen) en observationeel onderzoek.¹ Geneesmiddelenonderzoek in Nederland dat moet voldoen aan de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO), moet ook voldoen aan de EU-richtlijn 'Goede Klinische Praktijken' (ICH-GCP) en aanpalende wet- en regelgeving.^{2, 3} De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) houdt toezicht op al het (WMO-plichtig) klinisch onderzoek, waaronder het geneesmiddelenonderzoek, en richt zich daarbij onder andere op kwaliteitssystemen en monitoring van onderzoek, het geneesmiddel voor onderzoek (Investigational Medicinal Product, IMP) en de organisatie en uitvoering van het onderzoek door onderzoekers, sponsors en derde partijen zoals Contract Research Organisations (CRO's).

CRO's worden steeds vaker betrokken bij klinisch onderzoek en ongeveer de helft van de klinische onderzoeken wordt in opdracht van de sponsor gedeeltelijk of zelfs geheel georganiseerd en/of uitgevoerd door één of meerdere CRO's. De veiligheid van de proefpersonen en de kwaliteit van de onderzoeksdata zijn mede afhankelijk van de kwaliteit van de organisatie en de uitvoering van het onderzoek en daarmee ook van de kwaliteit van de door de CRO geleverde diensten. Het belang van toezicht op CRO's neemt daardoor steeds meer toe. Op dit moment bestaat er geen overzicht van CRO's die betrokken zijn bij klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland. Daarnaast is het onduidelijk aan welke kwaliteitseisen CRO's als instelling moeten voldoen (wettelijk en veldnormen), wat het kwaliteitsniveau van de geleverde diensten is en hoe dit gewaarborgd wordt. De IGZ heeft opdracht gegeven aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) om hier onderzoek naar te doen. Het onderzoek beperkt zich tot klinisch onderzoek met geneesmiddelen.

De doelstellingen van dit onderzoek zoals geformuleerd door de opdrachtgever zijn:

- a) het in kaart brengen van zoveel mogelijk Contract Research Organisations die in Nederland actief zijn;
- b) een inventarisatie van organisaties die wel CRO-werkzaamheden verrichten maar zich niet als zodanig presenteren;
- c) het opstellen van een lijst met kwaliteitseisen waaraan een CRO in Nederland moet voldoen op basis van de wetgeving en (al dan niet vastgelegde) veldnormen en afhankelijk van de taak die de CRO binnen een onderzoek vervult;
- d) het beschrijven van de wijze waarop het kwaliteitsniveau van CRO's in Nederland wordt gegarandeerd.

1.2 Leeswijzer

Het eerste deel van dit rapport geeft een inleiding in de organisatie van klinisch geneesmiddelenonderzoek en de rol van CRO's en soortgelijke organisaties daarin. Dit wordt gevolgd door een korte bespreking van de inventarisatie van CRO's en soortgelijke organisaties die betrokken zijn bij klinisch onderzoek in Nederland (Hoofdstuk 2). Voor deze inventarisatie is gebruik gemaakt van de EudraCT database.⁴ Hoofdstuk 3 geeft een indruk van het kwaliteitsniveau van CRO's in Nederland. Allereerst worden de kwaliteitseisen beschreven waaraan een CRO in Nederland moet voldoen op basis van wet- en regelgeving en veldnormen die van toepassing zijn op klinisch onderzoek. Hierbij is gebruik gemaakt van de kennis binnen het RIVM en van openbare informatie. Om een indruk te krijgen van het kwaliteitsniveau van CRO's in Nederland en het toezicht hierop zijn gesprekken gevoerd met vertegenwoordigers van veldpartijen en overheidsinstanties die betrokken zijn bij klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland. Door de onderzoekers van het RIVM zijn aandachtspunten opgesteld, waarbij de gevoerde gesprekken als leidraad hebben gediend (Hoofdstuk 4).

2 CRO's in Nederland

2.1 Organisatie van klinisch onderzoek

Klinisch onderzoek met geneesmiddelen is noodzakelijk om nieuwe of betere geneesmiddelen te ontwikkelen, en om te onderzoeken of geregistreerde geneesmiddelen ook bij andere indicaties kunnen worden toegepast of in een andere toedieningsvorm.

Fasen van onderzoek

Klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt traditioneel ingedeeld in vier fasen die achtereenvolgens worden doorlopen, maar elkaar vaak ook overlappen. Fase-1-onderzoek wordt uitgevoerd met een klein aantal gezonde vrijwilligers om de veiligheid en kinetiek van het geneesmiddel vast te stellen. Bepaalde Fase-1-onderzoeken, zoals onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, worden met patiënten uitgevoerd. In Fase-2-onderzoek wordt voornamelijk de effectiviteit en dosering van het geneesmiddel bij een kleine groep patiënten onderzocht. In Fase-3-onderzoek wordt het geneesmiddel in grotere groepen patiënten onderzocht. Hierbij wordt de effectiviteit en veiligheid van nieuwe geneesmiddelen vergeleken met reeds geregistreerde geneesmiddelen. Indien deze fase succesvol is afgesloten kan het geneesmiddel ter registratie worden aangeboden. Fase-4-onderzoek vindt plaats nadat het geneesmiddel is geregistreerd en in de handel gebracht. Hierbij worden grote groepen patiënten gevolgd tijdens het gebruik van het geneesmiddel in de praktijk om te onderzoeken of het geneesmiddel niet eerder opgemerkte bijwerkingen geeft.

Fase-1-onderzoek wordt uitgevoerd in speciale onderzoekscentra (Fase-1-units) waar mensen korte tijd worden opgenomen, of waar ze regelmatig naar toe gaan voor controle. Fase-2-, -3- en -4-onderzoek wordt in de meeste gevallen door een huisartsenpraktijk of een ziekenhuis uitgevoerd. Omdat er voor sommige onderzoeken een groot aantal patiënten nodig is, werken vaak verschillende artsen en meerdere onderzoekscentra aan één onderzoek mee. Dit wordt aangeduid als multicenter onderzoek. Indien meerdere landen aan het onderzoek deelnemen, wordt gesproken over internationaal multicenter onderzoek.

Partijen betrokken bij klinisch onderzoek

Bij de organisatie van klinisch onderzoek zijn diverse partijen betrokken. De belangrijkste partijen, naast de proefpersonen, zijn in elk onderzoek de zogenaamde sponsor en de onderzoeker. De sponsor en de onderzoeker hebben gescheiden functies en verantwoordelijkheden. De sponsor is verantwoordelijk voor de initiatie, organisatie en/of financiering van het onderzoek.⁵ De sponsor is veelal een (bio)farmaceutisch bedrijf, maar kan ook de Raad van Bestuur van een (academisch) ziekenhuis zijn wanneer het onderzoek is geïnitieerd door de onderzoeker. De sponsor wordt in nationale wetgeving aangeduid als 'verrichter'. De onderzoeker wordt in nationale wetgeving aangeduid als 'uitvoerder' en is verantwoordelijk voor de uitvoering van het onderzoek op de onderzoekslocatie.^{5, 6} De onderzoeker is een arts, die bijvoorbeeld werkzaam is in een ziekenhuis of een speciaal onderzoekscentrum voor Fase-1-onderzoek. Naast de sponsor, de onderzoeker en de proefpersoon spelen ook de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), (externe) laboratoria, de apotheek/apotheker en de

directie van betrokken ziekenhui(s)(zen) een rol in het onderzoek. Een onderzoeker voert een klinisch onderzoek doorgaans niet alleen uit, maar doet dit veelal samen met een team van onderzoeksmedewerkers, zoals verpleegkundigen en assistentes waaraan de onderzoeker functies en verantwoordelijkheden delegeert. De sponsor van een klinisch onderzoek kan ook verplichtingen en functies met betrekking tot het onderzoek delegeren aan externe organisaties. Deze organisaties worden in de ICH-GCP aangeduid als CRO. Functies die de sponsor van een klinisch onderzoek toebehoren, zijn onder andere het monitoren van klinisch onderzoek, regulatoire zaken, selectie van onderzoekers, randomisatie, datamanagement, elektronische dataverzameling, distributie en opslag van onderzoeksproducten, veiligheidsevaluatie, kwaliteitsborging van het onderzoek, opstellen van onderzoeksdocumenten en statistische analyse. De CRO waaraan de sponsor van een klinisch onderzoek functies delegeert, kan zelf ook weer taken uitbesteden aan derden of extra capaciteit inhuren voor een bepaalde opdracht. Dit maakt de organisatie van klinisch onderzoek nog complexer.

2.2 De rol van CRO's in de organisatie van klinisch onderzoek

De klinische onderzoekswereld is de afgelopen jaren erg veranderd, mede door nieuwe en veranderde wet- en regelgeving, snelle technologische veranderingen, toenemende complexiteit van geneesmiddelen, globalisering en door toenemende competitie tussen farmaceutische bedrijven, zoals blijkt uit discussies binnen het werkveld. Naast kwaliteit en veiligheid spelen ook snelheid en efficiëntie in de organisatie van klinisch onderzoek een rol voor de sponsor. Om deze reden is het voor (bio)farmaceutische bedrijven aantrekkelijk om onderzoeksgelateerde functies en verplichtingen uit te besteden aan daarin gespecialiseerde organisaties als CRO's.⁷ Deze organisaties kunnen de sponsor aanvullende specifieke kennis en administratieve ondersteuning bieden, en brengen ook flexibiliteit en kostenbeheersing met zich mee⁷. De CRO's hebben zich de laatste jaren sterk ontwikkeld en vormen een eigen bedrijfstak in de klinische onderzoekswereld. Ontwikkelingen van de laatste jaren zijn de internationalisering van CRO's en verdergaande specialisering van CRO's in bepaalde therapeutische gebieden of in bepaalde aspecten van het onderzoek. Er kan ondermeer onderscheid gemaakt worden tussen CRO's die zich richten op regulatoire of administratieve ondersteuning, monitoring van klinisch onderzoek, selectie van onderzoekscentra en onderzoekers en CRO's die zich bezighouden met datamanagement en statistiek.^{7, 8} Ook hebben CRO's snel ingespeeld op de introductie van elektronische dataverzameling en hebben enkele CRO's zich hierin gespecialiseerd. Naast nichebedrijven zijn er ook zogenaamde 'full-service' CRO's. Dit zijn grote, vaak internationale CRO's die (bijna) alle taken van de sponsor in alle fasen van klinisch onderzoek kunnen uitvoeren. In onderstaande paragraaf wordt verder ingegaan op de definitie en het werkveld van CRO's.

2.3 Definitie CRO

Om een overzicht te maken van CRO's die betrokken zijn bij klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland dient er allereerst vastgesteld te worden wat er onder de term 'CRO' verstaan wordt. Het ICH-GCP-richtsnoer omschrijft een CRO als "een persoon of een organisatie (commercieel, academisch of anderszins) die door de sponsor is gecontracteerd om een of meer van de verplichtingen en functies van de sponsor met betrekking tot het onderzoek uit te voeren".⁵ Een CRO hoeft volgens het ICH-GCP-richtsnoer dus niet per definitie een grote commerciële organisatie te zijn. Een CRO kan ook

een individu zijn dat een kleine taak op zich neemt, bijvoorbeeld de begeleiding van het METC-goedkeuringstraject. De definitie voor CRO zoals gesteld in het ICH-GCP-richtsnoer dekt niet alle taken die CRO's in de praktijk uitvoeren. Het ICH-GCP-richtsnoer is gericht op klinisch onderzoek, en zodoende de daarin gestelde definitie voor CRO ook. Er bestaan echter ook organisaties die juist op contractbasis werkzaamheden op andere terreinen uitvoeren, zoals preklinisch en toxicologisch onderzoek, analytische chemie, productontwikkeling of validatie van analytische apparatuur. Daarnaast zijn er ook organisaties die zich wel bevinden op het terrein van klinisch onderzoek maar zich niet beperken tot het op contractbasis uitvoeren van taken van de *sponsor*, maar ook de rol van *onderzoeker* op zich (kunnen) nemen. Voorbeelden hiervan zijn 'full-service' CRO's die een of meerdere onderzoekscentra bezitten, zoals een Fase-1-unit. Deze organisaties hebben onderzoekers in dienst die Fase-1-onderzoek uitvoeren, maar voeren ook op contractbasis onderzoeksgelateerde taken van een sponsor uit. Eventueel verlenen 'full-service' CRO's ook nog diensten op andere terreinen dan klinisch onderzoek.

Naast het feit dat er CRO's zijn die zich niet alleen op *klinisch* onderzoek richten, of alleen taken van de *sponsor* overnemen, zijn er ook organisaties die wel voldoen aan de definitie van CRO zoals gesteld in de ICH-GCP, maar zich niet als zodanig presenteren. Ook de termen '*Clinical Research Organisation*', '*consultancy*' en '*Clinical (Trial) Service Organisation*' worden regelmatig gebruikt door bedrijven. De term '*Clinical Research Organisation*' wordt door organisaties gebruikt om te benadrukken dat ze zich specifiek richten op het klinisch onderzoek en bijvoorbeeld niet op preklinisch en toxicologisch onderzoek. De afgelopen jaren zijn er ook nieuwe groepen organisaties bijgekomen, te weten Site Management Organisations (SMO's), Academic Research Organisations (ARO's) en Trial Management Organisations (TMO's). De werkzaamheden van ARO's, SMO's en TMO's zijn voornamelijk gericht op de onderzoekslocatie, zoals selectie en kwalificatie van onderzoekscentra en onderzoekers, rekrutering van patiënten, regulatoire ondersteuning, contract- en budgetonderhandelingen, training van onderzoeksmedewerkers en studiemangement. ARO's zijn verbonden aan een academisch ziekenhuis en richten zich dan ook voornamelijk op één onderzoekscentrum.

Bovenstaande laat zien dat de term CRO niet zo eenduidig is. Niet alle bedrijven of organisaties die fungeren als een CRO zoals gedefinieerd in het ICH-GCP-richtsnoer presenteren zichzelf onder de noemer CRO; daarnaast zijn er bedrijven of organisaties die zich wel als CRO presenteren, maar niet voldoen aan de definitie zoals gesteld in het ICH-GCP-richtsnoer. In overleg met de opdrachtgever is besloten om voor het onderzoek beschreven in dit rapport de definitie voor CRO zoals gesteld in het ICH-GCP-richtsnoer te handhaven. Alleen organisaties die op contractbasis verplichtingen en functies van de *sponsor* met betrekking tot *klinisch* geneesmiddelenonderzoek uitvoeren, worden in dit rapport CRO genoemd.

2.4 Overzicht van CRO's in Nederland

Bronnen voor inventarisatie van CRO's

Een nationaal of Europees register van CRO's bestaat niet. Wel bestaan er koepelorganisaties waar CRO's zich bij aan kunnen sluiten: de Associatie van CRO's in Nederland (ACRON) en de internationale koepelorganisatie Association of Clinical Research Organizations (ACRO)^{9, 10}. Daarnaast bestaat de EUCROF (European CRO Federation), waarbij landelijke koepelorganisaties zoals de ACRON zijn aangesloten, en niet de individuele CRO's afzonderlijk.

Aansluiting bij deze koepelorganisaties vindt plaats op eigen initiatief van een CRO en is geen wettelijke verplichting. De ledenlijsten van deze organisaties geven zodoende geen volledig overzicht van CRO's die een actieve rol spelen in het klinisch onderzoek. Andere mogelijke bronnen voor de inventarisatie van CRO's zijn databases die gebruikt worden voor registratie en beoordeling van klinisch onderzoek met geneesmiddelen. Het onderzoeksdossier voor een klinisch geneesmiddelenonderzoek dient in Nederland ter beoordeling te worden ingediend bij de bevoegde instantie (CCMO of minister van VWS). Het Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier (ABR-formulier) is een verplicht onderdeel van het onderzoeksdossier in Nederland. Het ABR-formulier bevat algemene informatie over het klinisch onderzoek en dient als ondersteuning voor de oordelende commissies. Informatie uit dit formulier wordt openbaar gemaakt in het CCMO-register. Het ABR-formulier bevat echter geen informatie over de partijen die betrokken zijn bij het klinisch onderzoek en blijkt zodoende niet geschikt voor de inventarisatie van CRO's. Klinisch onderzoek met geneesmiddelen dat in de Europese Unie wordt uitgevoerd dient conform artikel 11 van de EU Clinical Trial Directive 2001/20/EC geregistreerd te worden in EudraCT; dat is de Europese database voor klinisch onderzoek van de European Medicines Agency (EMA)^{3, 4}. Hierdoor beschikken alle lidstaten van de EU over dezelfde informatie ten aanzien van de klinische onderzoeken, waaronder inhoud, aanvang en einde, deelnemende centra en functies en verplichtingen die de sponsor uitbesteedt aan andere organisaties. De EudraCT-database wordt gevuld aan de hand van de gegevens die zijn opgenomen in het EudraCT-aanvraagformulier voor klinisch onderzoek (EudraCT Clinical Trial Application Form), dat door de sponsor van het onderzoek wordt ingestuurd. Sectie G.4 van het aanvraagformulier (Figuur 1) bevat de gegevens over delegatie van functies en verplichtingen door de sponsor aan andere organisaties en derde partijen. In de nieuwe versie van het aanvraagformulier (4 november 2009) is dit sectie G.5. De EudraCT-database is vertrouwelijk en alleen toegankelijk voor de autoriteiten van de EU-lidstaten. Onlangs is op basis van de EudraCT-database een openbaar register online gegaan. Dit openbare register bevat echter niet de gegevens over delegatie van functies en verplichtingen door de sponsor.¹¹

G.4 ORGANISATIONS TO WHOM THE SPONSOR HAS TRANSFERRED TRIAL RELATED DUTIES AND FUNCTIONS (repeat as needed for multiple organisations)		
G.4.1 Has the sponsor transferred any major or all the sponsor's trial related duties and functions to another organisation or third party? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>		
Repeat as necessary for multiple organisations:		
G.4.1.1 Organisation :		
G.4.1.2 Name of contact person :		
G.4.1.3 Address :		
G.4.1.4 Telephone number :		
G.4.1.5	All tasks of the sponsor	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.6	Monitoring	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.7	Regulatory (e.g. preparation of applications to CA and ethics committee)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.8	Investigator recruitment	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.9	IVRS ²⁶ – treatment randomisation	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.10	Data management	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.11	E-data capture	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.12	SUSAR reporting	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.13	Quality assurance auditing	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.14	Statistical analysis	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.15	Medical writing	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.16	Other duties subcontracted	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
G.4.1.16.1	If yes to other please specify:	

Figuur 1. Sectie G.4 van het EudraCT-aanvraagformulier

De informatie over de bij het klinisch onderzoek betrokken derde partijen is in de EudraCT-database opgenomen. De gegevens uit sectie G.4 van het EudraCT-aanvraagformulier zijn voor het onderzoek beschreven in dit rapport gebruikt bij het opstellen van een lijst van in Nederland actieve CRO's. Door gebruikt te maken van de EudraCT-database worden niet alleen de organisaties die zichzelf CRO noemen opgenomen in het overzicht, maar ook de organisaties die zich niet als CRO presenteren maar wel CRO-werkzaamheden verrichten.

Op het moment van inventarisatie (1e kwartaal 2010) bevatte de database 2168 door Nederland goedgekeurde klinische onderzoeken. Om een recent overzicht van betrokken partijen op te stellen zijn alle in 2009 aangemelde en goedgekeurde studies in Nederland geselecteerd uit de EudraCT-database. Dit zijn 267 klinische onderzoeken. Voor elk van deze onderzoeken is nagegaan of de sponsor functies en verplichtingen gedelegeerd heeft aan een of meerdere derde partijen en welke organisaties dit zijn. Vervolgens is met behulp van de database geïnventariseerd hoe vaak deze organisaties als derde partij zijn aangemeld in de periode 2006-2009, en voor welke taken deze organisaties in die periode zijn aangemeld. Op deze manier is een overzicht verkregen van organisaties die actief betrokken zijn bij klinisch onderzoek in Nederland en van het werkterrein van deze organisaties in Nederland. Vanwege het vertrouwelijke karakter van de EudraCT-database is het verkregen overzicht alleen beschikbaar voor de opdrachtgever. Hieronder volgt een beknopte beschrijving van de inventarisatie.

Inventarisatie

Uit de initiële evaluatie van de klinische onderzoeken blijkt dat bij de geselecteerde 267 klinische onderzoeken er door de sponsors in totaal aan 124 verschillende organisaties onderzoeksgelateerde functies en verplichtingen zijn uitbesteed. Uit het vervolgonderzoek naar de functies en verplichtingen die door de sponsors aan deze organisaties gedelegeerd zijn, blijkt echter dat tien organisaties ten onrechte als derde partij in sectie G.4 zijn aangemeld. Laboratoria dienen in sectie G.3 van het EudraCT-formulier te worden vermeld. Bij de geselecteerde 267 klinische onderzoeken in Nederland waren dus 114 verschillende derde partijen betrokken. Deze 114 organisaties worden in de verwerking van de resultaten alle aangeduid als een 'CRO'. Van deze 114 verschillende CRO's zijn:

- 51 CRO's gevestigd in Nederland of hebben een vestiging in Nederland;
- 81 CRO's betrokken bij monitoring en datamanagement van klinisch onderzoek in Nederland; daarvan zijn er 48 gevestigd in Nederland of hebben een vestiging in Nederland;
- 17 CRO's waaraan de sponsor **alle** functies en verplichtingen gedelegeerd heeft. Deze organisaties zijn allemaal gevestigd in Nederland of hebben een vestiging in Nederland.

Discussie

De EudraCT-database kent een aantal beperkingen, waardoor de uit de EudraCT-database verkregen gegevens met betrekking tot het uitbesteden van functies en verplichtingen door de sponsor geen volledig beeld maar een indicatie van de werkelijke situatie in Nederland geven. De grootste beperking van de database is de aanlevering van de gegevens met betrekking tot het onderzoek door de sponsor, dat volgens een standaard format verloopt en waarin de sponsor keuzes kan maken en onderdelen onvermeld kan laten. Hierdoor kan het voorkomen dat de gegevens niet volledig of incorrect zijn. Een kleine steekproef toont een discrepantie tussen de functies die de CRO's volgens de EudraCT-database uitvoeren en de functies die zijn

vermeld op de website van deze CRO's. Hoewel CRO's niet alle functies die binnen hun werkveld liggen voor ieder klinisch onderzoek toe zullen passen, is het wel opmerkelijk dat bijvoorbeeld een grote full-service CRO voor geen enkele studie is aangemeld voor de functie "monitoring", hoewel dit wel tot het op de website van de firma aangegeven takenpakket hoort. Daarnaast komen CRO's die slechts een kleine administratieve taak uitvoeren erg weinig voor in de database, terwijl de website van deze organisaties een hogere activiteit doen vermoeden. Ook kunnen gegevens niet op de juiste plaats in het EudraCT-formulier worden opgenomen. Uit het onderzoek beschreven in dit rapport blijkt dat de gegevens die vermeld dienen te worden in sectie G.3 en G.4 van het EudraCT-formulier wel eens verwisseld te worden. Een andere beperking van de database is dat wijzigingen in de bij een klinisch onderzoek betrokken CRO('s) en/of gedelegeerde functies en verplichtingen niet als substantieel amendement worden beschouwd volgens de "Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (2010/C 82/01; 124.a).³ Hierdoor worden wijzigingen op dit vlak mogelijk niet aan de autoriteiten gemeld en verwerkt. Een ander nadelig punt is dat in het geval van internationaal multicenter onderzoek niet kan worden afgeleid in welk land een derde partij de gedelegeerde functies zal uitvoeren. Het verkrijgen van een compleet overzicht van de bij een klinisch onderzoek betrokken organisaties uit de EudraCT-database is niet in alle gevallen eenduidig mogelijk. De hierboven beschreven beperkingen maken de EudraCT-database in feite in zijn huidige vorm niet de ideale bron voor het volledig in kaart brengen van CRO's en soortgelijke organisaties die actief zijn in Nederland. Dit geldt natuurlijk niet alleen voor de Nederlandse situatie maar voor alle EU lidstaten. Een andere gegevensbron was op het moment echter niet beschikbaar voor het onderzoek.

3 Kwaliteitsniveau van CRO's

3.1 Onderzoek naar kwaliteitsniveau van CRO's

Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van het onderzoek naar het kwaliteitsniveau van CRO's en het toezicht hierop. Door middel van een literatuurstudie zijn bestaande wettelijke eisen, richtlijnen en veldnormen geïnventariseerd. Daarnaast is met vertegenwoordigers van een aantal veldpartijen en overheidsinstanties een semi-gestructureerd interview gehouden. De interviews zijn met een recorder opgenomen en getranscribeerd. Vervolgens zijn de interviews geanalyseerd op de volgende aspecten:

- wet- en regelgeving voor CRO's;
- veldnormen voor CRO's;
- kwaliteitsmanagement door CRO's;
- toezicht op CRO's.

Tabel 1. Geïnterviewde veldpartijen en overheidsinstanties

Partij	Omschrijving	Relatie met de kwaliteit van CRO's
Veldpartij		
ACRON	Koepelorganisatie van CRO's in Nederland	Leden betrokken bij uitvoering van klinisch onderzoek in opdracht
PRA International	Clinical Research Organisatie	Uitvoering van klinisch onderzoek in opdracht
Nefarma	Nederlandse Vereniging van de Research-georiënteerde Farmaceutische Industrie	Leden betrokken bij opdrachtverlening aan CRO's
DCTF	Dutch Clinical Trial Foundation	Leden betrokken bij bevordering van samenwerking tussen bedrijfsleven en de Nederlandse medische kennisinfrastructuur op het gebied van klinisch onderzoek
NVMETC	Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische Toetsingscommissies	Leden betrokken bij toetsing van klinisch onderzoek volgens de WMO
Overheid: Zelfstandig bestuursorgaan (ZBO)		
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	Toezicht op de toetsing van klinisch onderzoek met geneesmiddelen volgens de WMO
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen	Beoordeling van data uit klinische studies ten behoeve van de registratie van geneesmiddelen volgens de Geneesmiddelenwet
Overheid: Staatstoezicht		
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg	Toezicht op de naleving van wet en regelgeving omtrent klinisch onderzoek

3.2 **Uitbesteden van functies en verplichtingen door de sponsor**

Richtlijnen voor het uitbesteden van functies en verplichtingen door de sponsor aan CRO's staan beschreven in de ICH-GCP-richtsnoer. Dit richtsnoer heeft in Nederland een wettelijke basis, doordat het is opgenomen in artikel 13b van de WMO.² In het ICH-GCP-richtsnoer staat het volgende vermeld met betrekking tot het uitbesteden van functies en verplichtingen aan CRO's:

- 5.2.1 Een sponsor kan enkele of al haar verplichtingen en functies met betrekking tot het klinisch onderzoek overdragen aan een CRO, maar de uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de kwaliteit en integriteit van het onderzoek berust altijd bij de sponsor. De CRO moet kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing implementeren.
- 5.2.2 Elke verplichting en functie met betrekking tot het onderzoek die is overgedragen aan en aangenomen door een CRO moet schriftelijk gespecificeerd worden.
- 5.2.3 Elke verplichting en functie met betrekking tot het onderzoek die niet specifiek is overgedragen aan en aangenomen door een CRO blijft bij de sponsor.
- 5.2.4 Alle verwijzingen in dit richtsnoer naar een sponsor gelden ook voor een CRO, voor zover een CRO de verplichtingen en functies met betrekking tot het onderzoek heeft aangenomen van de sponsor.

De ICH-GCP (ICH-GCP 5.2.1) stelt dat een CRO verplichtingen en functies van een sponsor kan overnemen. Vóór de aanvang van een onderzoek moet de sponsor alle aan het onderzoek verbonden verplichtingen en functies definiëren, vaststellen en toewijzen (ICH-GCP 5.7). Indien er verplichtingen en/of functies worden gedelegeerd aan een of meerdere derde partijen, moet dit schriftelijk zijn vastgelegd, als onderdeel van het protocol of in een aparte overeenkomst (ICH-GCP 5.1.4). Dit wordt nogmaals bekrachtigd in ICH-GCP 5.2.2, waarin gesteld wordt dat elke verplichting en functie met betrekking tot het onderzoek die is overgedragen aan en aangenomen door een CRO schriftelijk gespecificeerd moet worden. Ongeacht welke organisaties betrokken zijn bij het onderzoek en welke contracten er zijn afgesloten, het staat vast dat de uiteindelijke verantwoordelijkheid voor alle aspecten van het onderzoek bij de sponsor ligt.

3.3 **Kwaliteitseisen voor CRO's**

3.3.1 *Kwaliteitsmanagement*

Het kwaliteitsniveau van een dienstverlenende organisatie zoals een CRO wordt bepaald door de mate waarin de eigenschappen en kenmerken van de aangeboden diensten voldoen aan de daaraan verbonden normen. Dit zijn zowel wettelijke als eventuele veldnormen als additionele normen van de opdrachtgever. CRO's zijn verplicht om kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing te implementeren (ICH-GCP 5.2.1). In het kwaliteitsmanagementsysteem van een CRO is beschreven hoe kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing tijdens een klinisch onderzoeksproces worden uitgevoerd en geborgd. Het kwaliteitssysteem van een CRO dient, afhankelijk van de taken die een CRO uitvoert, GLP-, GCP- en GMP-richtlijnen te implementeren. CRO's moeten een intern auditprogramma hebben om compliance aan het eigen kwaliteitssysteem te evalueren en om eventuele verbeterpunten te identificeren (kwaliteitsbevordering). Het auditprogramma van CRO's omvat studiespecifieke en systeemspecifieke controles. Er zijn verschillende

softwaresystemen die CRO's kunnen ondersteunen met kwaliteitsmanagement. Tevens bestaat er de mogelijkheid tot ISO-certificatie. De ISO-9000 series geven principes voor kwaliteitsborging. De ISO-series zijn opgesteld vanuit een algemene behoefte aan harmonisatie op het gebied van systemen voor kwaliteitsborging. Het is een algemeen model dat rekening houdt met alle aspecten van de bedrijfsvoering die uiteindelijk de kwaliteit beïnvloeden. ISO controleert of een organisatie aan de zelf opgelegde kwaliteitsnormen voldoet. Om dit vast te stellen voert een certificatie-instelling (CI) een audit uit. Het werken conform de ISO-normen is een eigen initiatief van het betrokken bedrijf of de instelling. ISO-certificatie zegt niets over het al dan niet volgen van wet- en regelgeving. Dit is dan ook een van de belangrijkste redenen dat de rol van ISO in klinisch onderzoek de laatste jaren is teruggelopen.

3.3.2 *Wet- en regelgeving*

CRO's moeten aan dezelfde GCP-eisen voldoen als de bedrijven die ze dienen (ICH-GCP 5.2.4). Naast de ICH-GCP dient klinisch onderzoek aan andere nationale, Europese en internationale wet- en regelgeving te voldoen. Tabel 2 geeft een overzicht van de meest relevante wet- en regelgeving die direct van toepassing is op het klinische onderzoek en zodoende ook geldt voor CRO's. Overige wet- en regelgeving (bijvoorbeeld fiscale regels en ARBO-regels) zijn buiten beschouwing gelaten.

Tabel 2 Wet- en regelgeving relevant voor klinisch onderzoek

Wet-/regelgeving	Relevantie	Van toepassing op
Verklaring van Helsinki ¹²	Waarborgen belang van de proefpersoon/patiënt	Sponsor; onderzoeker
Richtsnoer voor Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95 (ICH-GCP) ³	Richtsnoer om de wetenschappelijke kwaliteit van het klinisch onderzoek alsmede de bescherming van proefpersonen te garanderen	Sponsor; onderzoeker
Richtlijn 2001/20/EG ³	Toelating klinische studies met geneesmiddelen door duale toetsing door de overheid	Sponsor; onderzoeker
Richtlijn 2005/28/EG ³	Klinisch onderzoek met geneesmiddelen moet volgens GCP uitgevoerd worden	Sponsor; onderzoeker
Richtlijn 2003/94/EG ³	Vaststellen GMP voor geneesmiddelen, inclusief IMP's; inspecties	Sponsor
Richtlijn 2001/83/EG ³	Regels voor toelating tot de markt van geneesmiddelen voor menselijk gebruik; eisen aan klinisch onderzoek voor registratie	Sponsor
Besluit Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen ²	Klinisch onderzoek met geneesmiddelen moet volgens GCP uitgevoerd worden; implementatie	Sponsor; onderzoeker

	richtlijn 2005/28/EG in Nederlandse wetgeving	
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) ²	Bescherming proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek; deel implementatie richtlijn 2001/20 in Nederlandse wetgeving	Sponsor; onderzoeker; facilitaire instelling
Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) ²	De rechten en plichten van patiënten en hulpverleners (recht op informatie; toestemmingsvereiste; recht op inzage medisch en verpleegkundig dossier; recht op privacy; vertegenwoordiging van patiënt)	Onderzoeker
Geneesmiddelenwet ²	Regels voor productie, handel, voorschrijven en verstrekken van geneesmiddelen; specifieke regels voor IMP's; implementatie Richtlijn 2001/83/EG in Nederlandse wetgeving	Sponsor; onderzoeker
Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP) ²	Regels voor de omgang met persoonsgegevens; verplichting tot melden van verwerkingen van persoonsgegevens bij de toezichthouder	Sponsor; onderzoeker
Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (BIG) ²	Bevorderen van de kwaliteit van zorgverlening en bescherming van de patiënt tegen ondeskundig en onzorgvuldig handelen van zorgverleners	Onderzoeker
Kwaliteitswet Zorginstellingen	Bewaken, beheersen en verbeteren van eigen kwaliteit door zorginstellingen	Onderzoeker in (academisch) ziekenhuis

In het ICH-GCP-richtsnoer zijn alleen bepalingen opgenomen over de uitbesteding van taken van de sponsor aan een CRO. De taken en verantwoordelijkheden van de onderzoeker worden apart van de sponsor beschreven. Commerciële organisaties die (naast functies van de sponsor) functies van de onderzoeker uitvoeren, zoals onderzoeksorganisaties die zelf faciliteiten in ziekenhuizen hebben of onderzoeksinstellingen als Fase-1-units, vallen in de Nederlandse WMO onder de definitie "facilitaire instelling". Zij hebben de verplichting zorg te dragen voor het werken volgens een goedgekeurd protocol, het verzekeren van de proefpersonen en zijn mede aansprakelijk voor schade door dood of letsel van de proefpersoon.⁶ Specifieke nationale of internationale regelgeving met eisen ten aanzien van

de kwaliteit van de organisatie van dit type CRO ontbreekt echter. In alle gevallen is de sponsor eindverantwoordelijk voor het klinisch onderzoek en moet hij toezien op het nakomen van wettelijke verplichtingen door de onderzoeker. In Engeland bestaat sinds 2008 een specifiek accreditatiesysteem voor Fase-1-units. Aanleiding voor het introduceren van dit systeem door de MHRA was het TGN1412-incident in maart 2006, waarbij zes vrijwilligers ernstig ziek werden na toedienen van het nieuwe geneesmiddel TGN1412. Het accreditatiesysteem voor de Fase-1-units beoogt de veiligheid van de vrijwilligers te maximaliseren en publiek vertrouwen in het toezicht op dergelijk onderzoek terug te winnen. Het systeem kent twee niveaus van accreditatie voor Fase-1-onderzoekscentra: standaard accreditatie voor het uitvoeren van alle Fase-1-onderzoeken met uitzondering van eerste studies in de mens met hoogrisicogeneesmiddelen, en aanvullende accreditatie voor het uitvoeren van alle Fase-1-onderzoek met hoogrisicogeneesmiddelen. Dit accreditatiesysteem is om juridische redenen vrijwillig, maar accreditatie wordt wel in het oordeel van de Ethische Commissie in Engeland meegenomen.¹³ Frankrijk kent sinds twintig jaar een systeem voor accreditatie/autorisatie van Fase-1-units. Ook in Hongarije is door de overheid een dergelijk accreditatiesysteem geïmplementeerd waardoor Fase-1-studies uitsluitend in geaccrediteerde centra mogen worden uitgevoerd. Het kwalificatieproces dient eenmaal per drie jaar opnieuw doorlopen te worden.^{14, 15}

Zoals eerder genoemd bestaat geen specifiek aanvullende Europese wet- of regelgeving voor CRO's. Wel heeft de *GCP Inspectors Working Party* van de EMA wegens een aantal kritieke problemen met onderzoeksdata in registratiedossiers voor generieke geneesmiddelen een "Reflection Paper on Advice to Applicants/Sponsors/CRO's of bioequivalence studies" ontwikkeld (Bron: EMA).¹⁶ Dit document geeft een toelichting op de verantwoordelijkheden van de bij deze specifieke 'subset' van het klinisch onderzoek betrokken organisaties met de intentie de kwaliteit van bio-equivalentie-onderzoek te verzekeren. Enkele autoriteiten van Europese lidstaten hebben nationale wetgeving en/of besluiten voor de uitvoering van klinisch onderzoek door CRO's geïmplementeerd. De Italiaanse overheid heeft bijvoorbeeld in november 2008 een besluit geïmplementeerd waarin de minimale kwaliteitseisen voor CRO's die in Italië actief zijn, staan gedefinieerd.¹⁷ Deze wetgeving is niet alleen van toepassing op Italiaanse CRO's, maar ook op alle niet-Italiaanse CRO's die in Italië onderzoek uitvoeren. Deze wetgeving beschrijft naast algemene eisen specifieke eisen voor monitoring, auditing, statistische analyse en datamanagement. Er worden onder andere eisen gesteld aan de opleiding en ervaring van het personeel dat bovengenoemde functies uitvoert. Indien niet aan de eisen zoals genoemd in deze wetgeving voldaan wordt voor een bepaald onderzoek, zullen de resultaten niet door de Italiaanse overheid beoordeeld worden voor de vergunningaanvraag van een geneesmiddel.

3.3.3 *Veldnormen*

Een CRO wordt op verschillende aspecten geselecteerd door een opdrachtgever, waaronder op het soort diensten dat een CRO kan leveren, de expertise die een CRO in huis heeft op een bepaald therapeutisch gebied, de competenties van de onderzoeksmedewerkers en de contacten die een CRO heeft met verschillende onderzoekscentra, en de mate van compliance aan de relevante wet- en regelgeving. (Bio)farmaceutische bedrijven maken vaak gebruik van dezelfde CRO's, de zogenaamde *preferred suppliers*. Als reden

voor het uitbesteden van taken aan een CRO zijn snelheid en efficiëntie genoemd. Daarnaast wil een opdrachtgever dat de taken kwalitatief goed worden uitgevoerd. Voor de sponsors geldt dat de communicatie tussen de opdrachtgever, monitor en onderzoeker ook een belangrijke rol speelt in het kwaliteitsniveau van een CRO. ISO-certificatie lijkt geen rol te spelen in de selectie van CRO's door de opdrachtgevers.

Er bestaan geen Nederlandse veldnormen voor CRO's opgesteld door bijvoorbeeld de koepelorganisaties voor CRO's, de farmaceutische industrie of door andere beroepsgroepen. De koepelorganisatie van CRO's heeft opgemerkt dat een accreditatiesysteem door de eigen beroepsgroep voornamelijk als een extra belasting in aanvulling op de toch al vele audits en inspecties wordt gezien en zij verwacht dat het weinig toegevoegde waarde zal hebben. Een accreditatie door de beroepsgroep van CRO's zal namelijk de eigen verantwoordelijkheid die de sponsor van een onderzoek heeft, nooit kunnen ondervangen en het aantal audits door de industrie zal zodoende niet verminderen.

Ondanks het feit dat er geen veldnormen zijn voor de uitvoering van klinisch onderzoek door CRO's wordt er wel in meer algemene zin door het koepelorganisaties uit het veld aandacht besteed aan het verbeteren van de kwaliteit van de uitvoering van klinische studies en het opstellen van veldnormen voor onderzoekers. Deze ontwikkelingen worden hieronder kort besproken.

GCP-certificering

De werkgroep "Opleiding Klinisch Onderzoek" van de DCTF werkt aan een landelijke certificering van het verplichte GCP-examen voor onderzoekers. Hierbij is, onder andere, ook de ACROON betrokken. Een van de beoogde doelstellingen is het bevorderen van de kwaliteit van klinisch onderzoek in Nederland. Het inwoneraantal van Nederland maakt het lastig om een groot aantal patiënten voor klinisch onderzoek te includeren. Nederland kan zich zodoende voornamelijk profileren door een hoge kwaliteit van onderzoek te leveren en niet door grootschalige routinestudies. In het kader van dit project is een landelijk GCP-examen ontwikkeld, met als doel om daarmee ook GCP-training in de (academische) ziekenhuizen in te voeren. De mogelijkheden voor het opstellen van een (openbaar) register voor gecertificeerde onderzoekers wordt momenteel nog door de werkgroep onderzocht. De DCTF is van mening dat GCP-certificering van alle medewerkers die betrokken zijn bij GCP-plichtige taken bijdraagt aan het kwaliteitsniveau van een klinisch onderzoek.

Onderzoek in Universitaire Medische Centra

De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) heeft een werkgroep ingesteld om haar te adviseren over de wijze waarop de kwaliteit van de uitvoering van mensgebonden onderzoek op een goede wijze kan worden geborgd. Dit advies richt zich op al het mensgebonden onderzoek waarbij de Raad van Bestuur (RvB) van een van de UMC's de opdrachtgever is voor de zogenaamde onderzoeker-geïnitieerde studies. De werkgroep 'kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek' beschrijft een aantal maatregelen om de kwaliteit in UMC's op een goede wijze te borgen. Dit zijn maatregelen op het gebied van scholing, risicoclassificatie, verzekering, monitoring, Data Safety Monitoring Board, auditing, registratie, archivering en researchcodes. Evaluatie van de voorgestelde maatregelen zal binnen een jaar na goedkeuring van het advies door het NFU-bestuur plaatsvinden. In het adviesrapport van de werkgroep wordt daarnaast aangegeven dat Raden

van Bestuur opdrachtgever kunnen zijn van door de industrie geïnitieerd onderzoek. Vraag is of dit strookt met de huidige wet- en regelgeving.¹⁸

3.3.4 *Toezicht op CRO's*

De kwaliteit van CRO's wordt getoetst aan de hand van interne audits door de organisatie zelf en door externe audits van de opdrachtgevers. Daarnaast wordt de kwaliteit van CRO's gecontroleerd door inspecties door de overheid. De overheidsinspecties worden in Nederland uitgevoerd door de IGZ. Bij een verzoek van een Europese autoriteit om een inspectie kan de IGZ vergezeld worden door buitenlandse toezichthouders. Toezichthouders van buiten Europa, bijvoorbeeld de FDA, kunnen ook inspecties uitvoeren in Nederland, waarbij altijd de Nederlandse overheid geïnformeerd dient te worden. Het veld stelt dat CRO's door deze veelvuldige toetsing een erg hoge kwaliteitsborging hebben. Daarentegen wordt zowel door het veld als door een van de overheidsinstanties opgemerkt dat er soms wel erg veel wordt geïnspecteerd: vaak met een net iets andere invalshoek. De Europese regelgeving voorziet in een systeem van wederzijdse erkenning van GCP-inspecties door de Europese lidstaten. Het veld heeft de indruk dat deze wederzijdse erkenning niet altijd consequent wordt doorgevoerd. Voor een CRO zou dit een vermindering van de inspectielast betekenen. Nederlandse CRO's geven aan hoofdzakelijk te worden geïnspecteerd op initiatief van buitenlandse of internationale overheden, waaronder voornamelijk de FDA en de EMA. Het betreft dan (vrijwel altijd) studiespecifieke inspecties. Bij een inspectie door de EMA is de IGZ altijd betrokken. De CRO's geven in de gesprekken aan er voorkeur aan te geven door de Nederlandse overheid geïnspecteerd te worden. Het vroegere 'GCP in-compliance statement' dat door de IGZ werd afgegeven werd door de CRO's erg gewaardeerd. CRO's verwijzen hun opdrachtgevers graag naar de meest recente inspecties, nu voornamelijk buitenlandse studiespecifieke inspecties. Een bewijs van een positieve GCP-inspectie uitgevoerd door de Nederlandse overheid ontbreekt veelal. CRO's pleiten voor systeeminspecties met daaraan gekoppeld "GCP-in-compliance statements". De IGZ is echter van mening dat een dergelijke certificering geen wettelijke basis heeft en een te beperkte basis heeft, onder andere vanwege de diversiteit van activiteiten bij CRO's. Het veld hecht een zekere waarde aan de door de IGZ uitgevoerde GCP-inspecties. De CRO's worden door de GCP-inspecties getriggerd om scherp te blijven; daarnaast wordt een inspectie tevens als een soort plaatsbepaling beschouwd van de kwaliteit van de CRO ten opzichte van de concurrerende CRO's en de eisen van de overheid.

Uit de gesprekken met de geïnterviewde partijen zijn een aantal aandachtspunten naar voren gekomen met betrekking tot het huidige GCP-inspectiesysteem. Eén van de benoemde punten is dat het merendeel van de uitgevoerde GCP-inspecties studiespecifiek wordt uitgevoerd en bovendien vaak pas na afloop, soms pas na meerdere jaren, van de studies. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door inspectie mandaten met betrekking tot handelsvergunning (marketing authorization). Bij een studiespecifieke inspectie uitgevoerd door de FDA ligt de nadruk voornamelijk op de betrouwbaarheid en kwaliteit van de data en lijkt deze niet zozeer op de ethische aspecten van het onderzoek te liggen, zoals de veiligheid van de bij het onderzoek betrokken vrijwilligers, volgens een van de geïnterviewde partijen.

Een andere kanttekening op het toezicht op klinisch onderzoek die door enkele partijen gemaakt is, is dat het systeem voor toezicht op klinisch

geneesmiddelenonderzoek aanzienlijk afwijkt van het systeemtoezicht op bijvoorbeeld laboratoriumonderzoek bij de ontwikkeling van geneesmiddelen of op de distributie en productie van geneesmiddelen. Organisaties die claimen aan GLP-eisen te voldoen worden opgenomen in het programma van toezicht op GLP op basis van Richtlijn 2004/9/EG en zullen op periodieke basis, eenmaal in de twee jaar, door de nieuwe Voedsel en Waren Autoriteit (nVWA) worden geïnspecteerd. Indien de onderzoeksinstelling naar het oordeel van de nVWA te werk gaat in overeenstemming met de GLP-principes, zal een "Verklaring van naleving GLP" worden verstrekt. Deze verklaring stelt dat de onderzoeksinstelling ten tijde van de inspectie werkte in overeenstemming met de GLP-principes. Fabrikanten, groothandelaren en importeurs van geneesmiddelen voor mensen moeten een GMP- en/of GDP-vergunning hebben. GMP-inspecties worden op basis van Richtlijn 2001/83/EG door de IGZ eenmaal in de drie jaar uitgevoerd. Bij een positief oordeel wordt de fabrikantvergunning verlengd. Voor het uitvoeren van klinisch onderzoek wordt daarentegen niet routinematig geïnspecteerd door de IGZ en er wordt, zoals al eerder besproken, ook geen vergunning of certificaat afgegeven.

Een laatste kanttekening: vanuit de overheid is opgemerkt dat er behoefte is aan het opleggen van sancties voor bepaalde overtredingen door CRO's om daarmee deze overtredingen in de toekomst te voorkomen.

3.3.5 *Kwaliteitsniveau van CRO's in Nederland*

De geïnterviewde partijen is gevraagd of ze het kwaliteitsniveau van CRO's in Nederland voldoende achten. Verschillende partijen geven aan dat CRO's een hoog kwaliteitsniveau hebben doordat ze daaraan hun bestaansrecht ontleen. Immers, indien de opdrachtgever de onderzoeksresultaten gaat gebruiken ten behoeve van registratiedoelstellingen, dient de kwaliteit van de data goed te zijn. De CRO's stellen daarnaast zelf dat de kwaliteitsborging van CRO's erg hoog is vanwege de vele audits en inspecties die plaatsvinden. De veldpartijen geven aan tevreden te zijn met het huidige kwaliteitsniveau van de door Nederlandse CRO's geleverde diensten. De veldpartijen geven daarnaast ook aan weinig verschillen in het kwaliteitsniveau tussen CRO's onderling te zien. De grootste niveauverschillen lijken volgens de beroepsgroepen voornamelijk te zitten tussen de CRO-industrie enerzijds en het ziekenhuis anderzijds. Vanuit alle invalshoeken wordt benadrukt dat er voornamelijk bij de uitvoering van de taken van de onderzoeker een kwaliteitsslag valt te behalen. Hierbij wordt geduid op de onderzoekers van de (academische) ziekenhuizen en dan in het bijzonder op het onderzoeker-geïnitieerd onderzoek. De NVMETC onderkent dit probleem ook, maar geeft daarbij aan dat (academische) ziekenhuizen steeds meer aandacht hebben voor de klinische studies die in hun ziekenhuis worden uitgevoerd. Zo is er meer aandacht voor training van onderzoekers en het verbeteren van de kwaliteit van het onderzoek, maar ook voor de interne geldstroom die het participeren in klinisch onderzoek met zich meebrengt.

Ondanks het feit dat de meerderheid van de geïnterviewde partijen aangeeft tevreden te zijn met het kwaliteitsniveau van CRO's in Nederland, wordt er vanuit de overheden ook een aantal kanttekeningen geplaatst. CRO's kunnen in principe beschouwd worden als onafhankelijke organisaties; zij hebben immers weinig baat bij een positieve uitkomst van een onderzoek. Bij deze onafhankelijkheid worden echter door enkele overheidsinstanties wel wat kanttekeningen geplaatst: CRO's zijn commerciële organisaties en ontvangen zodoende een financiële vergoeding van de opdrachtgever voor de taken die

ze uitvoeren. De financiële afhankelijkheid van een CRO kan mogelijk een adequate en kritische beoordeling voor de aanname van een opdracht van een sponsor in de weg staan. CRO's dienen te bepalen of zij een bepaalde opdracht van een sponsor wel of niet willen/kunnen aannemen. Dit oordeel dient onder andere gebaseerd te zijn op de expertise van de medewerkers van de CRO op bijvoorbeeld het indicatiegebied of op uit te voeren technieken of handelingen. Indien de aangeboden opdracht ook het uitvoeren van taken van de onderzoeker behelst, dient de CRO ook de kwaliteit van het onderzoeksprotocol kritisch te evalueren. Het wordt daarom belangrijk gevonden dat een CRO onafhankelijke medewerkers in dienst heeft die in staat zijn om de haalbaarheid/uitvoerbaarheid van een onderzoeksprotocol of de risico's van een bepaald geneesmiddel goed te kunnen beoordelen. Ook wordt gedacht dat de financiële afhankelijkheid van CRO's mogelijk de resultaten van een onderzoek kan beïnvloeden, omdat de opdrachtgever natuurlijk hoopt op positieve onderzoeksresultaten. De veldpartijen merken hierover op dat niet alleen CRO's een financiële afhankelijkheid hebben, maar ook andere betrokken partijen, waaronder academische ziekenhuizen. Er bestaat bij meerdere overheidspartijen een zorg over de kwaliteit van CRO's die klinisch geneesmiddelenonderzoek buiten Europa uitvoeren. Zo wordt er opgemerkt dat er een verschil in kwaliteit zichtbaar is tussen door verschillende CRO's aangeleverde data, en tussen studies uitgevoerd ten behoeve van de registratie van een nieuw geneesmiddel en de bio-equivalentiestudies ten behoeve van de registratie van een generiek geneesmiddel. Er wordt daarbij opgemerkt dat de kwaliteit van de aangeleverde klinische data bij de registratie van geneesmiddelen en de GCP-compliance de laatste jaren aanzienlijk is afgenomen.

Naast een mening over het kwaliteitsniveau van CRO's in Nederland is de geïnterviewde partijen ook gevraagd of zij de huidige wet- en regelgeving voldoende vinden om de kwaliteit van CRO's in Nederland te waarborgen. Het merendeel van de geïnterviewden heeft deze vraag bevestigend beantwoord. Vanuit de CRO's wordt gesteld dat de WMO en Richtlijn 2001/20/EG weliswaar de bescherming van de proefpersoon omvatten, maar dat de huidige wet- en regelgeving weinig handvatten biedt voor het creëren van een adequate infrastructuur waarmee de validiteit van de onderzoeksdata gegarandeerd wordt. Ook vanuit de overheid wordt aangegeven dat zowel nationaal als internationaal extra aandacht zou kunnen worden besteed aan het adequaat registreren en verwerken van onderzoeksdata. Enkele veldpartijen geven aan dat het toepassen van de door de FDA vereiste GAMP-richtlijn (Good Automated Manufacturing Practice) een toegevoegde waarde heeft voor de kwaliteit van het klinisch onderzoek.

Enkele overheidspartijen zijn van mening dat de huidige wet- en regelgeving onvoldoende eisen stelt aan de eigen verantwoordelijkheid van CRO's. Zoals eerder gesteld is niet alleen de uitvoering bepalend voor de kwaliteit van een CRO, maar ook de mate waarin een CRO in staat is de aangeboden opdrachten te beoordelen op haalbaarheid, uitvoerbaarheid en mogelijke risico's in relatie tot de deskundigheid van de CRO. De huidige wet- en regelgeving onderstreept onvoldoende dat een CRO een eigen verantwoordelijkheid heeft voor de afweging van de risico's en de belasting van de vrijwilligers die ze behandelen. Vanuit de veldpartijen wordt juist aangegeven dat de kwaliteitseisen van een CRO misschien wel strenger zijn dan die van de sponsors, omdat klinisch onderzoek de core-business is van CRO's en hun bestaansrecht daardoor afhankelijk is van een goede kwaliteit van de geleverde diensten. CRO's zullen het protocol dan ook goed beoordelen voordat zij hun naam aan het onderzoek verbinden.

Naast de IGZ is geen van de geïnterviewde partijen bekend met het besluit van de Italiaanse overheid met eisen voor CRO's. Menigeen geeft aan de voordelen van het besluit in te zien, in het bijzonder het stellen van specifieke opleidingseisen voor alle onderzoeksmedewerkers. Bijna alle geïnterviewde partijen geven aan dat er opgepast moet worden met het introduceren van aanvullende wet- en regelgeving specifiek voor CRO's, aangezien dit ook bureaucratie in de hand zal werken. De IGZ zou dan ook graag zien dat het veld zelf eisen opstelt waaraan een goede CRO dient te voldoen. Zowel de CRO's zelf als de bedrijven die ze dienen, zijn immers verantwoordelijk voor de betrouwbaarheid en kwaliteit van de door CRO's geleverde diensten en data, en ook voor de veiligheid van de proefpersonen.

Een aantal partijen geeft aan het opmerkelijk te vinden dat er geen specifieke eisen zijn voor het starten van een onderzoekscentrum voor Fase-1-onderzoek in Nederland: in feite kan iedereen een dergelijke facilitaire instelling voor klinisch onderzoek met geneesmiddelen starten. Vanuit de CRO's is opgemerkt dat het opstellen van kwaliteitseisen of een accreditatiesysteem voor startende onderzoekscentra dit deels zou kunnen ondervangen. Men dient er wel voor te waken dat het ontstaan van nieuwe onderzoekscentra hierdoor ontmoedigd wordt.

Uit de interviews met betrokken partijen kwam nog een aantal punten naar voren die niet onder de onderzochte aspecten vallen, maar hier gezien hun context wel in dit rapport genoemd worden:

- Een van de risico's die de veiligheid van proefpersonen in gevaar kan brengen is de mogelijke onvolledigheid van informatie over de ziektegeschiedenis van de vrijwilliger bij Fase-1-onderzoek. Onderzoekers hebben informatie nodig over de ziektegeschiedenis en het medicatiegebruik van vrijwilligers om te beoordelen of een persoon in aanmerking komt voor deelname aan een bepaald klinisch onderzoek. Recht op inzage in het medisch dossier van een vrijwilliger heeft een onderzoeker echter niet. Onderzoekers baseren zich op de door de patiënt aangeboden informatie over diens gezondheidstoestand, die ze vervolgens verifiëren bij de huisarts van de vrijwilliger. Daarnaast worden door de onderzoeker nog enkele standaardtesten uitgevoerd om te bevestigen dat de patiënt op het moment van het onderzoek gezond is. Het verlenen van toegang aan onderzoekers tot het medisch dossier van vrijwilligers zou van toegevoegde waarde kunnen zijn voor de kwaliteit en veiligheid van klinisch geneesmiddelenonderzoek. In het belang van de veiligheid van de vrijwilligers en de betrouwbaarheid van onderzoeksresultaten hanteren onderzoekscentra in Nederland de stelregel dat een vrijwilliger niet meer dan één keer per drie maanden mag deelnemen aan een klinisch geneesmiddelenonderzoek. Dit wordt door de onderzoekscentra gecontroleerd door middel van VIPCheck (Volunteer Inclusion Period), een internationaal, centraal register van personen die deelnemen aan klinisch onderzoek. Daarnaast hebben CRO's een eigen database waarin de gegevens van vrijwilligers, met toestemming van de proefpersoon, worden opgeslagen. Deze database kan ook gebruikt worden om de gezondheidstoestand van vrijwilligers te verifiëren die vaker deelnemen aan onderzoek van de betreffende CRO.
- Vanuit de overheid is een zorg uitgesproken over klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. Met name de onervarenheid van betrokken CRO's met de Nederlandse wetgeving leidt tot zorgen over klinisch onderzoek met hulpmiddelen. Er wordt gepleit voor meer aandacht voor de specifieke WMO-aspecten bij inspecties van deze specifieke studies.

- Het is door enkele overheidsorganisaties opgemerkt dat de klinische onderzoekswereld erg klein is, waardoor er onvoldoende afstand is tussen CRO's en de METC's, evenals tussen onderzoekers en METC's. Hierdoor wordt de benodigde onafhankelijkheid mogelijk in gevaar gebracht.

4 Discussie

Definitie

Het ICH-GCP-richtsnoer omschrijft een CRO als “een persoon of een organisatie (commercieel, academisch of anderszins) die door de sponsor is gecontracteerd om een of meer van de verplichtingen en functies van de sponsor met betrekking tot het onderzoek uit te voeren”.⁵ Behalve de definitie in het ICH-GCP-richtsnoer bestaat er geen andere formele definitie van het begrip CRO. Het onderzoek beschreven in dit rapport laat zien dat het begrip CRO in de praktijk door vrijwel alle stakeholders ruimer gezien wordt dan de definitie die in het ICH-GCP-richtsnoer gegeven is. CRO's worden in het algemeen gezien als (grote) organisaties die klinisch onderzoek uitvoeren in opdracht van de (bio)farmaceutische industrie, waarbij geen onderscheid gemaakt wordt tussen het uitvoeren van functies en verplichtingen van de sponsor en van de onderzoeker. Daarnaast beperkt het werkveld van CRO's zich niet tot klinisch geneesmiddelenonderzoek, maar omvat het bijvoorbeeld ook preklinisch en toxicologisch onderzoek en onderzoek met medische hulpmiddelen. Aangezien de term “CRO” niet eenduidig te definiëren is, strekt het tot aanbeveling om de term “CRO” te omschrijven in de context waarin de term wordt gebruikt.

Veldnormen

De (bio)farmaceutische industrie besteedt haar onderzoeksgelateerde functies en verplichtingen grotendeels uit aan CRO's. Uit de voor dit onderzoek genomen steekproef van 267 klinische geneesmiddelenonderzoeken in Nederland blijkt dat bij deze onderzoeken 114 verschillende CRO's zijn betrokken. Hierbij is alleen gekeken naar organisaties die functies en verlichtingen van de sponsor uitvoeren en niet naar commerciële onderzoekscentra, aangezien deze niet voldoen aan de definitie voor CRO zoals gesteld in het ICH-GCP-richtsnoer. De veiligheid van de proefpersonen en de kwaliteit van de onderzoeksdata zijn mede afhankelijk van de kwaliteit van de organisatie en uitvoering van het onderzoek en daarmee ook van de kwaliteit van de door de CRO's geleverde diensten. Een aantal overheidspartijen heeft naar voren gebracht dat de garantie van de kwaliteit van CRO's onvoldoende inzichtelijk is. Op dit moment bestaan geen specifieke kwaliteitsnormen voor bedrijven zoals CRO's. Daarnaast worden CRO's behalve in het ICH-GCP-richtsnoer nergens in de Europese wetgeving benoemd. Veldnormen ontwikkeld door CRO's en de bedrijven die taken aan CRO's uitbesteden, kunnen de kwaliteit van CRO's beter toetsbaar maken. Het veld kan dan toezicht houden op de naleving van de eigen normen. Dat zou dan aanvullend zijn op het toezicht van de IGZ op CRO's. Afstemming tussen de beroepsgroepen van CRO's en de IGZ kan hierbij van toegevoegde waarde zijn.

Verantwoordelijkheid CRO

Vanuit de overheid is opgemerkt dat de huidige wet- en regelgeving onvoldoende onderstreept dat een CRO een eigen verantwoordelijkheid heeft voor de afweging van de risico's en de belasting van de vrijwilligers die ze behandelen. Het feit dat er in de ICH-GCP gesteld wordt dat de eindverantwoordelijkheid van een onderzoek uiteindelijk altijd bij de sponsor ligt en ieder klinisch onderzoek in Nederland door een geaccrediteerde METC getoetst en goedgekeurd wordt, wil niet zeggen dat een CRO zelf geen

verantwoordelijkheid in de afweging van risico's draagt. Een CRO heeft ook een eigen verantwoordelijkheid ten aanzien van de veiligheid van de proefpersonen, hetgeen ook tot uitdrukking komt in de WMO bij de bepalingen ten aanzien van facilitaire instellingen. Het is daarom van belang dat CRO's de haalbaarheid/uitvoerbaarheid van een onderzoeksprotocol of de risico's van een bepaald geneesmiddel goed beoordelen. Het strekt tot aanbeveling dit aspect op te nemen in veldnormen.

Register

De veldpartijen geven aan veel belang te hechten aan toezicht door de IGZ gekoppeld aan een algemene verklaring van GCP-compliance voor het bedrijf. Zij zouden de frequentie van de GCP-inspecties uitgevoerd door de IGZ graag zien toenemen, ook in verband met profilering naar buitenlandse opdrachtgevers. Voor een dergelijk systeemtoezicht op de naleving van GCP is een betrouwbaar overzicht van CRO's van belang. Een openbaar register van CRO's kan gebruikt worden bij het nagaan van de mogelijkheden voor systeemtoezicht. Als voorbeeld voor systeemtoezicht is het huidige systeem van toezicht op GLP genoemd door de geïnterviewde partijen.

Toezicht

Zowel de overheid als het veld heeft de kanttekening geplaatst dat er voornamelijk retrospectief geïnspecteerd wordt; er is weinig toezicht op een studie ten tijde van de daadwerkelijke uitvoering. Wanneer het de kwaliteit van de uitvoering van klinisch onderzoek betreft, wordt er dus grotendeels vertrouwd op de beoordeling van de onderzoeksdossiers. Deelnemers aan een klinisch onderzoek in Nederland vertrouwen erop dat het onderzoek van gedegen kwaliteit is en zorgvuldig is opgezet, en vertrouwen daarmee ook op het huidige systeem van toezicht hierop. Inspecties tijdens de uitvoering van het klinisch onderzoek ('reality check') zouden een meerwaarde kunnen hebben voor de veiligheid van proefpersonen.

Vanwege de onbekendheid met het te onderzoeken geneesmiddel heeft Fase-1-onderzoek mogelijk extra risico's voor de proefpersonen. Extra aandacht voor de kwaliteit van Fase-1-onderzoek zou daarom gerechtvaardigd kunnen zijn vanuit het oogpunt van patiëntveiligheid. Mogelijk zou hiervoor een accreditatiesysteem voor Fase-1-units zoals toegepast door de MHRA als uitgangspunt kunnen dienen. Vanuit het veld is geopperd toezicht niet specifiek op CRO's en Fase-1-units te richten maar op onderzoekscentra. Daar vallen dan automatisch de commerciële Fase-1-units onder, maar ook de onderzoekers in de (academische) ziekenhuizen.

Aandachtspunten

Samengevat geven de meeste geïnterviewde partijen aan tevreden te zijn met het kwaliteitsniveau van Nederlandse CRO's, hoewel overheidspartijen graag meer inzicht in de kwaliteitsborging zouden hebben. Als aandachtspunten met betrekking tot de kwaliteit van CRO's in Nederland zijn in dit onderzoek naar voren gekomen:

- het ontbreken van een passende definitie voor Contract Research Organisaties;
- het onvoldoende benoemen van CRO's in de huidige wet- en regelgeving;
- het ontbreken van veldnormen voor CRO's;
- het belang van de eigen verantwoordelijkheid van CRO's bij de afweging van risico's voor proefpersonen;
- het ontbreken van een openbaar register van CRO's die in Nederland op contractbasis onderzoeksgelateerde verplichtingen en functies van de sponsor uitvoeren;

- de wens van het veld voor systeemtoezicht voor GCP gekoppeld aan een ‘GCP-compliance’-certificaat, bijvoorbeeld voor onderzoekslocaties;
- de wens van het veld voor inspectietoezicht ten tijde van de uitvoering van een klinisch onderzoek;
- het belang van garantie van een goede kwaliteit van Fase-1-units vanwege de mogelijke extra risico’s voor de proefpersonen, bijvoorbeeld door invoering van een accreditatiesysteem voor het uitvoeren van Fase-1-onderzoek of door het toezicht op klinisch onderzoek te richten op onderzoekscentra.

Dankwoord

De auteurs willen de ACRON, PRA International, Nefarma, DCTF, NVMETC, CCMO, CBG en de IGZ bedanken voor hun medewerking aan het onderzoek beschreven in dit rapport. In het bijzonder gaat hun dank uit naar de geïnterviewde personen van deze organisaties.

Lijst van afkortingen

ACRO	Association of Clinical Research Organizations
ACRON	Association of Clinical Research Organisations in the Netherlands
ARO	Academic Research Organisation
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CRO	Contract Research Organisation
CRU	Clinical Research Unit
CTMO	Clinical Trial Management Organisation
DCTF	Dutch Clinical Trial Foundation
EMA	European Medicines Agency
EU	Europese Unie
EUCROF	European CRO Federation
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practices
METC	Medisch-Ethische ToetsingsCommissie
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Conference on Harmonisation
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IVRS	Interactive Voice Response System
RET	Richtlijn Externe Toetsing
RvB	Raad van Bestuur
SMO	Site Management Organisation
SOP	Standard Operating Procedure
UMC	Universitair Medisch Centrum
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Woordenlijst

ABR-formulier	Algemeen beoordelings- en registratieformulier.
Audit	Een systematisch en onafhankelijk onderzoek van activiteiten en documenten in verband met een klinisch onderzoek om na te gaan of de activiteiten in verband met het geëvalueerde onderzoek werden uitgevoerd en de gegevens werden vastgelegd, geanalyseerd en gerapporteerd in overeenstemming met het protocol, SOP's van de sponsor, GCP, en de relevante wettelijke vereisten. ⁵
Contract Research Organisation	Een persoon of organisatie (commercieel, academisch of anderszins) die door de sponsor is gecontracteerd om een of meerdere verplichtingen en functies van de sponsor met betrekking tot het onderzoek uit te voeren. ⁵
GCP	Een standaard voor het ontwerpen, opzetten, uitvoeren, monitoren, auditen, vastleggen, analyseren en rapporteren van klinisch onderzoek, die zekerstelt dat de gegevens en de gerapporteerde resultaten betrouwbaar en nauwkeurig zijn, en dat de rechten, integriteit en vertrouwelijkheid van proefpersonen beschermd worden. ⁵
Geneesmiddelenonderzoek	Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen. ⁶
Klinisch onderzoek	Elk onderzoek bij de mens dat tot doel heeft vast te stellen of te verifiëren wat de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten zijn van een onderzoeksproduct, en/of

Kwaliteitsborging	<p>om alle bijwerkingen van het onderzoeksproduct vast te stellen, en/of om opname, distributie, metabolisme en uitscheiding van een onderzoeksproduct te bestuderen met het doel de veiligheid en/of werkzaamheid ervan vast te stellen. De termen 'klinisch onderzoek' en 'klinische studie' zijn synoniem.⁵</p> <p>Alle geplande en systematische handelingen die zijn ingesteld om te waarborgen dat het onderzoek wordt uitgevoerd en dat de gegevens worden gegenereerd, gedocumenteerd (vastgelegd) en gerapporteerd in overeenstemming met Good Clinical Practice (GCP) en met de relevante wettelijke vereisten.⁵</p>
Kwaliteitsbeheersing	<p>De bedrijfstechneken en werkzaamheden die binnen het systeem van kwaliteitsborging worden gebruikt om na te gaan of aan de kwaliteitseisen voor aan het onderzoek gerelateerde werkzaamheden is voldaan.⁵</p>
Inspectie	<p>Het officiële onderzoek dat wordt verricht door (een) bevoegde autoriteit(en), van documenten, faciliteiten, dossiers en alle andere bronnen, die door de autoriteit(en) worden geacht in verband te staan met het klinisch onderzoek, en dat kan plaatsvinden op de onderzoekslocatie, bij de sponsor en/of bij de contract research organisaties (CRO's), of op andere locaties naar goeddunken van de bevoegde autoriteiten.⁵</p>
Monitoren	<p>Het bewaken van de voortgang van een klinisch onderzoek, en van de uitvoering, het vastleggen van de gegevens en de rapportage hiervan conform het protocol, de Standaard Werkvoorschriften (SOP's), Good Clinical Practice (GCP), en de relevante wettelijke vereisten (ICH-GCP).</p>
Onderzoeker	<p>Een persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van een klinisch onderzoek op een onderzoekslocatie. Als een klinisch onderzoek op een onderzoekslocatie door een team van personen wordt uitgevoerd, dan is de onderzoeker de verantwoordelijke teamleider en kan deze als hoofdonderzoeker worden aangeduid.⁵</p>
Richtsnoer	<p>Sturend, niet-bindend kader voor het correct implementeren of toepassen van EU-wetgeving</p>

Sponsor	Een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid neemt voor het initiëren, organiseren en/of financieren van een klinisch onderzoek. ⁵ Voor onderzoeker-geïnitieerd onderzoek is de Raad van Bestuur de sponsor.
Randomisatie	Het proces van het indelen van proefpersonen in behandelings- of controlegroepen door middel van willekeurige toewijzing, om zo subjectieve beïnvloeding uit te sluiten. ⁵
Uitvoerder	Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: een arts of een in artikel 3, onder e, bedoelde persoon, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde locatie. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert. ⁶
Verrichter	Een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek ⁶ .

Referenties

- ¹ Jaarverslag 2010, CCMO, Den Haag
- ² <http://wetten.overheid.nl/> (versie 20 mei 2011)
- ³ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm (versie 20 mei 2011)
- ⁴ <https://eudract.ema.europa.eu/> (versie 20 mei 2011)
- ⁵ ICH-GCP
- ⁶ WMO
- ⁷ Simunovic, N., Finding a Contract Research Organization for Your Research Trial, *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, 19(3): 241-2445 (2009)
- ⁸ J. Beach, *Clinical Trials Integrity: A CRO Perspective, Accountability in Research*, Vol 8, pp 245-260
- ⁹ <http://www.acron.nl/> (versie 20 mei 2011)
- ¹⁰ <http://www.acrohealth.org/> (versie 20 mei 2011)
- ¹¹ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (versie 20 mei 2011)
- ¹² WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (versie 20 mei 2011)
- ¹³ <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPractice/Background/index.htm#11> (versie 20 mei 2011)
- ¹⁴ http://www.ogyi.hu/clinical_investigation_places/
- ¹⁵ http://www.ogyi.hu/dynamic/Decree35_2005.doc
- ¹⁶ Reflection Paper on Advice to Applicants/Sponsors/CRO's of bioequivalence studies EMEA/INS/GCP/468975/2007, EMA, 2008
- ¹⁷ Definition of the minimum requirements which Contract Research Organisations (CRO) shall satisfy in order to work within clinical trials on medicinal products, Italy, Ministry of Health, 2008
- ¹⁸ Kwaliteitsborging voor mensgebonden onderzoek, NFU, juni 2010, NFU-10.1900; <http://www.nfu.nl/>

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl