

Raakvlakken tussen Good Clinical Practice en kwaliteitsmanagement principes uit ISO 9001:2008, (h)erkenning kan voordelen bieden

Edgar Smeets, PhD, CCRA, MICR

Clinical Research Consultant

Smeets Independent Consultant – SIC

Correspondentieadres: e.smeets@sic-est.nl / Zondaghof 58, 1335LD, Almere

Nederlandse arts-onderzoekers zijn helaas niet vaak aanwezig bij bijeenkomsten van de andere bij geneesmiddelen-onderzoek betrokken partijen. Aan de andere kant bestaat al een aantal jaren de Basiscursus Regelgeving & Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK), die voor (in ieder geval startende) onderzoekers in de meeste ziekenhuizen verplicht is gesteld. Ook is er sinds begin december 2012 de mogelijkheid om kosteloos e-learning modules te volgen via www.onderzoekswijs.nl (een initiatief van de CCMO). Good Clinical Practice (GCP) is (slechts) een onderdeel van de BROK en het e-learning. Het volgens GCP uitvoeren van een klinisch onderzoek met geneesmiddelen vereist een bewust/tevoren doordachte werkwijze en aanpak, die veel overeenkomsten vertoont met kwaliteits-gerichte (bedrijfsmatige) initiatieven/richtlijnen zoals ISO 9001:2008¹. Gebaseerd op jaren ervaring in het veld, wil ik graag een aantal oudere en één nieuw punt bespreken en mijn standpunt toelichten, nl. dat niet slechts kennis van maar juist ook een veranderde 'GCP-attitude' van voordeel kan zijn, niet alleen voor arts-onderzoekers maar ook voor artsen die geen onderzoek uitvoeren, vanwege de raakvlakken met kwaliteitsmanagement.

Good Clinical Practices – geen studie meer zónder

Vaak afgekort tot 'GCP', is de volledige naam van deze handleiding 'Guideline for Good Clinical Practice - ICH E6'.² Het is de basis voor het plannen en uitvoeren van klinisch onderzoek. Resultaten uit studies uitgevoerd zonder wezenlijke GCP navolging, worden tegenwoordig niet meer als serieus gezien. Het GCP richtsnoer is verankerd in de Nederlandse wetgeving (o.a. Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst, WGBO, 1995; en meer recent de Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen; WMO), het is dus verplicht te volgen. Waar gaat het nu eigenlijk over? De GCP E6 handleiding beschrijft in drie eenvoudig te lezen hoofdstukken de verwachtingen, taken en verantwoordelijkheden van de drie partijen betrokken bij een studie: de Medisch-Ethische ToetsingsCommissie (METC), de onderzoeker (uitvoerder) en de sponsor (verrichter). De overige vijf hoofdstukken beschrijven de termen en afkortingen, de principes op welke GCP gebaseerd zijn, inhouds-eisen voor het onderzoeksprotocol en de investigator brochure, en een overzicht van te hanteren documenten. Het hoofdstuk over de onderzoeker beslaat 10 pagina's A4 tekst en is (zelfs in het Engels) goed leesbaar. Een aanrader voor elke onderzoeker.

Het onderzoeksprotocol als basis voor efficiënt(er) werken aan een studie

In de door de industrie gesponsorde onderzoeken komt het niet (meer) vaak voor dat de onderzoeker inbreng heeft in / mee kan schrijven aan het studieprotocol. Dit is jammer, want het studieprotocol biedt opties om op een heldere wijze efficiënt vorm te geven aan onder andere de volgende aspecten: (hoe om te gaan met) veiligheidsmeldingen, data-verzameling, bron-documenten, en monitoring. Bent u wel in staat mee te schrijven aan het protocol, bijvoorbeeld als u deel uitmaakt van een groep academische onderzoekers, benut deze mogelijkheid dan optimaal, om het uitvoeren van het protocol ook bij u op de afdeling werkbaar(der) te maken. Ik bespreek de hierboven genoemde opties in het kader van het model onderzoeksprotocol van de CCMO.³ Dit model onderzoeksprotocol bestaat uit een aantal genummerde onderdelen/secties.

Veiligheidsmeldingen

De patiëntveiligheid dient het belangrijkste uitgangspunt te zijn, en uiteraard dient ieder ongewenst voorval correct te worden opgevolgd. Correct in de zin van een adequate medische handeling, maar ook in de zin van GCP. Een voorval (en de opvolg-actie) dient dan ook genoteerd in patiëntdossier, beoordeeld in het kader van causaliteit, en geregistreerd (in de Case Report Forms (CRFs), al dan niet elektronisch opgezet). Een vaak gehoorde klacht betreft het doormelden aan de METC van (de talrijke) voorvallen die niet in uw centrum of zelfs niet in ons land zijn opgetreden. Dit kan (te) veel tijd vergen, en misschien leiden op over-rapportage. Een ander aspect kan zijn dat de definitie / het besef van 'voorval' (AE) of in dit geval juist 'ernstig voorval' (SAE) te kort schiet, hetgeen kan leiden tot onder-rapportage. Deze zaken kunnen als volgt worden aangepakt: (1) onder 9.2 (van het model onderzoeksprotocol) vermeldt u welke categorie SAE's via de portal ToetsingOnline gemeld zullen worden (plus de termijn), en welke slechts per zg. periodieke overzichtslijst (half-jaarlijkse line-listing) , (2) u laat het invullen (in de portal) van de SAEs en SUSARs over aan de sponsor, maar behoudt wel de controle en maakt zelf elke melding 'definitief'. In het geval van een internationaal onderzoek; het melden van de buitenlandse voorvallen is een taak voor de onderzoekers in die landen of voor de sponsor. Om onder-rapportage tegen te gaan: u en uw medewerkers worden en blijven geschoold in het herkennen, beoordelen en afhandelen van ongewenste voorvallen.

Een aardige parallel zie ik tussen GCP en de ISO 9001:2008 richtlijn³ Beschouw hierbij een studie-deelnemer/patiënt als de cliënt, en een ongewenst voorval als een klacht. Het (h)erkennen, uitvragen, noteren en correct afhandelen van klachten is een essentieel onderdeel van een organisatie (uw afdeling) die gericht is op kwaliteit. Het bijhouden van overzicht over alle klachten (het 'management review' in ISO) versus het bewaken van de balans on- / veiligheid m.b.t. deelname van uw patiënten (in GCP) komen m.i. overeen. De beoordelende METC, mits adequaat ingelicht, waakt samen met u over de veiligheid van de proefpersonen. Transparantie dient hierbij op alle niveaus te worden nagestreefd en waar nodig, bevorderd.

Data verzameling

Het werken met en rondsturen van de door u verkregen data in de vorm van MS-Excel worksheets/files is niet meer van deze tijd. Indien u zelf de sponsor-onderzoeker bent, of de hoofdonderzoeker van een multicenter onderzoek in Nederland, vermeldt u bij 12.1 van het model onderzoeksprotocol de manier waarop de data worden verzameld en geanalyseerd. Tegenwoordig heeft vrijwel elk academisch centrum een trial afdeling die diensten biedt op het gebied van / kan adviseren over betaalbare en schaalbare eCRF toepassingen (de zg. OpenSource toepassing OpenClinica is zeker het overwegen waard). Deze eCRFs bieden het vereiste audit-trail (wie heeft wat en wanneer, en waarom, in de database veranderd), zijn web-based, hebben automatische back-up mogelijkheden en kunnen u /uw team op elk gewenst moment inzicht geven in snelheid van de recrutering (in de andere deelnemende centra), in het aantal al dan niet gerelateerde (S)AEs, de stand van zaken m.b.t. monitoring activiteiten, aantallen openstaande data queries, etc.

Brondocumenten

Een goed begrip van wat een brondocument is, is onmisbaar. Idealiter worden brondocumenten vooraf beschreven in het onderzoeksprotocol, wederom in sectie 12.1. In een door de industrie gesponsord onderzoek, zal men u tevoren inlichten over wat al dan niet beschouwd zal worden als brondocument. De definitie luidt: 'alle informatie in originele vastleggingen .. met betrekking tot klinische bevindingen, waarnemingen en andere activiteiten bij een klinisch onderzoek die noodzakelijk is voor de reconstructie en evaluatie van het onderzoek'. Met de komst van elektronische patiënten dossiers is de definitie er zeker niet makkelijker op geworden. Tijdens monitoring worden uw brondocumenten vergeleken (liefst door een externe, onafhankelijke trial monitor) met de door u aangeleverde/ingevulde gegevens op het (e)CRF. In een (hopelijk) zeldzaam geval kunnen er verschillen zijn, maar dan dient er een verklaring te worden opgenomen. Het aanwezig zijn van brondocumenten, de gedetailleerdheid van de informatie erin opgenomen, en de traceerbaarheid tot de persoon of het apparaat (die de gegevens genereerde), vormen samen de kwaliteit van de door u geleverde gegevens in een onderzoek. Monitoring voegt kwaliteit toe indien het leidt tot aanwijzingen tot verbetering van verslaglegging in zowel brongegevens als het CRF. Gegevens die te maken hebben met de primaire eindpunten van de studie, dienen als heilig gekoesterd.

Als overeenkomst tussen GCP en ISO; de ISO-gepropageerde plan-do-check-act aanpak ter verhoging van kwaliteit van werken. 'Plan' en 'do' zijn het opstellen en uitvoeren van het protocol, 'check' is de monitoring component (een vorm van kwaliteitscontrole) en 'act' de eventueel hierop volgende bijstelling/correctie van gegevens (bijvoorbeeld d.m.v. data queries, of door hernieuwde training op onderdelen van het onderzoeksprotocol).

Risk-based monitoring als nieuwe visie / aanpak

Sinds kort kan het proces monitoring een stuk 'lichter' en gericht worden ingezet. Het jaren geleden postgevatte idee dat elk veld op een CRF pagina moet worden vergeleken met het bron-document (het zg. 100% uitvoeren van source data verification (SDV), met name in industrie gesponsord onderzoek) heeft niet geleid tot het gewenste resultaat. De R&D productiviteit is de afgelopen jaren afgenomen, en de kosten van het verrichten van internationale studies zijn toegenomen. Met name overgewaaid uit de Verenigde Staten van Amerika (FDA)⁵ en het Verenigd Koninkrijk (MRC/DH/MHRA)⁶, is het idee dat moet leiden tot

omvormen van monitoring naar een 'risk-based' variant. Deze visies worden gesteund door de Europese Medicines Agency (EMA)⁷. Het idee houdt in grote lijnen in dat een studie wordt ingedeeld naar risico-klasse; laag, middel en hoog. Bij elke klasse hoort een andere monitoring aanpak die onder andere voorziet in het tijdig kunnen ingrijpen, in het geval het risico voor een partij (in ruime zin op te vatten, maar doorgaans de patiënt) te hoog wordt. Bij indienen van de studie bij de METC, dient weldra een dergelijke analyse te worden toegevoegd, naast het Monitoring Plan (opnemen of ernaar verwijzen in sectie 12.2 van het onderzoeksprotocol). In dit plan dient omschreven op welke data en onderdelen tijdens uitvoer van de studie, SDV of andere controles plaats zullen vinden en hoe die kunnen leiden tot een lichtere (indien er geen noemenswaardige bevindingen worden gedaan) of juist een zwaardere versie van monitoring. Hoewel uiteraard de mening/inbreng van de beoordelende METC dient te worden verkregen biedt deze nieuwe benadering van monitoring een grote mate van flexibiliteit voor zowel sponsor als onderzoeker. Studies kunnen 'leaner' worden, zonder dat bepaalde risico's ongewenst over het hoofd worden gezien. GCP schrijft monitoring en SDV voor, maar niet hoe ver dit dient te gebeuren. De nieuwe visie op monitoring is meer in lijn met de ISO benadering, waarin het (h)erkennen van risico's in bedrijfsvoering leidt tot mechanismen die de gevolgen van risico's minimaliseren. De 'mission statement' van een ISO-geïntegreerde organisatie vertoont sterke gelijkenis met het onderzoeksprotocol (sectie 2 hierin) van een GCP studie.

Literatuur

1. ISO 9001:2008. Quality Management Systems – Requirements. www.iso.org
2. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6. CPMP/768/97. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
3. Website ccmo.nl, item C1: [Model onderzoeksprotocol](#) (met [toelichting](#)), versie juli 2012
4. Sid Kemp. Quality Management Demystified. McGraw-Hill. 2006
5. Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Trial Monitoring. Draft guidance published August 2011. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
6. Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products. MRC/DH/MHRA Joint Project. Version 10 October 2011. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/Goodclinicalpractice/News/CON126145>
7. Reflection Paper on Risk Based Quality Management in Clinical Trials. EMA/INS/GCP/394194/2011. European Medicines Agency. 4 August 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf