



Definitieve rapportage van het inspectiebezoek  
Klinisch Onderzoek met Medische Hulpmiddelen  
aan  
Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam  
op 7 en 8 oktober 2019

XX

XXX

Utrecht, 2 december 2019

## Inhoud

<b>1</b>	<b>Aanleiding inspectiebezoek.....</b>	<b>3</b>
1.1	<i>Achtergrond.....</i>	3
1.2	<i>Toetsingskader.....</i>	4
	<i>Wetgeving.....</i>	4
	<i>Aanverwante Richtlijnen en normen.....</i>	4
<b>2</b>	<b>Conclusie.....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Handhaving.....</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Uitvoering van het inspectiebezoek.....</b>	<b>8</b>
4.1	<i>Inleiding.....</i>	8
4.2	<i>Methodiek.....</i>	8
<b>5</b>	<b>Resultaten.....</b>	<b>9</b>
5.1	<i>Bestuurlijke verantwoordelijkheid raad van bestuur bij klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen.....</i>	9
5.1.1	<i>Visie en beleid raad van bestuur.....</i>	9
5.1.2	<i>Beleggen taken en verantwoordelijkheden.....</i>	10
5.1.3	<i>Communicatie en sturing van Raad van Bestuur.....</i>	13
5.2	<i>Aanmelding klinisch onderzoek bij de inspectie conform de wet.....</i>	14
5.3	<i>Melden ernstige ongewenste voorvallen.....</i>	17
<b>6</b>	<b>Bijlage 1: Algemene toelichting scorekwalificaties.....</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>Bijlage 2: Overzicht documenten die in bezit van IGJ zijn.....</b>	<b>19</b>

# 1 Aanleiding inspectiebezoek

## 1.1 Achtergrond

In het kader van haar toezichthoudende taak heeft de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (hierna: de inspectie) op 7 en 8 oktober 2019 een semi-onaangekondigd bezoek gebracht aan het Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie AMC (verder: het ziekenhuis, of AMC).

Het doel van het bezoek was te beoordelen of het ziekenhuis voor wat betreft het klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen voldoet aan de normenkaders, zoals gesteld in de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (hierna: Wkkgz) en de Wet op de medische hulpmiddelen (hierna: Wmh) en het Besluit medische hulpmiddelen (hierna: Bmh).

De Wmh en het Bmh beschrijven expliciete vereisten voor toepassing van medische hulpmiddelen. Het is verboden medische hulpmiddelen toe te passen die niet conform de wetgeving zijn afgeleverd door de fabrikant. Gevolg hiervan is onder andere dat medische hulpmiddelen die niet CE-gemarkeerd zijn, niet mogen worden toegepast. Medische hulpmiddelen die wel CE-gemarkeerd zijn mogen niet worden toegepast buiten de bestemming waarvoor zij CE-gemarkeerd zijn. Uitzondering op deze verbodsbepalingen zijn medische hulpmiddelen die niet CE-gemarkeerd zijn, maar die worden afgeleverd met als doel het doen van klinisch onderzoek als gedefinieerd in het Bmh. Wanneer medische hulpmiddelen worden toegepast op basis van deze uitzondering, moeten het onderzoek, de fabrikant, de verrichter (sponsor) en de onderzoeker aan een aantal wettelijke vereisten voldoen.

De inspectie zette in 2015 en 2016 in op verbetering van haar informatievoorziening over wet- en regelgeving ten aanzien van klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. Eind 2016 organiseerde de inspectie een invitationale conference voor alle relevante stakeholders die met die wet- en regelgeving te maken hebben, waaronder de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). De inspectie trad in 2017 incidenteel - maar herhaaldelijk – handhavend op naar aanleiding van overtredingen van die wetgeving, onder andere richting onderzoekers van universitair medisch centra (hierna: UMC's).

Per 1 januari 2016 is de Wkkgz van kracht geworden als opvolging van de Kwaliteitswet Zorginstellingen. In artikel 4.1 van het bijbehorende Uitvoeringsbesluit Wkkgz<sup>1</sup> is een wettelijke explicitering opgenomen van de verplichting voor de veilige

---

<sup>1</sup> Besluit van 13 november 2015, houdende vaststelling van nadere regels ter uitvoering van de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Uitvoeringsbesluit Wkkgz), Staatsblad 2015

toepassing van medische technologie door zorgaanbieders, als onderdeel van het leveren van goede zorg. Hieruit volgt de taak van de zorgaanbieder, om ervoor te zorgen dat het klinisch onderzoek in haar instelling conform de wettelijke bepalingen wordt uitgevoerd. De NFU stelde in samenwerking met andere koepelorganisaties mede daartoe het Convenant Medische Technologie op (en ondertekende dat), waarin onder normelement 4.5 is opgenomen dat de zorginstelling een procedure heeft waarin is beschreven hoe om te gaan met medische hulpmiddelen binnen klinische studies. Het huidige bezoek had als doel vast te stellen op welke wijze het ziekenhuis invulling geeft aan deze taak, waarbij het beleid van de Raad van Bestuur wordt getoetst, maar ook de implementatie van dat beleid middels het beleggen van verantwoordelijkheden, het uitdragen en communiceren van het beleid en de uitvoering ervan op de werkvloer.

## 1.2

### **Toetsingskader**

Het toetsingskader is gebaseerd op onderstaande wetgeving:

#### *Wetgeving*

- Wet op de medische hulpmiddelen;
- Besluit medische hulpmiddelen;
- Wet Kwaliteit, Klachten en Geschillen Zorg;

#### *Aanverwante Richtlijnen en normen*

- Richtlijn 93/42/EC;
- Richtlijn 90/385/EC;
- Richtsnoer ICH-GCP (gedeeltelijk, niet leidend bij de inspectie);
- Norm ISO14155 (niet wettelijk bindend);
- Convenant Medische Technologie (Normelement 4.5);
- 3<sup>e</sup> Leidraad Nieuwe interventies in de klinische praktijk;
- Aanvullende Europese richtsnoeren zoals MEDDEVs, indien van toepassing.

## 2 Conclusie

Het Amsterdam UMC, locatie AMC, maakt onderdeel uit van een instelling in beweging. Het beeld dat de inspectie overhoudt aan het bezoek is dat er door de Raad van Bestuur en het personeel op de werkvloer hard wordt gewerkt aan de fusie met het VU medisch centrum. Op het gebied van medische hulpmiddelen en medische technologie is sinds 2017 veel vooruitgang geboekt, waarvan enkele relevante (beleids)wijzigingen pas recent. Een aantal relevante wijzigingen zal worden meegenomen in de inspanningen van de fusie. Ondanks deze bewegingen ziet de inspectie dat er aandacht blijft voor het primaire proces. Ook op meer gedetailleerd niveau is men nog steeds alert op wet- en regelgeving, zoals bijvoorbeeld blijkt uit het feit dat de RvB sinds kort pas akkoord geeft voor een klinisch onderzoek met een niet-CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel als blijkt dat er een aanmelding is gedaan bij de inspectie. Op het eerste gezicht leek de informatievoorziening aan artsen en onderzoekers versnipperd over verschillende afdelingen, maar de informatie waarnaar verwezen wordt is centraal opgeslagen en wordt centraal beheerd. Het ziekenhuis geeft aan informatie in de toekomst ook meer centraal te willen aanbieden. Uiteindelijk vond de inspectie de processen voor het opzetten van klinisch onderzoek met medische technologie voldoende duidelijk. Toch wil de inspectie de volgende observaties meegeven aan de RvB, waar mogelijk nog winst te behalen valt.

### - *Beleggen van taken en verantwoordelijkheden*

1. De METC bewaakt nauwkeurig de onafhankelijkheid van de commissie. Tegelijkertijd faciliteert het secretariaat van de METC de RvB bij het verzenden van het akkoord van de RvB. De goedkeuringen van de RvB die de inspectie zag, werden doorgaans verzonden op dezelfde dag als het positief oordeel van de METC. De vraag die de inspectie nog had kunnen of moeten stellen is op welke manier de RvB in een dergelijke werkwijze nog uitvoering geeft aan de eindverantwoordelijkheid die zij nemen met het verzenden van hun akkoord.
2. De RvB heeft reeds opdracht gegeven om SB&I centraal te stellen bij het beoordelen van medische technologie. De animo om deze rol op te pakken binnen de afdeling is groot. De inspectie merkt op dat het in dat licht wellicht voor verbetering vatbaar is dat een deel van de controlerende functies binnen het proces nu belegd is bij een klinisch fysicus die zijn rol op min of meer vrijwillige basis heeft opgepakt, buiten SB&I. Het lijkt meer voor de hand liggend dat SB&I vanuit de nieuwe centrale rol zelf de beschikking krijgt over relevante expertise.

### - *Dossieronderzoek*

3. In twee gevallen binnen het dossieronderzoek kan de inspectie opmerkingen plaatsen. De aard van de opmerkingen en onderzoeken, maakt dat de inspectie naar aanleiding hiervan geen concrete verbetermaatregelen vraagt. In de eerste plaats verwijst de inspectie naar het onderzoek met de angiografiesoftware. Deze stond in aangeleverde documentatie omschreven als een klinisch onderzoek met CE-gemarkeerde medische hulpmiddelen, terwijl het onderzoek zich richt op niet-CE-gemarkeerde software. De reden dat de inspectie hier niet te zwaar aan wil tillen is dat al het werk dat binnen de instelling wordt

uitgevoerd, uitsluitend met CE-gemarkeerde medische hulpmiddelen wordt uitgevoerd. Gemaakte beelden worden vervolgens elders, zonder betrokkenheid van de onderzoekers van de instelling, gebruikt voor het onderzoek naar de software. Om die reden kan de inspectie zich voorstellen dat voor interne procedures het logischer is dit onderzoek aan te merken als klinisch onderzoek waarin CE-gemarkeerde medische hulpmiddelen worden gebruikt, zelfs als dat voor wat betreft de onderzoeksvraag niet juist is. De RvB moet erop toezien dat op basis van onjuiste classificering van het onderzoek in het systeem, wel de juiste beoordelingen worden gemaakt door hulpmiddelen-experts binnen de instelling.

In de tweede plaats verwijst de inspectie naar het onderzoek met een bewegingssensor. Dit onderzoek heeft een positief oordeel gekregen en is aangemeld bij de inspectie. Uit dossieronderzoek bleek dat er een conformiteitsverklaring was toegevoegd die geen betrekking had op de medische hulpmiddelen wetgeving. Hoewel de hoofdonderzoeker interne experts wellicht op het verkeerde been heeft gezet door over "CE-markering" te spreken (daarmee suggererend dat het een onderzoek met een medisch hulpmiddel ging), hadden die interne experts moeten zien dat dit geen juiste conformiteitsverklaring voor medische hulpmiddelen was en op basis daarvan vragen moeten stellen. De reden dat de inspectie op basis van deze observatie geen vervolgacties vraagt, is dat nu juist het zekere voor het onzekere is gekozen bij dit onderzoek en men het heeft behandeld als "een onderzoek met een medisch hulpmiddel", terwijl het dat achteraf niet bleek te zijn: er was geen sprake van een medisch hulpmiddel.

### **3 Handhaving**

De raad van bestuur is en blijft eindverantwoordelijk voor de kwaliteit en de veiligheid van de binnen de instelling geleverde zorg. Op basis van de resultaten uit het inspectiebezoek besluit de inspectie geen aanvullende maatregelen op te leggen. De inspectie gaat er vanuit dat de raad van bestuur de verbeterpunten en opmerkingen in overweging neemt en meeneemt in lopende (verander)trajecten. In de toekomst moet de raad van bestuur ervoor zorgen dat de wet- en regelgeving ten aanzien van medische technologie niet door personen binnen de instelling worden overtreden.

## **4 Uitvoering van het inspectiebezoek**

### **4.1 Inleiding**

De inspectie heeft tijdens het bezoek de uitvoering van klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen op de volgende thema's getoetst:

1. Bestuurlijke verantwoordelijkheid raad van bestuur bij klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen;
2. Aanvang klinisch onderzoek conform de wet;
3. Melden ernstige ongewenste voorvallen aan de inspectie.

De resultaten worden per onderdeel weergegeven op een vierpuntschaal of tweepuntschaal. De omschrijving van deze scores vindt u in bijlage 1. Onder de tabellen met de resultaten geeft de inspectie een toelichting op de scores. Wanneer het vermoeden bestaat van een overtreding van de wet, is aanvullend onderzoek in de meeste gevallen noodzakelijk. De inspectie kan besluiten aanvullend onderzoek uit te voeren, waarvan de resultaten in geval van een daadwerkelijke overtreding worden beschreven in een separaat bestuurlijk boeterapport, onafhankelijk van de huidige rapportage.

### **4.2 Methodiek**

Het bezoek was van tevoren aangekondigd vanwege de noodzakelijke voorbereiding door het ziekenhuis om het bezoek goed mogelijk te maken. Deze tijd was noodzakelijk om het ziekenhuis in staat te stellen aanvullende informatie op te sturen die van belang was voor het opstellen van de agenda van het bezoek. Voorafgaand aan het bezoek is gevraagd documenten klaar te leggen voor de inspectie. De documenten worden benoemd in bijlage 2 van dit rapport. Daarnaast is vooraf gevraagd een aantal overzichten aan de inspectie toe te sturen, op geleide waarvan de inspectie het inspectieprogramma heeft ingevuld.

Tijdens het bezoek zijn gesprekken gevoerd met:

- Vertegenwoordiging van de raad van bestuur (RvB);
- Vertegenwoordiging van het Directoraat Huisvesting en Techniek;
- Expert & Adviseur Medische technologie;
- Vertegenwoordiging van de Medisch-ethische Toetsingscommissie (METC) verbonden aan het ziekenhuis;
- Vertegenwoordiging van de afdeling Clinical Research Unit (CRU);
- Vertegenwoordiging van de afdeling Bureau Kwaliteit en Veiligheid;
- Vertegenwoordiging van de afdeling Cardiologie.

Tevens heeft de inspectie vijf onderzoeksdossiers ingezien en beoordeeld op de in dit rapport opgenomen normen.



## 5 Resultaten

### 5.1 Bestuurlijke verantwoordelijkheid raad van bestuur bij klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen

In dit hoofdstuk leest u de resultaten van het inspectiebezoek in uw ziekenhuis.

Getoetste norm:

*“De zorgaanbieder draagt zorg voor een veilige toepassing van medische technologie bij de zorgverlening in overeenstemming met de op zorgverleners rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiende uit de professionele standaard, waaronder begrepen de kwaliteitsstandaard, bedoeld in artikel 1, onderdeel z, van de Zorgverzekeringswet, en veldnormen” (Uitvoeringsbesluit Wkkgz, Artikel 4, eerste lid).*

Deze norm moet worden gelezen in samenhang met datgene gesteld in het Convenant Medische Technologie, onder normelement 4.5:

*“De zorginstelling heeft een procedure waarin beschreven is hoe om te gaan met medische hulpmiddelen binnen klinische studies.”*

Deze normen worden getoetst conform de 4-puntschaal als toegelicht in Bijlage 1.

**Resultaat: het ziekenhuis voldoet grotendeels aan de norm**

Toelichting:

#### 5.1.1 Visie en beleid raad van bestuur

De RvB heeft niet in het bijzonder een strategie of visie ten aanzien van medische technologie. In plaats daarvan zijn er strategische keuzes en overwegingen ten aanzien van klinisch onderzoek in het algemeen, waarbij middelen met name ingezet worden om innovatie en valorisatie te stimuleren. Valorisatie mag beschouwd worden als een huisbrede strategie. Dit doel ondersteunt de RvB op verschillende manieren. In de eerste plaats wordt er jaarlijks vijf miljoen euro gestoken in een “innovatieronde”, waarbij verschillende innovatie projecten steun krijgen. Ten tweede investeert de RvB in IXA (Innovatie Exchange Amsterdam): een holding met daarin verschillende (spin-off) BV's die is opgezet om onderzoekers zo vroeg mogelijk te begeleiden bij het ontwikkelen van ideeën en het mogelijk op de markt brengen van de producten. Ten derde zijn er persoonsgebonden beurzen die mogelijk maken dat er jaarlijks 20 (flex) promovendi kunnen worden aangesteld door (hoofd)onderzoekers met innovatieve ideeën.

Volgens de RvB zijn er in 2017 verschillende bepalende factoren – zoals het Convenant Medische Technologie, een inspectiebezoek en maatschappelijke signalen – samen gekomen die ertoe hebben geleid dat medische technologie in klinische studies in het ziekenhuis meer aandacht heeft gekregen. Hierop zijn verschillende initiatieven in gang gezet in het ziekenhuis. Het beleid van het ziekenhuis ten aanzien van klinisch onderzoek met mensen is aangescherpt, waarbij gebruik is gemaakt van

de normen van de Joint Commission International (JCI). Onderdeel hier van was bijvoorbeeld ook een besluit van de RvB dat een interne afdeling (Clinical Research Unit) verantwoordelijk moest gaan zijn voor monitoring van onderzoeken waarvan het ziekenhuis de verrichter is. Ook zijn er diverse beleidsstukken opgesteld en verspreid die toelichten hoe medische technologie op veilige wijze moet worden toegepast. Om naleving van deze beleidsstukken te volgen worden er interne audits uitgevoerd en er is nadrukkelijk aandacht besteed aan het uitwerken van een Taken, Verantwoordelijkheden en Bevoegdheden (TVB) matrix. Op individuele directoraten en afdelingen (zoals bijvoorbeeld de afdeling Service Bureau en Instrumentatie) is het beleid (aantoonbaar) uitgewerkt in *Standard Operating Procedures* (SOPs).

Sturing door de RvB blijkt tijdens het bezoek uit gesprekken met verschillende afdelingen. Hoewel men aangeeft dat de RvB de lijnorganisatie voor formele communicatie en besluitvorming nauwkeurig in stand houdt, zijn er ook signalen van persoonlijk contact tussen midden-managers en de RvB. Dit persoonlijk contact wordt benoemd als een goede manier om urgentie van problematiek op de werkvloer sneller en duidelijker op de agenda van de RvB te krijgen. Tijdens het bezoek noemt men voorbeelden van situaties waarbij dergelijk contact direct leidde tot actie vanuit de RvB en ook tot versnelling in het proces om knelpunten op te lossen. Herhaaldelijk geeft men aan dat de RvB stimuleert zelf actie te ondernemen (mandaat geven), maar ook faciliteert door de juiste gesprekspartners aan tafel te krijgen. Tijdens het bezoek worden besluitbrieven van de RvB getoond die via de lijn worden uitgezet, zoals bijvoorbeeld de besluitbrief waarmee de RvB de verantwoordelijkheid van "verrichter" mandateert aan de afdelingshoofden (met daarbij gestelde voorwaarden voor rapportage). Een ander voorbeeld van sturing is het instellen van de Good Research Practice (GRP) commissie, die als opdracht krijgt de RvB gevraagd en ongevraagd te adviseren over zaken aangaande het onderzoek.

**Resultaat: het ziekenhuis voldoet grotendeels aan de norm**

### **5.1.2 Beleggen taken en verantwoordelijkheden**

Het ziekenhuis werkt volgens een divisiestructuur (10 divisies), die onderdak geven aan bijvoorbeeld de zorgafdelingen en laboratoria. Daarnaast staan de stafdiensten, met daarin verschillende directoraten en stafdiensten, zoals bijvoorbeeld Research Support (waaronder ook de Clinical Research Unit valt), het Directoraat Huisvesting en Techniek en Innovation Exchange Amsterdam (IXA). Voor wat betreft de verantwoordelijkheden voor de uitvoering van het onderzoek mandateert de RvB de afdelingshoofden direct.

Binnen het ziekenhuis wordt gebruik gemaakt van documentenbeheerssysteem iProva, intern Kwadraet genaamd. In dit documentbeheerssysteem zijn de ziekenhuisbrede protocollen en procedures beschikbaar, zoals beleidsdocumenten voor veilige toepassing van medische technologie. In deze beleidsdocumenten is recentelijk onderstreept dat medische hulpmiddelen CE-gemarkeerd dienen te zijn voor de beoogde toepassing. Waar juridische mogelijkheden zijn om daarvan af te wijken worden die wel genoemd. Verschillende afdelingen hebben hun eigen website

om onderzoekers te helpen een weg te vinden tussen al die documenten. Al deze verschillende websites verwijzen echter met links naar documenten in Kwadraet, waardoor informatie centraal controleerbaar blijft. Desgevraagd werd tijdens het bezoek duidelijk gemaakt dat de verschillende websites in de toekomst samengevoegd zullen worden op één website waar de hele cyclus van onderzoek in gevat zal worden, zodat onderzoekers informatie niet meer hoeven op te halen van verschillende locaties.

Het opzetten van het onderzoek begint binnen de afzonderlijke afdelingen. Hiervoor hanteren afdelingen hun eigen structuur, mede gebaseerd op de voorkeuren van de gemandateerde afdelingshoofden en ingegeven door aantallen en complexiteit van het uitgevoerde onderzoek. Mede daardoor werken verschillende afdelingen binnen een divisie ook niet noodzakelijkerwijs op dezelfde manier. In het geval van de divisie Hartcentrum geeft men overigens desgevraagd aan dat – mede naar aanleiding van de fusie met het VUmc en introductie van de *Medical Device Regulation (MDR)* – gekeken wordt naar mogelijkheden voor onderlinge harmonisatie, zowel voor verschillen tussen instellingen als binnen de bestaande divisies. Op dit moment maakt de afdeling cardiologie gebruik van een research council die ingediende protocollen beoordeelt op bijvoorbeeld inbedding en eventuele knelpunten (zoals in de kosten). Het afdelingshoofd zit bewust niet in die council en die moet uiteindelijk akkoord geven op het protocol alvorens het naar de METC kan. Als bronnen voor jonge onderzoekers worden de PI's genoemd, maar ook de websites van bijvoorbeeld de Clinical Research Unit (CRU) en de afdeling Service Bureau en Instrumentatie (SBI) worden genoemd als nuttige bronnen. Voor invulling van een vereist IMDD verwijst men met name naar de fabrikant en niet naar interne personen of afdelingen.

De METC bewaakt de onafhankelijkheid van de commissie ten opzichte van het ziekenhuis. Het secretariaat vervult daarentegen een belangrijke rol binnen de instelling voor toetsing van klinisch onderzoek met medische technologie. De METC biedt bijvoorbeeld de mogelijkheid tot het stellen van vragen over de indiening. Daarnaast voorziet het proces rond verkrijgen van het positief oordeel in de enige toets ten aanzien van CE-markering van het te onderzoeken hulpmiddel en de toepassing ervan. Om hieraan vorm te geven maakt de METC onder andere gebruik van een appendix die binnen het ziekenhuis aangeleverd moet worden bij een indiening, waarin – in aanvulling op het ABR-formulier – vragen worden gesteld over de inzet van medische hulpmiddelen. Mede naar aanleiding van deze appendix, kunnen indieners verplicht worden een advies aan te vragen van SBI. Sinds 2018 maakt de METC gebruik van een klinisch fysicus om in alle onderzoeken die geagendeerd worden de rol van de toegepaste hulpmiddelen te beoordelen. Op basis van diverse - zelf ontplooiende - activiteiten maakte deze klinisch fysicus zichzelf in brede zin bekend als een toegankelijk adviseur voor wat betreft medische technologie. Op basis van gebleken kwaliteiten heeft de METC deze klinisch fysicus gevraagd lid te worden van de commissie. SBI heeft een SOP op basis waarvan zij aan hen voorgelegde dossiers beoordelen en zij hebben een template voor een advies dat zij aan de METC terugkoppelen. Deze documenten waarborgen controle op de

CE-markering van het medisch hulpmiddel en toepassing ervan binnen de door de fabrikant aangegeven indicaties. De METC registreert alle onderzoeken die zij beoordelen en de CRU biedt, via het Registratiesysteem Mensgebonden Onderzoek (RMO), de RvB de gelegenheid om digitaal mee te kijken in het register waar het gaat om onderzoeken die voor het ziekenhuis relevant zijn (omdat de hoofdonderzoeker daar werkzaam is, of bijvoorbeeld het ziekenhuis verrichter is of participeert). Wanneer het positief oordeel op basis van de WMO verkregen is, moet de RvB nog akkoord geven. Het secretariaat van de METC draagt zorg voor het aanmaken van een dossier in EPIC en stelt op basis van een template de akkoordbrief van de RvB op. Sinds kort bewaakt de METC in verband met de goedkeuring door de RvB dat er in het geval van hulpmiddelen onderzoek met niet-CE-gemarkeerde medische hulpmiddelen, óók een aanmelding is gedaan bij de inspectie. Pas wanneer onder andere hiervan bewijs is aangeleverd kan de RvB tekenen voor akkoord. Ook in de brief van de RvB wordt in voorkomende gevallen benadrukt dat klinisch onderzoek met niet-CE-gemarkeerde medische technologie bij de inspectie moet worden aangemeld.

Wanneer de METC onderzoeken registreert, is dat met behulp van het RMO ook zichtbaar voor de CRU, van waaruit de monitoring start. Zij organiseren altijd een intakegesprek met de onderzoeker, waar onder meer de verplichting tot aanmelding van klinisch onderzoek bij de IGJ wordt besproken (zoals blijkt uit documenten). Het eerste monitoringbezoek vindt plaats als de eerste patiënten al geïncorporeerd zijn. Hoewel de website van de CRU ook informatie biedt op het gebied van hulpmiddelen onderzoek, wordt de voorpagina volgens de inspectie gedomineerd door teksten die gericht lijken te zijn op geneesmiddelenonderzoek. Men werkt echter aan verschillende documenten gericht op medische hulpmiddelen onderzoek, zoals bijvoorbeeld een reeds uitgewerkt en beschikbaar protocol-template, specifiek gericht op hulpmiddelen onderzoek. In de monitoring is bovendien aandacht voor het rapporteren van *Serious Adverse Events* (SAE's), waarbij de leidraad van de CCMO gebruikt wordt om te bepalen wie moet melden en aan wie. Hieruit blijkt dat men er ook van op de hoogte is dat SAE's door de verrichter aan de IGJ gemeld moeten worden.

Wanneer het hulpmiddel aangeschaft mag worden gaat dat onder andere via inkoop en SBI, waarbij nogmaals wordt gecontroleerd of het medisch hulpmiddel wel CE-gemarkeerd is. Hierbij is in deze fase geen expliciete aandacht meer voor de toepassing binnen het onderzoek. De uitvoering van het onderzoek wordt binnen de afdeling cardiologie met een pilot gevolgd in het systeem PANAMA. In eerste instantie wordt de suggestie gewekt dat de afdeling dit – in samenspraak met de divisieleiding – onafhankelijk doet van de RvB, waarna de RvB later opmerkt dat zij hier wel degelijk van op de hoogte zijn.

**Resultaat: het ziekenhuis voldoet grotendeels aan de norm**

### **5.1.3 Communicatie en sturing van Raad van Bestuur**

De RvB lichtte toe op welke wijze en met welke regelmaat zij communiceren. Er wordt uitgelegd dat het ziekenhuis een lijnorganisatie is en dat de RvB in direct contact staat met de divisievoorzitters, die vervolgens de informatie naar de afdelingen overbrengen. Het contact met de divisies vindt twee keer per maand plaats. Van deze contactmomenten is één keer in de maand een overleg tussen de divisie portefeuillehouder van de RvB en de voorzitter van de betreffende divisie. Het andere overleg is het voorzittersoverleg waarin beleid, visie, strategie en leiderschap besproken worden. Hoewel de RvB op de lijnorganisatie stuurt, wordt er naar eigen zeggen een uitzondering gemaakt voor de afdelingshoofden. Daarmee heeft de RvB elke maand apart een overleg. De RvB geeft aan dat de divisievoorzitters een faciliterende rol hebben en dat zij de kaders neerzetten voor de afdelingen. Binnen elke divisie is er een divisieraad die twee keer in de maand overlegt met de afdelingshoofden.

De RvB geeft aan dat de besluiten die in de vergadering van de RvB genomen worden, besproken worden met de divisievoorzitters, waarna deze schriftelijk worden doorgezet naar de afdelingshoofden. Daarbij organiseert de RvB bijeenkomsten waarin uitgelegd wordt hoe de RvB tot bepaalde besluiten is gekomen. De RvB heeft ook een taak bij het formeel autoriseren van de huisbrede SOP's. De afdelingsspecifieke SOP's over het monitoringsproces zelf worden niet door de RvB geaccordeerd, maar door het afdelingshoofd van de CRU. De GRP commissie beoordeelt of de totale set van huisbrede SOP's compleet is of uitbreiding behoeft.

Volgens de RvB loopt wetenschappelijk onderzoek dwars door de lijnorganisatie heen. In 2018 heeft de RvB de afdelingsoverstijgende GRP commissie ingesteld, welke onder de staf research support valt. De commissie bestaat uit onder andere een klinisch fysicus, de medisch directeur, apotheker, methodoloog, hoofd monitoring en QA manager, een aantal vertegenwoordigers van de medische disciplines en andere mensen met kennis van onderzoek en medische hulpmiddelen. De RvB ontvangt zowel gevraagd als ongevraagd advies over klinisch onderzoek van deze groep. Wanneer de RvB zelf vragen van onderzoekers krijgt over onderzoek dan adviseren zij hen echter om of contact op te nemen met IXA of om informatie in te winnen bij de CRU.

De RvB geeft aan dat de CRU de taak om te monitoren heeft gekregen naar aanleiding van eerdere rapporten van de inspectie en de JCI audits. Om die taak goed uit te voeren, geen studies te missen en overzicht te behouden op de actuele status van de studies, maakt de CRU gebruik van het RMO systeem en vraagt de onderzoekers twee keer per jaar de actuele status van hun onderzoek aan te geven. Medio 2017 is er een escalatiebeleid ontwikkeld, waarin staat dat de CRU signalen over onderzoek door kan geven aan de RvB, die op haar beurt gesprekken met de betreffende onderzoekers kan instellen. De CRU heeft vier tot zes keer per jaar overleg met de RvB en de RvT.

Voor deze overleggen zijn verschillende subcommissies ingesteld, waar onder andere inspectierapporten op de agenda komen.

Volgens de afdeling Cardiologie vindt de communicatie met de RvB vooral plaats via de divisievoorzitter en de afdelingshoofden. Hoewel er door de RvB een duidelijk mandaat gegeven is aan de afdelingshoofden, wordt er geen afstand naar de RvB gevoeld. Binnen de cardiologie afdeling zijn de lijnen tussen de divisievoorzitter en het afdelingshoofd bovendien kort. Er zijn wekelijks formele bijeenkomsten met het divisiebestuur en de afdelingshoofden en is er informeel dagelijks contact. Het bijhouden van de certificaten over het kunnen toepassen van medische technologie en van het werken in de zorg, wordt door de RvB aan de afdelingen opgelegd. Deze druk van bovenaf is nadrukkelijk via de lijn belegd. Wat klinisch onderzoek betreft hebben de hoofdonderzoekers een grote verantwoordelijkheid. Zij blijven volgens de afdeling goed op de hoogte van wat er speelt rondom onderzoek. Wekelijks is er een overleg met de interventiegroep en twee keer per jaar komen alle hoofdonderzoekers van het Hartcentrum bij een.

**Resultaat: het ziekenhuis voldoet aan de norm**

## 5.2 Aanmelding klinisch onderzoek bij de inspectie conform de wet

Getoetste norm:

*“Het is verboden een medisch hulpmiddel toe te passen indien het medisch hulpmiddel niet met inachtneming van de artikelen 5 tot en met 10, 12, 13, 15 en 16 is afgeleverd” (Besluit medische hulpmiddelen, Artikel 4, vierde lid).*

Deze norm moet worden gelezen in samenhang met:

*“Voor de medische hulpmiddelen die voor klinisch onderzoek zijn bestemd, stelt de fabrikant vóór de aanvang van het onderzoek het Staatstoezicht op de Volksgezondheid daarvan in kennis door middel van de verklaring, bedoeld in bijlage VIII van de richtlijn, en volgt hij de in de bijlage VIII van de richtlijn bedoelde procedure” (Besluit medische hulpmiddelen, Artikel 13, eerste lid).*

Deze normen worden getoetst conform de 2-puntsschaal als toegelicht in Bijlage 1.

Klinische onderzoeken vooraf aangemeld bij de inspectie	Voldoende	Onvoldoende
Bmh 4.4 juncto Bmh 13.1	✓	

Toelichting:

De inspectie selecteerde op basis van het door het ziekenhuis aangeleverde overzicht vijf onderzoeken. Hoewel doorgaans vijf onderzoeken uit één afdeling de voorkeur heeft (*in casu* de afdeling cardiologie), viel in het aangeleverde overzicht op dat er sprake was van onderzoek met niet-CE-gemarkeerde onderzoeken die niet bij de inspectie bekend waren. Om te bekijken wat daarvan de reden kan zijn, koos de inspectie één onderzoek van de afdeling orthopedie en vier van de afdeling cardiologie. De inspectie onderzocht de besluitvorming rond het aanmerken van een studie als een klinisch onderzoek met een (al dan niet CE-gemarkeerd) medisch hulpmiddel, en/of de start van het onderzoek. De vijf onderzoeken betroffen respectievelijk een onderzoek naar een kniesysteem, software om angiografie beelden te analyseren, een wearable biosensor, een subcutane ICD adapter en een bewegingssensor.

Het onderzoek naar een kniesysteem stond op de aangeleverde lijst aangegeven als onderzoek met een niet-CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel. Dit onderzoek was niet aangemeld bij de inspectie. Uit het dossier blijkt dat het kniesysteem bestaat uit zowel hardware als software en dat beiden worden ontwikkeld voor, door en in het ziekenhuis. Het dossier bevat een advies van de stralingscommissie en een adviesbrief van SBI. Daarnaast is het positief besluit van de METC, het positief oordeel van de RvB en een e-mail naar de METC om de start van het onderzoek aan te kondigen in het dossier aanwezig. Ook bevat het dossier meerdere ABR-formulieren, waarvan de meest recente versie, versie 4 van 3 maart 2015 is. Op deze versie staat niet aangegeven dat het een onderzoek met een medisch hulpmiddel betreft. De appendix die het ziekenhuis bij het ABR-formulier heeft ontwikkeld is ook ingevuld aanwezig in het dossier. Hierop wordt wel aangegeven dat er een medisch hulpmiddel bij het onderzoek betrokken is.

Het onderzoek met de angiografiesoftware stond als onderzoek met CE-gemarkeerde medische hulpmiddelen op de lijst die het ziekenhuis aanleverde. Het onderzoek was echter door de fabrikant bij de inspectie aangemeld als klinisch onderzoek met een niet-CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel. Uit het dossier blijkt dat alle imaging en invasieve handelingen wél met CE-gemarkeerde medische hulpmiddelen worden gedaan (binnen de gebruiksindicaties), maar verkregen angiografie beelden worden vervolgens ook gedeeld met de fabrikant die een nieuwe – niet CE-gemarkeerde – softwaremodule onderzoekt, waarmee bestaande CE-gemarkeerde systemen mogelijk later kunnen worden uitgebreid. De instelling past deze nieuwe software module niet zelf toe. Het onderzoek is niet beoordeeld door de METC van het ziekenhuis. De METC die het onderzoek wel beoordeelde heeft ervoor gezorgd dat het ABR-formulier werd aangepast, zodat duidelijk werd dat er sprake was van een klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel. In het dossier zit de goedkeuringsbrief van de RvB van het ziekenhuis, waarin verwezen wordt naar documenten die niet in het dossier zijn terug te vinden, zoals een advies van SBI en het bewijs van aanmelding bij de IGJ. Het onderzoek is aangemeld bij de inspectie,

maar op het moment van schrijven voldeed de aanmelding niet aan de wettelijke vereisten. Volgens de instelling zijn er nog geen patiënten behandeld binnen het onderzoek. Het dossier bevat correspondentie tussen de fabrikant en de inspectie daterend van de eerste dag van het inspectiebezoek.

Het dossier met de biosensor stond als klinisch onderzoek met een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel in de lijst die het ziekenhuis aanleverde. Er was geen aanmelding bij de inspectie bekend. Uit het dossier blijkt dat de gebruiksindicaties in de handleiding overeenkomen met de toepassingsindicaties in het protocol. Het dossier bevat communicatie waaruit blijkt dat het protocol enkele jaren geleden al eens door SBI beoordeeld is en dat daardoor een nieuwe procedure niet nodig is. Het ABR-formulier is juist ingevuld. Overigens zijn de toegepaste hulpmiddelen afkomstig van een fabrikant. Het ABR-formulier vraagt onder C18 of de hulpmiddelen al dan niet gratis ter beschikking zijn gesteld door de fabrikant. Hierop is het antwoord "niet van toepassing" gegeven.

Het dossier met de bewegingssensor stond als klinisch onderzoek met een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel in de lijst die het ziekenhuis aanleverde. Dit dossier was door de uitvoerend onderzoeker aangemeld bij de inspectie. In communicatie volgend op de aanmelding bij de inspectie, verklaarde de aanmelder schriftelijk dat: i) er sprake was van een medisch hulpmiddel conform de definitie in de wet, ii) het hulpmiddel CE-gemarkeerd was, iii) het hulpmiddel binnen de CE-markering zou worden toegepast. Uit het dossier bleek dat een daarin gevoegde EC-verklaring van conformiteit niet de conformiteit met de medische hulpmiddelen wetgeving verklaarde, maar met richtlijnen aangaande teleapparatuur. Op de website van de fabrikant ziet de inspectie tijdens het inspectiebezoek niet direct aanwijzingen dat de fabrikant medische claims verbindt aan het product. In het ABR-formulier is in eerste instantie geen sprake van klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen, maar de METC vraagt om een wijziging om aan te geven dat het wel onderzoek met een medisch hulpmiddel betreft. De datum van het positief oordeel is 20 november 2018. Uit het dossier blijkt dat in het kader van voorbereiding op het inspectiebezoek is besloten met SBI contact op te nemen, gevolgd door een reactie van SBI dat het product geregistreerd moest worden. Dit gebeurde de laatste werkdag voor het inspectiebezoek.

Het onderzoek naar de subcutane ICD adapter stond op de aangeleverde lijst van het ziekenhuis aangegeven als onderzoek met een niet-CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel. Bij de inspectie is het onderzoek ook als zodanig aangemeld. Het dossier bevat een correct ingevuld ABR-formulier en een bijbehorende appendix, waarin aangegeven staat dat advies van SBI nodig is. De adviesbrief van het SBI is in het dossier aangetroffen. Hierin stond expliciet aangegeven dat daarbij ook een eigen advies van de 'deskundige steriele medische hulpmiddelen' benodigd is. In de documentatie is te zien dat deze deskundige op 2 mei 2018 een positief advies heeft afgegeven. De documentatie rondom het positief besluit van de METC en het positief oordeel van de RvB zijn ook in het dossier aanwezig.



Het onderzoek ontving op 24 juli 2018 het positieve oordeel van de METC én het positieve besluit van de RvB, terwijl de mail (aanmelding) van de fabrikant naar de IGJ van 14 augustus 2018 stamt. Daarnaast is de startbrief richting de METC en de communicatie rondom aanmelding met de IGJ in het dossier aanwezig. In de voortgangsrapportage van 24 juli 2019 die in het dossier aanwezig is, staat het advies van een Data Safety Monitoring Board (DSMB) voor dit onderzoek beschreven. Verdere informatie over of invulling van de DSMB wordt niet in de documentatie aangetroffen. Bij navraag over mogelijke feitelijk onjuistheden in de conceptrapportage wordt aangegeven dat deze informatie (DSMB charter) wel aanwezig is in de TMF file bij de sponsor/verrichter van het onderzoek. Daarbij wordt ook aangegeven dat dit document destijds ingediend is bij de METC. De inspectie heeft deze informatie tijdens het inspectiebezoek echter niet gezien.

### 5.3 Melden ernstige ongewenste voorvallen

Getoetste norm:

*“Het klinisch onderzoek wordt uitgevoerd volgens bijlage X van de richtlijn” (Besluit medische hulpmiddelen, Artikel 13, vierde lid)*

Deze norm moet worden gelezen in samenhang met:

*“Alle ernstige ongewenste voorvallen moeten volledig worden geregistreerd en onmiddellijk ter kennis worden gebracht van alle bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar het klinisch onderzoek plaatsvindt” (Europese Richtlijn 93/42/EEG, bijlage X, punt 2.3.5).*

Deze normen worden getoetst conform de 2-puntsschaal als toegelicht in Bijlage 1.

Melden ernstige ongewenste voorvallen	Voldoende	Onvoldoende
Bmh 13.4 in samenhang met bijlage X, punt 2.3.5 van de Europese Richtlijn 93/42/EEG	✓	

Toelichting:

Tijdens het bezoek zag de inspectie geen ernstige ongewenste voorvallen die volgens MEDDEV 2.7/3 gemeld hadden moeten worden bij de inspectie, maar waarbij dat niet is gebeurd.

## 6 Bijlage 1: Algemene toelichting scorekwalificaties

**4-puntsschaal:** van toepassing op bestuurlijke verplichtingen en getoetste normen voortkomend uit de Wkkgz en het daarvoor opgestelde Convenant medische technologie:

De normen worden in een vierpuntschaal aangegeven in kleuren. De kleuren hebben de volgende betekenis:

Donker groen: **Het ziekenhuis voldoet aan de norm.**

Licht groen: **Het ziekenhuis voldoet grotendeels aan de norm.** De instelling is goed op weg; verbetering is mogelijk.

Geel: **Het ziekenhuis voldoet grotendeels niet aan de norm.** De instelling heeft een start gemaakt, maar is nog niet op het gewenste niveau; verbetering is noodzakelijk.

Rood: **Het ziekenhuis voldoet niet aan de norm.** De instelling heeft nog helemaal niets gedaan of geregeld; verbetering is noodzakelijk.

Blauw: **De norm is niet getoetst.**

**2-puntsschaal:** van toepassing op getoetste normen voortkomend uit de Wet medische hulpmiddelen en het Besluit medische hulpmiddelen:

<b>Voldoende</b>	Het ziekenhuis stuurt en begeleid onderzoekers op dusdanige wijze dat het risico op overtredingen van de Wet medische hulpmiddelen binnen de instelling binnen de grenzen van het redelijke worden ondervangen.
<b>Onvoldoende</b>	Het ziekenhuis stuurt en begeleid onderzoekers dermate beperkt dat de kans op een overtreding van de wet afhangt van individuele onderzoekers in plaats van voorlichting en beleid.

## **7 Bijlage 2: Overzicht documenten die in bezit van IGJ zijn**

### **Voorafgaand aan het inspectiebezoek ontvangen**

1. Overzicht lopend WMO-plichtig onderzoek in het ziekenhuis (d.d. 16 september 2019);
2. Brief toelichting betrokken afdelingen bij klinisch onderzoek met medische technologie (d.d. 16 september 2019).

### **Tijdens het inspectiebezoek ontvangen en meegenomen (willekeurige volgorde)**

1. Agenda inspectiebezoek, inclusief namen van betrokkenen en toegezegde bijlagen tijdens het gesprek;
2. Bijlagen overzicht;
3. Bijlage 1: Uitvoer van mensgebonden wetenschappelijk onderzoek Human Subjects Research Program (JCI Standard) – documentversie 5, 12 augustus 2019;
4. Bijlage 2: Annex 2 horend bij bovenstaande beleidsstuk – documentversie 1, 12 augustus 2019;
5. Bijlage 3: Beleidsstuk “Veilige toepassing medische technologie in het AMC” – Documentversie december 2017;
6. Bijlage 4: Beleidsstuk “Veilige toepassing van medische en laboratoriumapparatuur, locatie AMC”, versie 1.0;
7. Bijlage 5: TVB matrix Convenant Medische technologie – documentversie 2.0, 18-10-2016;
8. Bijlage 6: Medische apparatuur – AMC-beleid (FMS 8 en 8.1) – documentversie 5, 13-11-2018;
9. Bijlage 7: Beleidsstuk “Veilig gebruik van apparatuur in het AMC, Wie doet Wat en Hoe?” – documentversie 7.0, 12-7-2016;
10. Bijlage 8: Inkoop Governance AMC
11. Bijlage 9: Besluit mandaatregeling verrichter – documentnummer 10.01.062, 20 juli 2010;
12. Bijlage 10: Template Goedkeuringsbrief RvB na positief oordeel METC;
13. Bijlage 11: Organigram: kwaliteitsborging medische hulpmiddelen onderzoek;
14. Bijlage 12: Bestuursreglement AMC – documentversie 5 december 2018;
15. Bijlage 13: SOP SBI advies aan METC – documentversie 1, 5-11-2015;
16. Bijlage 14: Template adviesbrief aan METC
17. Bijlage 15: Annex 1 horend bij beleidsstuk onder derde aandachtsstreepje – documentversie 0.3, 12 februari 2018;
18. Bijlage 16: AMC-appendix METC, documentversie juni 2019;
19. Bijlage 17: Intake visit checklist – documentversie Kw-v2/08JUN2019
20. Bijlage 18: Inhoudsopgave kwaliteitssysteem iPROVA / Kwadraet;
21. Bijlage 19: Clinical Investigation Plan voor medische hulpmiddelen, 2019;
22. Bijlage 20: CCMO: Ongewenste voorvallen flow – onderzoek met medische hulpmiddelen.