



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

Definitieve rapportage van het inspectiebezoek  
Klinisch Onderzoek met Medische Hulpmiddelen  
aan  
Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden  
op 19 en 20 november 2018

xxxx

Utrecht, 1 februari 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>	16
<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 19 en 20 november een semi-onaangekondigd bezoek gebracht aan het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden (verder: het ziekenhuis, of LUMC).

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 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 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 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

De inspectie herkent op basis van het inspectiebezoek op 19 en 20 november het door de Raad van Bestuur geschetste beeld over de stand van zaken in het ziekenhuis ten aanzien van klinisch onderzoek met medische technologie. Dat betekent dat de RvB een realistisch beeld heeft van de stand van zaken en tevens erkent dat er nog verbeteringen mogelijk zijn. Op basis daarvan past de conclusie – op basis van de 4-puntschaal - dat het ziekenhuis grotendeels niet voldoet aan de normen ten aanzien van klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. In positieve zin viel op dat de Raad van Bestuur had een visie had ten aanzien van klinisch onderzoek (met medische hulpmiddelen). Op basis van die visie zijn bovendien in het recente verleden diverse verbetermaatregelen genomen, waarvan er meerdere nog in volle gang zijn. Ook is in positieve zin duidelijk dat de RvB duidelijk is betrokken bij dit proces en op de hoogte wordt gehouden van de voortgang.

De inspectie heeft de volgende opmerkingen:

- *Beleggen taken en verantwoordelijkheden:*
- 1. Hoe dieper de inspectie inging op werkprocessen, hoe groter de kans dat de nieuw ingerichte structuur in iProva uit zich raakte en er terug werd gevallen op oude werkinstructies die afdelingspecifiek waren. Lokale instructies zouden volgens medewerkers van het ziekenhuis gekoppeld kunnen worden als toetsingsinstructies in iProva, maar dat is (nog) niet (altijd) gebeurd. Het risico bestaat dat die werkinstructies daardoor niet of minder scherp worden herzien en onvoldoende aansluiten op het algemene werkproces. Hierdoor kunnen gaten in het proces vallen voor wat betreft het toebedelen van verantwoordelijkheden, of het laten aansluiten van momenten van toetsing door de juiste specialisten;
- 2. Het positieve verhaal van de RvB en de ondersteunende (staf)afdelingen leek nog geen volledig effect gesorteerd te hebben bij uitvoerende afdelingen. Waar de RvB en genoemde (staf)afdelingen een volledig beeld schetsen en een breed proces in proberen te richten om de kwaliteit van medische technologie – en de inzet daarvan – zo goed mogelijk te borgen, leken de uitvoerende afdelingen met name pragmatisch en taakgericht aangestuurd te willen worden. Een onderzoeker wees voor relevante verplichtingen – niet geheel onterecht – naar de verplichtingen van de fabrikant/sponsor, maar leek niet direct bewust van het feit dat een hoofdonderzoeker zelf verantwoordelijk is voor het toepassen wanneer een fabrikant een hulpmiddel niet volgens de wet aflevert. De hoofdonderzoeker kan in dat opzicht ook een overtreding van de wet begaan en moet zijn/haar eigen verantwoordelijkheid nemen vóór toepassing van een medisch hulpmiddel. Een andere onderzoeker gaf de METC en de *principal investigator* als meest voor de hand liggende bron van informatie voor het opzetten van een klinisch onderzoek met medische technologie. Dit terwijl er online ook een tool beschikbaar is die onderzoekers moet helpen zo goed en efficiënt mogelijk het dossier voor de METC voor te bereiden, mét het inschakelen van de juiste experts. Deze signalen samen schetsen het beeld dat de bewustwording bij de RvB en het in gang gezette proces binnen het ziekenhuis nog beter kunnen worden uitgedragen binnen het ziekenhuis;

- *Dossieronderzoek*

3. De dossiers waren illustratief voor de mogelijkheden om verbeteringen door te kunnen voeren. Er zaten herhaaldelijk fouten in de opgevraagde lijsten met klinische onderzoeken met medische hulpmiddelen. Van de uiteindelijke zes bekeken dossiers, waren er drie niet juist op de lijst ingevuld. Eén onderzoek met een hulpmiddel dat zonder CE-markering gestart is, stond als onderzoek met een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel, één hulpmiddel dat binnen de indicatie stond, was in feite buiten de indicatie en één onderzoek dat op de lijst stond als zijnde met een hulpmiddel, betrof geen klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel. Dit geeft een beeld dat de beoordelingen van klinische onderzoek niet altijd juist zijn (geweest) en dat het ziekenhuis op deze manier niet goed een beeld kan krijgen van het lopende hulpmiddelen onderzoek;
4. De inspectie merkt op dat de dossiers niet goed te controleren en inspecteren zijn. Dit is met name relevant omdat één van de benoemde verbetermaatregelen is om intern ook met bepaalde regelmaat de dossiers te controleren. Eén dossier was duidelijk ingedeeld volgens een bepaalde iProva signatuur, de andere dossiers niet. Er waren niet of nauwelijks duidelijke checklists aanwezig in de dossiers waaruit afgelezen had kunnen worden door welke specialisten de dossiers zijn beoordeeld en wat hun inschatting is geweest van de (indicatiestelling van de) toegepaste medische technologie. Bestaande documenten zouden herzien kunnen worden om te kijken of er bijvoorbeeld een datum, versienummer, naam van de beoordelaar en naam en duidelijke omschrijving van het product op voorkomen. Het zou kunnen dat – mede door onduidelijk dossiervoering en/of onjuiste inschattingen van betrokken specialisten – één van de onderzoeken niet bij de inspectie is aangemeld terwijl dat wettelijk gezien wel had gemoeten. De inspectie heeft dat echter op basis van de dossiers niet vastgesteld.

### 3 Handhaving

De Raad van Bestuur is en blijft eindverantwoordelijk voor de kwaliteit en de veiligheid van de binnen de instelling geleverde zorg. De inspectie had onder andere omstandigheden de Raad van Bestuur op basis van dit rapport – en de daarin beschreven resultaten en conclusies – gevraagd een plan van aanpak op te stellen om ervoor te zorgen dat de risico's voor onderzoekers om overtredingen van de wet te begaan worden terug gebracht. Echter, omdat de RvB zich bewust is van de tekortkomingen en zich reeds actief inzet om de situatie te verbeteren, wil de inspectie de RvB de kan geven haar lopende trajecten verder voort te zetten. De inspectie gaat er vanuit dat de bevindingen uit dit rapport meegenomen zullen worden in die trajecten. De inspectie vraagt minimaal aandacht voor:

- Het verbeteren van de procesbeschrijvingen, met extra aandacht voor reeds bestaande lokale/afdelingspecifieke procedures en checklists, met als doel te borgen dat uiteindelijk het gehele proces in alle facetten goed op elkaar aansluit en volledig is geïmplementeerd;
- Het verbeteren van toetsing van opgezette onderzoeksdossiers, met als doel te voorkomen dat onderzoekers aan klinische onderzoeken kunnen starten met hulpmiddelen die niet conform de wet zijn afgeleverd. Ook moeten daardoor onderzoeksdossiers op juiste waarde geschat worden (voor wat betreft de inzet van medische hulpmiddelen), moeten op basis van die inschatting de juiste experts meekijken met het opzetten van de studie én moet er een volledig beeld ontstaan van al het klinisch onderzoek met medische technologie dat binnen het ziekenhuis plaats vindt;
- Het verbeteren van bestaande processen met als doel het verbeteren van het vastleggen van besluitvorming en argumentatie in onderzoeksdossiers;
- Een communicatiestrategie om de maatregelen uit de trajecten onder de relevante werknemers te verspreiden, het draagvlak te vergroten en bewustwording van medische hulpmiddelen wetgeving onder het uitvoerende personeel te vergroten.

De inspectie ontvangt graag in september 2019 een rapportage waarin de vorderingen van de trajecten worden toegelicht en waarin is opgenomen hoe de bevindingen uit dit rapport zijn meegenomen in de lopende trajecten. De inspectie kan besluiten aanvullende inspecties uit te voeren om voortgang van uitrol van de maatregelen in het plan van aanpak te toetsen.

De inspectie gaat er vanuit dat de Raad van Bestuur in zijn algemeenheid alle verbeterpunten in overweging neemt en in de toekomst ervoor zorg blijft dragen dat wet- en regelgeving ten aanzien van medische technologie niet door personen binnen de instelling overtreden wordt.

## **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);
- Vertegenwoordigingen van het directoraat Facilitair Bedrijf, afdeling instrumentele zaken;
- Vertegenwoordiging van Directoraat Research Beleid, onderdeel Good Research Practice en commissie Good Research Practice;
- Vertegenwoordiging van de Medisch-ethische Toetsingscommissie (METC) verbonden aan het LUMC;
- Vertegenwoordiging van de afdeling Heelkunde en een hoofdonderzoeker van de afdeling Hartziekten.
- Vertegenwoordiging van het Interventieteam veilige toepassing medische technologie;

Tevens heeft de inspectie vier 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 niet aan de norm.**

Toelichting:

#### 5.1.1 Visie en beleid Raad van Bestuur

De RvB presenteerde het strategisch plan van het ziekenhuis, met daarbij de focus op klinisch onderzoek. Het strategisch plan gaat over de jaren 2018-2023 en is geïnspireerd op – onder andere – het rapport “Onderzoek waarvan je beter wordt” (Gezondheidsraad, 2016). Gedachte achter het strategisch plan is het versterken van de relevantie van onderzoek door innovatie en valorisatie in zorg, onderzoek en onderwijs. Daarnaast zijn de implementatie van het Convenant Medische Technologie (CMT) en het vorige inspectiebezoek over klinisch onderzoek aanleiding geweest voor de RvB voor verschillende maatregelen. Volgens de RvB zijn er verschillende initiatieven en acties gestart voor implementatie van het CMT (2013), maar is vooruitgang op een bepaald moment gestagneerd, waar nog wel ruimte voor verbetering was. De RvB heeft een onafhankelijke partij gevraagd een adviesrapport te schrijven met voorstellen voor nieuwe maatregelen. Een aantal maatregelen zijn kort geleden pas afgerond en weer andere zijn nog in volle gang. Het beeld dat de Raad van Bestuur neerzet is dan ook dat van een organisatie die weet dat verschillende processen voor verbetering vatbaar zijn, maar zich hiervoor nog actief inspant.

Een voorbeeld van maatregelen die de Raad van Bestuur neemt is het instellen van “kwaliteitssubsystemen”. Daarmee bedoelt men doorgaans het instellen van diverse ziekenhuisbrede commissies, vallend onder de RvB of bijvoorbeeld het Directoraat

Kwaliteit en Veiligheid. De verschillende ingestelde commissies kunnen verschillende werkwijzen en doelstellingen hebben. Een reglement bepaalt welke expertise aanwezig moet zijn binnen de commissie en dat het ziekenhuis breed vertegenwoordigd moet zijn. De commissies kunnen adviezen uitbrengen aan de RvB, of taken verdelen en uitzetten onder relevante verantwoordelijke partijen binnen het ziekenhuis en vervolgens de voortgang van deze partijen sturen en monitoren. De RvB stelde op deze wijze een commissie Good Research Practice in (cGRP, die rapporteert aan de Raad van Bestuur) en een commissie Veilige toepassing medische technologie. Een voorbeeld van sturing door de RvB was het programma Research ICT. Men merkte op dat afdelingen decentraal eigen systemen gingen aanschaffen, waarna de RvB de daarvoor beschikbare budgetten samenbracht om een project te starten om tot centrale ICT voorziening te komen. De RvB zette de vraag waaraan behoefte bestond uit bij verschillende organisatie onderdelen, waaronder cGRP.

Een ander benoemd voorbeeld van sturing door de RvB kwam van de Dienst Instrumentele Zaken. Deze dienst gaf aan rond 2010-2011 een reorganisatie doorgemaakt te hebben, waarbij de RvB opdracht gaf de ontwikkeling meer te focussen. In reactie op deze opdracht is de balans verschoven tussen dierproeven en fundamenteel onderzoek enerzijds en hulpmiddelen/klinisch onderzoek anderzijds (grotweg van 75/25% naar 50/50%).

Tenslotte stelt de RvB het Interventieteam medische technologie in. Onderdeel van dit traject is mede om een expert uit het primair proces als adviseur en toezichthouder boven het proces te plaatsen. Het aanvullende toezicht zal bestaan uit steekproefsgewijs bekijken of toegepaste medische technologie het juiste aanschafproces heeft doorlopen en of binnen dat proces juiste keuzes zijn gemaakt.

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

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

De organisatiestructuur van het LUMC werkt met divisies. Onder de Raad van Bestuur vallen verschillende Commissies en Raden en een aantal (ondersteunende) Directoraten. De zorgafdelingen zijn verdeeld over vier divisies met een eigen divisiereglement. In het verleden heeft de RvB bewust gekozen voor het inrichten van het kwaliteitssysteem volgens de methodiek van accreditatieprocedure Qmentum. Voor het beschikbaar stellen van SOP's ziekenhuisbreed richtte het ziekenhuis het platform iProva in, waarin ook een Richtlijn hulpmiddelen zonder CE zit. Vanaf 30 april 2018 dient men volgens deze gefaseerde methodiek te werken. Eén van de resultaten van de ondernomen activiteiten door de RvB is bijvoorbeeld een VERIT-tabel, waarin voor onderzoek verantwoordelijkheden en taken zijn belegd. Deze tabel omvat volgens de instelling de gehele levenscyclus van een medisch hulpmiddel. Deze tabel is op 12 november 2018 (daags voor het inspectiebezoek) vastgesteld.

Het Directoraat Research Beleid draagt onder andere bij aan de ontwikkeling van tools die onderzoekers inzicht kunnen geven in beschikbare bronnen. Achterliggende gedachte bij het inrichten van de processen is dat de onderzoeker verantwoordelijk

blijft voor zijn eigen traject. Voor ondersteuning op het gebied van onderzoek is binnen de instelling een aanzienlijk aantal gespecialiseerde afdelingen en experts beschikbaar. De onderzoeker wordt verschillende mogelijkheden geboden om een start te maken met het opzetten van het onderzoek, zoals bijvoorbeeld de research support desk (die met name doorverwijzen naar alle verschillende ondersteunende diensten) of de adviseurs van het team Good Research Practice, ingebed binnen het directoraat Research Beleid. Ook is er een online tool beschikbaar gemaakt op het intranet van de instelling: Albinusnet. De onderzoeker heeft de mogelijkheid die tool op de voorpagina van zijn of haar intranetpagina te installeren, waardoor die bij vragen over onderzoek snel beschikbaar kan zijn. Het ziekenhuis zegt zich te realiseren dat het veel vraagt van een onderzoeker om daar de verantwoordelijkheid voor het opzetten van een onderzoek neer te leggen. De instelling zet in op het inrichten van een advies- en informatiesysteem, waarbij de onderzoeker vanaf stap één bij de hand genomen wordt en vervolgens alle noodzakelijke stappen en documenten voorgelegd krijgt.

De Dienst Instrumentele Zaken werkte vanaf 2013 aan de introductie van het CMT. Hoofddlijn hierin was het stroomlijnen van de introductie van medische technologie, waarna een stroom overbleef van hulpmiddelen die niet werden aangekocht. Er is een Aanschafproces opgesteld waarvan de laatste definitieve versie dateert van 8 november 2018. Het aanschafproces laat ruimte voor de onderzoeker om zelf keuzes te maken om wat voor type onderzoek het gaat: met hulpmiddelen of niet, CE-gemarkeerd of niet, binnen of buiten de indicatie toegepast of niet. De wetenschapscommissie van de afdeling voert binnen de instelling de eerste controle uit of de onderzoeker hierin de juiste keuzes gemaakt heeft. Het erop volgende traject werkt veel met vinkjes die aan of uitgezet worden. Dit systeem waarborgt volgens de betrokkenen dat specialisten die in het traject geraadpleegd worden ook goed kunnen beoordelen wanneer andere relevante specialisten nog niet zijn aangehaakt. Afdeling inkoop controleert uiteindelijk of het dossier volledig is. Apparatuur en bepaalde typen gebruikshulpmiddelen worden uiteindelijk geregistreerd in Ultimo (voor onderhoudsmanagement), waarbij het bedrijfsbureau altijd naar afdeling beleid en projecten van de Dienst Instrumentele Zaken zal verwijzen indien het medische apparaat betreft welke nieuw is voor de afdeling en/of het LUMC, ook indien gegevens ontbreken en Ultimo niet volledig ingevuld is of kan worden. Inspectie van protocollen en procedures van de Dienst Instrumentele Zaken toont aan dat hier nog met diverse protocollen, werkinstructies en checklists wordt gewerkt die rond 2013 (of eerder) zijn opgesteld en nog niet aan de vereisten voldoen die de instelling nu vraagt. Zo zijn ze bijvoorbeeld nog lokaal (en niet centraal terug te vinden), niet gedateerd en is niet altijd een TVB-matrix beschikbaar.

De RvB presenteert de Commissie Medische Ethiek (CME, oftewel de Medisch Ethische Toetsingscommissie, METC) als één van de kwaliteitssystemen in het ziekenhuis en niet zozeer als een geheel onafhankelijk zelfstandig bestuursorgaan, die de CME in feite wel is. De rol van de METC zoals geschetst door de voorzitter past daar ook bij. De METC heeft een systeem om lopende klinisch onderzoeken bij te

houden en vervult een archieffunctie voor de RvB. Het ziekenhuis heeft een eigen systeem ingericht dat aansluit op het systeem van de METC, om op die manier gebruik te kunnen maken van METC-informatie (project PROMIS). Alle onderzoeken (ook niet-WMO-plichtige onderzoeken) moeten langs de METC. Het geschetste beeld is dat van een actieve en betrokken METC, die bij vragen korte lijnen heeft met de onderzoekers en bewust een adviserende en sturende rol niet uit de weg gaat. Uit de conceptbrieven van de METC blijkt dat de METC zowel positieve oordelen (WMO) als adviezen (Bmh) geeft en wijst op eventuele verplichtingen jegens de inspectie. De voorzitter heeft contacten met de Raad van Bestuur (bijvoorbeeld via de directeur juridische zaken die ook de secretaris van de RvB is) en schuift wanneer nodig / gewenst aan bij vergaderingen van het dagelijks bestuur. Voordeel van aanschuiven bij dergelijke vergaderingen is het feit dat er genotuleerd wordt. De RvB stelt de voorzitter aan en stelt budget beschikbaar aan de METC. De METC kan adviesgesprekken houden en per e-mail vragen beantwoorden. Om expertise op het gebied van medische technologie beter te waarborgen, is besloten dat vanaf maart 2018 twee leden van de Dienst Instrumentele Zaken zitting hebben in de METC. Deze twee leden zien alle protocollen die geagendeerd zijn op de agenda van de METC en kunnen vanuit die rol beoordelen of er sprake is van een klinisch onderzoek met een (al dan niet CE-gemarkeerd) medisch hulpmiddel. Daarbij moet opgemerkt worden dat de niet-WMO-plichtige onderzoeken niet altijd geagendeerd zijn. De METC vereist bij hulpmiddelen onderzoek altijd een advies van de Dienst Instrumentele Zaken, waarbij ook geformuleerd wordt of die dienst zich voldoende bekwaam voelt om afwegingen over (bijvoorbeeld) de risico/baten-analyse te maken. Wanneer nodig kan de METC besluiten externe expertise in te schakelen.

Het ziekenhuis heeft documenten voor monitoring. In principe wordt er geen eerste bezoek gedaan vóór het onderzoek start. De checklists voor monitoring bevatten beperkt controlepunten voor medische technologie en geen verwijzingen naar verplichtingen jegens de inspectie. De RvB stelt een auditprogramma voor onderzoek te hebben ingesteld in 2018, met als thema de wetenschapscommissies van de afdelingen. Vanaf 2019 komt er een geïntegreerd audit programma voor alle kerntaken.

De afdeling leunt op de wetenschapscommissie en de CME. De wetenschapscommissies van de afdelingen hebben een reglement en ondersteunen de onderzoeker een juiste aanmelding bij de CME te laten doen. De wetenschapscommissie bekijkt het protocol, de methode, of het financiële plaatje klopt en of de patiënteninformatie in orde is. Men is zich ervan bewust van de aanmeldingsplicht bij de inspectie voor klinische onderzoeken met medische hulpmiddelen die toegepast worden buiten de indicatie waarvoor het CE-certificaat is afgegeven. Er zijn binnen de afdeling verschillende (medisch)specialisten aanwezig die betrokken zijn bij de METC of onderzoek met medische technologie, waarnaar jonge onderzoekers intern worden doorverwezen voor vragen. Na de wetenschapscommissie is de CME het eerste controlepunt. Het afdelingshoofd eigent zich het formele mandaat toe en voert een marginale toets uit, maar vaart

hoofdzakelijk op de hoofdonderzoekers van de 4 subafdelingen en de toets door de CME. Tijdens het gesprek verwijst de afdeling na enig doorvragen nog naar de Research Helpdesk als informatiebron voor onderzoekers bij vragen over (bijvoorbeeld) medische technologie. Desgevraagd geeft een onderzoeker aan in eerste instantie informatie te hebben gehaald bij ervaren onderzoekers op de afdeling en vervolgens naar aanleiding van opmerkingen van de METC overige informatie gevonden te hebben.

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

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

De Raad van Bestuur communiceert en stuurt in belangrijke mate met (of via) de kwaliteitssystemen en de Directoraten. Taken en strategieën die worden uitgezet verlopen ook in hoge mate via deze systemen. Idee daarbij is dat de systemen een ziekenhuisbrede vertegenwoordiging bevatten, waardoor de reikwijdte ook gegarandeerd moet zijn. De Raad van Bestuur heeft eens per kwartaal overleg met de commissie GRP. De commissie houdt de RvB bijvoorbeeld op de hoogte van de ontwikkelingen in het opzetten van het kwaliteitssysteem.

Vanuit het Directoraat Research Beleid verwijst men naar jaarrapporten om de RvB te informeren, maar vinden er ook elke twee weken gesprekken plaats met de RvB. Daarnaast zijn er 3-4 keer per jaar besprekingen met daarvoor een vast stramien (met behulp van een actiepuntenlijst) om vaste indicatoren te bespreken.

De Raad van Bestuur geeft aan zes keer per jaar afdelingshoofdenlunches te organiseren om verschillende thema's aan de orde te brengen. Onder andere het CMT is daarbij eens aan de orde geweest. Daarnaast wordt twee keer per jaar bij Corpus afgesproken, waarbij de top 200-250 van meest relevante staf aanwezig is (OR, hoogleraren, medezeggenschap en directeuren/staf) om thematisch onderwerpen te agenderen, zoals bijvoorbeeld de implementatie van de nieuwe strategie. Voorts zijn er vier keer per jaar overleggen met het decentrale stafconvent (afdelingshoofden met divisieleiding). Iedere maand is er overleg met de divisiebesturen en één keer per jaar met de afdelingshoofden.

Vanuit de afdeling geeft men aan beperkt directe aansturing vanuit de RvB te ervaren. Twee keer per jaar vindt de afdelingslunch plaats. De divisie spreekt volgens de afdeling maandelijks met de RvB en de afdeling spreekt op haar beurt iedere week met de divisieleiding. Sturing die wordt ervaren komt hoofdzakelijk via de divisieleiding. Voorbeelden die worden genoemd zijn bijvoorbeeld het vereiste van kwaliteitspaspoorten, stopmomenten, visitaties en het opstellen van lijsten welke medische technologie aanwezig is. Er zijn bepaalde tracers uitgezet die op de afdeling actief gevolgd worden.

Het Directoraat Research en Beleid speelt een rol bij uitrollen en bekend maken van researchbeleid naar onderzoekers. Middelen die zij hiervoor bijvoorbeeld inzetten zijn lunches voor nieuwe medewerkers (waar het directoraat hen aanspreekt,

bijvoorbeeld over hun webpagina), het introductieprogramma met daarin het onderwerp integriteit, flyers over wat het directoraat doet en via de BROK-cursus.

**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:

Het ziekenhuis leverde meerdere keren informatie aan. In eerste instantie (begin 2018) was voor de inspectie niet mogelijk een duidelijk overzicht te krijgen van de onderzoeken met medische technologie. In de aanloop naar het inspectiebezoek is daarom aanvullende informatie gevraagd, wat tot nieuwe overzichten leidde. In het tweede overzicht viel op dat er minder studies waren opgenomen dan verwacht op basis van het eerste. Bovendien werd een onderzoek met een pacemakersysteem werd gepresenteerd als CE-gemarkeerd en toegepast binnen de indicatie waarvoor dat certificaat werd afgegeven, terwijl de fabrikant dit onderzoek bij de inspectie aanmeldde omdat het niet CE-gemarkeerd was. De inspectie bracht dit bij het ziekenhuis onder de aandacht en vroeg tevens een nieuwe lijst. Op de derde lijst was een onderzoek met hartkleppen opgenomen dat was weggelaten op de tweede lijst. Volgens de toelichting van het ziekenhuis was dit onderzoek weggelaten omdat het geen onderzoek met een medisch hulpmiddel zou betreffen. Echter, ook deze studie was door een fabrikant bij de inspectie aangemeld omdat het gaat om een klinisch

onderzoek met een medisch hulpmiddel dat werd toegepast buiten de indicaties waarvoor de CE-markering was afgegeven.

De inspectie selecteerde op basis van de overzichten drie onderzoeken uit één afdeling en één onderzoek uit een andere afdeling die werd onderzocht. De afdeling waarvan drie onderzoeken werden bekeken werd ook gesproken. Het ging om de afdeling Heelkunde. 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 vier onderzoeken betroffen het bovengenoemde onderzoek met de hartkleppen (afdeling Hartziekten), een onderzoek naar expressie van een receptor bij eierstokkanker, een imaging onderzoek bij alvleesklierkanker en onderzoek bij darmkanker. Eén onderzoek (hartkleppen) was aangemeld bij de inspectie als klinisch onderzoek met een niet-CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel. Het onderzoek naar alvleesklierkanker stond in het overzicht van het ziekenhuis geregistreerd als met een niet CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel en als door de fabrikant aangemeld bij de inspectie, maar was bij de inspectie niet bekend. Bij de studie over darmkanker stond geen informatie over de CE-markering. Bij het onderzoek met betrekking tot eierstokkanker stond dat het hulpmiddel CE-gemarkeerd was en werd toegepast binnen de indicaties van het CE-certificaat.

Het dossier over het onderzoek naar hartkleppen bevatte diverse documenten waaruit bleek dat het hulpmiddel niet binnen de daarvoor afgegeven CE-certificaten werd gebruikt. In de patiënteninformatie staat bijvoorbeeld dat het hulpmiddel alleen geïndiceerd was voor patiënten met ernstige aortaklepvernauwing, maar niet voor patiënten met matige aortaklepvernauwing. Juist die laatste populatie was de beoogde populatie in het onderzoek. Ook was er een presentatie van de CRO te vinden in het dossier waaruit bleek dat het hulpmiddel niet CE-gemarkeerd was voor de beoogde toepassing. Het onderzoek is bekeken door de METC van een ander UMC en daar is opgemerkt dat het hulpmiddel niet CE-gemarkeerd was voor de beoogde doelstelling, inclusief opmerking dat het onderzoek dus moet worden aangemeld bij de inspectie. Desgevraagd gaf de hoofdonderzoeker aan dat het hulpmiddel CE-gemarkeerd was en dat de sponsor alles heeft aangeleverd en geregeld. Uit het gesprek werd niet duidelijk of de hoofdonderzoeker bekend is met wet- en regelgeving rond CE-markering en het verbod op toepassen van hulpmiddelen die niet conform de wet zijn aangeleverd. Tijdens het bezoek erkende één van de specialisten medische technologie dat de informatie over deze studie op het aangeleverde overzicht onjuist was. Het was onjuist dat het protocol niet aan Instrumentele Zaken ter beoordeling is aangeboden. Waarom het abusievelijk niet is aangeboden, is onduidelijk.

Bij inspectie van de dossiers bleek het onderzoek met betrekking tot eierstokkanker geen hulpmiddelen onderzoek te zijn. Er werden weliswaar imagingmodules gebruikt, maar die waren CE-gemarkeerd. Ook het onderzoek naar darmkanker bleek geen

klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen te zijn maar een geneesmiddelen onderzoek. Over de toegepaste medische hulpmiddelen werd in alle studiedocumenten niks méér gezegd dan dat die allemaal CE-gemarkeerd waren en binnen de indicaties van het certificaat werden gebruikt. Overige documenten betroffen bijvoorbeeld het Investigational Medicinal Product dossier en patiënteninformatie gericht op geneesmiddelen onderzoek. Ook de METC sprak zich erover uit dat het een geneesmiddelen onderzoek betrof en ook in het ABR is niet aangegeven dat er sprake zou zijn van een klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel. Wat overigens opviel was dat dit dossier (de site file) opgebouwd was volgens richtlijnen van de CCMO en er diverse documenten en tabbladen waren die verwezen naar iProva. De goedkeuring van de wetenschapscommissie was opgenomen en de risico-inventarisatie voor een investigator initiated onderzoek was uitgevoerd.

Het onderzoek met betrekking tot alvleesklierkanker zou – als het een klinisch onderzoek met een niet-CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel was geweest – aangemeld moeten zijn bij de inspectie, maar dat is voor zover bekend niet gebeurd. Het dossier bood geen uitsluitsel over de vraag of er sprake was van een overtreding van de wet. Géén van de documenten in het dossier was geschikt om te bepalen of er sprake was van een niet CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel en/of een medisch hulpmiddel dat buiten de indicaties werd toegepast. In het dossier zaten CE-certificaten én verklaringen dat hulpmiddelen niet CE-gemarkeerd zouden zijn. Géén van alle documenten omvatte echter een duidelijke omschrijving naar het hulpmiddel waar het document naar verwees. De patiënteninformatie verwees naar een nieuwe glasvezel, maar daarvan leek het CE-certificaat in het dossier te zitten. Er was bovendien een intern beoordelingsformulier aanwezig waarin stond dat er sprake was van een niet-CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel, maar op het formulier was niet te zien voor wie / door wie dat was ingevuld, op welke datum en zelfs niet op welk product dat formulier nu precies betrekking had. Wel bevat het dossier een IMDD opgesteld in het ziekenhuis in 2014 en een risico-analyse uit 2013. Het ABR-formulier verwijst naar een medisch hulpmiddel met risicoklasse IIa, waarna gevraagd wordt om een goedkeuring van de technische dienst, die is afgevinkt.

### **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.

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

Toelichting:

Er was volgens de onderzochte dossiers geen sprake van ernstige ongewenste voorvallen conform de wet incidenten die vallen onder de rapporteerbare incidenten als beschreven in MEDDEV 2.7/3 (en die dus gemeld hadden moeten worden bij de inspectie), maar waarbij dat niet was gebeurd. Wel viel in het hartkleppen onderzoek op dat er sprake was van een patiënt waarbij de conditie van de patiënt plotseling zeer sterk achteruit blijkt te zijn gegaan. Dit is niet door de sponsor gemeld, maar de richtsnoeren stellen ook niet duidelijk dat dit zou moeten.

## 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 LUMC (d.d. 1 februari 2018);
2. Aanvullende overzichten met daarin klinisch onderzoek met medische technologie bij de afdelingen Heelkunde, Hartziekten, Thoraxchirurgie en Urologie, lopend tijdens de start van het inspectiebezoek (d.d. 9 en 13 november 2018);
3. Brieven toelichting betrokken afdelingen bij klinisch onderzoek met medische technologie (d.d. 9 en 13 november 2018).

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

1. LUMC strategie: grensverleggend beter worden;
2. Presentatie: klinisch wetenschappelijk onderzoek in het LUMC;
3. Presentatie: Good Research Practice in het LUMC;
4. LUMC Researchcode, 1 september 2018;
5. Voorstel VERIT-tabel levenscyclus Medische hulpmiddelen, 9 november 2018;
6. Beleid bij geen CE-markering hulpmiddelen, versie 2, 16 november 2018;
7. Werkstroom beoordelen van bestelaanvragen;
8. Checklist t.b.v. aanschaf medisch hulpmiddel incl. korte PvE en PRI, versie 5 september 2018;
9. PRI-format definitief, 16 november 2018;
10. Aanschafproces medische hulpmiddelen, versie 1, 8 november 2018;
11. Toelichting op aanschafproces medische hulpmiddelen, geen versie, geen datum;
12. Een laatste overzicht lopende klinische onderzoeken met medische hulpmiddelen (d.d. 20 november 2018);
13. Reglement wetenschapscommissie heelkunde, versie 2, 2 maart 2012;
14. Reglement GRP Commissie, versie 2, 24 oktober 2017;
15. Kwaliteitshandboek Investigator Initiated Onderzoek in het LUMC, versie 1, 1 februari 2018;
16. Veiligheidsrapportage – U04, versie 1, 29 mei 2018;
17. Intakeformulier monitorcoördinator, versie 1, maart 2018;
18. Handleiding interne monitor, versie 4.0, maart 2018;
19. Essential documents checklist multi centre onderzoek LUMC verrichter – trial master file, versie 3, september 2017;
20. Essential documents checklist Single centre onderzoek LUMC verrichter, versie 3, september 2017;