

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Rapportage van het inspectiebezoek
Klinisch Onderzoek met Medische Hulpmiddelen
aan
Nederlands Kanker Instituut –
Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis te
Amsterdam
op 14 en 15 januari 2019

xx

xxx

Utrecht, 8 maart 2019

Inhoud

1	Aanleiding inspectiebezoek	3
1.1	<i>Achtergrond.....</i>	3
1.2	<i>Toetsingskader.....</i>	4
	<i>Wetgeving</i>	4
	<i>Aanverwante Richtlijnen en normen</i>	4
2	Conclusie	5
3	Handhaving	7
4	Uitvoering van het inspectiebezoek.....	8
4.1	<i>Inleiding</i>	8
4.2	<i>Methodiek.....</i>	8
5	Resultaten	9
5.1	<i>Bestuurlijke verantwoordelijkheid RvB bij klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen</i> <i>9</i>	
	5.1.1 Visie en beleid RvB	9
	5.1.2 Beleggen taken en verantwoordelijkheden.....	10
	5.1.3 Communicatie en sturing van RvB.....	14
5.2	<i>Aanmelding klinisch onderzoek bij de inspectie conform de wet</i>	15
5.3	<i>Melden ernstige ongewenste voorvallen</i>	18
6	Bijlage 1: Algemene toelichting scorekwalificaties.....	19
7	Bijlage 2: Overzicht documenten die in bezit van IGJ zijn	20

1 Aanleiding inspectiebezoek

1.1 Achtergrond

In het kader van haar toezichthoudende taak heeft de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (hierna: de inspectie) op 14 en 15 januari 2019 een semi-onaangekondigd bezoek gebracht aan het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (verder: het ziekenhuis, of NKI-AVL).

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 Wkkgz¹ is een wettelijke explicitering opgenomen van de verplichting voor de veilige 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 (RvB) 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^e Leidraad Nieuwe interventies in de klinische praktijk;
- Aanvullende Europese richtsnoeren zoals MEDDEVs, indien van toepassing.

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

2 Conclusie

Het beleid van de RvB richt zich in medisch-wetenschappelijke zin op innovatie. Hoewel medische technologie hierin geen uitgewerkt onderdeel van uitmaakt, neemt de RvB besluiten die ook het klinisch onderzoek met medische technologie ten goede komen. Het bezoek gaf de indruk dat de verantwoordelijkheden intern zijn belegd. Verschillende mensen die de inspectie sprak hadden meerdere functies binnen het ziekenhuis, waardoor die mensen via verschillende overlegstructuren bijdragen aan het efficiënt verspreiden van informatie. Hoewel kennis en expertise binnen het ziekenhuis binnen alle lagen van het ziekenhuis aanwezig lijken te zijn, heeft de inspectie echter ook aanwijzingen dat dit niet waarborgt dat altijd de juiste beslissingen worden genomen.

De inspectie heeft de volgende opmerkingen:

– *Beleggen taken en verantwoordelijkheden*

1. De toegankelijkheid van procedures voor klinisch onderzoek met medische technologie kan beter. Tijdens het bezoek kon de inspectie niet direct inzicht krijgen in de processtroom van introductie van medische technologie voor klinisch onderzoek. Tijdens een gesprek trachtte de inspectie protocollen in het algemene proces te passen, maar bij het eerste protocol liep deze poging vast vanwege ogenschijnlijke tegenstrijdigheden in de documenten. Het ziekenhuis gaf aan zich ervan bewust te zijn dat hierin verbeteringen mogelijk zijn en gaf ook aan dat er een opdracht is gegeven voor het reorganiseren van de processen rond medische technologie. Het werk wordt uitgevoerd binnen een communicatieplan dat eind eerste kwartaal 2019 afgerond moet zijn en waarbinnen ook opdracht is gegeven om over de herziene procedures te communiceren binnen het ziekenhuis en deze dus breed bekend te maken. Volgens de inspectie is deze reorganisatie en het uitdragen ervan essentieel voor het ziekenhuis om te kunnen waarborgen dat toepassing van medische technologie binnen klinisch onderzoek valt binnen de kaders van de wet en daarmee ook dat kwaliteit en veiligheid van dergelijk onderzoek beter geborgd is;
2. De inspectie vroeg naar protocollen waarin is opgenomen dat het ziekenhuis als sponsor van klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen meldplicht van *Serious Adverse Events (SAE's)* kan hebben. Die waren tijdens het bezoek niet voorhanden. Men zou controleren of die beschikbaar waren en die nazenden wanneer beschikbaar. De inspectie kreeg deze protocollen niet en gaat er op basis daarvan vanuit dat bestaande protocollen op dit punt verbeterd moeten worden.

– *Dossieronderzoek*

3. De inspectie merkt op dat zij verbetering nodig acht in de wijze waarop toegepaste technologie in het ziekenhuis geassocieerd wordt. De inspectie bekeek vijf onderzoeksdossiers. In alle vijf dossiers zouden wellicht aanpassingen of toevoegingen aan de dossiers kunnen bijdragen aan meer duidelijkheid over de wijze waarop de betreffende producten intern zijn gezien of beoordeeld.

In twee van de vijf gevallen zou echter sprake kunnen zijn van onjuiste beoordeling van de status van toegepaste technologie.

In één geval wekt het dossier de indruk dat er geen sprake zou zijn van een medisch hulpmiddel, wat de inspectie op basis van beschikbare gegevens betwijfelt. In het andere geval gaat het dossier uit van zelfbouw, terwijl de inspectie het afleveren van een medisch hulpmiddel op basis van beschikbare gegevens waarschijnlijker acht. Dergelijke inschattingen dragen bij aan het waarborgen dat het hulpmiddel door de juiste experts worden gezien en de juiste afwegingen worden gemaakt voor toepassing ervan. Daarom is de inspectie van mening dat het ziekenhuis ook hierin kan verbeteren.

3 Handhaving

De RvB is en blijft eindverantwoordelijk voor de kwaliteit en de veiligheid van de binnen de instelling geleverde zorg. De inspectie had onder andere omstandigheden de RvB 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 kans geven haar lopende traject verder voort te zetten. De inspectie gaat er vanuit dat de bevindingen uit dit rapport meegenomen zullen worden in dat traject. De inspectie vraagt minimaal aandacht voor:

- Het verbeteren van de procesbeschrijvingen, met extra aandacht voor reeds bestaande lokale/afdelingsspecifieke 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;
- Een communicatiestrategie om de maatregelen uit de trajecten onder de relevante werknemers te verspreiden.

De inspectie ontvangt graag uiterlijk oktober 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 RvB 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 RvB 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 RvB;
- Vertegenwoordiging van de afdeling Klinische Fysica;
- Vertegenwoordiging van de Clinical Trial Service Unit;
- Vertegenwoordiging van de Medisch-ethische Toetsingscommissie (METC) verbonden aan het ziekenhuis;
- Vertegenwoordiging van de afdeling Heelkundige Oncologische Disciplines.

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

5 Resultaten

5.1 Bestuurlijke verantwoordelijkheid RvB 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 RvB

De RvB stelt dat het primaire (en onderscheidende) belang voor haar ziekenhuis innovatie is. De strategie om de gewenste innovatie te bereiken behelst (onder andere) het inrichten van vijf strategische thema's. Binnen deze thema's zijn verschillende klinische afdelingen en onderzoekers verbonden aan relevante onderzoeksgroepen. Deze strategie moet ervoor zorgen dat elk thema en elke afdeling in staat is de frontlinie te vinden van de wetenschappelijke vooruitgang en daardoor ook in staat is bij te dragen aan (onderzoek van) de meest innovatieve behandelingen. Experts zijn volgens de RvB zelf het beste in staat de frontlinies van hun onderzoeksgebied te vinden. Actieve ondersteuning van de RvB bestond bijvoorbeeld uit een financiële injectie in ieder thema, mede bedoeld om de infrastructuur en de ondersteuning binnen de thema's goed op te zetten.

Voor wat betreft klinisch onderzoek heeft de RvB geen specifieke strategie ten aanzien van medische hulpmiddelen en translationeel onderzoek is voor de RvB geen doel op zich. Desalniettemin richtte de RvB wel de Technology Transfer afdeling in om onderzoekers te ondersteunen bij translationeel onderzoek. Wel stuurt de RvB bewust aan op een streven naar minimaal 60% investigator initiated onderzoek, om de eigen staf zo goed mogelijk te faciliteren. Voor zo ver financieel draaglijk, mag dat percentage ook hoger zijn.

Daarnaast investeerde de RvB in het opzetten van een Clinical Research Unit (CRU): een geavanceerde onderzoeksafdeling met eigen bedden en poli-kamers. Het oprichten van de CRU moet bijdragen aan toegang tot klinisch en translationeel onderzoek van hogere kwaliteit en de efficiëntie en effectiviteit verbeteren. Om dit te bewerkstelligen heeft de CRU een kwaliteitssysteem, een QA officer en gekwalificeerde medewerkers en gekwalificeerd personeel.

Sturing van de RvB is zichtbaar bijvoorbeeld in de inrichting van de Kwaliteitskoepel met daaronder verschillende commissies, zoals een Commissie medische technologie. De commissie draagt bij aan het opstellen van beleid, plannen en prioriteiten en kan taken delegeren aan afdelingen. De portefeuille medische technologie is belegd bij de Directeur Organisatie en Bedrijfsvoering, tevens lid RvB. De RvB heeft via de Koepel en Commissie medische technologie opdracht gegeven tot het opzetten van een communicatieplan om de processen van de afdeling klinische fysica opnieuw te organiseren en beter geschikt te maken om breed binnen de instelling te delen.

Andere afdelingen benoemen zichtbare activiteit en sturing van de RvB bij het inrichten van de centrale afdeling Wetenschappelijke Administratie (WA), waarin meerdere afdelingen zijn gebracht die op verschillende manieren bijdragen aan het opzetten, ondersteunen en registreren van klinisch onderzoek en de kwaliteit ervan. Binnen WA bevindt zich ook de Clinical Trial Service Unit, waarbinnen ook de Clinical Project Managers (CPM) binnen het ziekenhuis worden aangesteld, aangestuurd en toegewezen. Vanwege de aard van het onderzoek en bij behorende ondersteuning vanuit de industrie, is het voor hulpmiddelen onderzoek niet vanzelfsprekend dat er een CPM voor een onderzoek toegewezen wordt. Tijdens het bezoek bleek dat de algemene opvatting binnen het ziekenhuis is dat het aanstellen van zo'n CPM bijdraagt aan de kwaliteit van het onderzoek en dat een CPM ook voor hulpmiddelen onderzoek bijdraagt aan het maken van juiste keuzes bij het opzetten van onderzoek en het intern vinden van de juiste expertise. Mede naar aanleiding van interne signalen keurde de RvB recentelijk begrotingen goed waarin afdelingen extra middelen hadden gereserveerd voor het aanstellen van CPM op projecten die hiervoor zelf financiële middelen tekort kwamen.

Resultaat: het ziekenhuis voldoet aan de norm

5.1.2 Beleggen taken en verantwoordelijkheden

De organisatiestructuur van het ziekenhuis werkt met clusters en daaronder afdelingen. Deze structuur wordt gehanteerd opdat werkprocessen per afdeling afgestemd kunnen worden en binnen deze hiërarchische lijn kunnen de financiële middelen verdeeld worden. Daarnaast werkt het ziekenhuis aan het inrichten van tumorwerkgroepen, waarin - uit verschillende afdelingen - alle specialismen vertegenwoordigd zijn die tijdens het zorgpad van een patiënt betrokken moeten worden voor specifieke tumoren. Tenslotte zijn er de eerder genoemde strategische thema's die de kliniek met (fundamenteel) onderzoek moeten verbinden. Tenslotte stuurt de RvB via de Kwaliteitskoepel in daaronder ingerichte commissies.

Binnen het ziekenhuis wordt gebruik gemaakt van documentenbeheersysteem iProva. In reactie op de vraag hoe taken verantwoordelijkheden binnen het ziekenhuis zijn belegd, verwijst de RvB naar het document “Nieuwe Medische Technologie, Klinische introductie”, dat is opgenomen in iProva. In deze procedure zag de inspectie geen RACI-matrices of TVB-tabellen, maar het document bevat een hoofdstuk waarin beschreven wordt wie welke verantwoordelijkheden draagt tijdens de introductie van nieuwe medische technologie. Daarin staat onder andere dat de RvB verantwoordelijk is voor accordering van invoeringsplannen die clusteroverstijgend zijn, buiten het financieel of organisatorisch mandaat van de clusterleiding vallen of een grote impact hebben op het beleid of imago van het ziekenhuis. Tijdens het bezoek gaf het clusterhoofd desgevraagd aan dat op natuurlijke wijze onderscheid gemaakt wordt op welk niveau besluitvorming plaats moet vinden, omdat voor grote(re) of dure projecten voor de hand ligt dat samenwerkingen en financiële ondersteuning gezocht worden tussen afdelingen en/of clusters en/of de RvB.

De afdeling klinische fysica en instrumentatie (KFI) is verantwoordelijk voor de levenscyclus van medische apparatuur in het ziekenhuis: verdeeld over de afdelingen specifiek voor radiotherapie en overige medische apparatuur (KFI-A). Tijdens het bezoek wilde de inspectie op basis van beschikbare processen doornemen welke procedures en controles doorlopen moeten worden alvorens medische technologie voor klinisch onderzoek in gebruik te kunnen nemen. Na enkele stappen in het proces ontstond tijdens het proces onduidelijkheid over welke *Standard Operating Procedure* (SOP) nu precies bij welke stap in het algemene proces hoorde. Desgevraagd gaf het ziekenhuis aan dat een reeds vertrokken hoofd een goed beeld had bij bestaande procedures en processen, maar dat anderen het moeilijk vonden dat te reproduceren. Daarom was er reeds een actie in gang gezet om de processen te verhelderen en eventuele redundantie in bestaande procedures, SOP's en checklists te verwijderen. Vervolgens zal de nieuwe procedure binnen het ziekenhuis gecommuniceerd worden. Deze actie moet voor het einde van het eerste kwartaal 2019 zijn afgerond. Het ziekenhuis heeft toegezegd de inspectie een globale voorstelling van het proces te zullen sturen, met daarin de verantwoordelijkheden en checklists aangegeven.

Volgens het ontvangen overzicht speelt de afdeling klinische fysica een belangrijke rol binnen de toelating van medische hulpmiddelen in het kader van onderzoek en ontwikkeling. Na afstemming met het clusterhoofd moet de indiener naar KFI-A. Volgens de aangeleverde procedure controleert de klinisch fysicus de CE-markering van het hulpmiddel (en of de toepassing binnen de CE-markering valt) aan de hand van tevens aangeleverde procedures en checklists. De checklist “met IMDD beoordeling bijzondere hulpmiddelen” en “zonder IMDD bijzondere hulpmiddelen” schrijven expliciet voor dat akkoord nodig is van het hoofd KFI-A voor het aanvragen van medische hulpmiddelen in het kader van onderzoek. Wanneer KFI-A akkoord gaat, mag een aanvraag ingediend worden bij de METC. Bij akkoord van de METC mag overgegaan worden tot inzet van het apparaat. In de reguliere aanschaf procedure wordt door de KFI-A een controle uitgevoerd of de checklists Nieuwe Medische Technologie (NMT) Licht, Zwaar of Eenmalig correct zijn ingevuld.

In deze checklists wordt ook gekeken naar de CE-markering en Prospectieve Risico Inventarisaties (PRI). De inspectie vond in de aangeleverde procedures geen expliciete borging van de controle door de klinisch fysicus van de beoogde toepassing ten opzichte van de indicaties waarvoor het CE-certificaat werd afgegeven. Wel zag de inspectie in de aangeleverde documenten een verwijzing naar de verplichting van de proceseigenaar om de inspectie voor toepassing in kennis te stellen van specifiek klinisch onderzoek. Naar aanleiding van het lopende project binnen het ziekenhuis om de procedures en protocollen volledig op elkaar te laten aansluiten, heeft de inspectie de aangeleverde document niet op die onderlinge aansluiting getoetst.

De oprichting van de afdeling wetenschappelijke administratie (WA) is lang geleden door de RvB geïnitieerd om ondersteuning voor klinisch onderzoek te centraliseren. In eerste instantie betrof deze ondersteuning bijvoorbeeld statistiek en datamanagement. Inmiddels is ook de Clinical Trial Service Unit (CTSU) een onderdeel van deze afdeling. Onder de CTSU vallen de CPM die ziekenhuis breed worden toegewezen aan afdelingen en/of projecten, om te ondersteunen bij het opzetten en uitvoeren van klinisch onderzoek. Het hoofd WA wijst erop dat Intranet een online tool aanbiedt voor onderzoekers om hen te begeleiden bij het opzetten van hun onderzoek. Tijdens het gesprek duurde het even voor de juiste pagina werd gevonden. De pagina verwees onder meer naar een protocol begeleidingsformulier, dat nodig zou zijn voor de routing binnen het ziekenhuis. De afdeling WA draagt bij aan het registreren van alle onderzoeken in het ziekenhuis in systeem TRIMIS. Onderzoeken moeten geregistreerd worden in TRIMIS na aanvraag van een studiecode bij WA en na registratie worden ook de gegevens van patiënten die deelnemen aan de studie gekoppeld aan de registratie in TRIMIS. Wanneer het onderzoeksdossier gereed is voor indiening wordt het dossier door de (hoofd)onderzoekers of namens de (hoofd)onderzoeker door een CPM'er of CRA ingediend bij de METC. Wanneer de METC akkoord gaat met een klinisch onderzoek, stuurt de METC haar oordeel naar de (hoofd)onderzoeker, CPM'er/CRA, CCMO en WA. Het secretariaat kan vervolgens gegevens gedeeltelijk openstellen in TRION, waardoor te volgen is wat bijvoorbeeld de laatste procedures van een onderzoek zijn. Monitoring vindt ook plaats vanuit de afdeling WA. Tijdens het bezoek is gevraagd om checklists waarin is opgenomen dat SAE's in bepaalde gevallen ook aan de inspectie gemeld moeten worden: tijdens het bezoek stond in de bekeken documenten geen verwijzing naar deze verplichting. Er zijn geen andere documenten op opmerkingen aangeleverd waaruit blijkt dat die verplichting wel in procedures is opgenomen.

De METC interacteert met het ziekenhuis. Het hoofd van de afdeling WA is - als statisticus en methodoloog - tevens vicevoorzitter van de METC. In de besluitvorming acht de METC zich volledig onafhankelijk. De METC biedt onderzoekers hulp bij schriftelijke en telefonische vragen en kan doorverwijzen naar experts binnen het ziekenhuis (KF of CPM) als begeleiding nodig is.

De METC geeft waar nodig signalen af aan de RvB van het ziekenhuis, zoals bijvoorbeeld gebeurde bij signalen dat onder begeleiding van een CPM aanzienlijk betere voorstellen werden ingediend en dat onderzoekers die voor het eerst een aanmelding doen beter begeleid en geholpen moeten worden. Daarnaast kan de METC de RvB inzetten om de vulling van de METC met juiste expertise vanuit het ziekenhuis te waarborgen, of om aan te kaarten dat het dagelijks bestuur meer fte nodig heeft om de taken goed te kunnen uitvoeren. Er is geen vast escalatiemodel om vanuit de METC in contact te treden met de RvB bij zorgen over een lopend klinisch onderzoek.

Vanuit de afdeling KFI zijn er klinisch fysici lid van de METC. Deze leden zien alle protocollen die op de agenda van de METC komen en zij beoordelen of er sprake is van hulpmiddelen onderzoek of niet. Volgens de METC kunnen andere METC-leden echter ook herkennen wanneer een onderzoek onterecht niet als hulpmiddelen onderzoek is aangemerkt. De brieven van de METC bevatten geen verwijzingen naar de mogelijke meldingsplicht bij de inspectie en de METC was niet bekend met het positief advies als benoemd in het Besluit medische hulpmiddelen in artikel 13, derde lid, onder a.

Het clusterhoofd licht toe dat er binnen zijn onderzoeksgroep een implementatieteam is voor technieken op de OK. De focus van het team ligt met name bij meer complexe imaging technieken. Achter de introductie van het implementatieteam lag de wens ten grondslag van het ziekenhuis (en de RvB) om nieuwe OK's te bouwen waar goed met de nieuwste technologieën gewerkt kan worden. Het instellen van het team paste binnen de wens om de kwaliteit en het bewaken van procedures rond die OK's en de bijbehorende medische technologie te waarborgen. Volgens het clusterhoofd is het uitgesloten dat nieuwe medische technologie op de OK geïntroduceerd wordt zonder dat dit team ernaar gekeken heeft en de beoogde toepassing en CE-markering zijn vergeleken. Het clusterhoofd geeft desgevraagd aan dat het team zich ook in dit aspect meer richt op (complexe) imaging technieken.

Volgens het clusterhoofd zijn de belangrijkste controles tegen onrechtmatig gebruik:

1. Het clusterhoofd dat nieuwe technologieën kan herkennen in onderzoeksaanvragen;
2. De METC;
3. Het implementatieteam op de OK (waarbij ook de klinisch fysici betrokken worden voor PRI's, trainingen in toepassing of zelfbouw van apparatuur);
4. De OK-afdeling welke alle nieuwe apparatuur checkt of deze besproken en goedgekeurd is door de afdeling klinische fysica (onder andere van sticker is voorzien) en of er een PRI is gedaan. Dit gebeurt onder verantwoordelijkheid van het hoofd OK;

5. Het Tech Transfer Office dat helpt bij het opstellen van contracten en waar ook de hulp van klinisch fysici ingeroepen kan worden;
6. Het feit dat alle onderzoekers een BROK-cursus moeten doen. Het beleid op de afdeling is volgens het clusterhoofd dat onderzoekers vanaf het begin klinisch fysici moeten inschakelen bij onderzoeksaanvragen gericht op medische technologie. Volgens het clusterhoofd hebben ook de *principal investigators* een verantwoordelijkheid om te controleren of jonge onderzoekers de inzet van medische technologie juist inschatten. Tenslotte geeft het clusterhoofd – desgevraagd – aan bekend te zijn met de tool op intranet waar de afdeling WA eerder naar verwees: volgens het clusterhoofd is het vrijwel onmogelijk om klinisch onderzoek op te zetten zonder die tool, omdat die verwijst naar het protocolbegeleidingsformulier, wat vereist is bij registratie in TRIMIS.

Het clusterhoofd geeft aan goed bekend te zijn met de Leidraad van de FMS voor introductie van Nieuwe Medische Technologie en geeft aan dat mede door deze Leidraad een bewustwording op gang is gekomen die eraan heeft bijgedragen dat er geen medische hulpmiddelen meer op de OK worden geïntroduceerd zonder PRI. Tenslotte geeft het clusterhoofd aan geen restrictief beleid te voeren ten aanzien van (niet) CE-gemarkeerde medische hulpmiddelen, maar wel als voorwaarde te stellen dat er uitzicht moet zijn voor het hulpmiddel om uiteindelijk als therapie op de markt gebracht te worden.

Resultaat: het ziekenhuis voldoet grotendeels niet aan de norm

5.1.3 Communicatie en sturing van RvB

De RvB geeft desgevraagd verschillende methoden die zij gebruiken om binnen het ziekenhuis te communiceren. Twee keer per jaar zijn er medewerkersbijeenkomsten. Communicatie met de afdelingen vindt plaats met behulp van activiteitenlijsten, om voortgang van lopende projecten in de gaten te houden. Eén keer per jaar wordt er gesproken met de thematrekkers, waarbij het jaarplan het uitgangspunt is. Er is een maandelijks overleg met het clusterhoofd en bovendien één keer per maand een leiderschapsoverleg. Daarnaast noemt de RvB nog stafavonden en informele stromen binnen het ziekenhuis. Tenslotte heeft de RvB voor onderzoek een beleidsvormend orgaan van wetenschap ingesteld, waarin de RvB participeert en wat maandelijks samen komt.

De afdeling klinische fysica werkt aan een communicatieplan om de communicatie over bestaande processen en protocollen beter te organiseren en vervolgens uit te dragen. Hiervoor zullen onder andere flyers ingezet worden. Bovendien worden de Kwaliteitskoepel en de daaronder hangende commissie genoemd als mogelijkheden voor afstemming met - of advies aan - de RvB, maar ook om taken te beleggen binnen afdelingen van het ziekenhuis.

Ook zegt het hoofd klinische fysica dat er een stuurgroep is voor de stand van zaken en beleid ten aanzien van medische technologie. Deze stuurgroep vergadert één keer per jaar. Hierbij is ook een lid van de RvB aanwezig.

De afdeling CSTU draagt bij aan de verspreiding van kennis over klinisch onderzoek (al dan niet met medische technologie) in het ziekenhuis. Leden van deze afdeling - zoals de CPM - zitten bijvoorbeeld bij patiëntenbesprekingen en kunnen bijvoorbeeld ernstige ongewenste voorvallen herkennen en adviseren over melden. Er zijn studiedagen per tumorgroep waaraan de CSTU deelneemt. De CSTU draagt bij aan de BROK-cursus. Elke maand geeft de afdeling WA presentaties over klinisch onderzoek die voor iedereen toegankelijk zijn en waarvoor actief uitnodigingen verstuurd worden. De CPM hebben binnen het hele ziekenhuis contacten en kunnen op die manier hulpvragen signaleren of direct hulp bieden. Het hoofd van de WA heeft maandelijks overleg met de leiding van het cluster (medisch en bedrijfskundig hoofd) en tweemaandelijks met de RvB. Daarnaast vraagt de RvB een jaarplan en een visie op basis van de vastgestelde speerpunten. Dit jaarplan is een basis voorgesprekken over voortgang en prestaties.

Het clusterhoofd verwijst onder meer naar de Commissies waarin onderwerpen als medische technologie ingebracht en besproken worden. Bovendien benoemd het clusterhoofd kwartaalrapportages, waarin aandacht is voor patiëntenzorg, financiële aspecten, maar ook kwaliteit en veiligheid (waar onder meer medische technologie onder kan vallen). Bijvoorbeeld het Convenant medische technologie is bij dergelijke rapportages aan de orde gekomen. Daarbij is borging van bekwaamheid van personeel om medische technologie toe te passen als indicator ingesteld.

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 was niet duidelijk bij welke clusters het onderzoek plaatsvond, of dat het hulpmiddel CE-gemarkeerd waren of niet. De inspectie bracht dit bij het ziekenhuis onder de aandacht en vroeg tevens een nieuwe lijst. De derde lijst bevatte de opgevraagde aanvullende informatie en maakte hoofdzakelijk onderscheid tussen CE-gemarkeerd en binnen *intended use* en geen CE (zelfbouw). Dit is met terugwerkende kracht door het hoofd klinische fysica aangegeven per onderzoek. De hoeveelheid zelfbouw en aard van de betrokken producten was opvallend en is aanleiding geweest te kijken naar de hulpmiddelen die gekwalificeerd werden als zelfbouw.

De inspectie selecteerde op basis van de overzichten vijf onderzoeken uit het Cluster Heelkundige Oncologische Disciplines (HOD). 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 een onderzoek naar een sticker voor bevestiging van een *heat-moisture exchanger*, een *drop-in gamma probe*, een tongmodel, optische spectroscopie technieken en een magnetische marker.

Het dossier van de sticker voor de *Heat-moisture exchanger* stond in de door het ziekenhuis aangeleverde lijst als een onderzoek met "CE-gemarkeerde verbruiksgoederen binnen *intended use*". Uit het dossier was beperkt op te maken dat het daadwerkelijk om een CE-gemarkeerd product ging. Alleen in het protocol werd daar melding van gemaakt. Dit protocol was mede door de fabrikant ondertekend. In het zogenaamde ABR-formulier van de CCMO is het onderzoek aangemerkt als klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel.

Het dossier van de magnetische marker stond in de aangeleverde lijst aangegeven als "geen CE (zelfbouw)". Uit het dossier blijkt dat zowel de markers als de *applicator* door externe fabrikanten zijn gefabriceerd (aangeduid in het dossier als *Original Equipment Manufacturers, OEM*).

Bovendien blijkt uit het dossier dat de ontwikkeling een samenwerkingsverband is tussen het ziekenhuis en de Technische Universiteit Twente. Het dossier bevat geen aanvullende informatie over de afspraken over de ontwikkeling van deze producten en eigenaarschap van de *intellectual property*. Tevens bevatte het dossier geen onderbouwing of toelichting op de stellingname dat de producten desondanks als zelfbouw gekwalificeerd kunnen worden. Een vervolgonderzoek op het tijdens het bezoek bekeken dossier - wat plaatsvindt buiten het ziekenhuis - is conform wet- en regelgeving bij de inspectie aangemeld, waarbij het ziekenhuis als fabrikant is bestempeld. Het ABR-formulier geeft aan dat het een klinisch onderzoek met medisch hulpmiddel is.

Uit het dossier met de spectroscopietechniek blijkt dat de fabrikant de positie inneemt dat de betrokken apparatuur CE-gemarkeerd is of geen medisch hulpmiddel is. Communicatie hierover met de inspectie is opgenomen in het onderzoeksdossier. Het ziekenhuis kwalificeert het onderzoek als CE binnen intended use. Het ABR formulier stelt dat er sprake is van een “ander interventioneel onderzoek”. Herhaaldelijke aanpassingen in het ABR-formulier (waarvan de laatste op 3 augustus 2018) hebben niet geleid tot aanpassing van deze kwalificatie. Uit het dossier blijkt niet of het niet kwalificeren van dit onderzoek als zijnde onderzoek met een medisch hulpmiddel ook gevolgen heeft voor de route en toets die dit onderzoek binnen het ziekenhuis heeft doorlopen.

Het onderzoek met het tongmodel staat op de lijst als onderzoek met CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel. Alle documenten in het dossier stellen echter dat het geen medisch hulpmiddel zou zijn, zoals bijvoorbeeld de indieningsbrief aan de METC of het ABR-formulier. Doel van het model is echter volgens het dossier om verlies van functie te voorspellen na een behandeling. Wanneer de inhoud van het dossier langs de definitie van de wet wordt gelegd, is er mogelijk sprake van software dat door de fabrikant is bestemd om bij de mens te worden aangewend voor onderzoek naar de wijziging van de anatomie. Daarmee valt dit model onder de definitie van een medisch hulpmiddel. Uit het dossier blijkt wel dat er een CPM is toegewezen aan dit onderzoek. Er zijn geen vermeldingen terug te vinden over eventuele betrokkenheid van klinisch fysici (of andere experts) om de status van deze software vast te stellen.

Het onderzoek met de *drop-in gamma probe* staat in de door het ziekenhuis aangeleverde lijst aangemerkt als geen CE (zelfbouw). Uit het dossier blijkt veelvuldig dat de toegepaste hulpmiddelen niet zonder meer als “zelfbouw” gekwalificeerd kunnen worden. In reactie op vragen van de METC stellen de onderzoekers dat “de probes worden geleverd door de fabrikant”. In de patiënteninformatie staat dat de probe is ontwikkeld met onderdelen geleverd door de fabrikant. Uit documenten blijkt dat de productieprocessen, sterilisatieprocessen en bepalingen van het voldoen aan de essentiële eisen van de gebruikte producten allemaal gelijk zijn aan de CE-gemarkeerde producten van de fabrikant.

De vraag of het hulpmiddel uiteindelijk op de markt komt, hangt volgens de patiënteninformatie af van de resultaten van dit onderzoek. De uitslagen van het onderzoek zouden gebruikt worden voor Europese goedkeuring. Het blijkt dat mensen van de fabrikant mee publiceren met het onderzoek en dat een specifieke fabrikant een *research grant* beschikbaar heeft gesteld voor het onderzoek. Het dossier bevat bovendien een bruikleenovereenkomst waaruit blijkt dat de gebruikte probes door het LUMC ter beschikking zijn gesteld aan het ziekenhuis. Tenslotte bevat het dossier communicatie waarin de fabrikant zegt het onderzoek graag tot een goed einde te willen brengen en voor CE-markering alleen nog gegevens over “toepasbaarheid” nodig te hebben, maar geen investeringen beschikbaar te hebben voor een “volledig klinisch onderzoeksproces”. Mondeling licht het ziekenhuis toe dat daarom is besloten het medisch hulpmiddel als “zelfbouw” te beschouwen. Aanvullende of mondelinge onderbouwingen bij dit besluit zijn niet verkregen tijdens het bezoek. Het dossier toont via de indieningsbrief van de METC aan dat het huidige hoofd van de afdeling klinische fysica betrokken was bij het opzetten van het onderzoek. Het onderzoek is niet bij de inspectie aangemeld.

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:

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.

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 vierpuntsschaal 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:

Voldoende	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.
Onvoldoende	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 UMC Utrecht (d.d. 2 februari 2018);
2. Aanvullende overzichten met daarin klinisch onderzoek met medische technologie (d.d. 7 en 8 januari 2019);
3. Brief toelichting betrokken afdelingen bij klinisch onderzoek met medische technologie (d.d. 7 januari 2019).

Tijdens het inspectiebezoek ontvangen en meegenomen (willekeurige volgorde)

1. Presentatie: organisatie van het klinisch onderzoek in het AVL (RvB: 14-01-2019);
2. Presentatie: Rol KFI-A bij hulpmiddelen in studies (Hoofd KF: 14-01-2019);
3. Procedure Nieuwe Medische technologie, Klinische Introductie (document 017746, versie 2, 22-10-2018);
4. Procedure: Medische technologie, beoordeling bij bijzondere hulpmiddelen (zelfbouw, modificeren, onderzoek, ontwikkeling en klinische studies);
5. Communicatie inzake ontwikkeling *drop-in probe* tussen fabrikant en ziekenhuis, d.d. 22 juni 2016. Afkomstig uit onderzoeksdossier;
6. Begeleidend schrijven bij stroomschema over introductie van nieuwe medische technologie (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019);
7. Workflow aanvragen medische hulpmiddel ihk van onderzoek en ontwikkeling (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019);
8. Checklist Aanschaf Hoog Risico Medisch Apparaat (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: lijkt op uitdraai van digitaal invulformulier: geen datum, eigenaar of versie nummer);
9. Checklist "met IMDD Beoordeling Bijzondere hulpmiddelen" (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: lijkt op uitdraai van digitaal invulformulier: geen datum, eigenaar of versie nummer);
10. Checklist "zonder IMDD Beoordeling Bijzondere hulpmiddelen" (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: lijkt op uitdraai van digitaal invulformulier: geen datum, eigenaar of versie nummer);
11. Checklist "Nieuwe Medische Technologie NMT Eenmalig gebruik" (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: lijkt op uitdraai van digitaal invulformulier: geen datum, eigenaar of versie nummer);
12. Checklist "Nieuwe Medische Technologie NMT Licht" (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: lijkt op uitdraai van digitaal invulformulier: geen datum, eigenaar of versie nummer);
13. Checklist "Nieuwe Medische Technologie NMT Zwaar" (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: lijkt op uitdraai van digitaal invulformulier: geen datum, eigenaar of versie nummer);
14. Procedure: Medische apparatuur, Introductie (bij KFI-A). (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: geen datum, eigenaar of versie nummer);
15. Procedure: MT02a Procedure medische technologie. Aanschaf (verwerving: alle eigendomsvormen). (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: geen datum, eigenaar of versie nummer);

16. Procedure: Medische technologie, gebruik van medische technologie bij Onderzoek, Ontwikkeling en Klinische studies. (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: geen datum, eigenaar of versie nummer);
17. Procedure: Medische technologie, beoordeling bij bijzondere hulpmiddelen (zelfbouw, modificeren, onderzoek, ontwikkeling en klinische studies). (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: geen datum, eigenaar of versie nummer);
18. MT001 Procedure Medische Technologie NMT klinische Introductie Nieuwe MT: Veiligheid. (aangeleverd per e-mail 18 januari 2019: geen datum, eigenaar of versie nummer).