

tapas
tapas



experts in
clinical research

ICH-GCP R3 Welkom!



- Géén basis WMO-GCP of ICH-GCP training
- Focus op ICH-GCP E6(R3)
- Voor oud-WMO-GCP cursisten: gratis
- Nieuwe deelnemers: welkom! Facturatie via instelling of direct
- Certificaat via Secretaria (geen spam)
- Deelnemers samen achter één scherm: 1 persoon mailt namen aanwezige deelnemers naar info@tapasgroup.com

- Deelnemerslijst gedownload vanuit Teams
- Accreditatiepunten worden nog aangevraagd
- Grote groep – hierdoor minder interactie
- Stel je vragen via de chat of na afloop via info@tapasgroup.com
- Geen rocket science: Jullie dagelijkse werk is écht veel ingewikkelder dan dit!

Good Clinical Practice (GCP) – ICH E6 (R3)

tapas



experts in
clinical research

Internationale, ethische, wetenschappelijke en kwaliteitsnorm voor klinisch onderzoek met mensen
GCP helpt te waarborgen:

- Bescherming van rechten, veiligheid en welzijn van deelnemers
- Uitvoering volgens de Verklaring van Helsinki
- Betrouwbare en geloofwaardige resultaten

International Council for Harmonisation (ICH):

- Opgericht in 1990
- Samenwerking tussen registratieautoriteiten & farmaceutische industrie
- Richt zich op wetenschappelijke en technische aspecten van geneesmiddelenontwikkeling

Doel:

- Harmonisatie van regelgeving
- Minder dubbel werk
- Snellere toegang tot veilige behandelingen

Internationale Richtlijnen

tapas



experts in
clinical research

ICH GCP 1998

ICH GCP Update 2017 (R2)

ICH-GCP Update 2025 (R3)

Verklaring van Helsinki 1964

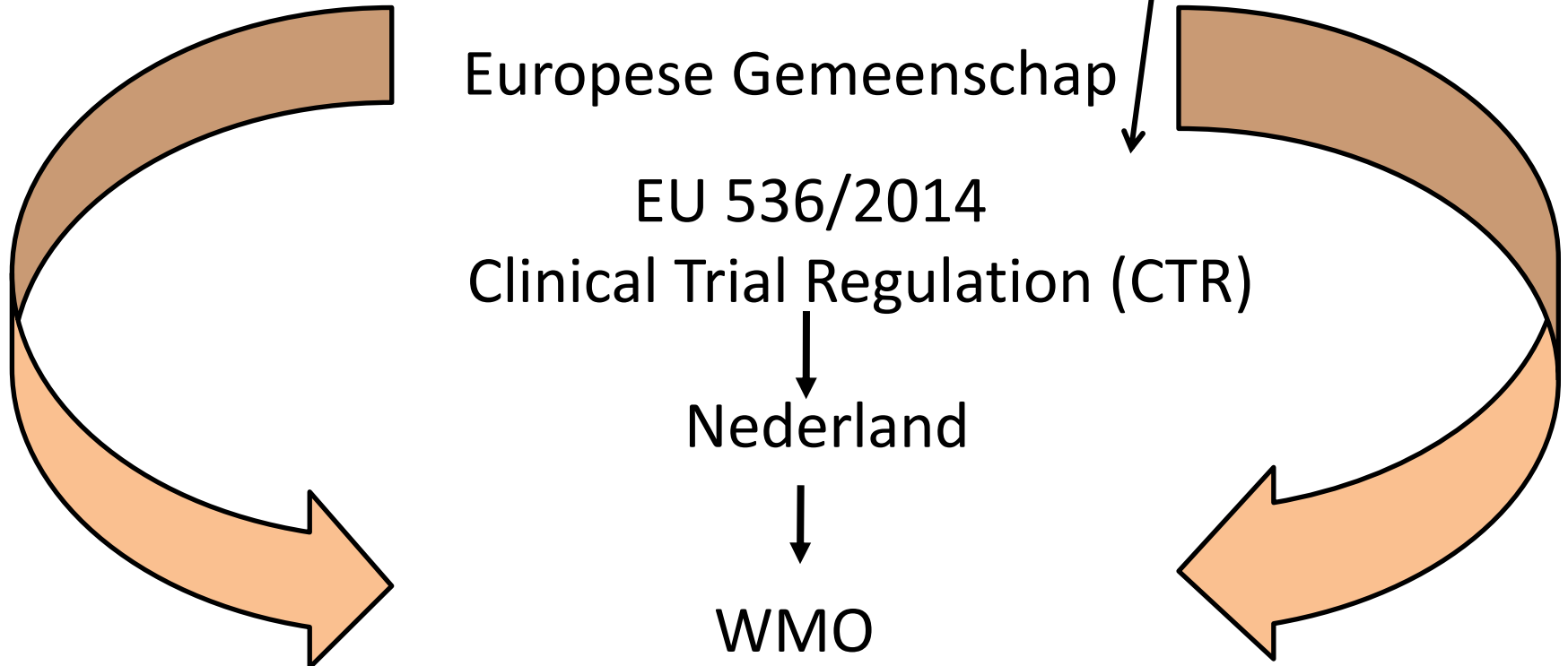
Europese Gemeenschap

EU 536/2014

Clinical Trial Regulation (CTR)

Nederland

WMO



Toezichthouders geneesmiddelen & medische hulpmiddelen wereldwijd:

- EMA – European Medicines Agency (Europa)
- FDA – Food and Drug Administration (USA)
- TGA – Therapeutic Goods Administration (Australië)
- PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)

Categorie:

- **Quality (Q)**– Ontwikkeling, productie en kwaliteitscontrole van geneesmiddelen
- **Safety (S)**– Veiligheidseisen
- **Multidisciplinary (M)**– Discipline-overstijgende onderwerpen zoals elektronische indiening
- **Efficacy (E)**– Waarborgt de ethische en wetenschappelijke kwaliteit van klinisch onderzoek

Meest bekend: E6 – Good Clinical Practice (GCP)

ICH-GCP (ICH E6 R3):

- gepubliceerd januari 2025,
- effectief 23 juli 2025 (Annex 1)

Achtergrond voor de update van ICH GCP E6(R2) naar E6(R3)

- Nieuwe technologieën en innovaties in het uitvoeren van klinisch onderzoek
- Structuur van ICH GCP E6 aangepast om leesbaarder en duidelijker te maken

Wie wordt het meest geraakt door ICH-GCP E6(R3)?

tapas
tapas



experts in
clinical research

De sponsor: meeste veranderingen.

- Data governance: Nieuwe eisen voor gegevensbeheer, integriteit en betrouwbaarheid.
- Quality Management System (QMS): Risicogebaseerde kwaliteitsborging vereist.
- Uitbesteding & toezicht: Meer nadruk op verantwoordelijkheid bij gedelegeerde taken.
- Gebruik van digitale systemen: Validatie, data-integriteit en beveiliging verplicht.

Wie wordt het meest geraakt door ICH-GCP E6(R3)?

tapas
tapas



experts in
clinical research

De sponsor: meeste veranderingen.

- Monitoring: Verfijning van risicogebaseerde monitoringstrategieën.
- TMF-beheer: Strengere eisen aan structuur, toegankelijkheid en volledigheid.
- Veiligheidsrapportage: In lijn met internationale regelgeving (zoals CTR).

Wat verandert er voor de onderzoeker?

tapas
tapas



experts in
clinical research

Minder, maar wel belangrijk:

- Samenwerking met sponsor: Betere communicatie & afstemming vereist.
- Gebruik elektronische systemen: Begrip en betrokkenheid vereist bij systemen die impact hebben op de uitvoering.
- Verantwoordelijkheid blijft: Bescherming deelnemers en data-integriteit blijven kernverantwoordelijkheden.

De Sponsor: meeste veranderingen in ICH-GCP E6(R3)

De Investigator: rol van de onderzoeker blijft belangrijk, maar is inhoudelijk minder gewijzigd.

Nieuwe Terminologie

tapas
tapas



experts in
clinical research

Term	Vervangt	Toelichting
Clinical Trial	-	Nieuwe, bredere definitie van klinisch onderzoek, incl. real-world en pragmatische studies.
Onderzoeksdeelnemer/ Trial Participant	'Subject' of 'patiënt'	Respectvolle, neutrale term voor mensen die deelnemen aan onderzoek.
Essential Records	Essential documents	Omvat fysieke en digitale documenten die essentieel zijn voor de reconstructie van het onderzoek.

Nieuwe Terminologie

tapas
tapas



experts in
clinical research

Term	Vervangt	Toelichting
Service provider	CRO	Algemener term voor externe partijen die onderzoekstaken uitvoeren.
Source Records	Source documents/data	Oorspronkelijke gegevens, incl. EPD's, apps en digitale sensoren.
Data Acquisition Tool (DAT)	-	Hulpmiddelen zoals ePRO-apps om gegevens direct bij de bron te verzamelen.

Nieuwe Terminologie

tapas
tapas



experts in
clinical research

Term	Vervangt	Toelichting
Metadata	-	Contextuele info bij gegevens, zoals tijdstip, locatie of meetinstellingen.
Reference Safety Information (RSI)	-	Informatie over bekende risico's, gebruikt voor veiligheidsbeoordeling.
ALCOA++	-	Eisen voor data-integriteit: Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate + Complete, Consistent, Enduring, Available.

Data Acquisition Tool (DAT)

tapas
tapas



experts in
clinical research

Definitie: Een hulpmiddel of systeem om gegevens direct bij de bron te verzamelen

Voorbeelden

- ePRO-app: Deelnemer vult zelf symptomen of bijwerkingen in via een mobiele app.
- Wearables: horloges die automatisch hartslag, slaap of beweging meten.
- Digitale bloeddrukmeter: waarden automatisch doorgestuurd

Data Acquisition Tool (DAT)

tapas
tapas



experts in
clinical research

Voordelen:

- Directe, realtime dataverzameling
- Hogere datakwaliteit en minder fouten
- Inclusief metadata (tijd, gebruiker, apparaat)

Wat is metadata?

Gegevens over gegevens: context en achtergrondinformatie bij de verzamelde data.

Voorbeeld: Bloeddrukwaarde = 142/88 mmHg

Metadata:

- Tijdstip van meting: 08:02 uur
- Locatie: thuis
- Apparaat: digitale bloeddrukmeter XYZ
- Gebruiker: deelnemer ID001

Metadata

tapas
tapas



experts in
clinical research

Waarom belangrijk?

- Ondersteunt interpretatie en betrouwbaarheid
- Noodzakelijk voor data-integriteit (ALCOA++)
- Onmisbaar bij digitale dataverzameling

ALCOA++ –

tapas



experts in
clinical research

Een set principes die beschrijven hoe gegevens in klinisch onderzoek betrouwbaar moeten zijn:

ALCOA++ –	
Attributable	Herleidbaar
Legible	Leesbaar
Contemporaneous	Gelijktijdig
Original	Oorspronkelijk
Accurate	Accuraat / Nauwkeurig
Complete	Volledig
Consistent	Consistent
Enduring	Duurzaam
Available	Beschikbaar

Een deelnemer voert via een app hoofdpijnscore in op 12 mei om 08:00.

- Herleidbaar: Deelnemer-ID is geregistreerd
- Gelijktijdig : Ingevuld op het moment van klacht
- Oorspronkelijk: Direct door deelnemer ingevoerd
- Beschikbaar: Data is opgeslagen in het centrale systeem met back-up

Zo voldoet de gegevensregistratie aan ALCOA++-

R3 nieuwe structuur en inhoud



experts in
clinical research

1. Annex 1

1. IRB/IEC
2. Investigator
3. Sponsor
4. Gegevens beheer: Sponsor, Investigator

Glossary (Alfabetisch geordende lijst van woorden met hun betekenis)

Appendices

- Appendix A. Investigators's Brochure
 - Appendix B. Protocol plus amendments
 - Appendix C. Essential documents
4. Annex 2 (alleen nog in Annex 2 met nadere regels voor interventie studies- step 2B beschikbaar)

E6(R2) vs E6(R3)

tapas



experts in
clinical research

ICH GCP E6 (R2)	ICH GCP E6 (R3)
1. Definities	I. Inleiding
2. De principes van ICH-GCP	II. Principes van ICH-GCP
3. Onafhankelijk ethisch comité (IRB/IEC)	III. Annex 1
4. Verantwoordelijkheden onderzoeker	1. IRB/IEC
5. Verantwoordelijkheden sponsor	2. Onderzoeker
6. Het onderzoeksprotocol	3. Sponsor
7. Onderzoekersbrochure	4. Gegevensbeheer – Onderzoeker en Sponsor
8. Essentiële documenten	Appendix A: Onderzoekersbrochure
	Appendix B: Onderzoeksprotocol
	Appendix C: Essentiële documenten

Vershil Annex 1 en Annex 2 (ICH GCP E6 R3)

tapas
tapas



experts in
clinical research

Kenmerk	Annex 1	Annex 2 (Concept)
Status	Definitief onderdeel van E6(R3)	Conceptversie (nog in overleg)
Focus	Traditionele klinische geneesmiddelenstudies	Gedecentraliseerde, pragmatische, real-world studies
Toepassing	Algemeen van toepassing	Aanvullend indien relevant
Gebruik van technologie	Beperkt – zoals in traditionele studies	Sterke nadruk op digitale en innovatieve methoden

Voorbeeld van een studie onder Annex 2

tapas
tapas



experts in
clinical research

Effectiviteit van een antihypertensivum bij oudere patiënten in de Eerstelijnszorg.

Gedecentraliseerd:

- Deelname volledig vanuit huis
- eConsent via beveiligd platform
- Thuismetingen van bloeddruk, data via app

Real-world:

- Gebruik van bestaande zorgdata (EPD)
- Geen extra bezoeken, alleen reguliere zorg

R3 nieuwe structuur en inhoud

tapas
tapas



experts in
clinical research

ICH E6 (R3)

ANNEX 1

*Considerations for
interventional clinical trials*

ANNEX 2

*Additional
considerations
for interventional
clinical trials*

Principles of ICH GCP

ICH-GCP E6 (R3) principes

R2 Vs R3

tapas
tapas



experts in
clinical research

De 11 GCP-principes in R3:

- ondersteunen efficiënte opzet & uitvoering
- bescherming van deelnemers
- betrouwbare data
- Inspecteurs gebruiken deze principes om te beoordelen of het onderzoek voldoet aan GCP

GCP-principes in R2 versus R3:

- R2 bevat 13 principes: vaak kort geformuleerd in 1 zin.
- R3 bevat 11 principes: deze zijn uitgebreider, met subprincipes en meer details.

Rechten, veiligheid, welzijn van deelnemers

- Onderzoek uitvoeren: Verklaring van Helsinki
- Ontwerp, uitvoering: rechten, veiligheid welzijn deelnemers waarborgen
- Nieuwe veiligheidsinformatie tijdig beoordeeld
- Risico-batenanalyse: deelnemer, maatschappij
- Deelnemerspopulatie: representatief doelgroep
- Vertrouwelijkheid van deelnemergegevens

GCP Principe 2 – Informed Consent

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Deelname: vrijwillig, gebaseerd op duidelijke, begrijpelijke
- Toestemming mag schriftelijk, elektronisch of op afstand – mits gevalideerd en beveiligd
- Papieren alternatief moet beschikbaar blijven
- Onderzoeker moet de identiteit van de deelnemer vaststellen

Voorbeeld: Informed Consent op afstand

tapas
tapas



experts in
clinical research

Onderzoek: Online studie naar effectiviteit migraine-medicijn.

Deelname vanuit huis, via beveiligd videobellen en online platform.

1. De potentiële deelnemer ontvangt per e-mail een uitnodiging met informatiebrochure en een link naar een beveiligde videobelafsprak.
2. Tijdens de videobelafsprak bespreekt de onderzoeker:
 - Het doel van het onderzoek
 - Mogelijke risico's en voordelen
 - Wat deelname inhoudt (bijv. datadeling, thuismetingen)
 - Mogelijkheid tot vragen stellen

Voorbeeld: Informed Consent op afstand

tapas
tapas



experts in
clinical research

3. Na het gesprek:

- De deelnemer ontvangt toestemmingsverklaring via een gevalideerd eConsent-systeem (METC-goedgekeurd)
- Toestemming elektronisch ondertekend met dubbele authenticatie
- Identiteit deelnemer vastgesteld via ID-verificatie tijdens videogesprek

4. Deelnemer & onderzoekscentrum ontvangen een kopie

5. Als alternatief wordt toestemmingsverklaring per post gestuurd voor schriftelijke ondertekening (indien gewenst of vereist).

Principe 3 – Goedkeuring ethische commissie

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Onafhankelijke toetsing door METC is vereist
- Goedkeuring vóór start van het onderzoek
- Periodieke herbeoordeling volgens regelgeving

Periodieke herbeoordeling volgens regelgeving

tapas
tapas



experts in
clinical research

Fase III-studie geneesmiddel voor astma

Situatie:

- Het onderzoek heeft een looptijd van 24 maanden.
- De METC heeft bij de initiële goedkeuring aangegeven dat er een **jaarlijkse voortgangsrapportage** moet worden ingediend.

Periodieke herbeoordeling volgens regelgeving

tapas
tapas



experts in
clinical research

1. Jaarlijkse voortgangsrapportage:

1. Overzicht van inclusieaantallen
2. Samenvatting van (ernstige) ongewenste voorvallen
3. Nieuwe wetenschappelijke informatie
4. Beoordeling of protocolaanpassing nodig is

2. Bij substantiële wijzigingen (bijv. gewijzigde dosering, inclusiecriteria):

Amendement indiening bij METC ter herbeoordeling

Principe 4 Wetenschappelijke onderbouwing

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Wetenschappelijk verantwoord, gebaseerd op actuele kennis
- Niet-klinische, klinische gegevens moeten het voorgestelde onderzoek ondersteunen
- Moet aansluiten bij aandoening, doelgroep en werking.
- Periodieke evaluatie nieuwe inzichten: aanpassing indien nodig
- Inspecteurs kunnen vragen naar proces en documentatie voor deze evaluaties!

Principe 5 – Gekwalificeerd personeel

tapas
tapas



experts in
clinical research

- uitgevoerd door gekwalificeerde personen
- Diverse expertises vereist: artsen, verpleegkundigen, farmacologen, etc.
- Kwalificatie op basis van opleiding, training en ervaring
- CV's, functiebeschrijvingen en trainingsbewijzen zijn essentieel

Principe 6 – Quality by Design

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Bouw kwaliteit in bij ontwerp en uitvoering van onderzoek
- Identificeer vooraf factoren die cruciaal zijn voor bescherming, betrouwbaarheid en interpretatie
- Gebruik strategieën om ernstige non-compliance te voorkomen
- Volg GCP (R3) 3.10 en ICH E8(R1) voor beschrijving in het protocol (CCMO template)

Voorbeeld: Quality by Design

tapas
tapas



experts in
clinical research

Onderzoek naar een nieuw oraal diabetesmedicijn.

Vooraf geïdentificeerde *kritische kwaliteitsfactoren*:

- Tijdige en correcte inname van de studiemedicatie door deelnemers (voor betrouwbaarheid van resultaten)
- Nuchter bloedafnames (glucosewaarden)
- Uitsluiting van deelnemers met ernstige leverproblemen (voor bescherming deelnemers)

Voorbeeld: Quality by Design

tapas
tapas



experts in
clinical research

Strategieën ingebouwd in het ontwerp:

- Informed consent met duidelijke uitleg
- Herinneringen via sms: medicatie-inname, nuchter blijven voor bloedafname
- Trainingsmateriaal studieteam
- Real-time monitoring dashboard protocoldeviaties: Direct inzicht: protocoldeviaties —————> Snel actie ondernemen bij structurele fouten

Voorbeeld: Quality by Design

tapas
tapas



experts in
clinical research

Resultaat:

- Meer consistente data
- Minder protocoldeviaties
- Grotere kans op betrouwbare uitkomstanalyse

Principe 7 – Vermijd onnodige complexiteit en risico's

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Stem mate van controles en procedures af op het risico voor deelnemers en op het belang van de te verzamelen data.
- Beperk belasting voor deelnemers en onderzoekers
- Beheer risico's proactief en pas processen aan
- Voorkom overbodige procedures en dataverzameling

Principe 7 – Vermijd onnodige complexiteit en risico's

tapas
tapas



experts in
clinical research

Proportionele benadering:

Studie naar geregistreerd bloeddrukmedicijn bij ouderen – nieuwe doseringsfrequentie wordt onderzocht.

Aanpak afgestemd op risico's en databelang:

- **Het middel is al goedgekeurd en veel gebruikt** → dus laag risico voor deelnemers
- **Er is geen placebo of onbekend middel betrokken** → beperkt veiligheidsmonitoring nodig

Principe 7 – Vermijd onnodige complexiteit en risico's

tapas
tapas



experts in
clinical research

- **Belangrijkste data:** bloeddrukmetingen en therapietrouw
- **Minder belangrijk:** uitgebreide laboratoriumtesten → worden niet standaard afgenomen

Maatregelen:

- Alleen essentiële metingen bij follow-up (bloeddruk, hartslag, bijwerkingen)
- Gebruik van thuismeting + rapportage via app om bezoeken te beperken

Principe 7 – Vermijd onnodige complexiteit en risico's

tapas
tapas



experts in
clinical research

Resultaat:

- Efficiënt gebruik van tijd en middelen
- Minder belasting voor deelnemers
- Volledige focus op de gegevens die nodig zijn om de onderzoeksvraag te beantwoorden

Principe 8 – Protocol: duidelijk beknopt, uitvoerbaar

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Protocol: wetenschappelijk verantwoord & uitvoerbaar
- Doelstellingen helder beschreven
- Statistisch analyseplan (SAP),
- Datamanagementplan (DMP), Monitoringplan moeten uitvoerbaar zijn.
- Vermijd onnodige complexiteit en zorg voor duidelijke documentatie: “Hou het simpel”!

Principe 9 – Betrouwbare resultaten

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Onderzoek moet resultaten opleveren die betrouwbaar zijn voor besluitvorming
- Systemen moeten data integriteit & traceerbaarheid garanderen
- Documenten moeten veilig & toegankelijk zijn voor inspecties
- Registreer onderzoek en deel resultaten transparant

Principe 10 – Rollen en verantwoordelijkheden

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Taken & verantwoordelijkheden duidelijk gedocumenteerd
- Sponsor/Investigator blijft eindverantwoordelijk bij uitbesteding
- Overeenkomsten vooraf vastgelegd
- Sponsor houdt toezicht op gedelegeerde activiteiten

Principe 11 – Onderzoeksmedicatie, GMP

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Geneesmiddelen moeten geproduceerd zijn volgens Good Manufacturing Practice (GMP)
- Kwaliteit product moet behouden blijven tijdens gebruik
- Gebruik moet volgens protocol en etikettering zijn
- Zorg voor goede procedures rond opslag, verstrekking en vernietiging

Principe 11 – Voorbeeld GMP

tapas
tapas



experts in
clinical research

Fase III-studie met inhalatiemedicijn voor COPD

Productie volgens GMP:

- Werkzame stof geproduceerd in een GMP-gecertificeerde faciliteit
- Elke batch getest op zuiverheid, stabiliteit en consistentie

Principe 11 – Voorbeeld GMP

tapas
tapas



experts in
clinical research

Kwaliteit behouden tijdens gebruik:

- Opslag bij 2–8 ° C in temperatuur-gecontroleerde koelboxen
- Temperatuurlogs gecontroleerd bij ontvangst

Gebruik volgens protocol en etikettering:

- Etiketten bevatten unieke studiedata (batchnummer, deelnemer-ID, gebruiksinstructie)
- Alleen bevoegde medewerkers verstrekken het geneesmiddel volgens protocol

Principe 11 – Voorbeeld GMP

tapas
tapas



experts in
clinical research

Drug accountability (Traceerbaar van ontvangst tot vernietiging):

- Volledige registratie ontvangst, uitgifte, resterende voorraad, retourzending
- Controle op juiste toewijzing per deelnemer
- Documentatie beschikbaar voor monitor, auditor of inspectie
- Niet-gebruikte medicatie wordt geregistreerd en verantwoord vernietigd volgens vastgelegde procedure en lokaal beleid

Richtlijnen binnen de Efficacy Group relevant voor ICH-GCP E6(R3)

tapas
tapas



experts in
clinical research

Richtlijnen binnen Efficacy Group relevant voor ICH-GCP E6(R3)

ICH E8

- Algemene overwegingen bij klinisch onderzoek
- Legt de basis voor studieontwerp, patiëntgerichtheid en kwaliteitsbenadering over de hele onderzoekslevenscyclus

ICH E2A

- Beheer van klinische veiligheidsgegevens
- Stelt normen voor rapporteren van bijwerkingen en waarborgt tijdige signalering van veiligheidsrisico's

ICH E2A – Klinische veiligheidsgegevens

- Richtlijn voor het beheer van klinische veiligheidsinformatie
- Normen voor het rapporteren van bijwerkingen en geneesmiddelgerelateerde incidenten
- Nadruk op tijdige detectie en communicatie van veiligheidsrisico's

Inzichten uit E2A geïntegreerd in ICH E6(R3)

- Versterkt focus op veiligheid en kwaliteit gedurende het hele onderzoekstraject

ICH E8 – Algemene overwegingen bij klinisch onderzoek

tapas



experts in
clinical research

Doel:

- Richtlijn voor planning & algemene aanpak van trials

Focus:

- Fundamentele principes voor opzetten & ontwerpen van studies
- Vroege overwegingen in de levenscyclus van een studie

E8(R1) introduceert:

- Patiëntgerichtheid
- Fit-for-purpose studieontwerpen
- Risicogebaseerd kwaliteitsbeheer

patient-centricity design

ICH E6(R3)

tapas
tapas



experts in
clinical research

ICH E6(R3) neemt focus E8 patiëntgerichte studieontwerp over:

- Stimuleert betrokkenheid deelnemers bij protocolontwikkeling
- Gericht op balans tussen wetenschappelijke degelijkheid & gemak voor de deelnemer

patient-centricity design ICH E6(R3)

tapas
tapas



experts in
clinical research

Voorbeeld:

Digitale ondersteuning en locatiekeuze

In plaats van alle studiebezoeken in het ziekenhuis,

→ wordt in het protocol opgenomen dat sommige bezoeken kunnen plaatsvinden op **nabijgelegen onderzoekscentra of via huisbezoek door een verpleegkundige.**

Daarnaast:

→ **Gebruik van ePRO** (electronic Patient-Reported Outcomes) via een app, zodat deelnemers thuis eenvoudig hun klachten of bijwerkingen kunnen rapporteren.

ePRO (electronic Patient-Reported Outcomes)

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Digitaal systeem waarmee deelnemers zelf informatie rapporteren
- Bijvoorbeeld over symptomen, bijwerkingen of kwaliteit van leven
- Ingevuld via app, tablet of computer (b.v. dagelijks melding pijn score)

Voordelen:

- Directe, nauwkeurige gegevensinvoer
- Betere datakwaliteit en tijdigheid
- Minder papier, minder fouten
- Grotere betrokkenheid van deelnemers

ICH E8 – Algemene overwegingen bij klinisch onderzoek

tapas
tapas



experts in
clinical research

Fit-for-purpose studieontwerpen

- Doelgericht ontwerp, afgestemd op de specifieke onderzoeksvraag
- Niet complexer dan nodig – efficiënt en passend bij het doel
- Onderbouwd met wetenschappelijke en ethische overwegingen

Fit-for-purpose studieontwerpen

- Doelgericht ontwerp, afgestemd op de specifieke onderzoeksvraag
- Niet complexer dan nodig – efficiënt en passend bij het doel
- Onderbouwd met wetenschappelijke en ethische overwegingen
- Dit principe beïnvloedt hoe in E6(R3) annexen (met name annex 2) worden vormgegeven

Risicogebaseerd kwaliteitsbeheer (E8 → E6 R3)

E8 introduceert risicogebaseerde benadering van kwaliteitsbeheer

Focus op risico's die van invloed zijn op:

- Deelnemersveiligheid
- Onderzoeksintegriteit

E6(R3) vertaalt dit naar praktijk:

- Verplichte risicoanalyse vóór start van studie
- Doorlopend risicobeheer tijdens de studie
- Risicobeheersplan als onderdeel van kwaliteitsstrategie

risicogebaseerd kwaliteitsbeheer (E8 → E6)

tapas
tapas



experts in
clinical research

Focus: Deelnemersveiligheid

- Verkeerde dosering → extra check + training
- Foute inclusie → pre-screening checklist + monitoring

Focus: Onderzoeksintegriteit

- Gebruik van niet-gevalideerde meetinstrumenten Gevolg:
→ Verminderde betrouwbaarheid van gegevens en mogelijk ongeldige uitkomsten

Beheersmaatregel:

- Alleen gevalideerde instrumenten gebruiken
- Documentatie van validatie en kalibratie
- Training van personeel in correct gebruik

risicogebaseerd kwaliteitsbeheer (E8 → E6)



experts in
clinical research

E6(R3): Verplichte risicoanalyse vóór start van studie

Voorbeeld:

Bij een studie met een nieuwe medicatiedispenser voor thuisgebruik wordt vooraf geanalyseerd:

Risico:

Deelnemers begrijpen het gebruik van het apparaat niet goed

Beheersmaatregel:

- Inbouw van duidelijke instructie (tekst + video)
- Verplichte demonstratie tijdens eerste bezoek
- Contactpunt voor technische ondersteuning

risicogebaseerd kwaliteitsbeheer (E8 → E6)

tapas



experts in
clinical research

E6(R3): Doorlopend risicobeheer tijdens de studie

Voorbeeld:

Bij langdurige cardiologiestudie blijkt uit tussentijdse data dat het uitvalpercentage hoger is dan verwacht in een bepaalde regio.

Risico:

Verminderde power van de studie en vertekening van de resultaten

Beheersmaatregel:

- Analyse van redenen voor uitval (bijv. afstand, bijwerkingen, onduidelijkheid)
- Aanpassing van het informatieproces en extra follow-upmomenten
- Betere begeleiding van deelnemers via telefonische check-ins

risicogebaseerd kwaliteitsbeheer (E8 → E6)

tapas
tapas



experts in
clinical research

E6(R3): Risicobeheersplan als onderdeel van kwaliteitsstrategie

Voorbeeld:

In het kwaliteitsplan staat vastgelegd:

- Wie risico's evalueert
- Hoe risico's worden gevolgd
- Wat de escalatieprocedures zijn bij grensoverschrijdende afwijkingen

Risicogebaseerd kwaliteitsbeheer (E8 → E6)

tapas
tapas



experts in
clinical research

E6(R3): Risicobeheersplan als onderdeel van kwaliteitsstrategie:

Gedecentraliseerde studie, thuismetingen via app

Wie evalueert risico's:

- Multidisciplinair (datamanagement, IT, researchverpleegkundige)
- Evaluatie bij de start en elk kwartaal

Hoe risico's worden gevolgd:

- Real-time monitoring via ePRO-systeem
- Focus op dataverlies en ontbrekende metingen

Escalatieprocedures:

- Bij >10% dataverval: incidentmelding
- Binnen 48 uur analyse en actieplan

Verantwoordelijkheden investigator – R2 vs R3

tapas
tapas



experts in
clinical research

Onderwerp	E6(R2)	E6(R3)
Kwalificatie	Moet gekwalificeerd zijn	Aantoonbare training op protocol, IB, systemen
Middelen	Voldoende personeel/faciliteiten	Capaciteit aantonen + plan voor rekrutering
Delegatie	Taken mogen gedelegeerd worden	Delegatielog vereist, PI blijft eindverantwoordelijk
Protocolnaleving	Afwijkingen vastleggen	Belangrijke afwijkingen toelichten + opvolging

Verantwoordelijkheden investigator – R2 vs R3

tapas
tapas



experts in
clinical research

Onderwerp	E6(R2)	E6(R3)
Informed Consent	Vrijwillig, schriftelijk, begrijpelijk	Ook digitaal, nieuwe info delen, assent bij minderjarigen
Medische zorg & veiligheid	Verantwoordelijkheid medische beslissingen	Actieve opvolging AE/SAE, rapportageverplichting
Gegevensbeheer	Gegevens bewaren, toegang monitor	Gebruik DAT, ALCOA++, privacy en toegangsbeheer
Beëindiging deelname	Reden proberen vast te stellen	Gegevensverwerking uitleggen, rechten respecteren

Sponsorverantwoordelijkheid en R2 vs R3

tapas
tapas



experts in
clinical research

Onderwerp	R2 (oud)	R3 (nieuw)
Kwaliteitsbeheer: Quality Management System (QMS)	Aanbevolen risicobeheersing	Verplicht QMS met logging en opvolging
Monitoring	Risicogebaseerde monitoring	Uitgewerkt: site, centraal, rapportage
Serviceproviders	CRO ondersteunt, sponsor eindverantwoordelijk	Contract + toezicht op subcontractors
Data & IT	Beperkt aandacht voor systemen	Volledig: GxP IT, audit trail, metadata

Sponsorverantwoordelijkheid en R2 vs R3

tapas
tapas



experts in
clinical research

Onderwerp	R2 (oud)	R3 (nieuw)
Protocolafwijkingen	Alleen registreren	Belangrijke afwijkingen evalueren en opvolgen
Veiligheidsrapportage	SUSAR-melding vereist	Ruimer: continue beoordeling en escalatie
Resultaatinformatie	Niet benoemd	Resultaten kunnen gedeeld worden met deelnemers

Toelichting op Monitoring in E6(R3)

tapas
tapas



experts in
clinical research

Monitoring is niet enkel verplicht, maar moet ook risicogebaseerd en proportioneel zijn.”

Wat betekent dat?

- intensiteit monitoring moet passen risico studie
- Niet elke studie vereist dezelfde frequentie of vorm van toezicht
- Centrale monitoring kan risicovolle patronen eerder opsporen
- Documenteer keuzes monitoringplan

Voorbeeld Monitoring ICH-GCP R2 vs R3

tapas
tapas



experts in
clinical research

Voorbeeld: Fase 2-studie naar een nieuw
reumamedicijn op 8 locaties

Vergelijking tussen monitoring volgens R2 en R3

Monitoring: R2 vs R3 – Vergelijking

tapas
tapas



experts in
clinical research

Aspect	E6(R2) – Oude aanpak	E6(R3) – Nieuwe aanpak
Monitoringplan	Algemeen plan, 1 versie	Risicogebaseerd plan per studie
Monitorfrequentie	Elke 6 weken on-site	Flexibel: site + centraal op basis van risico
Datareview	Handmatige broncontrole (SDV)	Data-analyse via dashboards en alerts
Focus	Volledige datacontrole	Kritieke gegevens & processen
Afwijkingen	Papieren rapport, incidenteel	Digitale CAPA + tracking
Actiedocumentatie	Niet altijd vastgelegd	Logboeken + audit trail verplicht

R3 Data Governance

tapas
tapas



experts in
clinical research

- Sponsor en Investigator zijn beide verantwoordelijk voor goed gegevensbeheer
- Geldt voor alle soorten data: eCRF, ePRO, wearables, labresultaten, enz.

Data moeten:

- betrouwbaar, herleidbaar, veilig, toegankelijk zijn
- beheerd worden gedurende de hele levenscyclus
- Ook metadata en audit trails maken deel uit van Data Governance

Data Governance – Eisen in ICH-GCP E6(R3)

tapas
tapas



experts in
clinical research

Systemen moeten:

- Gevalideerd zijn voor hun doel
- Veilig zijn (toegangscontrole, logging)
- Audit trails bevatten
- Privacy-by-design ondersteunen
- GxP IT-richtlijnen volgen
- Kwaliteitsmanagementsysteem (QMS) aanwezig
- Sponsor én onderzoeker zorgen samen voor goede uitvoering

Voorbeeld – Data Governance in de praktijk

tapas
tapas



experts in
clinical research

Deelnemer vult dagelijks hoofdpijnscores in via een mobiele app

De sponsor moet:

- Controleren dat systeem beveiligd, gevalideerd is
- Documenteren wie toegang heeft tot de gegevens
- Zorgen voor veilige opslag en audit trail
- Samen met de onderzoeker verantwoordelijk blijven voor datakwaliteit

E6(R3) breidt de principes van E6(R2) uit:

- Meer nadruk op volledigheid, traceerbaarheid en digitale toegankelijkheid
- Duidelijkere verdeling van verantwoordelijkheden tussen sponsor en onderzoeker
- Meer eisen voor versiebeheer, ondertekening en audit trails
- Ook metadata, gecertificeerde kopieën en niet-studiespecifieke documenten vallen nu onder essential records

Essential records– R2 vs R3

tapas
tapas



experts in
clinical research

Onderwerp	ICH-GCP E6(R2)	ICH-GCP E6(R3)
Doel	Vastleggen dat studie GCP-conform is	Ook bruikbaarheid voor inspecties en audits
Beheerprincipes	Algemene bewaarplicht	Identificeerbaar, versiebeheer, ondertekend, leesbaar
Toegankelijkheid	Moet beschikbaar zijn	Direct toegankelijk en compleet voor toezicht
Verantwoordelijkheid	Beide partijen bewaren eigen gegevens	TMF = sponsor, ISF = onderzoeker

Essential records– R2 vs R3

tapas
tapas



experts in
clinical research

Uitwisseling	Niet expliciet benoemd	Kopieën en toegang onderling vereist
Gebruik kopieën	Niet gespecificeerd	Gecertificeerde kopieën toegestaan bij voorwaarden
Niet-studiespecifiek	Niet benoemd	Wel opgenomen: SOP's, validaties, systemen
Voorbeelden	Beperkt	Structureel en concreet met contentlijsten
Digitale gegevens	Nauwelijks behandeld	Inclusief metadata, audit trail en digitale toegankelijkheid

Samenvatting:

ICH-GCP E6(R2) vs E6(R3)

Verschillen R2 vs R3 –

tapas
tapas



experts in
clinical research

Thema	E6(R2)	E6(R3)
Kwaliteitsbenadering	Risicogebaseerde monitoring	Quality by Design en QMS
Flexibiliteit	Minder flexibel	Proportioneel en risicogestuurd
Data & digitalisering	Beperkt	Volledig: ePRO, audit trails, metadata
Data Governance	Nauwelijks benoemd	Sponsor én onderzoeker verantwoordelijk
Serviceproviders	CRO kan overnemen	Contract, QMS en toezicht verplicht

Verschillen R2 vs R3 – Deel 2/2

tapas
tapas



experts in
clinical research

Thema	E6(R2)	E6(R3)
Essentiële gegevens	Algemene bewaarplicht	Gedetailleerd: toegankelijk, versiebeheer
Toestemming	Schriftelijk, begrijpelijk	Ook elektronisch, assent voor minderjarigen
Protocolafwijkingen	Vastleggen	Toelichten en opvolgen vereist
Privacy/blinding	Niet benoemd	Privacywetgeving en blinding meetellen
Samenwerking	Minder expliciet	Duidelijk omschreven uitwisseling en rollen

Kernpunten

tapas
tapas



experts in
clinical research

Kort gezegd:

- R2 = Richtlijnen, R3 = Structuur + Toepassing
- R3 ondersteunt digitale, gedecentraliseerde en risicogebaseerde trials
- Meer focus op samenwerking, gegevensintegriteit en documenteerbare verantwoordelijkheid

- Certificaat via Secretaria (geen spam)
- Deelnemers samen achter één scherm: 1 persoon mail namen aanwezige deelnemers naar info@tapasgroup.com
- Twijfel niet contact op te nemen als certificaat niet binnen een week is ontvangen.
- De presentatie van de training wordt meegestuurd met het certificaat.

Nazorg: info@tapasgroup.com