



NEDERLANDSE FEDERATIE VAN
UNIVERSITAIR MEDISCHE CENTRA



Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek

Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek

NEDERLANDSE FEDERATIE VAN UNIVERSITAIR MEDISCHE CENTRA

Voorwoord

Anno 2010 vieren de *life sciences* hoogtij. Klinisch wetenschappelijk onderzoek leidt tot een breed scala aan nieuwe inzichten die de patiëntenzorg ten goede komen. De Universitaire Medische Centra (UMC's) hebben uitgebreide ervaring en expertise in het doen van klinisch wetenschappelijk onderzoek en zijn altijd op zoek naar vernieuwing en verbetering ten behoeve van de patiënt.

Wetenschappelijk onderzoek kenmerkt zich door het verkennen van grenzen. Om kennis te vergaren die ten goede kan komen aan mensen, is onderzoek met proefpersonen noodzakelijk. Mensgebonden onderzoek kan risico's voor proefpersonen met zich meebrengen. De UMC's doen er alles aan om eventuele nadelen te minimaliseren. Dergelijke risico's moeten bovendien te allen tijde opwegen tegen de te verwachten meerwaarde van de vergaarde kennis. Kwaliteitsborging van klinisch onderzoek is een belangrijk instrument voor het bewaken van deze voorwaarden voor verantwoord onderzoek met proefpersonen.

De NFU heeft een werkgroep ingesteld en deze gevraagd haar te adviseren over de wijze waarop de kwaliteit van de uitvoering van mensgebonden onderzoek op een goede wijze kan worden geborgd. In deze brochure treft u het advies van deze werkgroep aan. Dit advies is overgenomen door het NFU-bestuur. Het advies beschrijft een aantal maatregelen om de kwaliteit vast te leggen en aan te scherpen. Door verantwoordelijkheden goed te beleggen en alle betrokken personen een goede educatie te geven over procedures en wet- en regelgeving wordt de kwaliteit en veiligheid van klinisch onderzoek maximaal gegarandeerd. Daarnaast zal de organisatie van kwaliteitsborging in de UMC's zo goed mogelijk worden gestroomlijnd, zodat onderzoekers voldoende ondersteuning krijgen bij de uitvoering van hun werkzaamheden.

De UMC's kiezen ervoor om de mate van controle op kwaliteit van de uitvoering van het onderzoek (monitoring) te laten afhangen van het risico van de studie. Op die manier worden de extra werkzaamheden en kosten die kwaliteitsbewaking met zich meebrengt, afgestemd op het te verwachten risico voor de proefpersonen. Deze benadering betekent een nieuwe indeling van studies en een andere kijk op kwaliteitsborging.

Daarom zullen de afspraken, zoals beschreven in dit boekje, medio 2011 geëvalueerd worden, ten einde te komen tot een werkwijze waarbij de eventuele risico's en extra werkzaamheden goed in balans zijn.

Dit rapport richt zich op kwaliteitsborging van de uitvoering van mensgebonden onderzoek. Naast de kwaliteit van de wetenschappelijk opzet en uitvoering is aandacht voor de instellingscultuur en de integriteit van de onderzoekers van belang. Veel UMC's hebben een researchcode waarin principes en regels voor integere wetenschapsbeoefening zijn vastgelegd. Waar nodig zullen zij deze uitbreiden en aanpassen zodat de researchcodes recht doen aan de samenhang tussen kwaliteit en integriteit van onderzoek.

De UMC's werken samen om hun positie in klinisch onderzoek te versterken en een bijdrage te leveren aan de gezondheidszorg in Nederland en daarbuiten. Deze uitgave getuigt daarvan.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L.J. Gunning-Schepers', with a long horizontal line extending to the right.

Prof. dr. L.J. Gunning-Schepers
Voorzitter NFU

Inhoudsopgave

	Voorwoord	3
	Samenvatting en aanbevelingen	9
1	Inleiding: Achtergrond en opdrachtformulering	15
2	Reikwijdte van het advies	19
3	Schematische weergave kwaliteitsbewaking mensgebonden onderzoek	25
4	Scholing	27
5	Risicoclassificatie van onderzoek als instrument voor optimale kwaliteitsbewaking	29
6	Monitoring	37
7	Data Safety Monitoring Board	43
8	Auditing	45
9	Rapportage aan de opdrachtgever	47
10	Archivering	49
11	Research codes	53
12	Implementatie	57
13	Bijlagen (1-3)	61
14	Afkortingen en begrippen	69
	Colofon	71



Samenvatting en aanbevelingen

De werkgroep kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek heeft zich gebogen over de kwaliteitsbewaking van al het onderzoek in UMC's dat onder de reikwijdte valt van de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO), hierna aangeduid als mensgebonden onderzoek. De werkgroep had als opdracht een advies aan de bestuurscommissie O&O van de NFU te formuleren over een systeem van kwaliteitsborging. Daarvoor heeft zij twee componenten van medisch wetenschappelijk onderzoek benoemd die in een dergelijk systeem bewaakt moeten worden: de veiligheid van proefpersonen en de kwaliteit van de wetenschappelijke resultaten.

In een visuele weergave (figuur 1) van het proces van medisch wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen zijn aspecten van kwaliteitsborging gekoppeld aan de fase waarin een wetenschappelijk onderzoek zich bevindt. Daarbij is voor elke activiteit benoemd wie verantwoordelijk is voor de uitvoering. De voorstellen van de werkgroep zijn bedoeld voor onderzoek, dat valt onder de werking van de WMO waarbij de Raad van Bestuur (RvB) van een UMC verantwoordelijk is voor de kwaliteitsborging. Dit is meestal het geval bij onderzoeker geïnitieerde studies waarbij de RvB opdrachtgever/verrichter is.

De werkgroep adviseert de NFU bestuurscommissie O&O onderstaande maatregelen te nemen voor kwaliteitsborging in UMC's op het gebied van scholing, risicoclassificatie, verzekering, monitoring, Data Safety Monitoring Board (DSMB), auditing, registratie, archivering en research codes.

1 Scholing

Kwaliteit van onderzoek is in belangrijke mate afhankelijk van de deskundigheid van de onderzoekers. Om die reden acht de werkgroep specifieke scholing een belangrijk onderdeel van kwaliteitsbeleid.

- Laat alle UMC's voor onderzoekers de Basis cursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK) verplicht stellen.
- Vraag de landelijke BROK commissie een cursus voor overige klinisch research medewerkers te ontwerpen.
- Neem dit advies op in het curriculum van de BROK cursussen.

2 Indeling van onderzoek naar risico

De werkgroep staat op het standpunt dat het zinvol is om voor elk WMO plichtig onderzoek te bepalen welke mate van risico eraan verbonden is en het monitoringplan van de studie te laten aansluiten bij het toegevoegde risico. Vier risico categorieën worden onderscheiden op basis van de ernst van de schade, de grootte van de kans op schade en de kwetsbaarheid van de patiënt (tabel 1):

- *verwaarloosbaar risico;*
- *minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico;*
- *matig risico;*
- *hoog risico.*

Bij de classificatie dient naast de kwetsbaarheid ook rekening te worden gehouden met de wilsbekwaamheid van de proefpersoon. De onderzoeker maakt een schatting van het risico en de METC toetst de risicoclassificatie van een onderzoek.

De verzekering van proefpersonen zal worden geregeld door een gemeenschappelijke verzekering voor alle UMC's dan wel door sluitende afspraken over welk centrum zorg draagt voor de verzekering van proefpersonen.

3 Monitoring

De werkgroep adviseert voor *al* het WMO plichtig onderzoek het niveau van *on-site* monitoring af te stemmen op de mate van risico (tabel 2). Ongeacht de risicoclassificatie van het onderzoek dienen monitor activiteiten uitgevoerd te worden door BROK gecertificeerde mensen, die een onafhankelijke rol hebben ten opzichte van de onderzoeksgroep. Monitoractiviteiten moeten worden ondersteund en gestuurd door SOPs (Standard Operating Procedure). Bevindingen worden in een vast *format* gerapporteerd aan de hoofdonderzoeker en indien nodig aan de RvB en METC (Medisch Ethische Toetsingscommissie).

4 Data Safety Monitoring Board

Een DSMB is een onafhankelijke commissie ingesteld door de RvB die als opdracht heeft om een tussentijdse analyse te doen van mensgebonden studies teneinde de patiëntveiligheid te waarborgen op basis van evaluatie van onverwachtse voorvallen (adverse events, AEs) en beschikbare data. Het is de verantwoordelijkheid van de RvB als opdrachtgever/verrichter om een DSMB in te stellen. De METC toetst of een DSMB is ingesteld waar nodig. De werkgroep adviseert om in ieder geval bij alle hoog risico studies een DSMB in te stellen met uitzondering van fase I geneesmiddelen trials.

5 Auditing

Bij auditing wordt het proces van kwaliteitsborging gecontroleerd en wordt getoetst of de verschillende partijen hun taak en verantwoordelijkheid naar behoren hebben ingevuld. Audits worden uitgevoerd door een bekwame, onafhankelijke instantie, intern of extern, en zijn de verantwoordelijkheid van de RvB van een UMC. De commissie adviseert om steekproefsgewijs al het mensgebonden onderzoek te auditen, zodanig dat regelmatig alle onderzoeksgroepen aan de beurt komen. Wanneer tijdens een audit nalatigheden aan het licht komen, worden deze gemeld aan de hoofdonderzoeker, de RvB en de METC.

6 Registratie

De werkgroep adviseert van al het mensgebonden onderzoek dat plaatsvindt in de UMC's een aantal kenmerken (bijlage 1) standaard vast te leggen ten behoeve van optimale transparantie en beschikbare management informatie.

7 Archivering met digitalisering

De werkgroep adviseert bewaartermijnen van documenten te koppelen aan risicocategorieën en aan te sluiten bij bestaande wet- en regelgeving (bijlage 2). Dit advies bevat een lijst van te archiveren documenten (bijlage 3). Het kwalitatief goed inrichten en beschrijven van het proces van vervanging van papieren archiefbescheiden naar een digitale vorm is een voorwaarde om tot een betrouwbaar digitaal archiefsysteem te komen.

8 Research codes

Dit advies van de werkgroep aan de NFU is gericht op het borgen van de kernelementen van kwaliteit van mensgebonden onderzoek. Veel UMC's hebben hun principes ten aanzien van ethisch en maatschappelijk verantwoord onderzoek expliciet verwoord in een research code. De werkgroep beveelt aan de maatregelen voor kwaliteitsbewaking van mensgebonden onderzoek toe te voegen aan de afzonderlijke documenten van de UMC's over integriteit van wetenschappelijk onderzoek.

← | **Inleiding: achtergrond en opdrachtformulering**

UMC's leggen zich onder meer toe op het leveren van hooggespecialiseerde patiëntenzorg en op het ontwikkelen van nieuwe medische inzichten, producten en toepassingen door middel van wetenschappelijk onderzoek. Binnen het wetenschappelijk onderzoek hebben de UMC's een lange traditie opgebouwd in het mensgebonden onderzoek. De UMC's zijn bij uitstek de plek waar dit onderzoek kan plaatsvinden vanwege uitgebreide ervaring, expertise en infrastructuur. Tevens hebben de UMC's een goede nationale en internationale reputatie en uitstraling.

Om de kwaliteit van mensgebonden onderzoek in de UMC's te borgen en te versterken heeft de NFU bestuurscommissie O&O een werkgroep opdracht gegeven om advies te formuleren. De UMC's komen hiermee tegemoet aan een wens van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).

Optimale kwaliteit in mensgebonden onderzoek heeft twee componenten. De eerste is patiëntveiligheid. De risico's en belasting van wetenschappelijke studies moeten zo laag mogelijk zijn binnen de grenzen van de studie. Het zorgvuldig overwegen van de noodzaak van elke onderzoekshandeling is een plicht van de hoofdonderzoeker. De onderzoeker bepaalt eerst zelf en legt vervolgens aan de METC voor of er bij een voorgenomen onderzoek een aanvaardbare verhouding is tussen de risico's en belasting enerzijds en de verwachte opbrengst en voordelen van het onderzoek anderzijds. Is de balans ongunstig, dan voldoet het niet aan de voorwaarden voor medisch-ethisch verantwoord onderzoek.

De tweede component is de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek. Wetenschappelijke kwaliteit heeft betrekking op het ontwerp van het onderzoek, op de wijze van uitvoering, op de analyse van de resultaten en op de rapportage. Op elk van deze onderdelen heeft de hoofdonderzoeker een grote verantwoordelijkheid. Begeleiding van dit traject in de verschillende fasen is essentieel en kan een taak zijn van diverse partijen. Zoals een wetenschapscommissie of een onderzoeksondersteunende afdeling. Daarnaast is toetsing van de wetenschappelijke kwaliteit van een voorgenomen onderzoek ook vast onderdeel van de beoordeling door de METC. Goede wetenschappelijke kwaliteit is een noodzakelijke voorwaarde voor het betrekken van proefpersonen bij onderzoek. De wetenschap heeft

daarnaast baat bij een kwaliteitsborging die de voortgang van onderzoek niet onnodig vertraagt. Het is van groot belang dat de organisatie van kwaliteitsborging zoveel mogelijk gestroomlijnd wordt, zodat onderzoekers er bij de uitvoering van werk hun voordeel mee kunnen doen.

Voor het garanderen van een goede praktijkvoering zijn grofweg drie zaken van belang: regels, infrastructuur en cultuur. Wetgeving, richtlijnen en goede praktijken binnen UMC's bieden al jaren een solide basis voor veiligheid en kwaliteit. Dit advies biedt richtlijnen en afspraken ten behoeve van het kwaliteitsbeleid die voor een groot deel praktijk zijn in de UMC's. In de komende tijd zal elk UMC moeten bekijken welke van de richtlijnen een aanpassing van de werkwijze vereisen. Eén jaar na de publicatie van dit advies zal er een evaluatie plaatsvinden van de implementatie van de richtlijnen uit dit advies. Transparantie en onderlinge afstemming zijn noodzakelijk bij het vormgeven van de noodzakelijke infrastructuur voor kwaliteitsbewaking. Tot slot is een cultuur waarin kwaliteit en integriteit de norm zijn essentieel voor het realiseren van een goede praktijk. Die moet ertoe bijdragen dat kwaliteitseisen geen papieren werkelijkheid vormen, maar sturend zijn voor het dagelijks handelen.

In dit advies presenteert de werkgroep haar aanbevelingen aan de bestuurscommissie O&O van de NFU. De aanbevelingen van dit advies sluiten aan bij de aanbevelingen van de IGZ, CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek) en VWA (Voedsel- en Waren Autoriteit) die zijn voortgekomen uit de beoordeling van de PROPATRIA-studie. De werkgroep geeft in dit advies concreet weer hoe de kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek in UMC's vorm moet krijgen. Kwaliteit krijgt vorm in de praktijk en niet op papier en is persoonsgebonden en afhankelijk van de wetenschappelijke vraagstelling. Het is aan de UMC's om de voorwaarden voor een goede praktijk te scheppen.

Samenstelling van de werkgroep

De voorzitter van de werkgroep is prof. dr. Wim Stalman (decaan VUmc, tevens lid van de bestuurscommissie O&O). Zijn voorzitterschap wordt ondersteund door dr. Mariëtte Oosterwegel (hoofd onderzoeksbureau UMC Utrecht) en dr. Carolien Bouma (coördinator inhoudelijke zaken NFU).

Vanuit de UMC's hebben de volgende vertegenwoordigers zitting genomen in de werkgroep:

Dr. Ton de Craen, epidemioloog afdeling Ouderengeneeskunde, LUMC

Dr. Gemma Voss, directeur Clinical Trial Center Maastricht, UMC Maastricht

Prof. dr. Rob de Haan, hoogleraar klinische epidemiologie, AMC

Dr. Teun van Gelder, voorzitter BROK, internist, Erasmus MC

Dr. Stephen Peuchen, hoofd afdeling onderzoek, UMCG

Drs. Wally van der Voet, secretaris METC, VUmc

Mr. Anke Janssen, stafjurist Instituut Ondersteuning Patiëntenzorg, VUmc

Dr. Ghislaine van Thiel, staflid afdeling medische ethiek, UMC Utrecht

Doelstelling

Het doel van de werkgroep is te komen tot een advies aan de bestuurscommissie O&O van de NFU over het vergroten van kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek, rekening houdend met nationale en internationale wet- en regelgeving en goede praktijken.

Resultaat

De werkgroep heeft van de bestuurscommissie O&O van de NFU de volgende vragen als uitgangspunt voor haar advies gekregen:

- 1 Welk advies geeft de werkgroep aan de NFU om adequate scholing van onderzoekers en medewerkers bij WMO plichtig onderzoek te garanderen?
- 2 Welke maatregelen kan de NFU volgens de werkgroep nemen om een systeem van kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek te introduceren dat recht doet aan de risico's en het belang van het onderzoek?
- 3 Welke richtlijnen adviseert de werkgroep ten aanzien van monitoring van mensgebonden studies?
- 4 Welke overkoepelende afspraken adviseert de werkgroep de NFU te maken over de registratie van mensgebonden onderzoeken: waarom, wat en hoe?
- 5 Is het wenselijk een NFU brede integriteitscode uit te geven?
- 6 Welke andere knelpunten moeten worden opgelost om mensgebonden onderzoek in de verschillende UMC's te stimuleren en kwaliteit te borgen?

2 | Reikwijdte

Medisch wetenschappelijk onderzoek kan worden verricht met uiteenlopende onderzoekssubjecten (onderzoek met proefdieren, stamcellen of proefpersonen) en onderzoeksactiviteiten (laboratoriumonderzoek, onderzoek met behulp van vragenlijsten of onderzoek waarbij proefpersonen worden onderworpen aan invasieve handelingen zoals het afnemen van een biopt). Het mensgebonden onderzoek in Nederland is wettelijk geregeld in de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO).¹ Onder de WMO valt al het medisch-wetenschappelijk onderzoek *waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze*. Mensgebonden onderzoek kan zijn geneesmiddelen onderzoek, onderzoek naar chirurgische ingrepen, experimentele therapieën, diagnostisch onderzoek, onderzoek naar voedingssupplementen, andere interventies en epidemiologisch onderzoek.

Onderzoek waarbij proefpersonen meer op afstand staan, valt buiten de WMO. Voorbeelden van niet-WMO plichtig onderzoek zijn statusonderzoek en onderzoek met lichaamsmateriaal dat overblijft na een ingreep (zgn. ‘nader gebruik’). Gezien de focus op het bewaken van de veiligheid van proefpersonen in dit rapport valt dergelijk onderzoek buiten de reikwijdte van dit advies.

¹ Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Laatstelijk gewijzigd bij Stb. 2008, 271).

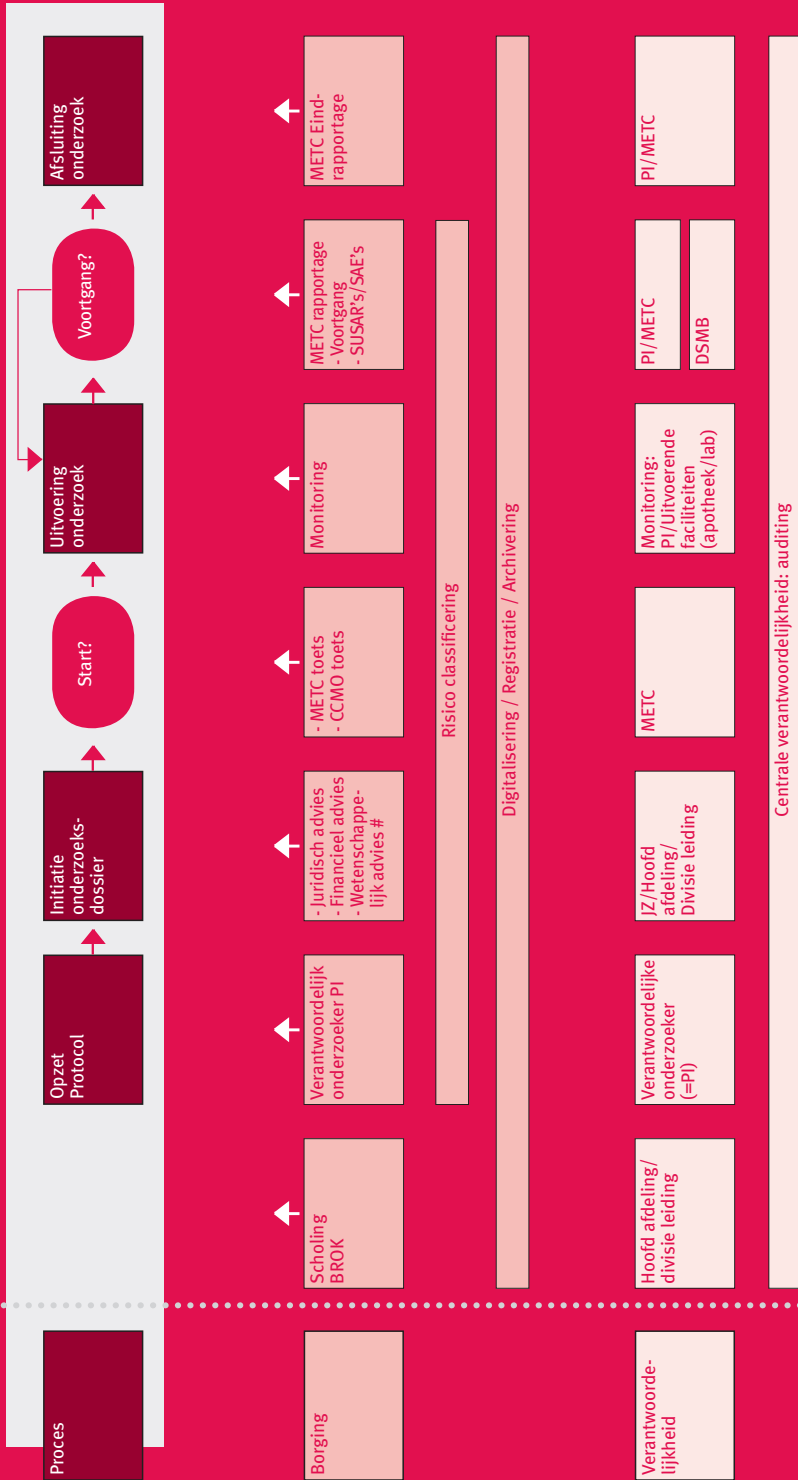
2

Dit advies richt zich op al het mensgebonden onderzoek waarbij de RvB van een van de UMC's de opdrachtgever is, aangezien in dat geval de RvB formeel verrichter is en dus verantwoordelijk is voor het onderzoek met proefpersonen. De RvB kan opdrachtgever zijn bij zowel onderzoek dat is geïnitieerd door een onderzoeker als door de industrie. De afspraken in dit advies zijn van toepassing op zowel monocenter studies als op multicenter studies. Voor multicenter studies geldt dat de opdrachtgever van een mensgebonden onderzoek aan de deelnemende centra een lokale uitvoerbaarheidsverklaring vraagt. De verantwoordelijkheid van de opdrachtgever omvat ook het toezicht op de uitvoering van het mensgebonden onderzoek op de diverse onderzoekslocaties. Bij de afspraken over lokale uitvoerbaarheid zal de opdrachtgever ook aandacht moeten besteden aan de lokale uitvoering van de kwaliteitsborging (verzekering, scholing, monitoring, kwaliteit van het onderzoeksproduct) zoals beschreven in dit advies.

—



³ | **Schematische weergave kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek**



3 | Schematische weergave kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek

Kwaliteitsbewaking is een proces dat parallel loopt aan de opzet en uitvoering van een onderzoek. Het onderstaande schema is een visuele weergave van de aspecten van kwaliteitsborging, gekoppeld aan verschillende fasen in het proces van onderzoek. In de onderste balk is de toedeling van verantwoordelijkheid voor de kwaliteitsborging weergegeven.

Tijdens de initiatie fase van een onderzoek is naast juridisch en financieel advies ook wetenschappelijk advies een belangrijke vorm van ondersteuning. Te denken valt aan een wetenschapscommissie of afdeling waar onderzoekers terecht kunnen voor advies op het gebied van methodologie en risicoclassificatie.

Figuur 1 (links):
Schematische weergave
kwaliteitsborging
mensgebonden
onderzoek.

—

4 | Scholing

Kwaliteit van onderzoek is in belangrijke mate afhankelijk van de deskundigheid van de onderzoekers en beschikbare faciliteiten. Om die reden acht de werkgroep specifieke scholing een belangrijk onderdeel van kwaliteitsborging. De verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van een onderzoek is echter niet voor alle betrokken medewerkers gelijk. Onderzoekers zijn verantwoordelijk voor een goede opzet, uitvoering, rapportage en registratie. Andere betrokkenen zijn bijvoorbeeld onderzoeksverpleegkundigen en andere klinisch research medewerkers. Het noodzakelijke niveau van scholing hangt af van de rol die deze functionarissen hebben en de handelingen die ze uitvoeren. Het is volgens de werkgroep onwenselijk om voor al deze groepen een uniforme scholingseis op te leggen. Voor onderzoekers ligt dat anders, omdat hun verantwoordelijkheid eenduidiger is.

De werkgroep adviseert de NFU het volgende:

- 1 Onderzoekers die betrokken zijn bij mensgebonden onderzoek worden verplicht om het certificaat te halen van de Basis cursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK). De BROK is een gecertificeerde NFU cursus die in alle UMC's wordt aangeboden en informatie geeft over Good Clinical Practice (ICH-GCP), wet- en regelgeving, ethiek en werkwijze van CCMO en METCs.
- 2 De commissie beveelt aan om alle onderzoeksverpleegkundigen en overige klinisch research medewerkers (inclusief huisartsen) die contact hebben met proefpersonen een cursus ICH-GCP te laten volgen en adviseert de NFU bestuurscommissie O&O om de landelijke BROK commissie te vragen een voorstel uit te werken.
- 3 De inhoud van dit advies zal worden opgenomen in het curriculum van de BROK cursus.

5 | Risicoclassificatie als instrument voor optimale kwaliteitsbewaking

Naast de WMO geldt een aantal Europese richtlijnen voor het uitvoeren van medisch wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen. Zo is in 2001 een Europese Richtlijn opgesteld voor de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van geneesmiddelenonderzoek.² Doel van deze EU-richtlijn is de regelgeving voor geneesmiddelenonderzoek voor alle lidstaten te harmoniseren. De richtlijn is in grote lijnen verwerkt in de WMO, die met ingang van 1 maart 2006 is aangepast.

De Europese richtlijn oogstte waardering, maar óók de kritiek dat het al het geneesmiddelenonderzoek over één kam scheert.³ Voor onderzoek met laag of geen risico geldt hetzelfde regime van voorzorgen als voor het hoog risico onderzoek. Een ander kritiekpunt is, dat de complexiteit van regelgeving heeft geleid tot een aanzienlijke kostenverhoging van mensgebonden onderzoek, en dat de complexiteit een remmende werking heeft op het doen van relevant academisch, onderzoeker geïnitieerd onderzoek.⁴ Ook is er vooralsnog geen overtuigend bewijs beschikbaar dat het complexe palet van goedkeuringsprocedures, (logistieke) processen en wetgeving gericht op de bescherming van proefpersonen daadwerkelijk haar doel heeft bereikt.⁵

In het onderhavige advies stelt de werkgroep voor om in het kader van kwaliteitsbewaking en -bevordering het mensgebonden onderzoek te onderscheiden naar risico. Hiermee sluit de werkgroep aan bij de aanbevelingen van de *European Science Foundation* (ESF)³ om een *risk-based approach* te hanteren bij het management van mensgebonden onderzoek. Als belangrijkste doel van het differentiëren van onderzoek naar risico ziet de werkgroep het realiseren van een doelmatig systeem van

2 Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

3 European Science Foundation. *Forward Look – Investigator Driven Clinical Trials*. ESF, 2009:9.

4 Duley L, Antman K, Arena J, Avezum A, Blumenthal M, Bosch J, Chrolavicius S, Li T, Ounpuu S, Perez AC, Sleight P, Svard R, Temple R, Tsouderous Y, Yunis C, Yusuf S. Specific barriers to the conduct of randomized trials. *Clin Trials*. 2008;5:40-48.

5 Yusuf S, Bosch J, Devereaux PJ, Collins R, Baigent C, Granger C, Califf R, Temple R. Sensible guidelines for the conduct of large randomized trials. *Clin Trials*. 2008;5:38-39.

monitoring dat een adequate waarborg biedt van de patiëntveiligheid in en de kwaliteit van mensgebonden onderzoek. Daarnaast biedt risico-classificatie aan onderzoekers en proefpersonen inzicht in de positie van een onderzoek ten opzichte van andere studies. Binnen organisaties kunnen relevante personen (waaronder de RvB's) beter zicht krijgen op het soort onderzoek dat binnen de instelling plaatsvindt.

Vormen van risico's bij mensgebonden onderzoek

Bij het onderscheiden van mensgebonden onderzoek naar risico is de eerste vraag: *welk* risico? De risico's van een onderzoek kunnen immers vanuit verschillende perspectieven worden ingekleurd. Voorbeelden zijn veiligheidsrisico's, publicitaire risico's en financiële risico's. Het is evident dat de risico's die de patiëntveiligheid beïnvloeden van het grootste belang zijn. Onderzoekers hebben dan ook de morele en juridische plicht om die risico's in het onderzoek te minimaliseren en te monitoren. De opdracht aan de METC's is te toetsen of de risico's en bezwaren van een onderzoek in verhouding staan tot de verwachte opbrengsten (de *risk-benefit ratio*). Ook hier staat de bescherming van de proefpersoon voorop.⁶ Ten slotte zijn de RvB's verantwoordelijk voor al het onderzoek binnen de UMC's. Naast risico's voor patiëntveiligheid zijn voor bestuurders ook maatschappelijke risico's van een onderzoek relevant. Dit vloeit voort uit de bijzondere positie van de gezondheidszorg en de medische wetenschap in de samenleving. Voorbeelden van onderzoek met dergelijke risico's, zijn onderzoek naar maatschappelijk gevoelige thema's (eicellen invriezen) en onderzoek bij kwetsbare proefpersonen (kinderen, psychiatrische patiënten, ernstig zieken).

Risicoclassificatie in de internationale literatuur

In de regelgeving ten aanzien van onderzoek, maar ook in de literatuur zijn verschillende begrippenkaders voor risico-indeling voorgesteld. De European Science Foundation stelt voor niveau A tot en met D te hanteren, met als categorieën *low risk*, *similar to usual care*, *moderate risk* en *high risk*.⁷ De ESF stelt vast dat er behoefte is aan een onderscheid tussen

⁶ Zie http://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/geldigheidsdatum_30-11-2009.

⁷ European Science Foundation. *Forward Look – Investigator Driven Clinical Trials*. ESF, 2009:9.

onderzoek dat equivalent is aan de standaard zorg en onderzoek dat is gericht op innovatie. De risicocategorieën zijn bewust breed geformuleerd. In het rapport van de ESF staat als voorbeeld van low-risk genoemd beeldvorming. Similar to usual care zijn bijvoorbeeld fase IV trials. De meeste fase III klinische trials worden in de categorie *moderate risk* geplaatst en de *high risk* categorie is bedoeld voor fase I en II geneesmiddelenstudies, genterapie, etc.

Andere risico indelingen zijn ontworpen voor onderzoek bij kinderen. In de Amerikaanse Code of Federal Regulations⁸ wordt onderscheid gemaakt tussen *minimal risk* en *minor increase over minimal risk*. De Nederlandse wetgever gebruikt de term *verwaarloosbaar risico*.⁹ Ook deze categorieën zijn breed geformuleerd; ze bevatten geen gedetailleerde omschrijving van handelingen die binnen de categorie passen. Ook is er geen consensus over de invulling. Over de categorie *minimal risk* is veel literatuur beschikbaar. In het algemeen wordt minimal risk gezien als een risico dat het risico van het dagelijks leven niet overstijgt (de ‘daily life standard’).

Risicoclassificatie van mensgebonden onderzoek

De werkgroep vindt het van belang om aan te sluiten bij gezaghebbende begrippenkaders. Bovendien moet het risicoclassificatie systeem passen binnen het Nederlandse kader van wet- en regelgeving. Helaas is er geen (inter-)nationale consensus over de beste indeling voor risicoclassificatie. Ook zijn sommige begrippen geïntroduceerd met het oog op een specifieke groep proefpersonen (kinderen).

De werkgroep stelt voor om de risico-indeling te baseren op het *toegevoegde* risico ten opzichte van de standaardbehandeling. Het risico dat voor de classificatie relevant is, is dus het risico dat het onderzoek *toevoegt* aan de bestaande risico’s voor de proefpersoon. Een vergelijking met de standaardbehandeling, die de proefpersoon ook buiten studieverband zou ondergaan, is dan ook altijd belangrijk bij de indeling en kan

8 Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations part 46: Protection of human subjects, subpart D. 2005. (<http://www.hhs.gov/ohrp/documents/OHRPRegulations.pdf>).

9 Zie artikel 4 lid 1 WMO voor onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen.

dus geen aparte categorie vormen zoals de ESF voorstelt. Bijvoorbeeld: een arts bepaalt dat bij een patiënt een orthopedische operatie geïndiceerd is. Deze patiënt wordt gevraagd deel te nemen aan onderzoek waarbij tijdens de operatie een kleine hoeveelheid beenmerg wordt afgenomen. Het risico van dit onderzoek betreft dan niet de risico's van de operatie, maar het toegevoegde risico van de beenmergpunctie.

Voor het schatten van de risico's van onderzoekshandelingen is een aantal aspecten van belang. Ten eerste moet de aard van de risico's breed worden opgevat. Het betreft naast lichamelijke risico's ook psychologische en sociale risico's. Ten tweede kunnen er grote verschillen zijn in de kennis die beschikbaar is over de risico's van een handeling of een geneesmiddel. Sommige geneesmiddelen zijn bijvoorbeeld al lang op de markt en worden door grote groepen mensen gebruikt. De kennis over de risico's van deze middelen is dan groot. Andere stoffen bevinden zich aan het begin van het ontwikkelingsproces naar een geregistreerd geneesmiddel. De kennis over de reacties van het menselijk lichaam op deze stoffen is nog gering. Hetzelfde geldt voor de kwaliteit van een onderzoeksproduct, bijvoorbeeld in voedingsmiddelen onderzoek of onderzoek naar medische hulpmiddelen. Bij het classificeren van risico's is het naar de mening van de werkgroep belangrijk om deze aspecten goed voor ogen te houden.

De onderzoeker moet bij het ontwerpen van onderzoek een zo goed mogelijke schatting maken van de risico's van de studie. Deze schatting, en de onderbouwing ervan, wordt door de METC getoetst. In elke erkende METC zijn disciplines vertegenwoordigd die belangrijk zijn voor de risicoschatting. Bij geneesmiddelenonderzoek is bijvoorbeeld een oordeel van een klinisch farmacoloog verplicht. Indien nodig kan de METC externe deskundigen raadplegen.

De belangrijkste en eerste factor bij risicoclassificatie is het toegevoegde risico van onderzoekshandelingen voor de veiligheid van de proefpersoon. Daarna moet worden nagegaan of er andere risico's zijn die het onderzoek in een hogere risicoklasse brengen. Een onderzoeker, METC of RvB kan vanuit maatschappelijke overwegingen besluiten om een (bepaald type) onderzoek in een hogere risicoklasse te plaatsen. Rekening houdend met

deze uitgangspunten stelt de werkgroep de volgende categorieën van risico voor:

- *verwaarloosbaar risico;*
- *minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico;*
- *matig risico;*
- *hoog risico.*

Voor een aantal klinische studies zal meteen duidelijk zijn, dat ze in de laag- of juist hoogrisico categorie horen. Er is echter ook een grijs gebied tussen de categorieën. Het lijkt onmogelijk en wellicht ook onwenselijk om te streven naar een systeem dat op grond van enkele kenmerken een risicoclassificering dwingend voorschrijft. De complexiteit en onderlinge samenhang van de factoren die het totale risico van een onderzoek bepalen, zijn vaak niet in kwantificeerbare termen te vatten. Hier geldt het adagium: 'Not everything that counts can be counted, and not everything that can be counted counts'. De onderzoeker en de METC moeten per onderzoeksprotocol beoordelen in welke risicocategorie het onderzoek thuishoort. Ter ondersteuning van het denken over risico, heeft de werkgroep de volgende 'Hulplijst risicoclassificatie' samengesteld, waarin relevante factoren voor het indelen van onderzoek in risicocategorieën op een rij zijn gezet.

Hulplijst risico classificatie

Frequentie/schade

- Hoe groot is de kans op schade?

Risico van de onderzoekshandeling of geneesmiddel

- Hoeveelheid kennis en ervaring met de interventie, het geneesmiddel, voedingsmiddel of medisch hulpmiddel bij mensen?
- Bekende risico's.
- Kans op het optreden van onbekende risico's.
- Ernst van de mogelijke nadelige effecten.
- Voorspelbaarheid van nadelig effect.
- Mogelijkheden om ongewenste effecten van de interventie te beheersen.
- Reversibiliteit van de mogelijke nadelige effecten.
- Lichamelijke belasting (pijn, ongemak).
- Psychische belasting (angst, stress).

Kenmerken onderzoekspopulatie

- Kwetsbaarheid (ernstig zieken, kwetsbare ouderen, jonge kinderen).

Maatschappelijke risico's

- Voor de proefpersoon: privacy, stigmatisering, uitsluiting van verzekering.
- Voor het onderzoek: maatschappelijk draagvlak, gevoeligheid van het onderzoek.

Risico's samenhangend met onderzoeksopzet en –uitvoering

- Complexiteit van het protocol (risico op protocol violations).
- Aantal te includeren proefpersonen.

Het onderscheid tussen de risicoklassen *verwaarloosbaar risico* en *minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico* vraagt om nadere toelichting. De WMO stelt aparte eisen aan onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame meerderjarigen, als dat onderzoek niet ten goede kan komen aan de proefpersoon. Het onderzoek moet dan namelijk voldoen aan het criterium 'verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren'. Deze wettelijke beperking moet worden meegenomen bij het bepalen van de intensiteit van monitoring van onderzoek met kinderen en andere wilsonbekwamen. Bij volwassen wilsbekwame proefpersonen is het onderscheid tussen beide concepten minder van belang voor de monitoring.

Ter verheldering van de voorgestelde risico indeling heeft de werkgroep gekozen voor drie begrippen, die gecombineerd zicht bieden op de mate van risico van het mensgebonden onderzoek. Namelijk de geschatte kans op schade en de geschatte mate van ernst van die schade en de kwetsbaarheid van de proefpersoon (zie tabel 1). Voorbeelden van kwetsbare groepen zijn ernstig zieke patiënten (bijvoorbeeld op de intensive care), psychiatrische patiënten en kinderen jonger dan 12 jaar. Wanneer een onderzoek plaatsvindt met een van deze groepen als proefpersoon, beveelt de commissie aan de studie in een hogere risicocategorie te plaatsen dan wanneer het onderzoek niet met deze kwetsbare groepen uitgevoerd zou worden. Dit brengt dus een intensievere monitoring met zich mee.

Mate van schade Grootte van kans	Lichte schade	Matige schade	Ernstige schade
Kleine kans	Verwaarloosbaar risico	Minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico	Matig risico
Matige kans	Minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico	Matig risico	Hoog risico
Grote kans	Matig risico	Hoog risico	Hoog risico
Kwetsbare patiëntengroep		Opwaarderen naar hoger risico	Opwaarderen naar hoger risico

Tabel 1. Risicoclassificatie (verwaarloosbaar risico, minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico, matig risico, hoog risico) in relatie tot de kans op schade, de ernst van die schade en de kwetsbaarheid van de proefpersoon.

Tot slot zij opgemerkt dat de onderhavige risico-indeling moet worden beschouwd als ‘werk in uitvoering’. Toepassing van de classificatie dient na enige tijd geëvalueerd te worden. Er kunnen dan op basis van de ervaringen van onderzoekers en METC’s aanwijzingen voor gebruik en eventueel aanpassingen in de indeling worden gemaakt.

Verzekering

De METC bepaalt ten behoeve van de toetsing van de proefpersonenverzekering ook het risico van een onderzoek. Deze betreft echter alleen de waardering van de *verzekerbare* risico’s voor het al dan niet vrijstellen van de eis van een proefpersonenverzekering en kan dus de hier voorgestelde classificatie niet vervangen.

Het is de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever/verrichter om een proefpersonenverzekering en aansprakelijkheidsverzekering af te sluiten. De verzekering van proefpersonen zal mogelijk worden ondergebracht bij een gemeenschappelijke verzekering. Eventueel kunnen sluitende afspraken over welk UMC zorg draagt voor de verzekering daarvoor in de plaats komen. Bij een multicenter studie blijft de opdrachtgever/verrichter verantwoordelijk en sluit om die reden contracten af met deelnemende partijen over uitvoering van de studie. In dit contract vormt de proefpersonenverzekering een vast onderdeel. Iedere partij is zelf verantwoordelijk voor de uitvoering van de studie. De METC toetst in haar beoordeling of alle partijen de juiste verzekering hebben afgesloten.

6 | Monitoring

Monitoring is een essentieel instrument voor kwaliteitsbewaking in mensgebonden onderzoek. Monitoring is de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker (PI). Met het begrip monitoring wordt meestal de klassieke *on-site* monitoring bedoeld waarbij een kwaliteitsfunctionaris (Clinical Research Associate) de betreffende onderzoekslocaties bezoekt en de correctheid van uitvoering van het onderzoek en de daarbij behorende documentatie controleert. Het gaat hierbij dus vooral om het opsporen van systematische afwijkingen in de uitvoering van het onderzoeksprotocol. Degelijke procedurele fouten kunnen leiden tot onveiligheid voor de proefpersoon (bijvoorbeeld onvolledige rapportage van ernstige bijwerkingen) en vertekening van onderzoeksresultaten.

De WMO stelt conform de ICH-GCP richtlijn (2005/28 EG), *on-site* monitoring verplicht bij geneesmiddelenonderzoek.¹⁰ Voor niet-geneesmiddelen onderzoek is monitoring niet wettelijk verplicht. De werkgroep acht dit echter vanuit de behoefte van bescherming van de proefpersoon een moeilijk verdedigbaar onderscheid. Voor de proefpersoon is het risico belangrijk en hij/zij mag verwachten dat de onderzoeker meer maatregelen neemt om de risico's te monitoren, naarmate de kans op schade groter wordt. Of de risico's zich voordoen in een studie met geneesmiddelen of in een observationele studie, is voor de proefpersoon niet relevant. De werkgroep adviseert dan ook voor *al* het mensgebonden onderzoek het niveau van *on-site* monitoring af te stemmen op de mate van risico. De consequentie van de keuze voor monitoring naar risico is dat onderzoekers die bijvoorbeeld een geneesmiddelenstudie verrichten met laag risico, niet meer aan dezelfde (hoge) eisen van monitoring hoeven te voldoen als in hoogrisico studies. Dat is winst. Daar staat tegenover dat onderzoekers die een hoog risico observationele studie doen, monitoring moeten regelen terwijl dat niet wettelijk verplicht is. De werkgroep acht dit echter noodzakelijk met een beroep op de bescherming van de proefpersoon.

Monitoring in relatie tot risicoclassificatie

De werkgroep wil het eerder geschetste systeem van risicoclassificatie

¹⁰ Zie artikel 13b lid 1 WMO.

richtinggevend laten zijn bij het bepalen van de intensiteit van monitoring. Ongeacht de risicoclassificatie van het onderzoek dienen monitor activiteiten uitgevoerd te worden door BROK gecertificeerde functionarissen, die een onafhankelijke rol hebben ten opzichte van de onderzoeksgroep. De commissie adviseert om de monitoring van een studie met minimaal risico te laten uitvoeren door een collega onderzoeker die niet betrokken is bij het onderzoek zelf, onder de regie van de hoofdonderzoeker. Bij studies met een matig of hoog risico wordt de monitoring uitgevoerd door een volledig onafhankelijke kwaliteitsfunctionaris. Monitoractiviteiten dienen gebaseerd te zijn op SOPs. Bevindingen worden in een vast *format* gerapporteerd aan de hoofdonderzoeker en door de monitors in hun eigen, onafhankelijke documentensysteem gearhiveerd. Indien de monitor in een studie substantiële en/of frequent optredende omissies constateert, dient dit tevens gemeld te worden aan de METC en RvB van het organiserend centrum.

Inhoud van monitoring

Zoals eerder opgemerkt, is *on-site* monitoring vooral gericht op het identificeren van procedurele fouten. Uiteraard kunnen tijdens de opzet en uitvoer van mensgebonden onderzoek ook andere type fouten optreden, die kunnen leiden tot onveiligheid en vertekening van onderzoeksresultaten, zoals design fouten, analyse fouten en registratie fouten.¹¹

Design fouten voorafgaand aan de studie (bijvoorbeeld methodologische omissies) en analysefouten (of foutieve interpretaties van analyse-resultaten) tijdens en na afronding van de studie kunnen tot vertekening van de resultaten leiden en daarmee ook de veiligheid van de (toekomstige) proefpersonen en patiënten aantasten. Het optreden hiervan kan niet worden voorkomen met intensieve *on-site* monitoring. Dit betekent dat voor kwaliteitsborging van het onderzoek een structurele inzet van methodologische en statistische expertise en een gedegen organisatie-

¹¹ Baigent C, Harrell FE, Buyse M, Emberson JR, Altman DG. Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. *Clin Trials*. 2008;5:49-55.

structuur van ervaren klinisch onderzoekers, stuurgroepen en eventueel DSMB's relevant zijn (zie hoofdstuk 7).

Bij *foutieve registratie van onderzoeksgegevens* kan centrale monitoring een effectieve rol spelen. Het gaat hier om een combinatie van statistische analyses en datamanagement technieken. Tijdens de studie worden met regelmaat op de aangeleverde onderzoeksgegevens univariate en multivariate controles uitgevoerd, ongewone datapatronen geanalyseerd en, indien van toepassing, frequentie van ernstige bijwerkingen tussen centra vergeleken. Centrale statistische monitoring kan op deze wijze mede sturing geven aan de inhoud en intensiteit van de klassieke, *on-site* monitoring.

In tabel 2 wordt een richtlijn geformuleerd, die de intensiteit van monitoring relateert aan het risico van een onderzoek. Het moet vooral gezien worden als een voorstel van de werkgroep. Daarbij zij nadrukkelijk opgemerkt, dat *on-site* monitoring een onderdeel moet zijn van een breder kwaliteitssysteem, met aandacht voor methodologische ondersteuning, centraal statistische monitoring, professioneel datamanagement, supervisie door een ervaren stuurgroep en, indien nodig, toezicht door een kundige en onafhankelijke DSMB. Ook wil de werkgroep benadrukken dat WMO voorschrijft dat als de proefpersonen kinderen of wilsonbekwamen zijn, gedurende de hele studie monitoring van risico's en bezwaren moet plaatsvinden.¹² Recent heeft de commissie Doek in haar rapport over medisch wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland nog eens gewezen op deze eis.¹³

Tabel 2
Richtlijnen voor *on-site* monitoring in
relatie tot het ingeschatte risico
van de studie*

¹² Artikel 13e onder c WMO.

¹³ Commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen. Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland. Den Haag, 26 november 2009.

6

	(Minimale overschrijding van) Verwaarloosbaar risico ¹ = Minimale monitoring ^{* 2}	Matig risico = Matig intensieve monitoring [*]	Hoog risico = Intensieve monitoring [*]
Monitor frequentie	1 Visite per jaar per centrum	2-3 Visites/jaar per centrum, afhankelijk van inclusiesnelheid en eerder geobserveerde deviaties	3 Of meer visites/jaar per centrum, afhankelijk van inclusiesnelheid en eerder geobserveerde deviaties
Patiëntenstroom	Inclusiesnelheid en uitval percentage	Inclusiesnelheid en uitval percentage	Inclusiesnelheid en uitval percentage
Trial Master File / Investigator File	Aanwezigheid en volledigheid van het onderzoeks dossier	Aanwezigheid en volledigheid van het onderzoeks dossier	Aanwezigheid en volledigheid van het onderzoeks dossier
Informed consent	1-10%	25%	100%
In-/exclusie criteria	Eerste 3 deelnemers, daarna 1-10% ²	Eerste 10 deelnemers, daarna 25% ²	100%
Source Data Verification	1-10% (Op basis van tevoren gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)	25% (Op basis van tevoren gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)	100% (Op basis van tevoren gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)
SAEs en (<i>in geval van geneesmiddel</i>) SUSARs #	1-10% (+ Verificatie geëigende meldingsprocedures) ³	25% (+ Verificatie geëigende meldingsprocedures) ³	100% (+ Verificatie geëigende meldingsprocedures)
Studiemedicatie of onderzoeksproduct	Controleer welke instructies deelnemers meekrijgen	Controleer welke instructies deelnemers meekrijgen. Controleer overzichten van ontvangst, uitgifte en retour van studiemedicatie of onderzoeksproduct	Controleer welke instructies deelnemers meekrijgen. Controleer overzichten van ontvangst, uitgifte en retour van studiemedicatie of onderzoeksproduct
Studieprocedures, apparatuur en faciliteiten	Controleer of instructies voor uitvoer van studieprocedures aanwezig zijn	Controleer of instructies voor uitvoer van studieprocedures aanwezig zijn Controleer, <i>zo nodig</i> , apparatuur en faciliteiten	Controleer of instructies voor uitvoer van studieprocedures aanwezig zijn Controleer <i>altijd</i> apparatuur en faciliteiten
Lab & apotheek (<i>indien van toepassing</i>)	Ga na of laboratorium/apotheek GLP/GMP gecertificeerd zijn	Ga na of laboratorium/apotheek GLP/GMP gecertificeerd zijn	Ga na of laboratorium/apotheek GLP/GMP gecertificeerd zijn

Indien centrale statistische monitoring mogelijk is, kan deze techniek mede sturing geven aan de inhoud en intensiteit van de monitoring.

- * Minimale monitoring kan worden uitgevoerd door een niet-betrokken, BROK gecertificeerde onderzoeker onder regie van de hoofdonderzoeker. (Matig) intensieve monitoring wordt uitgevoerd door een volledig onafhankelijke kwaliteitsfunctionaris.
- ¹ Een aparte categorie mensgebonden onderzoek is het onderzoek met verwaarloosbaar risico. Voor de betrokken onderzoeksgroep zou *on-site* monitoring niet nodig zijn. De METC kan hiertoe besluiten.
- ² Indien er fout-geïnccludeerde deelnemers in de studie zijn opgenomen (het schenden van exclusiecriteria in relatie tot veiligheid is hier vooral van belang), dienen alle dossiers van dat specifieke centrum gecontroleerd te worden, *ongeacht de mate van intensiteit van monitoring*.
- ³ Indien de rapportage en/of geëigende melding van ernstige bijwerkingen (SUSAR) of ernstig ongewenste voorvallen (SAE) onvolledig of incorrect is, dienen alle dossiers van dat specifieke centrum gecontroleerd te worden, *ongeacht de mate van intensiteit van monitoring*.

Sinds 1 januari 2010 heeft de CCMO de aanmeldingsregels van ernstige voorvallen aangescherpt en is er de verplichting dat onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's) bij geneesmiddelenonderzoek en ernstig ongewenste voorvallen (SAE's) bij al het mensgebonden onderzoek gemeld moeten worden bij de oordelende METC via ToetsingOnline, de internetportal van de CCMO. Deze verplichting is van toepassing op al het onderzoeker geïnitieerd onderzoek en geldt voor alle SUSAR's en SAE's die plaatsvinden binnen elk type onderzoek, zowel geneesmiddelenonderzoek als onderzoek met voedingsmiddelen, medische hulpmiddelen en dergelijke. De onderzoeker dient kortgezegd alle ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen te melden bij de METC en bij de monitor. Indien nodig zal de monitor actie ondernemen en melding maken van onregelmatigheden bij de RvB.

↳ **Data safety monitoring board**

DSMB is een groep van deskundigen die de groeiende stroom van gegevens uit een lopende klinische trial op gezette tijden bestudeert om vervolgens advies te geven over het al dan niet voorzetten of aanpassen van de studie. De opdrachtgever/verrichter is verantwoordelijk voor het instellen van een deskundige en onafhankelijke DSMB. De EMA richtlijn betreffende DMB's (EMA/CHMP/EWP/5872/03) gaat in op het bepalen van de noodzaak van een veiligheidscommissie en geeft informatie over het instellen en de procedures van zo'n commissie.¹⁴ De aandacht gaat daarbij primair uit naar het garanderen van de veiligheid van patiënten, en naar het bewaken van de inclusie en kwaliteit van de uitvoering van het onderzoek. Wanneer een veiligheidscommissie wordt ingesteld dient de samenstelling en charter van deze commissie onderdeel uit te maken van het onderzoeksdossier en te worden beoordeeld door de oordelende METC. De METC kan ook vragen om de instelling van een veiligheidscommissie wanneer zij dit aangewezen acht.

Soms wordt de DSMB gevraagd een uitspraak te doen over eerder stopzetten van de trial bij superieure effectiviteit of juist futiliteit. De leden van de DSMB moeten onafhankelijk zijn, dus zonder enig concurrerend belang voor één van de interventies, bij voorkeur afkomstig uit een ander UMC. In iedere DSMB moet iemand zitting hebben met voldoende klinische kennis en iemand met een statistische/epidemiologische achtergrond.

Bij een door de onderzoeker geïnitieerd onderzoek is de RvB van het UMC wettelijk gezien de opdrachtgever/verrichter van het onderzoek. Vanuit dit bestuurlijk perspectief adviseert de werkgroep om voor al het mensgebonden onderzoek, dat als hoog risico wordt geclassificeerd, een DSMB verplicht te stellen met uitzondering van fase I geneesmiddelen trials.

¹⁴ <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>. Op de website van de CCMO is een template te vinden voor de DSMB charter. Zie http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Template%20DSMB-charter%20Damocles%20study%20group.doc.

∞ | Auditing

Om de kwaliteit van mensgebonden onderzoek aanvullend te bewaken, is het noodzakelijk steekproefsgewijs de uitvoering van het onderzoek en de naleving van het protocol, SOPs en de relevante wettelijke vereisten te evalueren (ICH-GCP 5.19). Deze auditing staat los van het monitoren van een studie en is de verantwoordelijkheid van de RvB. Bij auditing wordt het proces van kwaliteitsborging gecontroleerd en wordt getoetst of de verschillende partijen hun taak en verantwoordelijkheid naar behoren hebben ingevuld. Audits worden uitgevoerd door een bekwame, onafhankelijke instantie, intern of extern. De commissie adviseert om jaarlijks een steekproef te nemen van het verrichte mensgebonden onderzoek. Vervolgens vindt een audit bij de onderzoeksgroepen uit de steekproef plaats. Het is ook mogelijk om bewust te kiezen om een onderzoeksgroep op een bepaald moment te auditen, als deze groep niet in de steekproef zit. Wanneer tijdens een audit nalatigheden aan het licht komen, worden deze gemeld aan de hoofdonderzoeker, de RvB en aan de METC. Zij zullen maatregelen dienen te nemen die zij aangewezen achten op basis van de auditrapportage.

De audit wordt uitgevoerd op basis van een zelfrapportage door de onderzoeker. Het doel is om de onderzoeker een spiegel voor te houden van de sterke en minder sterke punten van de studie en mogelijke verbeterpunten aan te dragen. De beoordelingsschaal bestaat uit meerdere mogelijkheden. In het algemeen moet een onderdeel als niet acceptabel worden beoordeeld als een situatie wordt aangetroffen die: onaanvaardbaar is (bijvoorbeeld wanneer privacygevoelige gegevens niet goed afgeschermd zijn of wanneer de dataverzameling is gestart voordat toestemming door de METC is verkregen), de kans op publicatie van de onderzoeksresultaten verkleint (bijvoorbeeld wanneer niet gevalideerde vragenlijsten worden gebruikt voor het meten van belangrijke determinanten), het reproduceren van resultaten moeilijk maakt (bijvoorbeeld wanneer analyses onvoldoende zijn gedocumenteerd), of de kans op fouten erg groot maakt (bijvoorbeeld wanneer geen enkele controle is gedaan op de data invoer).

6 | Rapportage aan de opdrachtgever

Onderzoekers houden een archief bij van hun onderzoek. Daarnaast heeft elk UMC een systeem van registratie en archivering van onderzoeksgegevens en documenten. In het kader van kwaliteitsbewaking moet de opdrachtgever/verrichter, de RvB, management informatie tot haar beschikking hebben over de omvang, de kwaliteit en de veiligheid van lopende studies. Deze informatie moet geschikt zijn om waar nodig beleid aan te passen en indien gewenst verantwoording af te leggen, bijvoorbeeld aan de IGZ of aan de samenleving als geheel.

Concreet zullen voor elk mensgebonden onderzoek basisgegevens aanwezig moeten zijn die continu beschikbaar zijn voor de opdrachtgever/verrichter. De manier waarop deze registratie plaatsvindt, is aan de afzonderlijke UMC's. Deze basisgegevens zijn onder te brengen in vier categorieën:

- 1 Algemene gegevens over de aard en omvang van het lopende WMO onderzoek;
- 2 Gegevens over de goedkeuringprocedure (inclusief METC oordeel);
- 3 Gegevens over kwaliteitsmanagement (inclusief risicoclassificaties en volume van *on-site* monitoring);
- 4 Gegevens over financiering, verzekering en organisatorische inbedding.

Bijlage 1 bij dit advies bevat een overzicht van de aspecten van onderzoek waarover de opdrachtgever moet kunnen beschikken.

10 | Archivering

De werkgroep heeft gekeken naar de eisen voor archivering van documenten en gegevens in het kader van door de onderzoeker geïnitieerd mensgebonden onderzoek en digitalisering van fysieke documenten en gegevens. Onderzocht is wat de wet- en regelgeving bepalen over archivering van documenten en gegevens door de onderzoeker, de monitor en de RvB als verrichter/opdrachtgever. De volgende vragen hebben daarbij als leidraad gediend:

- Welke documenten/gegevens dienen deze actoren te bewaren?
- Hoe lang dienen deze te worden bewaard?
- Wie is verantwoordelijk voor het naleven van de bewaarplicht?

In bijlage 2 wordt een overzicht gegeven van de resultaten. Samengevat kan worden geconcludeerd dat de ICH-GCP richtlijn het meest concreet is over de te bewaren documenten. Wat betreft de duur van de bewaarplicht geven de EU-richtlijnen, de ICH-GCP richtlijn en Nederlandse wetgeving verschillende termijnen, en dan nog alleen voor geneesmiddelenonderzoek. Wat betreft de verantwoordelijke voor het bewaren van de documenten is het belangrijk dat waar staat vermeld dat de onderzoeker verantwoordelijk is, de RvB van het UMC eindverantwoordelijk is voor het naleven van deze verplichting.

De wet- en regelgeving geeft geen eenduidig antwoord op de vraag welke gegevens voor hoe lang en door wie moeten worden bewaard. Leidraad bij de beantwoording van de vraag hoe lang gegevens moeten worden bewaard moet zijn het doel waarvoor de gegevens worden bewaard. Tevens is het raadzaam zoveel mogelijk aan te sluiten bij bestaande (wettelijke) bewaartermijnen.

De volgende algemene doelen voor archiveren van documenten in het kader van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen zijn te onderscheiden:

- 1 Veiligheid en belang van de proefpersoon.
Bij veiligheid dient te worden gedacht aan de fysieke en mentale gezondheid van de proefpersoon. Bij het belang van de proefpersoon kan worden gedacht aan het belang dat een proefpersoon kan hebben bij de onderzoeksdocumenten in geval van schade veroorzaakt door het wetenschappelijk onderzoek.

- 2 Evaluatie van de uitvoering van het onderzoek en controleren van de kwaliteit van de verzamelde gegevens.

Verschillende redenen kunnen aanleiding zijn een controle uit te voeren op de uitvoering van het onderzoek en de onderzoeksgegevens, bijvoorbeeld bij een audit, om onverwachte lange termijneffecten van een middel te onderzoeken of om een vermoeden van analyse omissies na te gaan.

- 3 Aantonen dat onderzoeker, opdrachtgever en monitor hebben gehandeld in overeenstemming met de standaarden van ICH-GCP en wet- en regelgeving.

Verschillende instanties (IGZ, CCMO, METC) of (proef)personen kunnen de onderzoeker, opdrachtgever en monitor vragen aan te tonen dat zij volgens de geldende richtlijnen en wet- en regelgeving hebben gehandeld.

Voorgaande doelomschrijvingen rechtvaardigen dat voor risicovollere onderzoeken een langere bewaarplicht wordt gehanteerd dan minder risicovolle onderzoeken. De werkgroep beveelt aan om de bewaartermijnen te koppelen aan de risicocategorieën verwaarloosbaar, minimale overschrijding van verwaarloosbaar, matig en hoog risico zoals beschreven in hoofdstuk 5 van dit rapport.

- (Minimale overschrijding van) verwaarloosbaar risico: minimaal 5 jaar.
- Matig en hoog risico: minimaal 20 jaar.

Uitzondering op de bewaartermijn volgens de risicocategorie vormt het geneesmiddelenonderzoek. De documenten van deze onderzoeken dienen, ongeacht de risicocategorie, 20 jaar te worden bewaard op grond van het Basis Selectie Document (BSD).¹⁵

Indien de gegevens langer worden bewaard zou daar een doelomschrijving aan gekoppeld moeten worden, bijvoorbeeld beschikbaarheid voor vervolgonderzoek, meta-analyse, onderzoek naar lange termijneffecten.

¹⁵ De verplichting tot het opstellen van een BSD vloeit voort uit de Archiefwet en geldt voor overheidsorganen.

Om eenduidigheid te creëren voor het bewaren van documenten zouden zowel de onderzoeker als de RvB als de monitor dezelfde archiverings-termijnen dienen te hanteren.

In bijlage 3 is het documentenoverzicht van de ICH-GCP richtlijn vertaald naar een lijst van documenten voor onderzoeker geïnitieerd wetenschappelijk onderzoek in het algemeen. De werkgroep beveelt aan dat de onderzoeker de bewaarplicht van de RvB (verrichter/opdrachtgever) overneemt.

Digitalisering en vervanging van origineel

Een verwante vraag is of en hoe de originele papieren archiefbescheiden (waaronder onderzoeksdocumenten) kunnen worden vervangen door digitale vorm. Daarbij dient een onderscheid te worden gemaakt voor documenten die in het BSD¹⁶ van de UMC's een bewaartermijn kennen en documenten die blijvend bewaard moeten worden. Voor de laatste categorie dient de Minister Onderwijs Cultuur en Wetenschappen (namens deze het Nationaal Archief) een machtiging af te geven voor het digitaliseren en daarna vernietigen van de documenten. In de UMC's werkt men thans aan de verkrijging van een dergelijke machtiging.

In het kader van wetenschappelijk onderzoek in het BSD slechts één handeling genoemd waaraan een vernietigingstermijn is gekoppeld (handeling 234, RvB). Daarom is voor het digitaliseren van de betrokken documenten, evenmin als voor de documenten voor vormen van onderzoek die geen neerslag hebben gevonden in het BSD, strikt genomen geen machtiging vereist om tot digitalisering over te kunnen gaan. Dat neemt niet weg dat ook voor archiefstukken die op termijn wel vernietigbaar zijn, maar die toch gedurende een aantal jaren in geordende en toegankelijke staat moeten blijven, een duurzaam digitaal archief cruciaal is. Het kwalitatief goed inrichten en beschrijven van het vervangingsproces is daarom niet alleen een eerste stap voor het verkrijgen van een machtiging maar is ook een voorwaarde om tot een betrouwbaar digitaal archiefsysteem te kunnen komen.

¹⁶ Op grond van de Archiefwet dienen publiekrechtelijke instantie in een BSD te beschrijven welke documenten hoe lang worden bewaard.

1 | Research codes

De kwaliteit van een mensgebonden onderzoek hangt in de eerste plaats af van de wetenschappelijke deugdelijkheid van het protocol en de wijze waarop dit wordt uitgevoerd. Dit advies van de werkgroep aan de bestuurscommissie O&O van de NFU is gericht op het borgen van deze kernelementen van kwaliteit van mensgebonden onderzoek. De werkgroep is zich echter bewust van het feit dat er nationaal en internationaal steeds meer aandacht is voor het feit dat klinische studies zich afspelen in een krachtenveld van belangen. Stakeholders zijn onder meer proefpersonen, patiënten, wetenschappelijke instellingen, bedrijven en overheden. Voor de UMC's betekent dit dat de organisatie als geheel en onderzoekers in het bijzonder werken te midden van belangen die niet vanzelfsprekend samengaan. Een onderzoeker die een klinische studie in overeenstemming met de wet en de ICH-GCP richtlijn wil uitvoeren, kan voor belangrijke keuzen komen te staan wanneer de belangen van stakeholders niet synchroon lopen. Voorbeelden van situaties waarin sprake is van (dreigende) belangenconflicten zijn:

- De onderzoeker combineert zijn rol van wetenschapper met die van behandelaar. Hij heeft in die situatie niet alleen verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van het onderzoek, maar ook een 'therapeutic obligation' ten opzichte van patiënt-proefpersonen.
- Een onderzoeker werkt in opdracht van een commercieel bedrijf en heeft slechts beperkte mogelijkheden om de opzet en uitvoering van het onderzoek te beïnvloeden. Het belang van een bedrijf ('doing business') kan botsen met het belang van de wetenschap ('doing science').
- Een onderzoeker voert een onderzoek uit op een gebied waar politieke belangen een rol spelen of maatschappelijke gevoeligheden liggen. Het belang van vooruitgang in de wetenschap kan botsen met opvattingen of belangen in de maatschappelijke realiteit.

Onderzoekers en UMC's hebben tot taak om in dergelijke spanningsvelden de integriteit van het wetenschappelijk onderzoek te beschermen.

Wetenschappelijk integer handelen betekent dat men in een mensgebonden studie vasthoudt aan principes en richtlijnen van ethisch en maatschappelijk verantwoord onderzoek. Veel UMC's hebben ervoor gekozen deze principes expliciet te verwoorden in een code. De code moet

voor onderzoekers en externe partijen transparant maken welke uitgangspunten als fundamenteel worden gezien. Echter, een kenmerk van principes en richtlijnen is dat het algemeen geformuleerde regels zijn, die in specifieke situaties geïnterpreteerd en concreet gemaakt moeten worden.

Kwaliteitsborging als onderdeel van een code Wetenschappelijke integriteit

De werkgroep beveelt aan dat de maatregelen voor kwaliteitsbewaking van mensgebonden onderzoek geïntegreerd worden in een document over integriteit van wetenschappelijk onderzoek. Inmiddels hebben zes van de acht UMC's een dergelijk document opgesteld. Echter, er zijn grote verschillen ten aanzien van de inhoud en de reikwijdte (alleen contracten en publiceren of daarnaast ook principes voor omgaan met proefpersonen etc.). Ook de mate waarin specifieke regels voor het handelen in de codes zijn opgenomen, loopt uiteen.

De wetenschappelijke deugdelijkheid van de opzet en uitvoering van een onderzoek is een algemeen principe van integer wetenschappelijk onderzoek. Het beschrijven van wetten en kwaliteitscriteria (bijvoorbeeld ICH-GCP), of het verwijzen naar de vindplaats, is een onderdeel van een deel van de reeds bestaande researchcodes. Daaraan zou een beschrijving van het systeem van kwaliteitsborging dat UMC's hanteren kunnen worden toegevoegd.

12 | Implementatie

De opdracht aan de werkgroep klinisch onderzoek was om antwoord te geven op de volgende vragen.

- 1 Welk advies geeft de werkgroep aan de NFU om adequate scholing van onderzoekers en medewerkers bij WMO plichtig onderzoek te garanderen?
 - Verplichte BROK-cursus voor onderzoekers
 - Aangepaste BROK-cursus voor overige onderzoeksmedewerkers
- 2 Welke maatregelen kan de NFU volgens de werkgroep nemen om een systeem van kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek te introduceren dat recht doet aan de risico's en het belang van het onderzoek?
 - Instemmen met aanbevelingen uit dit advies
 - Centrale infrastructuur creëren
- 3 Welke richtlijnen adviseert de werkgroep ten aanzien van monitoring van mensgebonden studies?
 - Risicoclassificatie bepalend voor de intensiteit van monitoring
 - Het verplicht instellen van een DSMB bij hoog-risico onderzoek
 - Auditing: centrale verantwoordelijkheid RvB's
- 4 Welke overkoepelende afspraken adviseert de werkgroep de NFU te maken over de registratie van mensgebonden onderzoeken: waarom, wat en hoe?
 - Verzamelen en beschikbaar hebben van basisgegevens
 - Archivering en digitalisering van gegevens
- 5 Is het wenselijk een NFU brede integriteitscode uit te geven?
 - Nee, de werkgroep adviseert bestaande codes aan te vullen met een beschrijving van het systeem van kwaliteitsbewaking
- 6 Welke andere knelpunten moeten worden opgelost om de kwaliteit van mensgebonden onderzoek in de verschillende UMC's optimaal te borgen?
 - Verantwoordelijkheden expliciteren
 - ISO-certificering van betrokken afdelingen, faciliteiten

Evaluatie

Om te evalueren of de voorgestelde maatregelen voldoen aan het beoogde doel en de verwachtingen en of zij werkzaam zijn voor alle betrokken partijen, zal de werkgroep binnen een jaar na goedkeuring van het advies door het NFU bestuur bij elkaar komen om de uitwerking van de maatregelen te analyseren.

Financiën

Het ligt in de lijn der verwachting dat de maatregelen die de werkgroep voorstelt zullen leiden tot verschuiving in de kosten-baten van mensgebonden onderzoek. De werkgroep voorziet de volgende financiële consequenties:

- Scholing: kosten voor BROK cursussen;
- Monitoring: dit betreft een hoge kostenpost. Wie betaalt?
- Auditing: centraal organiseren en financieren;
- Registratie: kosten afhankelijk van invulling per UMC, aansluiting bij bestaande systemen beperkt kosten en verhoogt eenvoud;
- Archivering: investering in digitalisering zeer gewenst;
- Research code: eenmalige kosten per UMC (aanpassing research codes).

—

13 | Bijlagen

13 | **Bijlage 1 - registratie en administratie onderzoek**

1 Algemene gegevens

- Naam onderzoek
- Samenvatting
- Naam hoofdonderzoeker per centrum
- Divisie/Afdeling
- Verrichter/Opdrachtgever
- Monocenter/Multicenter
- WMO plichtig (J/N)
- ICH-GCP plichtig (J/N)

2 Goedkeuring

- METC goedkeuringsbrief
- Verklaring RvB: toestemming
- Verzekeringcertificaat
- Certificaat BROK

3 Gegevens voor kwaliteitsmanagement

- Risicoclassificering
- Geneesmiddelenstudie
- Fase I/II/III/IV
- Monitoring wordt uitgevoerd door
- Volume Monitoring
- DSMB?
- Geplande looptijd
- Gezonde proefpersonen en/of patiënten?
- Aantal te includeren proefpersonen

4 Financiën, geldstroom en inbedding

- Financier
- Contractsom/subsidiebedrag
- Contract getekend?
- Verzekeringen

13 | **Bijlage 2 - overzicht wet- en regelgevings bewaarplicht onderzoeker**

Wet-/regelgeving	Onderzoek	Documenten	Bewaartermijn	Verantwoorde-lijke
Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, Directive 001/20 EG en Directive 2005/28/EU	Geneesmiddelenonderzoek	Essentiële documenten ¹	Ten minste 5 jaar na einde klinische proef	Opdrachtgever (RvB) en onderzoeker
Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en Directive 2001/83/EG	Geneesmiddelenonderzoek ten behoeve van verkrijgen van vergunning voor het in de handel brengen	a) Identificatiecodes b) Patiëntengegevens c) Protocol, standaardwerkvoorschriften, alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures, onderzoeksdossier, statussen voor alle proefpersonen, eindrapport, indien beschikbaar, auditcertificaat/certificaten d) Eindrapport	a) 15 Jaar b) Conform landelijke regelgeving c) Zolang product in de handel is d) 5 Jaar nadat het geneesmiddel niet meer in de handel is	a) Onderzoeker b) RvB UMC c) Opdrachtgever (RvB) / eigenaar van de gegevens d) Opdrachtgever / eigenaar van de gegevens
Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst	Onderzoek met patiëntengegevens uit medisch dossier	Medisch dossier	15 Jaar	RvB UMC
Archiefwet en de selectielijsten zoals vastgesteld in de diverse Ministeriele Regelingen	a) Onderzoek met patiëntengegevens uit medisch dossier b) Geneesmiddelenonderzoek	a) Medisch dossier b) Patiëntengegevens welke het resultaat zijn van een onderzoek met geneesmiddelen	a) 5 ² -20 ³ -115 ⁴ Jaar b) 20 jaar	a) RvB UMC b) RvB UMC
Wet bescherming persoonsgegevens	Onderzoek met persoonsgegevens	Persoonsgegevens	Niet langer bewaren dan noodzakelijk is voor de doeleinden waarvoor zij zijn verzameld of worden gebruikt	RvB UMC

Wet-/regelgeving	Onderzoek	Documenten	Bewaartermijn	Verantwoordelijke
ICH Good Clinical Practice richtlijn	Geneesmiddelenonderzoek	a) Essentiële resp. opdrachtgever-specifieke documenten ⁵ b) Opdrachtgever-specifieke essentiële documenten	Ten minste 2 jaar a) Na de laatste toewijzing van een handelsvergunning en tot er geen lopende/geplande aanvragen meer zijn (4.9.5 en 5.5.11), b) Na stopzetting studie door opdrachtgever (5.5.8)	a) Onderzoeker resp. eigenaar van de gegevens (onderzoeker dan wel opdrachtgever) b) Opdrachtgever (RvB UMC)
Code Goed Gedrag	Onderzoek met gegevens waarop het beroepsgeheim van toepassing is, niet zijnde onderzoek dat onder de WMO valt	a) Anonieme gegevens b) Al dan niet gecodeerde, indirect identificerende gegevens c) Direct identificerende gegevens	a) Geen termijn b) Zolang redelijkerwijs voorzienbaar is dat zij voor het onderzoek kunnen worden gebruikt/'in de regel' vijf jaar c) Zolang redelijkerwijs voorzienbaar is dat zij voor het onderzoek kunnen worden gebruikt	a) Onderzoeker b) Onderzoeker c) Onderzoeker

- 1 De beschrijving van deze documenten is opgenomen in Recommendation on the content of the trial master file and archiving, July 2006. De beschrijving komt overeen met Hoofdstuk 8 van de ICH-GCP richtlijn.
- 2 5 jaar na de laatste behandeling in het kader van de Wet bijzondere opnemings psychiatrie ziekenhuizen of overlijden van de patiënt.
- 3 20 jaar na laatste behandeling of het overlijden van de patiënt.
- 4 Geldt alleen voor zogenaamd kerndocumenten: ontslagbrief, operatieverslag, anaesthesieverslag, PA verslag, eerste hulp verslag en bescheiden houdende gegevens over calamiteiten.
- 5 Nader omschreven in Hoofdstuk 8 van de ICH-GCP richtlijn.

13 | Bijlage 3 - lijst van te archiveren documenten

Essentiële documenten voor het uitvoeren van medisch wetenschappelijk onderzoek. De lijst is geschikt gemaakt voor al het investigator initiated wetenschappelijk onderzoek (bron: ICH-GCP richtlijn 2003).

Wat wordt bewaard? voorbereiding onderzoek	Wat wordt bewaard? uitvoering onderzoek	Wat wordt bewaard? na voltooiing/stopzetting onderzoek
# Investigator's Brochure	# Bijgewerkte versies van de IB	
# Investigational Medicinal Product Dossier*	# Bijgewerkte versies van IMPD*	
Getekend protocol en amendementen, # voorbeeld CRF	Alle wijzigingen van protocol en amendementen, # CRF's	
Proefpersoneninformatie, toestemmingsverklaring, alle andere schriftelijke informatie, wervingsadvertentie	Alle wijzigingen van proefpersoneninformatie, toestemmingsverklaring, alle andere schriftelijke informatie, wervingsadvertentie	
Financiële aspecten van het onderzoek (financiële overeenkomst tussen onderzoeker/instelling en opdrachtgever)		
Verzekeringcertificaat (WMO, en aansprakelijkheid*)		
Getekende overeenkomst tussen betrokken partijen (bv onderzoeker/instelling en opdrachtgever of onderzoeker en apotheek)		
Positief oordeel METC (getekend) over: - Protocol en protocolamendementen - ABR formulier* - # EudraCT formulier* - # Case report forms - Proefpersoneninformatie, toestemmingsverklaring, alle andere schriftelijke informatie, wervingsadvertentie - Vergoeding aan proefpersonen - Alle andere documenten die een positief oordeel hebben ontvangen	Vastgelegd en van een datum voorzien positief oordeel van de METC over - Protocolamendementen - Wijziging(en) in proefpersoneninformatie, toestemmingsverklaring, alle andere schriftelijke informatie, wervingsadvertentie - Alle andere documenten waarover een positief oordeel is gegeven - Doorlopende beoordeling van het onderzoek (jaarrapportages, waar noodzakelijk)	

Wat wordt bewaard? voorbereiding onderzoek	Wat wordt bewaard? uitvoering onderzoek	Wat wordt bewaard? na voltooiing/stopzetting onderzoek
Goedkeuringsbrief RvB*		
Samenstelling van de METC		
# Toestemming/goed- keuring/aanmelding van protocol bij bevoegde autoriteiten	# Autorisaties/goed- keuringen/aanmeldingen bij bevoegde autoriteiten indien vereist van: protocolamendementen en andere documenten	
Curriculum vitae, # certificaat ICH-GCP, certificaat BROK*, en/of andere relevante documenten om de kwalifi- caties van onderzoekers en subonderzoekers aan te tonen	Curriculum vitae, # certificaat GCP, certificaat BROK*, en/of andere relevante documenten om de kwalificaties van nieuwe onderzoekers en subonderzoekers aan te tonen	
Normaalwaarden/ referentie-intervallen voor medische/laboratorium/ technische procedures en/of bepalingen zoals beschreven in het protocol	Bijgewerkte versie(s) van normaalwaarden/ referentieintervallen voor medische/laboratorium/ technische procedures en/of bepalingen zoals beschreven in het protocol	
Medische/laboratorium/ technische procedures en/of bepalingen - Certificatie of - Accreditatie of - Vastgestelde interne kwaliteitsbeheersing en/of externe kwaliteits- beoordeling of - Andere validatie (waar vereist)	Nieuwe versies van medische/laboratorium/ technische procedures en/of bepalingen - Certificatie of - Accreditatie of - Vastgestelde interne kwaliteitsbeheersing en/of externe kwaliteits- beoordeling of - Andere validatie (waar vereist)	
# Voorbeelden van etiketten voor de verpakking van het onderzoeksproduct		
# Instructies voor het hanteren van het/de onderzoeksproduct(en) en onderzoeksmaterialen		
# Vrachtbrieven voor onderzoeksproduct(en) en onderzoeksmateriaal	# Documentatie van verzending van het/de onderzoeksproduct(en) en onderzoeksmateriaal	

Wat wordt bewaard? voorbereiding onderzoek	Wat wordt bewaard? uitvoering onderzoek	Wat wordt bewaard? na voltooiing/stopzetting onderzoek
# Analysecertificaten van verzonden onderzoeksproduct(en)	# Analysecertificaat/ - certificaten voor nieuwe batches van de onderzoeksproduct(en)	
Procedures voor het verbreken van de code bij geblindeerde onderzoeken		Randomisatiecode en documentatie betreffende verbreking van de onderzoekscode
Master randomisatielijst		
Monitoring plan*		
Rapportage van monitorbezoek voor aanvang van het onderzoek	Rapporten van monitorbezoeken	Afsluitend monitorrapport van het onderzoek
Rapportage van de aanvang van het onderzoek		
	Relevante contacten behalve bezoeken aan de onderzoekslocatie - Brieven - Vergadernotities - Telefoonnotities	
	Getekende toestemmingsverklaringen	
	Brondocumenten	O.a. originele data van afgesloten project: vragenlijsten, analoge tapes, labuitslagen en logboeken*
	# Ingevulde, getekende en van een datum voorziene case report forms (CRF's)	
	# Documentatie van correcties in het CRF	
	Melding door onderzoeker aan METC * van SAE's en de bijbehorende rapporten	
	Melding door onderzoeker aan de bevoegde autoriteit(en) en METC van SUSAR's en van andere veiligheidsinformatie	
	Melding van veiligheidsinformatie door de opdrachtgever aan de onderzoekers?	

Wat wordt bewaard? voorbereiding onderzoek	Wat wordt bewaard? uitvoering onderzoek	Wat wordt bewaard? na voltooiing/stopzetting onderzoek
	Interim- of jaarlijkse rapporten aan de METC en autoriteit(en)	
	Screeninglijst van proefpersonen voor het onderzoek	
	Codelijst proefpersoonidentificatie	Gecompleteerde codelijst proefpersoonidentificatie
	Inclusielijst proefpersonen	
	# Verantwoording onderzoeksproducten op de onderzoekslocatie	# Verantwoording onderzoeksproducten op de onderzoekslocatie
	Handtekeningenlijst	
	Lijst van bewaarde monsters van lichaamsvloeistoffen of weefsels	
		Auditcertificaat
		Definitief rapport van de onderzoeker aan de METC en # aan de bevoegde autoriteit(en)
		# Documentatie betreffende de vernietiging van het onderzoeksproduct
		Onderzoeksrapport

* Toevoegingen uit andere bronnen dan de ICH-GCP richtlijn.

Voor geneesmiddelenonderzoek dienen ook documenten gekenmerkt met # te worden opgenomen in het dossier.

N.B.: Alle documenten die in een fase moeten worden bewaard, dienen ook in de daaropvolgende fase(s) te worden bewaard.

14 | Afkortingen en begrippen

14 | Afkortingen en begrippen

AE	Adverse Event (onverwacht voorval)
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers
BSD	Basis Selectie Document
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
DSMB	Data Safety Monitoring Board (soms ook DSMC (commissie) genoemd)
ESF	European Science Foundation
ICH GCP	Richtlijn Good Clinical Practice van de International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical for Human Use
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
JZ	Juridische zaken
METC	Medisch Ethische Toetsingscommissie
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
O&O	Onderwijs & Onderzoek (NFU bestuurscommissie)
PI	Principle Investigator
RvB	Raad van Bestuur van een Universitair Medisch Centrum
SAE	Serious Adverse Events (Ernstige onverwachte voorvallen)
SOP	Standard Operating Procedure
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (bijwerkingen)
UMC's	Universitaire Medische Centra
VWA	Voedsel- en Waren Autoriteit
Verrichter	De opdrachtgever in de zin van de WMO
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

| Colofon

Colofon

Deze brochure is uitgegeven door de
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra.

Met bijdragen van

Dr. Ton de Craen, epidemioloog afdeling Ouderengeneeskunde, LUMC
Dr. Gemma Voss, directeur Clinical Trial Center Maastricht, UMC Maastricht
Prof. dr. Rob de Haan, hoogleraar klinische epidemiologie, AMC
Dr. Teun van Gelder, voorzitter BROK, internist, Erasmus MC
Dr. Stephen Peuchen, hoofd afdeling onderzoek, UMCG
Drs. Wally van der Voet, secretaris METC, VUmc
Mr. Anke Janssen, stafjurist Instituut Ondersteuning Patiëntenzorg, VUmc
Dr. Ghislaine van Thiel, staflid afdeling medische ethiek, UMC Utrecht

Redactie

Dr. Ghislaine van Thiel, UMC Utrecht
Dr. Mariëtte Oosterwegel, UMC Utrecht
Dr. Carolien Bouma, NFU
Prof. dr. Wim Stalman, VUmc

Eindredactie

Dr. Carolien Bouma, NFU
Martine Piekhaar, NFU

Fotografie

Vincent Boon

Opmaak en druk

Drukkerij Badoux bv, Houten

Meer informatie

Voor meer informatie kunt u terecht bij de NFU,
Mw. dr. C.J. Bouma, nfu@nfu.nl

Juni 2010 - NFU-10.1900

Oudlaan 4 | Postbus 9696 | 3506 GR Utrecht | T +31 30 273 98 80 | F +31 30 273 95 32

