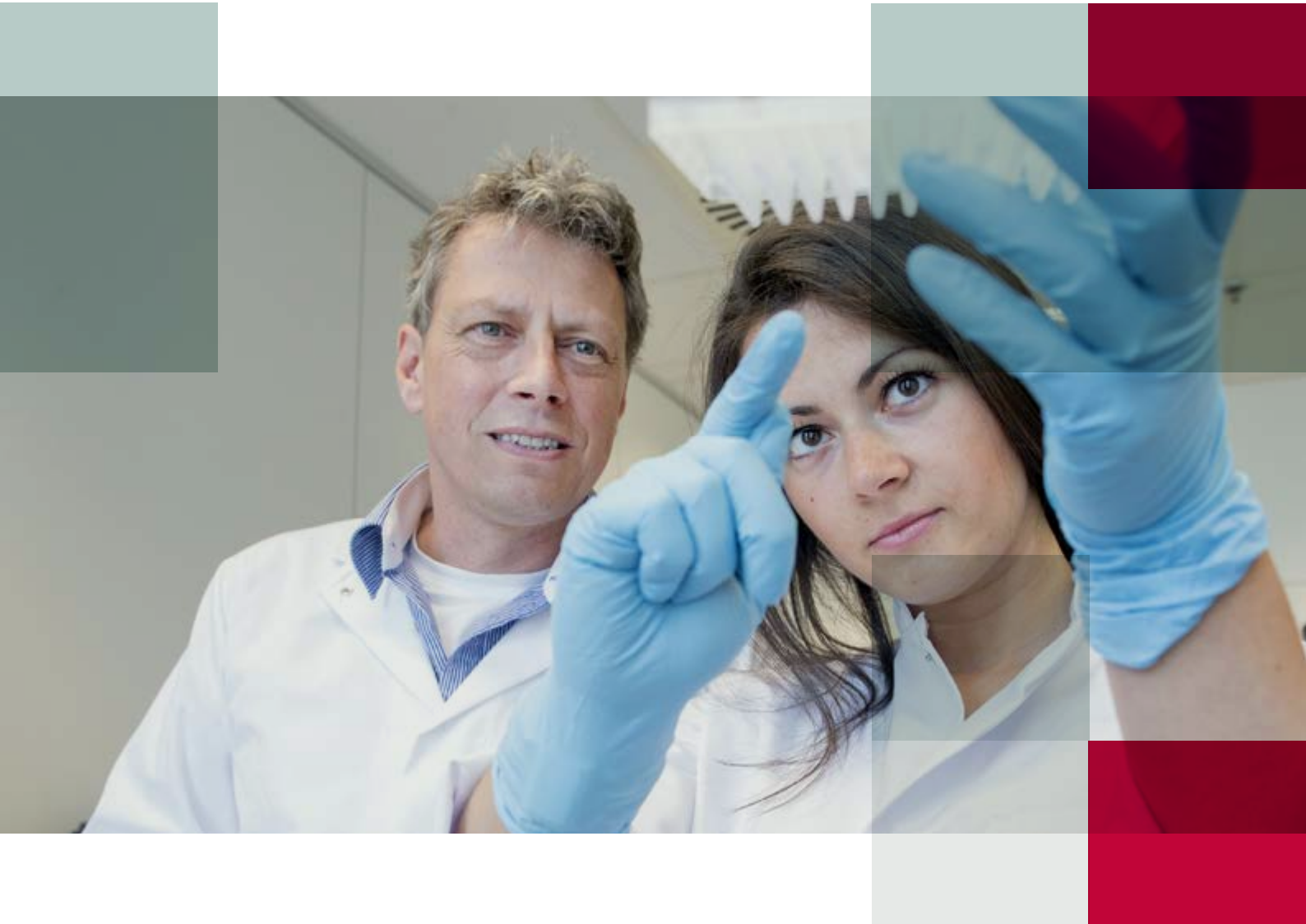




NEDERLANDSE FEDERATIE VAN
UNIVERSITAIR MEDISCHE CENTRA



Richtlijn Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek

Update september 2023

Voorwoord

De Nederlandse umc's staan aan de top van internationaal biomedisch en gezondheidszorg-onderzoek. We zijn trots op de kennis die we, samen met vele partners in binnen- en buitenland, in de umc's ontwikkelen over wat er nodig is om langer gezond te leven. Of wat de beste behandeling is als we toch ziek worden. Onmisbaar in het brede palet aan onderzoeksactiviteiten in de umc's is het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Met deze specifieke vorm van onderzoek komen wij tot kennis over de werking van het menselijk lichaam en verkrijgen we de nieuwste inzichten over diagnostiek en behandeling.

Uiteraard staan de veiligheid van de deelnemers aan het onderzoek en de kwaliteit van het onderzoek voorop. Het zogeheten mensgebonden onderzoek moet daarom voldoen aan strikte eisen die zijn vastgelegd in de richtlijn 'Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek'. Deze richtlijn definieert de minimale eisen waaraan het mensgebonden onderzoek in de umc's moet voldoen. Daarbij gaat het primair om de kwaliteitsborging van het onderzoek dat onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) valt. Verder helpt de richtlijn ons om duidelijke kwaliteitsafspraken te maken bij onderzoeksamenwerking tussen umc's, in de regio of daarbuiten.

De NFU presenteerde deze richtlijn voor het eerst in 2012. In 2019 en 2020 volgde een herziening op basis van de nieuwste inzichten, en voor u ligt de update uit 2023. Iedere twee jaar beoordeelt de werkgroep kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek de richtlijn. Indien er wezenlijke veranderingen of nieuwe inzichten zijn, verzorgt de werkgroep een update. Zo blijven we continu bijdragen aan de kwaliteit en veiligheid van het mensgebonden onderzoek in de umc's.

Dr. Bertine Lahuis
Voorzitter NFU

Inhoud

Voorwoord	2
Wijzigingen t.o.v. versie december 2020	5
Afkortingen en Begrippen	6
1. Inleiding	10
1.1 Kwaliteitsborging binnen mensgebonden onderzoek	10
1.1.1 Opdrachtformulering	10
1.1.2 Reikwijdte	11
1.1.3 Werkgroep Kwaliteitsborging	11
1.2 Research Code	12
1.3 Kwaliteitsborging in het onderzoeksproces	12
2. Scholing	14
2.1 Scholing voor onderzoekspersoneel	14
2.2 Scholing voor onderzoekspersoneel van deelnemende sites (anders dan umc) bij multicenter onderzoek	14
2.3 Scholing voor monitors en auditors	15
3. Kwaliteitsmanagement	16
3.1 Kwaliteitsmanagementsysteem	16
3.2 Registratiesysteem	16
3.3 Centrale ondersteuning	17
4. Risicomanagement	18
4.1 Risico-identificatie	19
4.2 Risicobeoordeling en risicoclassificatie	20
4.3 Risicobeheersing	20
4.4 Periodieke evaluatie van risico's	21
5. Monitoren	22
5.1 Monitoren binnen umc's	22
5.2 Vormen van monitoren	23
5.2.1 On-site monitoren	23
5.2.2 Remote monitoren	23
5.2.3 Type monitorvisites	23
5.3 Opvolgen van monitorbevindingen	24
6. Auditen	25
6.1 Proces	25
6.2 Auditvormen	25
6.3 Opvolgen van auditbevindingen	25

Vervolg inhoudsopgave

7.	Contracten en aansprakelijkheid	27
7.1	Contracten	27
7.2	Aansprakelijkheid	28
8.	Data and Safety Monitoring Board	29
8.1	Samenstelling	29
8.2	Charter	29
8.3	Advies	30
8.4	Rapportage	30
8.5	Voor welk onderzoek?	31
9.	Datamanagement	32
9.1	Vorbereiding van de dataverzameling	32
	9.1.1 Datamanagementplan	32
	9.1.2 Datavalidatie en statistisch analyse	32
9.2	Data verzamelen	33
	9.2.1 Hergebruik van bestaande data	33
	9.2.2 Verzamelen van nieuwe data	33
9.3	Privacy	34
9.4	Documentatie rondom data	34
9.5	Dataopslag tijdens het onderzoek	35
9.6	Afsluiten van de dataverzameling	35
9.7	Data publiceren en archiveren	35
10.	Beheer en Archivering	36
10.1	Onderzoeksdossier	36
	10.1.1 Digitalisering	37
	10.1.2 Vervangen van papieren documenten	37
10.2	Beheer	37
10.3	Opslaglocatie	37
10.4	Archivering	38
	10.4.1 Bewaartermijnen	38
	Bijlagen:	
1.	Minimale dataset	40
2.	NFU Richtlijn voor het risico-gestuurd monitoren van WMO-plichtig onderzoek	41
3.	Verantwoordelijkheden omtrent de DSMB bij onderzoekergeïnitieerd onderzoek	44
	Colofon	45

Wijzigingen t.o.v. versie december 2020

Alle hoofdstukken zijn tekstueel en inhoudelijk herzien.

Hieronder staan per hoofdstuk de belangrijkste wijzigingen beschreven.

Update september 2023 t.o.v. versie 2020

- Afkortingen- en begrippenlijst: Enkele toevoegingen en correcties;
- H2 Scholing: Scholing voor onderzoekspersoneel van deelnemende sites toegevoegd;
- H3 Kwaliteitssysteem: Verduidelijking wat een kwaliteitssysteem inhoudt;
- H4 Risicomanagement: Verduidelijking proces risicomanagement;
- H5 Monitoren: Verduidelijking remote monitoren toegevoegd en de richtlijn voor het monitoren op diverse aspecten aangepast (Bijlage 2);
- H6 Auditen: Verduidelijking t.a.v. proces opvolging van auditbevindingen;
- H7 Contracten en aansprakelijkheid: Uitleg over aansprakelijkheid toegevoegd;
- H8 Data and Safety Monitoring Board: Tekst ingekort;
- H9 Datamanagement: Verduidelijking t.a.v. opstellen DMP en bewaren van eCRF;
- H10 Beheer en Archivering: Verduidelijking over opslag van gegevens in monocenter studies en over vervanging van papieren brondocumenten door digitale kopieën.

Afkortingen en Begrippen

Afkorting	Begrip	Betekenis
AE	Adverse Event	Ieder ongewenst medisch voorval bij een onderzoeksdeelnemer dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met de behandeling. Een adverse event (AE) kan daarom zijn: ieder ongunstig en onbedoeld verschijnsel (waaronder ook abnormale laboratoriumwaarden), ieder symptoom dat/iedere ziekte die in tijdsverband gebracht wordt met het gebruik van een (onderzoeks)product, al dan niet verband houdend met het (onderzoeks)product.
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming	De Algemene Verordening Gegevensbescherming, ofwel General Data Protection Regulation (GDPR), is de Europese Privacywetgeving en is sinds 25 mei 2018 van kracht.
BROK®	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers	Door de NFU verplichte cursus voor klinisch onderzoekers. Het omvat zowel organisatie als wet- en regelgeving voor mensgebonden onderzoek. Daarnaast bevat het ook centrum-specifieke informatie voor ieder UMC.
CAPA	Corrective Action and Preventive Action Plan	Een plan waarin zowel corrigerende als preventieve maatregelen voor bijvoorbeeld een auditbevinding zijn opgenomen.
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	De CCMO waarborgt de bescherming van onderzoeksdeelnemers betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, door middel van toetsing aan de daarvoor gestelde wettelijke bepalingen en met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap.
CTA	Clinical Trial Agreement	Een overeenkomst waarin transparant alle rechten, plichten en afspraken zijn opgenomen van de partijen die betrokken zijn bij mensgebonden onderzoek.
CTR	Clinical Trial Regulation	Regelgeving voor geneesmiddelenonderzoek in de Europese Unie.
DMP	Datamanagementplan	Document waarin de wijze waarop het datamanagement van een onderzoek is ingericht wordt vastgelegd.
DPIA	Data Protection Impact Assessment	Proces waarin risico's rond privacy van onderzoeksdeelnemers worden geanalyseerd en maatregelen ter vermindering van de risico's worden beschreven.
DSMB	Data and Safety Monitoring Board	Veiligheidscommissie om gedurende het onderzoek de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers te monitoren.
(e)CRF	(elektronisch) Case Report Form	(Elektronisch) formulier waarin per onderzoeksdeelnemer de onderzoeksgegevens kunnen worden ingevoerd.
EDC-systeem	Electronic Data Capture systeem	Het systeem waarin data vastgelegd wordt die ingevoerd is via eCRF's of elektronische vragenlijsten.
-	Essentiële documenten	Documenten die het ieder afzonderlijk en als geheel mogelijk maken de uitvoering van een klinisch onderzoek en de kwaliteit van de verkregen gegevens te evalueren (ICH-GCP).
-	For cause audit	Een audit om een specifieke kwaliteitsstoring of procesafwijking te onderzoeken en/of om zich voor te bereiden op een wettelijke inspectie.

Afkorting	Begrip	Betekenis
-	Gecertificeerde kopie	Een kopie (afkomstig van ieder mogelijk medium, o.a. fotokopiëren/ scannen) van de geverifieerde (dat wil zeggen door een gedateerde handtekening of aangemaakt via een gevalideerd proces bijvoorbeeld een gevalideerde scanstraat) originele datapunt(en) met dezelfde informatie als het origineel, inclusief gegevens die de context, inhoud en structuur beschrijven van het origineel.
HANDS	Handbook for Adequate Natural Datastewardship	Handboek waarin good data stewardship voor onderzoekers wordt beschreven. Opgesteld in opdracht van de NFU.
IC	Informed Consent	Een werkwijze waarbij een onderzoeksdeelnemer zich vrijwillig bereid verklaart deel te nemen aan een bepaald onderzoek, na te zijn ingelicht over alle aspecten van het onderzoek die relevant zijn voor de beslissing van de onderzoeksdeelnemer om deel te nemen. Informed consent wordt gedocumenteerd door middel van een ingevuld, ondertekend en van de datum voorzien formulier voor informed consent.
ICF	Informed Consent Form	Toestemmingsformulier voor onderzoeksdeelnemers voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.
ICH-GCP	Richtlijn Good Clinical Practice van de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E6 (R2).	GCP is een internationale ethische en wetenschappelijke kwaliteitsnorm voor het opzetten, uitvoeren, vastleggen en rapporteren van klinisch onderzoek waar mensen aan deelnemen. Naleving van deze norm geeft de zekerheid dat de rechten, veiligheid en welzijn van onderzoeksdeelnemers beschermd zijn, in overeenstemming met het verdrag van Helsinki en dat de gegevens verkregen uit het klinisch onderzoek betrouwbaar zijn.
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd	Toezichthouder op de veiligheid en kwaliteit van de zorg en de naleving van regels voor klinisch onderzoek.
ISF	Investigator Site File	Onderzoeksdossier dat door de onderzoekers van de deelnemende centra op locatie beheerd en gearhiveerd moet worden.
ISO 14155	ISO 14155:2020	Internationale standaard met goede klinische praktijkrichtlijnen voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen voor gebruik bij mensen.
IVDR	In-Vitro Diagnostics Regulation	Regelgeving met betrekking tot prestatiestudies naar medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostica (IVDs).
Low intervention clinical trial	Geneesmiddelenstudie met beperkte interventie	Een klinische proef (clinical trial, geneesmiddelenstudie) die aan alle volgende voorwaarden voldoet: <ul style="list-style-type: none"> • de geneesmiddelen voor onderzoek, met uitzondering van placebo's, zijn toegelaten, en • volgens het protocol van de klinische proef <ul style="list-style-type: none"> - worden de geneesmiddelen voor onderzoek overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikt, of - is het gebruik van geneesmiddelen voor onderzoek op bewijs gebaseerd en wordt het gestaafd door gepubliceerd wetenschappelijk bewijs inzake de veiligheid en werkzaamheid van die geneesmiddelen voor onderzoek in een of meer van de betrokken lidstaten, en • de aanvullende diagnostische of monitoringprocedures leveren, ten opzichte van de normale klinische praktijk in een betrokken lidstaat, niet meer dan een minimaal additioneel risico of een minimale additionele belasting voor de veiligheid van de proefpersonen op.

Afkorting	Begrip	Betekenis
METC	Medisch-Ethische Toetsingscommissie	Onafhankelijke commissie van deskundigen die klinisch onderzoek vooraf en gedurende het onderzoek toetst. Zonder een positief oordeel van deze commissie mag het onderzoek niet starten.
MDR	Medical Device Regulation	Regelgeving met betrekking tot klinisch onderzoek naar medische hulpmiddelen.
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra	De NFU vertegenwoordigt de zeven samenwerkende umc's in Nederland, als belangenbehartiger en als werkgever van ruim 80.000 mensen.
O&O	Onderwijs & Onderzoek	NFU-bestuurscommissie verantwoordelijk voor onderwijs en onderzoek.
PDCA	Plan-Do-Check-Act	Model om de continue verbetering en vernieuwing in een organisatie te sturen.
PI	Principal Investigator	(Lokale) Hoofdonderzoeker verantwoordelijk voor de uitvoering van het onderzoek (ICH-GCP).
-	Proces audit	Een audit waarbij de risico's van een proces worden geïdentificeerd.
RMP	Risicomanagementplan	Een schriftelijk verslag van de wijze waarop risico's worden geïdentificeerd, beoordeeld, beheerst en geëvalueerd.
RvB	Raad van Bestuur	In deze richtlijn de RvB van een universitair medisch centrum.
-	Root-cause analysis	Analyse gericht op achterhalen van (diepliggende) oorzaken.
SAE	Serious Adverse Event	Een ongewenst medisch voorval bij een patiënt of onderzoeksdeelnemer dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met de behandeling en dat: <ul style="list-style-type: none"> • dodelijk is, en/of • levensgevaar oplevert voor de onderzoeksdeelnemer, en/of • opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, en/of • blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, en/of • zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming, en/of • zich, naar het oordeel van degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, zou hebben kunnen ontwikkelen tot een ernstig ongewenst voorval, maar waarbij dit ernstig ongewenst voorval zich als gevolg van ingrijpen niet heeft verwezenlijkt.
SDR	Source Document Review	Een beoordeling van de brondocumentatie ter controle van de kwaliteit van de bron, naleving van het protocol en waarborging van kritieke processen.
SDV	Source Document Verification	Vergelijking van brongegevens met (e)CRF gegevens.
SOP	Standard Operating Procedure	Schriftelijke werkinstructie waarin uitgebreid wordt beschreven hoe een proces of een specifieke handeling uitgevoerd dient te worden, met als doel uniformiteit te creëren in de uitvoering en daardoor in het eindresultaat.
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	Vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking.

Afkorting	Begrip	Betekenis
-	Tracer audit	Een audit die een casus als voorbeeld neemt, zoals een patiënt, onderzoeksdeelnemer, zorgpad of proces en dit door de tijd volgt. Deze auditvorm is voor de zorg opgezet, maar kan ook toegepast worden bij onderzoek.
TMF	Trial Master File	Onderzoeksdossier dat door de verrichter van het onderzoek beheerd en gearchiveerd moet worden.
umc	universitair medisch centrum	Academisch Ziekenhuis met als kerntaken zorg, onderzoek en onderwijs/opleiding. Tevens als faculteit verbonden aan een universiteit.
-	Vendor audit	Een audit bij een externe partij die gedelegeerde (verrichter) taken uitvoert voor klinisch onderzoek.
-	Verrichter	De opdrachtgever in de zin van de WMO (sponsor volgens ICH-GCP).
UNL	Universiteiten van Nederland	Orgaan waarin de 14 Nederlandse universiteiten samenwerken aan o.a. gezamenlijke ambities omtrent wetenschappelijk onderwijs en onderzoek.
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen	Wetenschappelijk onderzoek met mensen valt onder de WMO indien er sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek en personen aan handelingen worden onderworpen of hen gedragsregels worden opgelegd.

Hoofdstuk 1. Inleiding

Deze richtlijn is tot stand gekomen om de kwaliteit van WMO-plichtig onderzoek in de Nederlandse umc's te kunnen borgen. In onderliggende paragrafen wordt de achtergrond en het belang van deze kwaliteitsborging nader toegelicht.

1.1 Kwaliteitsborging binnen mensgebonden onderzoek

Binnen de Nederlandse umc's wordt naast hooggespecialiseerde patiëntenzorg groot belang gehecht aan het ontwikkelen van nieuwe medische inzichten, producten en toepassingen door middel van wetenschappelijk onderzoek. De umc's zijn bij uitstek de centra waar mensgebonden onderzoek plaats kan vinden vanwege uitgebreide ervaring, expertise en infrastructuur. Tevens hebben de umc's een goede nationale en internationale reputatie en uitstraling.

Optimale kwaliteitsborging van onderzoek binnen de umc's heeft ten eerste te maken met de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer. De risico's en belasting voor de onderzoeksdeelnemer moeten geminimaliseerd worden en in aanvaardbare verhouding staan tot de te verwachten opbrengsten en voordelen van het onderzoek. Dit wordt getoetst door de medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Ten tweede is de wetenschappelijke kwaliteit, als gevolg van het ontwerp van het onderzoek, de wijze van uitvoering, documentatie van gegevens, de analyse van de resultaten en de rapportage, van belang. Beide aspecten zijn primair een verantwoordelijkheid van de verrichter. Ondersteuning kan geboden worden door bijvoorbeeld een wetenschapscommissie en onderzoek faciliterende afdelingen.

1.1.1 OPDRACHTFORMULERING

Om de kwaliteit van mensgebonden onderzoek in de umc's te kunnen borgen heeft de bestuurscommissie Onderwijs & Onderzoek (O&O) in 2010 een advies overgenomen dat was opgesteld door deskundigen uit verschillende umc's. Dit resulteerde in de eerste uitgave van de brochure Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek, een wens van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Inmiddels heeft de richtlijn meerdere revisies ondergaan, als gevolg van veranderende wet- en regelgeving. De richtlijn is geschreven voor onderzoekers, coördinatoren en bestuurders die verantwoordelijk zijn voor de kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek en omvat de minimale eisen waaraan het mensgebonden onderzoek in de Nederlandse umc's moet voldoen. De normen voor kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek zijn o.a. vastgelegd in de volgende wet- en regelgeving: Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), Medical Device Regulation (MDR), Clinical Trial Regulation (CTR), In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR), Algemene verordening gegevensbescherming (AVG) en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO)¹. De richtlijn sluit aan bij aanbevelingen van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), de Centrale Commissie

¹ [Wet- en regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)



Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en daarnaast ook bij de Richtlijn Good Clinical Practice van de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E6 R2 (ICH-GCP)² en ISO 14155:2020 (ISO 14155)³.

1.1.2 REIKWIJDTE

Het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is in Nederland wettelijk geregeld in de WMO⁴. De richtlijn Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek is specifiek geformuleerd voor al het onderzoekergeïnitieerd WMO-plichtig onderzoek dat plaatsvindt in de umc's en waarbij de RvB van een umc de verrichter (opdrachtgever) is of waarbij het umc als deelnemend centrum participeert. Indien de RvB formeel de verrichter is, is deze eindverantwoordelijk voor het onderzoek. De RvB kan als verrichter taken delegeren aan bijvoorbeeld een hoofdonderzoeker, afdelingshoofd of divisiehoofd (zie Figuur 1). Onder de WMO valt al het medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij personen aan handelingen worden onderworpen of waarbij personen een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd. Varianten van WMO-plichtig onderzoek zijn o.a. geneesmiddelenonderzoek, medische hulpmiddelen onderzoek, onderzoek naar chirurgische ingrepen, experimentele therapieën en voedingsmiddelenonderzoek. Onderzoek waarbij onderzoeksdeelnemers niet actief betrokken zijn, valt buiten de reikwijdte van de WMO. Voorbeelden van niet WMO-plichtig onderzoek zijn statusonderzoek en onderzoek met lichaamsmateriaal dat overblijft na een ingreep (zgn. 'nader gebruik'). De RvB kan verrichter zijn bij zowel onderzoek dat is geïnitieerd door een onderzoeker, als bij onderzoek dat is gefinancierd door de industrie. De eisen vermeld in onderstaande hoofdstukken gelden zowel voor monocenter als multicenter onderzoek. De verantwoordelijkheid van de verrichter omvat namelijk ook het toezicht op de uitvoering van het mensgebonden onderzoek op de participerende onderzoekslocaties.

1.1.3 WERKGROEP KWALITEITSBORGING

De richtlijn komt tot stand door middel van een structurele en inhoudelijke revisie door de NFU werkgroep Kwaliteitsborging (zie Colofon). In de toekomst zal de NFU alert blijven op relevante wijzingen in wet- en regelgeving en deze online richtlijn laagdrempelig en frequent actualiseren.

² [GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE \(ich.org\)](https://www.ich.org)

³ [NEN-EN-ISO 14155:2020](https://www.nen.nl/nen-en-iso-14155-2020)

⁴ [Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen \(WMO\) | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](https://www.ccmo.nl/wet-medisch-wetenschappelijk-onderzoek-met-mensen-wmo)

1.2 Research Code

Bij uitvoering van mensgebonden onderzoek in de umc's zijn diverse partijen betrokken, zoals gezonde onderzoeksdeelnemers, patiënten, wetenschappelijke instellingen, bedrijven en overheden. Een onderzoeker die het onderzoek in overeenstemming met de wet en richtlijnen wil uitvoeren, kan voor belangrijke keuzes komen te staan wanneer de belangen van stakeholders conflicterend zijn, bijvoorbeeld wanneer een onderzoeker zijn rol van wetenschapper met die van behandelaar combineert. Hij heeft in die situatie niet alleen verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van het onderzoek, maar ook een behandelrelatie met zijn onderzoeksdeelnemers. Hierbij dienen de rechten, de veiligheid en het welzijn van de onderzoeksdeelnemer te prevaleren boven de belangen van de wetenschap en de samenleving.

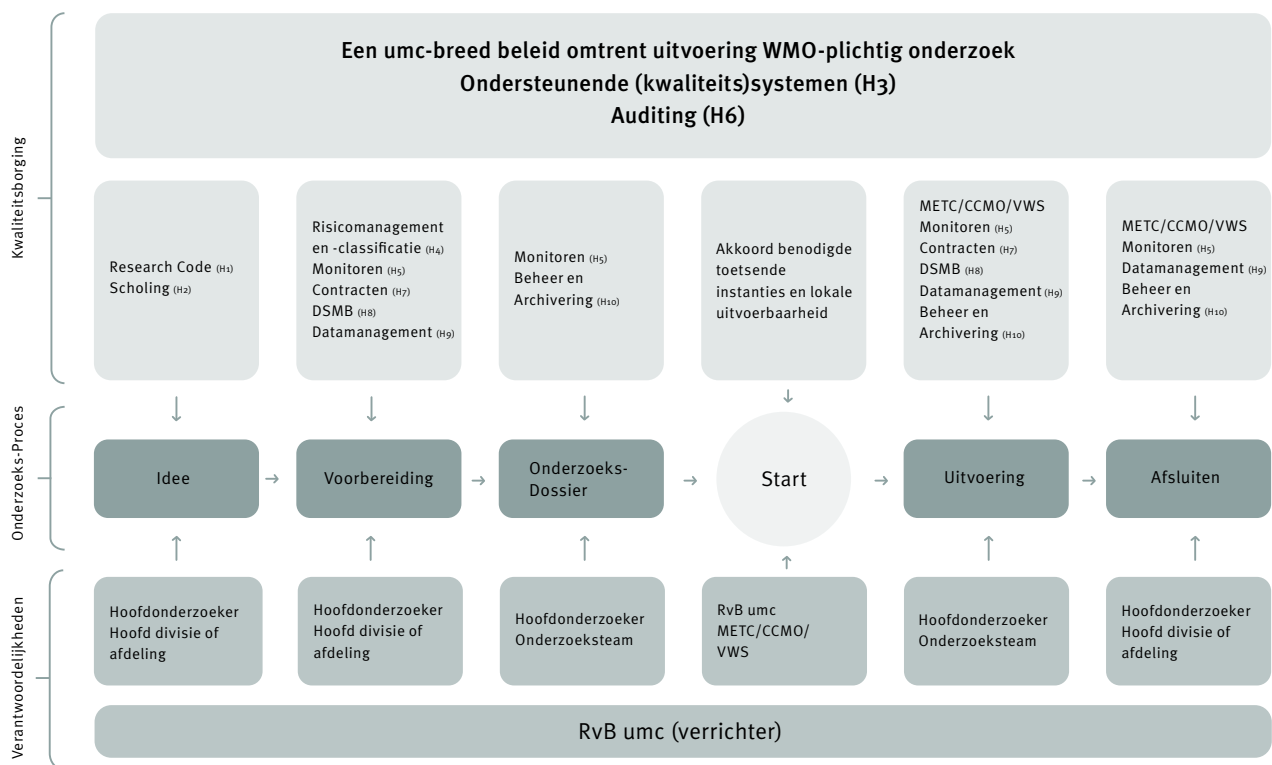
Umc's en onderzoekers hebben een gezamenlijke taak om in dergelijke spanningsvelden de integriteit van het wetenschappelijk onderzoek te beschermen. Wetenschappelijk integer handelen betekent dat men in mensgebonden onderzoek vasthoudt aan principes en richtlijnen van ethisch en maatschappelijk verantwoord onderzoek. De Nederlandse gedragscode wetenschappelijke integriteit 2018 wordt onderschreven door o.a. de Universiteiten van Nederland (UNL) en NFU. In deze code is vastgesteld dat een instelling dient te zorgen voor een werkomgeving waarbinnen goede onderzoekspraktijken worden bevorderd en gewaarborgd⁵. De umc's hebben daarnaast principes van integriteit en goed gedrag verwoord in een umc-specifieke Research Code. De Research Code moet voor zowel onderzoekers, als interne en externe partijen transparant maken welke uitgangspunten als fundamenteel worden gezien.

1.3 Kwaliteitsborging in het onderzoeksproces

De RvB van ieder umc is verantwoordelijk voor het implementeren en onderhouden van systemen en procedures voor kwaliteitsborging, waardoor kwaliteit voor alle stadia van het onderzoeksproces kan worden beheerst. Dit is om te waarborgen dat het onderzoek wordt voorbereid, uitgevoerd en afgerond in overeenstemming met het protocol en de relevante nationale en internationale wet- en regelgeving. Veiligheid van de onderzoeksdeelnemers en kwaliteit van data staan centraal.

Het bewaken en borgen van de kwaliteit van een onderzoek dient plaats te vinden in de verschillende fasen van het onderzoek (zie Figuur 1). Het borgen van de kwaliteit binnen een onderzoeksinstelling is een continu proces.

⁵ [Wetenschappelijke integriteit \(universiteitenvannederland.nl\)](https://www.unl.nl/wetenschappelijke-integriteit)



Figuur 1: Schematische weergave Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek.

Hoofdstuk 2. Scholing

Kwaliteit van onderzoek is afhankelijk van de deskundigheid van de onderzoekers en overig onderzoekspersoneel. Scholing draagt hier in belangrijke mate aan bij. Het noodzakelijke niveau van scholing hangt af van de rol die de onderzoekers hebben en de handelingen die zij uitvoeren. Ieder teamlid moet door opleiding, training en ervaring gekwalificeerd zijn om de specifieke taak/taken uit te voeren. De scholing betreft zowel wet- en regelgeving, als protocol- en studiespecifieke training.

2.1 Scholing voor onderzoekspersoneel

Uitgangspunt voor scholing van onderzoekers is het Opleidings- en examenreglement (OER) voor de Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch Onderzoekers (BROK®)⁶. Bij onderzoek dat valt onder de CTR, MDR of de IVDR geldt het advies om de eBROK® verdiepingsmodules ‘Geneesmiddelenonderzoek’ en ‘Onderzoek met medische hulpmiddelen’ te volgen.

Voor overige onderzoekers zoals researchcoördinatoren en -verpleegkundigen volstaat een GCP-WMO training, al dan niet afgesloten met het landelijke GCP-WMO examen. Indien van toepassing dient dit te worden aangevuld met relevante training (bijv. op MDR, CTR of IVDR). De geldigheid van een behaald GCP-WMO certificaat is drie jaar.

Voor onderzoekers (waaronder wetenschappelijke stagiaires) die één of enkele specifieke taken of handelingen in een onderzoek uitvoeren, zoals onderzoeksdeelnemers werven, metingen verrichten, samples verwerken, data invoeren, verwerken of analyseren, volstaat een gerichte training op de voor hen relevante onderwerpen uit de wet- en regelgeving.

Naast scholing op het gebied van wet- en regelgeving is onderzoekspersoneel getraind op specifieke beroepsvaardigheden behorend bij hun rol. Dit wordt vastgelegd in het CV en/of trainingsrecords/inwerkprogramma.

2.2 Scholing voor onderzoekspersoneel van deelnemende sites (anders dan umc) bij multicenter onderzoek

De lokale hoofdonderzoeker is minimaal BROK®- of GCP-WMO gecertificeerd uitgaande van de lokale instellingseisen. Indien van toepassing dient dit te worden aangevuld met relevante training op MDR, CTR en IVDR. Scholing van overig onderzoekspersoneel valt onder de verantwoordelijkheid van de lokale hoofdonderzoeker, waarbij ook weer wordt uitgegaan van de lokale eisen. Naast scholing op het gebied van wet- en regelgeving is onderzoekspersoneel getraind op specifieke beroepsvaardigheden behorend bij hun rol. Dit moet aangetoond kunnen worden door middel van het CV of trainingsrecords/inwerkprogramma.

⁶ [BROK Opleidings- en examenreglement OER eBROK 2022 \(nfu.nl\)](https://www.nfu.nl)



2.3 Scholing voor monitors en auditors

Naast een BROK[®] of WMO-GCP training is voor deze doelgroep passende en relevante training vereist. Bij scholing van monitors kan gebruik gemaakt worden van de DCRF toetsmatrix voor basis Clinical Research Associate⁷. Vereisten voor scholing van auditors en monitors dienen door de umc's zelf bepaald te worden. Dit is o.a. afhankelijk van het auditsysteem dat het umc hanteert.

⁷ Toetsmatrices: [Handige links en documenten - Dutch Clinical Research Foundation \(dcrfonline.nl\)](#)
zie onder Scholing

Hoofdstuk 3. Kwaliteitsmanagement

De RvB van het umc is verantwoordelijk voor het implementeren en onderhouden van systemen en procedures ten behoeve van kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing. Dit is onderdeel van het umc-breed kwaliteitsmanagement voor mensgebonden onderzoek en dient te waarborgen dat het onderzoek wordt voorbereid, uitgevoerd en afgerond in overeenstemming met het protocol, relevante (inter)nationale wet- en regelgeving en vastgestelde normen. Hierbij staan veiligheid van de onderzoeksdeelnemer en kwaliteit van de data centraal.

Umc-breed kwaliteitsmanagement beschrijft het vastgestelde kwaliteitsbeleid conform deze richtlijn en biedt advies en ondersteuning aan onderzoekers, onderzoeksmedewerkers en onderzoeksondersteuners. Het omvat ten minste: een kwaliteitsmanagementsysteem, een registratiesysteem en centrale ondersteuning.

Onderdeel van het kwaliteitsmanagement is ook controle op naleving van instellingsbeleid en wet- en regelgeving door middel van o.a. monitoren en auditen. Conform het PDCA-cyclus model dient er een procedure te zijn ten behoeve van het continu verbeteren van het kwaliteitsbeleid.

3.1 Kwaliteitsmanagementsysteem

Het kwaliteitsmanagementsysteem dient bij voorkeur een elektronisch systeem te zijn waarin het beleid ten aanzien van het onderzoeksproces (van ontwerp tot archivering) gepubliceerd is. Daarnaast zijn in het kwaliteitsmanagementsysteem rollen en verantwoordelijkheden van de diverse (in- en externe) partijen betrokken bij onderzoek beschreven en wordt umc- (en indien van toepassing tevens afdelings-) specifiek beleid gepubliceerd. Beschrijving en ondersteuning van het onderzoekproces vindt o.a. plaats door middel van Standard Operating Procedures (SOPs). De SOPs zijn gekoppeld aan te gebruiken instructies, standaardformulieren, checklijsten e.d.

Het (elektronisch) systeem dient minimaal de volgende componenten te bevatten:

- Versiebeheer
- Audit trail
- Document beheerder/eigenaar
- Periodieke review van de documenten

3.2 Registratiesysteem

De RvB is eindverantwoordelijk voor het onderzoek dat binnen de instelling plaatsvindt. In het kader van 'Sponsor's oversight' heeft de RvB toegang nodig tot bepaalde stuurinformatie. Het umc beschikt daartoe over een registratiedatabase voor wetenschappelijk mensgebonden onderzoek, die deze informatie voor de RvB bevat.

Het umc stelt de minimale dataset ten behoeve van verplichte registratie van onderzoeksprojecten samen. In [Bijlage 1](#) staat een tabel met de minimale dataset weergegeven, die als leidraad gebruikt kan worden voor het opstellen van de umc-specifieke dataset.



3.3 Centrale ondersteuning

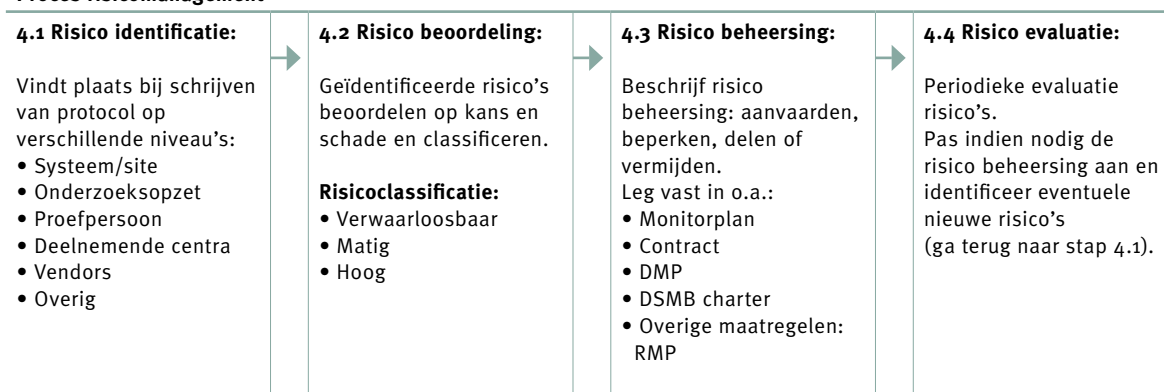
Centrale ondersteuning omvat onder meer een auditprogramma, centraal gefaciliteerde monitoring, instructies rondom inhuur van externe partijen (vendormanagement), methodologische en statistische ondersteuning, ondersteuning op het gebied van datamanagement en een centrale 'helpdesk'. De concrete invulling van deze ondersteuning wordt door het umc bepaald.

Hoofdstuk 4. Risicomanagement

Risicomanagement van een onderzoek is primair de verantwoordelijkheid van de verrichter en omvat identificatie van alle risico's die op verschillende niveaus van een onderzoek kunnen plaatsvinden en het nemen van risicobeheersmaatregelen, voorafgaand en gedurende de looptijd van het onderzoek. Het risicomanagementproces bestaat uit verschillende onderdelen: risico-identificatie, risicobeoordeling, risicobeheersing en risico-evaluatie (zie Figuur 2). Het doel van risicomanagement is het identificeren en beheersen van aspecten die de kwaliteit en integriteit van het onderzoek en ethische aspecten met betrekking tot de rechten, de veiligheid en het welzijn van de onderzoeksdeelnemer kunnen bedreigen.

Geïdentificeerde risico's, de beoordeling ervan, de bijbehorende risicobeheersmaatregelen en de risico-evaluatie dienen schriftelijk vastgelegd te worden. Dit kan bijvoorbeeld in een risicomanagementplan (RMP). Binnen een umc kunnen verplichte hulpmiddelen beschikbaar zijn voor documentatie van risico-identificatie en bijbehorende beperkende maatregelen.

Proces risicomanagement



Vastleggen van dit proces kan in een Risicomanagement Plan (RMP); Binnen een umc kunnen hiervoor verplichte hulpmiddelen beschikbaar zijn.

Figuur 2: Overzicht proces risicomanagement

4.1 Risico-identificatie

Risicomanagement heeft impact op de inrichting van specifieke onderzoeksprocessen. Daarom dient de risico-identificatie al tijdens het schrijven van het protocol plaats te vinden. De identificatie wordt bij voorkeur door een multidisciplinair team gedaan.

Risico-identificatie dient op verschillende niveaus plaats te vinden, zoals:

- **Systeem/site:** bijvoorbeeld beschikbaarheid SOPs, geautomatiseerde systemen, personeel, logistiek, financiën, privacymaatregelen.
- **Onderzoekopzet:** bijvoorbeeld complexiteit protocol, multicenter/internationaal onderzoek, onderzoeksproduct, verwachte medische voorvallen, informed consent proces, gegevensverzameling.
- **Onderzoeksdeelnemer:** bijvoorbeeld onderzoekspopulatie, toegevoegde lichamelijke en psychologische risico's van het onderzoek.
- **Deelnemende centra:** bijvoorbeeld ervaring en samenstelling van het onderzoeksteam.
- **Gebruik van diensten door externe partijen in de uitvoer van het onderzoek (vendors).**
- **Kwaliteit van de data.**
- **Overig:** bijvoorbeeld sociaal, maatschappelijk, publicitair.

Risico's omtrent de veiligheid van deelnemers binnen wetenschappelijk onderzoek zijn niet altijd te vermijden, maar moeten wel te rechtvaardigen zijn met de meerwaarde van de kennis die uit het onderzoek voortkomt. Bij het identificeren van risico's ten aanzien van de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers gaat het om de toegevoegde risico's boven op de bestaande risico's die met het ondergaan van een eventuele standaardbehandeling samenhangen. De mate waarin een onderzoeksdeelnemer extra risico loopt door deelname aan het onderzoek hangt af van een aantal aspecten, bijvoorbeeld van de kans dat schade optreedt, de ernst van de optredende schade, de behandelbaarheid en omkeerbaarheid van de schade, of juist van de onzekerheid over deze zaken. Daarbij gaat het uitdrukkelijk niet enkel om mogelijke lichamelijke risico's zoals schade aan het lichaam, pijn of ongemak. Onderzoeksdeelnemers kunnen immers ook op psychologisch niveau (angst, stress) of sociaal niveau (privacy, stigmatisering, verzekeerbaarheid) risico lopen in onderzoek.

Bij het identificeren van risico's ten aanzien van de kwaliteit van de data gaat het om complexiteit van het protocol, de wijze van dataverzameling en analyse, partijen die betrokken zijn bij uitvoer van het onderzoek en aanvullende aspecten die impact kunnen hebben op de betrouwbaarheid en integriteit van de onderzoeksgegevens.

4.2 Risicobeoordeling en risicoclassificatie

Beoordeel per geïdentificeerd risico de grootte/ernst van het risico. Er wordt bij voorkeur een overall risico per onderzoek bepaald (bijv. als het merendeel van de risico's verwaarloosbaar is, kan het onderzoek overall als verwaarloosbaar risico beschouwd worden). Er wordt in ieder geval een risicoklasse bepaald ten behoeve van de mate van monitoren. Er dienen aspecten meegenomen te worden die invloed kunnen hebben op de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers en de kwaliteit van data. Gebruik hiervoor onderstaande risicomatrix.

Grootte van kans/ Mate van schade	Lichte schade	Matige schade	Ernstige schade
Kleine kans	Verwaarloosbaar risico	Verwaarloosbaar risico	Matig risico
Matige kans	Verwaarloosbaar risico	Matig risico	Hoog risico
Grote kans	Matig risico	Hoog risico	Hoog risico

Tabel 1: Risico Matrix

De uitkomst van risicoclassificatie is toekenning van één van de volgende risicoklassen aan het onderzoek:

- Verwaarloosbaar risico
- Matig risico
- Hoog risico

Om de risicoklasse van een onderzoek te bepalen, zijn er binnen ieder umc hulpmiddelen beschikbaar. Bij beoordeling van het onderzoek kan vanuit bepaalde overwegingen besloten worden om een onderzoek in een hogere risicoklasse te plaatsen.

4.3 Risicobeheersing

Voor de geïdentificeerde en beoordeelde risico's dient de beheersing ervan te worden vastgelegd in bijvoorbeeld een RMP. De beheersing kan bestaan uit: aanvaarden, beperken, delen of vermijden. Dit wordt meegenomen in alle aspecten van kwaliteitsborging van het onderzoek, bijvoorbeeld het monitorplan, contract, datamanagementplan, DSMB-charter.

4.4 Periodieke evaluatie van risico's

Risico's dienen gedurende de uitvoer van het onderzoek periodiek geëvalueerd te worden om vast te stellen of er veranderingen in de (potentiële) risico's zijn opgetreden. Daarnaast dient er ook hernieuwde risico-identificatie en beoordeling (inclusief risicoclassificatie voor het monitoren) plaats te vinden bij belangrijke gebeurtenissen in een onderzoek. Dit kan bijvoorbeeld in geval van amendementen van het onderzoek of onverwachte gebeurtenissen (bijv. trage inclusie, (tijdelijke) inclusie- of onderzoekstop door een onverwacht ernstig medisch voorval, een pandemie, enz.). Naar aanleiding hiervan kan een eventuele herziening van risicobeheersmaatregelen plaatsvinden. Dit heeft mogelijk consequenties voor de mate en manier van het monitoren, onderzoeksprocessen en het protocol. De periodieke evaluatie van risico's dient gedocumenteerd te worden (bijv. in het RMP).

Hoofdstuk 5. Monitoren

Monitoren is een essentieel instrument voor de kwaliteitsborging van WMO-plichtig onderzoek. Het dient om te controleren of de rechten en het welzijn van de onderzoeksdeelnemers worden beschermd, of de gegevens uit het onderzoek die worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in brondocumenten en of de uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het op dat moment goedgekeurde protocol (inclusief amendementen) en met de relevante wettelijke vereisten.

Voor al het WMO-plichtig onderzoek dient de intensiteit van monitoren afgestemd te worden op de mate van risico (zie [Bijlage 2](#)). Ongeacht de vastgestelde risicoclassificatie van het onderzoek dienen monitoractiviteiten uitgevoerd te worden door gekwalificeerde monitors. Het is belangrijk dat de monitor onafhankelijk is van het onderzoek, omdat deze objectief de juiste uitvoering en bijbehorende documentatie van het onderzoek moet kunnen controleren.

5.1 Monitoren binnen umc's

De NFU stelt monitoren verplicht voor al het onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt. Monitoren is de verantwoordelijkheid van de verrichter, die ervoor moet zorgen dat onderzoek adequaat wordt gemonitord door gekwalificeerde monitors. Daarnaast moet er, al dan niet samen met de monitor, een studiespecifiek monitorplan opgesteld worden. Dit monitorplan vormt de basis voor de uitvoering van het monitoren van alle deelnemende centra. Wanneer er zich gedurende de studie relevante wijzigingen voordoen, dient het monitorplan daarop te worden aangepast (denk bijv. aan een protocol amendement maar ook wijzigingen in de geïdentificeerde risico's/risicoanalyse). Monitoren en de rapportage hiervan dienen tevens uitgevoerd te worden op basis van vastgesteld beleid over monitoren. Frequentie en intensiteit van de monitoring is afhankelijk van de risico-inschatting van het onderzoek. In [Bijlage 2](#) wordt per risicoklasse beschreven welke aspecten er tijdens monitorvisites gecontroleerd dienen te worden. Hier kan onderbouwd vanaf geweken worden. Per onderwerp dient vastgesteld te worden of dit meer of minder aandacht behoeft, maar ook of het aantal visites noodzakelijk dan wel voldoende is. Denk hierbij bijvoorbeeld aan gebruik van deferred consent, uitvoer door ervaren of juist onervaren onderzoeksteams, een snelle of trage inclusie, etc. Bij een fase 1 onderzoek of een multicenter onderzoek zijn mogelijk meer monitorvisites nodig, terwijl er bij een low intervention clinical trial of een WMO-plichtig zorgevaluatieonderzoek (Veldnorm Toetsing en Kwaliteitsborging WMO-plichtige Zorgevaluaties-ZE&GG⁸) op basis van de geïdentificeerde risico's mogelijk minder monitorvisites hoeven worden uitgevoerd.

⁸ [Veldnorm – ZE&GG \(zorgevaluatiegepastgebruik.nl\)](#)



5.2 Vormen van monitoren

Met het begrip monitoren wordt vaak de klassieke on-site monitorvisite bedoeld. De laatste jaren is echter duidelijk geworden dat het monitoren doelmatiger kan door ook andere vormen in te zetten. Remote monitoren kan een gedegen keuze zijn. In het onderzoek-specifieke monitorplan wordt op basis van de geïdentificeerde risico's, een vorm van monitoren gekozen en verantwoord.

5.2.1 ON-SITE MONITOREN

Bij on-site monitoren wordt de onderzoekslocatie bezocht door de monitor die de correctheid van de uitvoering van het onderzoek en de daarbij behorende documentatie controleert.

5.2.2 REMOTE MONITOREN

Bij remote monitoren wordt de onderzoekslocatie niet daadwerkelijk bezocht, maar wordt de uitvoer van het onderzoek op een andere manier geverifieerd. Dit kan doordat de monitor het onderzoeksteam van een onderzoekslocatie telefonisch, via beeldbellen of per e-mail benadert om op afstand (in een afgeschermd omgeving) te controleren hoe het onderzoek verloopt. Dit kan bijvoorbeeld door vragen te stellen over de inclusie, over SAEs die hebben plaatsgevonden, protocol deviaties, wisselingen in betrokken personeel, etc. Ook kan documentatie worden opgevraagd om bepaalde processen te controleren, maar in geen geval documenten waarop persoonsgegevens vermeld staan. Remote monitoren kan niet volledig het on-site monitoren vervangen, bijvoorbeeld bij controle van op papier getekende toestemmingsformulieren, procedures die alleen on-site te controleren zijn (bijv. opslag materiaal) of verificatie van brondocumenten met herleidbare persoonsgegevens.

Overigens kan de uitvoer ook geverifieerd worden door de verzamelde data te analyseren op trends, missende data, outliers en/of inliers. Aan de hand van deze analyse kan monitoren gericht worden ingezet, bijvoorbeeld bij het maken van de keuze van de te monitoren onderzoekslocatie en/of voor welke brondocumentatie verificatie noodzakelijk is. Hiervoor is tijdige invoer van data in een eCRF een voorwaarde.

5.2.3 TYPE MONITORVISITES

Er bestaan verschillende type monitorvisites:

- **Initiatievisite/(centrale) kick-off meeting:** Voordat een onderzoekslocatie mag beginnen met het includeren van onderzoeksdeelnemers dient er een initiatievisite of (centrale) kick-off meeting uitgevoerd te worden. Hierbij worden het protocol en onderzoeksprocedures verder uitgevraagd en toegelicht. Er wordt gecontroleerd of de essentiële documentatie (die noodzakelijk is om het onderzoek te mogen starten) aanwezig is. Daarnaast wordt de logistiek van het onderzoek doorlopen en worden taken en bevoegdheden besproken en bijbehorende kwalificaties van de leden van het studieteam geverifieerd. Een initiatievisite/(centrale) kick-off meeting kan zowel on-site als remote uitgevoerd worden.

- **Monitorvisite:** De monitorvisites zijn regulier geplande on-site en/of remote monitorvisites waarin handelingen en activiteiten worden uitgevoerd om o.a. de kwaliteit van het onderzoek en de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers te controleren. Zie [Bijlage 2](#) voor een advies over de frequentie en inhoud van het monitoren.
- **Close Out-visite:** De close out-visite vindt plaats nadat op de onderzoekslocatie de laatste onderzoeksdeelnemer de laatste onderzoekshandeling heeft ondergaan. De close out-visite kan ook gecombineerd worden met de laatste monitorvisite. Tijdens deze visite wordt gecontroleerd of de gegevensverzameling compleet is, of alle van toepassing zijnde essentiële documenten aanwezig zijn en of alle actiepunten/bevindingen van voorgaande monitorvisites opgelost zijn. Daarnaast wordt de onderzoekslocatie geïnformeerd over archivering op lange termijn, mogelijke inspecties en andere verwachtingen. De close out-visite kan zowel on-site als remote uitgevoerd worden. Dit kan bijvoorbeeld door middel van een checklist die gestuurd wordt aan de onderzoekslocatie, waarin ook gewezen wordt op bovenstaande zaken en waarop de onderzoeker van de onderzoekslocatie tekent ter bevestiging dat aan alle voorwaarden is of wordt voldaan.

5.3 Opvolgen van monitorbevindingen

Voor alle hierboven genoemde vormen van monitoren geldt dat hiervan in een rapport wordt vastgelegd welke onderdelen zijn gecontroleerd. Daarnaast worden bevindingen, inclusief verbeter- en actiepunten, samengevat. Dit rapport wordt opgestuurd naar de (coördinerend) hoofdonderzoeker/verrichter. De hoofdonderzoeker van het centrum waar het monitoren heeft plaatsgevonden ontvangt minimaal een samenvatting van de visite inclusief bevindingen, verbeter- en actiepunten. In overleg kan ook het hele rapport verstuurd worden. Afhankelijk van de aard en ernst van de bevindingen zijn correcties of maatregelen ter verbetering nodig. Indien gerapporteerde verbeter- en actiepunten niet of niet volledig worden opgevolgd, dient de hoofdonderzoeker van de verrichter actie te ondernemen of, in geval van multicenter onderzoek, namens de verrichter contact te worden opgenomen met de betreffende locatie. Wanneer dit niet tot het gewenste resultaat leidt, vindt escalatie plaats. Dit kan worden vastgelegd in het studiespecifieke monitorplan en/of het umc-brede beleid.

Hoofdstuk 6. Auditen

Om de kwaliteit van WMO-plichtig onderzoek te borgen, dient ieder umc een intern auditprogramma te hebben. Het instellen van een adequaat auditprogramma, waarbij alle onderzoeksgroepen in het umc steekproefsgewijs aan bod komen en het (laten) uitvoeren van een audit, is de verantwoordelijkheid van de RvB van het UMC.

6.1 Proces

Auditen is een onderdeel van kwaliteitsmanagement, waarbij de kwaliteit binnen een organisatie wordt getoetst. Hierbij wordt o.a. het proces van kwaliteitsborging gecontroleerd en wordt getoetst of de verschillende partijen hun taken en verantwoordelijkheden naar behoren hebben ingevuld. Een audit is een systematische en onafhankelijke verificatie van processen, activiteiten en documenten die betrekking hebben op onderzoek en is onafhankelijk en gescheiden van het routinematig monitoren. Bij auditen wordt nagegaan of de activiteiten worden uitgevoerd in overeenstemming met het protocol, SOPs, relevante wettelijke vereisten en lokaal beleid. Met audits wordt continu leren en verbeteren bevorderd en wordt een bijdrage geleverd aan kwaliteitsverbetering.

Een audit dient te worden uitgevoerd door een getrainde, onafhankelijke auditor. Onafhankelijk wil zeggen dat de auditor geen betrokkenheid heeft bij het onderzoek of de onderzoeksgroep. De frequentie van de audits dient zodanig te zijn dat kritische punten van het proces en de risico's getoetst worden. Ieder umc geeft zelf invulling aan de wijze waarop de audits en het auditprogramma worden vormgegeven.

6.2 Auditvormen

Een auditprogramma kan opgebouwd worden uit verschillende auditvormen. Audits kunnen worden uitgevoerd op onderzoeksniveau, maar ook op breder of smaller niveau. Voorbeelden hiervan zijn afdelings-/divisie-audits, routine-audits, for cause audits, procesaudits, tracer-audits en audits bij externe partijen (vendor audits).

6.3 Opvolgen van auditbevindingen

De uitkomsten van een audit worden teruggekoppeld aan de betrokkenen, de verrichter en eventueel een kwaliteitsprofessional van het organisatieonderdeel dat geaudit is. Dit kan door middel van een auditrapport of een overzicht met bevindingen. De verrichter is verantwoordelijk voor een adequate en tijdige opvolging van de bevindingen. De opvolging hiervan ligt in eerste instantie bij de verantwoordelijke van het betreffende onderzoek (hoofdonderzoeker) of van het organisatieonderdeel dat geaudit is. Indien van toepassing dient hiervoor een Root Cause Analysis uitgevoerd te worden en een verbeterplan, zoals een Corrective and Preventive Action (CAPA) plan, opgesteld te worden. Wanneer dit niet tot het gewenste resultaat leidt, vindt escalatie plaats volgens een escalatieplan dat onderdeel is van het umc-brede beleid.



Ook kunnen auditbevindingen leiden tot umc-brede verbeteringen of aanpassing van bestaand beleid. Opvolging hiervan ligt bij de eindverantwoordelijke voor onderzoek van het betreffende umc.

Jaarlijks wordt de RvB geïnformeerd over de voortgang van het auditprogramma. Indien nodig wordt de RvB versneld geïnformeerd.



Hoofdstuk 7. Contracten en aansprakelijkheid

Bij het uitvoeren van WMO-plichtig onderzoek dienen in veel gevallen contracten te worden opgesteld, om o.a. mogelijke financiële en juridische risico's te dekken en afspraken met derden vast te leggen. Hiervoor kan de onderzoeker contact opnemen met de betrokken (juridische) afdeling van het umc.

7.1 Contracten

Wanneer de verrichter externe partijen nodig heeft voor de uitvoer van het onderzoek, dan moeten er contracten opgesteld worden. Onder een contract wordt verstaan: een schriftelijk vastgelegde overeenkomst, waarbij partijen zich tot iets verbinden.

Externe partijen, ook wel 'derde partijen' of 'derden' genoemd, zijn partijen die geen deel uitmaken van de juridische entiteit van de verrichter. Dit betreft deelnemende instellingen in multicenter onderzoek en externe organisaties of personen die worden ingezet om, in het kader van het onderzoek werkzaamheden uit te voeren of diensten te leveren (bijv. een centraal laboratorium, een CRO, een leverancier van een datamanagementsysteem en DSMB-leden). Met deze derde partijen moeten heldere afspraken worden gemaakt die schriftelijk worden vastgelegd.

Het contract wordt aan umc-zijde niet door een individuele werknemer gesloten, maar door het umc als organisatie. Contracten bevatten minimaal de verantwoordelijkheden en taken van de betrokken partijen, de contractduur, eventuele financiële afspraken, aansprakelijkheid, eigendom van de eventuele resultaten en dekking van risico's en, voor zover van toepassing, afspraken over publicaties en het delen van persoonsgegevens en/of lichaamsmateriaal. Wanneer een derde partij lichaamsmateriaal en/of persoonsgegevens ter inzage krijgt om deze te analyseren, op te slaan of met eigen gegevens te combineren, dan zijn daar vaak aanvullende afspraken voor nodig, o.a. in verband met het borgen van de privacy van de gegevens van onderzoeksdeelnemers.

Contracten kunnen verschillend van vorm zijn, dit ligt aan de aard van de afspraken. De contractpartijen overleggen welk soort contract er gebruikt dient te worden. Vaak zijn er landelijke templates aanwezig, denk hierbij aan Clinical Trial Agreements en Material/Data Transfer Agreements. In aanvulling hierop kunnen er per umc templates beschikbaar zijn. Bij het opzetten en reviewen van contracten zijn veelal de daarin gespecialiseerde juristen in het umc betrokken, dit mede omdat er op het gebied van de privacywetgeving en de aansprakelijkheid valkuilen en risico's zijn. Contracten moeten ondertekend worden door iemand die daartoe, namens het umc officieel bevoegd is.

Wanneer ondersteunende afdelingen/divisies binnen het umc diensten leveren ten behoeve van het onderzoek, is het eveneens van belang goede interne afspraken te maken. Omdat de afdelingen/divisies tot dezelfde juridische entiteit behoren, wordt formeel niet van een contract gesproken. Zowel de ondersteunende dienst als de aanvrager/onderzoeker dienen het echter eens te zijn over de gemaakte afspraken en dit dient schriftelijk te worden vastgelegd.

7.2 Aansprakelijkheid

De aansprakelijkheid dient contractueel vastgelegd te zijn. Veelal worden daarbij afspraken gemaakt op het gebied van maximering van de aansprakelijkheid, uitsluiting van aansprakelijkheid voor indirecte schade en vrijwaringen. Daarnaast heeft ieder umc verschillende verzekeringen afgesloten, waaronder verzekeringen voor medische en wettelijke aansprakelijkheidsrisico's. Verzekeringen kennen grenzen aan de dekking.

Hoofdstuk 8. Data and Safety Monitoring Board

Voor een klinisch onderzoek kan een Data and Safety Monitoring Board (DSMB; ook wel (independent) Data Monitoring Committee) worden ingesteld. Een DSMB bestaat doorgaans uit een groep van drie tot vijf leden, met specifieke voor het onderzoek relevante wetenschappelijke expertise. De leden zijn onafhankelijk van het betrokken onderzoek en zij hebben dus geen belangenverstrengeling ten aanzien van het betreffende onderzoek.

Klinisch onderzoek heeft vaak een looptijd van jaren en in die tijd komt een groeiende stroom van (uitkomst)gegevens beschikbaar. Het kan van groot belang zijn dat tussentijds resultaten met betrekking tot veiligheid en effectiviteit worden geëvalueerd. Er kunnen zich veiligheidsproblemen aftekenen, die voortzetting van het onderzoek onethisch maken. Als er al voor afloop van het onderzoek overtuigend bewijs is dat de behandeling effectief is, is het verantwoord te stoppen en de behandeling ter beschikking te stellen. Het is belangrijk dat een dergelijke tussentijdse analyse onafhankelijk wordt uitgevoerd onder toezicht van een DSMB. Dit borgt dat het verloop van het onderzoek niet wordt beïnvloed, als het besluit is dat het onderzoek gewoon volgens protocol door moet gaan.

8.1 Samenstelling

De DSMB bestaat uit klinische wetenschappers en een statisticus, die gezamenlijk op basis van een goede wetenschappelijke beoordeling tot een advies aan de verrichter moeten komen. De DSMB-statisticus beoordeelt de analyses en de resultaten. Dit vraagt specifieke statistische expertise vanwege de complexiteit van het herhaald evalueren van de cumulatieve gegevens gedurende het onderzoek. De DSMB-statisticus zal deze analyses niet zelf uitvoeren, maar kan wel suggesties aan het onderzoeksteam doen voor aanvullende analyses. Afhankelijk van het type analyse, denk hierbij aan analyses voor futiliteit (onvermogen van een onderzoek om een bepaalde doelstelling te behalen), maar ook analyses in geval van dubbelblind onderzoek, kunnen zij uitgevoerd worden door een tweede, eveneens onafhankelijke statisticus die de DSMB ondersteunt. De DSMB kiest ofwel zelf uit hun midden een geschikte voorzitter, of de beoogde voorzitter wordt benaderd en met deze voorzitter vindt de verdere invulling van de overige DSMB-leden plaats. De voorzitter heeft (uitgebreide) eerdere DSMB ervaring, en gebleken kwaliteiten om discussies onpartijdig naar consensus te brengen.

8.2 Charter

In een DSMB charter dienen minimaal de volgende zaken aan bod te komen: titel en verrichter van het onderzoek, inclusief risico-inschatting van het onderzoek; doelstellingen van het onderzoek en de reikwijdte van de charter; de samenstelling (inclusief de namen en handtekeningen); de rol en verantwoordelijkheid van de DSMB; en de tijdstippen/frequentie en organisatie van de DSMB-bijeenkomsten, inclusief de wijze van voorbereiding, verloop, besluitvorming en rapportage⁹.

⁹ [K5. Model DSMB charter | Formulier | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)



Uiteraard dienen ook de principes beschreven te worden waarop besluitvorming van de DSMB is gebaseerd, inclusief eventuele statistische stopregels. De charter wordt als onderdeel van het onderzoeksdossier ter beoordeling aan de medisch-ethische toetsingscommissie voorgelegd.

8.3 Advies

De DSMB brengt advies uit aan de verrichter of gedelegeerde hoofdonderzoeker, echter zonder de tussentijdse resultaten prijs te geven. Dit advies betreft de veiligheid van de deelnemers, van nog te rekruteren deelnemers alsook de wetenschappelijke meerwaarde van het nog verder voortzetten van het onderzoek. De DSMB let ook op de uitvoering van het onderzoek, met name op die onderdelen die impact kunnen hebben op de kwaliteit en integriteit van de verzamelde gegevens. Naast adequate rekrutering (tempo en inhoudelijk), betreft dit doorgaans: up-to-date zijn met de dataverzameling en gegevensinvoer, borging dat geen (serious) adverse events ((S)AEs) worden gemist en dat zij alle in het eCRF terecht komen, en een zo compleet mogelijke follow-up van onderzoeksdeelnemers, ook als zij de behandeling staken. Ook verwacht een DSMB dat zij door het onderzoeksteam op de hoogte wordt gehouden van relevante externe ontwikkelingen (uit ander onderzoek of de klinische praktijk).

Een DSMB kan verschillende aanbevelingen doen gedurende de uitvoering van een onderzoek:

- Doorgaan met het onderzoek conform het onderzoeksprotocol.
- Doorgaan met het onderzoek met aanpassingen (bijv. stoppen van een onderzoeks-arm, uitsluiten van een subgroep).
- Stoppen van het onderzoek vanwege duidelijke schade.
- Stoppen met het onderzoek vanwege duidelijke effectiviteit.
- Stoppen van het onderzoek vanwege géén overtuigend bewijs van effectiviteit ('futility').
- Stoppen van het onderzoek omdat het afmaken ervan onhaalbaar is.

De DSMB brengt een advies uit; het is aan de verrichter of gedelegeerde hoofdonderzoeker het advies al dan niet over te nemen. Het zal duidelijk zijn dat een besluit om (gedeeltelijk) af te wijken van een ingrijpend advies niet eenvoudig is, en nooit door alleen de hoofdonderzoeker genomen kan worden, dit heeft ook instemming nodig van de verrichter. De hoofdonderzoeker in overleg met de verrichter is verantwoordelijk de oordelende medisch-ethische toetsingscommissie en de bevoegde instantie op de hoogte te stellen in een dergelijk geval.

8.4 Rapportage

Het is de verantwoordelijkheid van de verrichter of gedelegeerde hoofdonderzoeker ervoor zorg te dragen dat de DSMB een tussentijds beknopt onderzoeksrapport ontvangt, met overzicht van de rekrutering, en tabellen en analyses waarin (bij een gerandomiseerd onderzoek) de groepen worden vergeleken op belangrijke veiligheids- en effectiviteitsuitkomsten. Deze rapportages dienen zorgvuldig te worden voorbereid. Ook is het van belang dat adequate maatregelen worden getroffen om deze rapportages onafhankelijk van de direct betrokken onderzoekers te doen.

8.5 Voor welk onderzoek?

Bij hoog-risico onderzoek wordt vrijwel altijd een DSMB ingesteld. Bij matige extra risico's zal de beslissing om een DSMB in te stellen per onderzoek worden genomen. De medisch-ethische toetsingscommissie toetst de samenstelling, wijze van instellen en gevolgde procedures van een voorgestelde DSMB. Zij kan ook bepalen dat een DSMB ingesteld moet worden. Een volledige, onafhankelijke DSMB is normaliter niet nodig of zinvol bij een fase 1 geneesmiddelenonderzoek (daar is vaak al extra toezicht of een interne safety committee) of bij een onderzoek met (minimale overschrijdingen van) verwaarloosbare extra risico's. Zie [Bijlage 3](#) voor een overzicht van verantwoordelijkheden omtrent de DSMB in het geval van onderzoeker-geïnitieerd onderzoek.

Hoofdstuk 9. Datamanagement

Onderzoeksdata vormen een essentieel deel van een onderzoeksproject. De data moeten dan ook op integere, verifieerbare en reproduceerbare wijze worden verzameld en beheerd. Dit geldt tijdens alle fasen van het onderzoek, van het verzamelen, opschonen en analyseren tot het archiveren en publiceren van de data. De privacy van onderzoeksdeelnemers moet beschermd worden volgens de AVG. Bovendien moet het mogelijk zijn om de data te hergebruiken en te delen met andere onderzoekers. De NFU onderschrijft de breed toegepaste principes van FAIR datamanagement; de data moeten vindbaar (Findable), toegankelijk (Accessible), uitwisselbaar (Interoperable) en herbruikbaar (Reusable) zijn. Deze principes zijn in dit hoofdstuk uitgewerkt en zijn tevens in lijn met de vereisten vanuit wet- en regelgeving, ICH-GCP en ISO 14155, het NFU Handbook for Adequate Natural Data Stewardship (HANDS)¹⁰ en toonaangevende subsidiegevers.

9.1 Voorbereiding van de dataverzameling

9.1.1 DATAMANAGEMENTPLAN

De wijze waarop het datamanagement van een onderzoek is ingericht, wordt verplicht vastgelegd in een datamanagementplan (DMP). Het DMP moet bij aanvang van een onderzoek door de verrichter worden opgesteld en kan gedurende het onderzoek worden aangevuld. In geval van multicenter onderzoek is de lokale hoofdonderzoeker verantwoordelijk voor het lokale datamanagement. Bij de inrichting ervan kan een DMP of een lokaal addendum op het aangeleverde DMP van de verrichter helpen. Een DMP moet minimaal beschrijven welke bestaande data worden hergebruikt en welke nieuwe data tijdens het onderzoek worden verzameld, hoe data tijdens het onderzoek opgeslagen en beheerd worden en hoe data na afloop van het onderzoek worden gearchiveerd en gedeeld. Daarnaast dient een DMP te beschrijven hoe de privacy van onderzoeksdeelnemers wordt beschermd. De meeste umc's beschikken over een eigen DMP-template, maar ook de subsidiegever van het onderzoek kan een DMP-template aandragen.

9.1.2 DATAVALIDATIE EN STATISTISCHE ANALYSE

Het dient aanbeveling om voor aanvang van de dataverzameling een datavalidatieplan op te stellen waarin beschreven staat aan welke kwaliteitseisen de verzameling dient te voldoen. Goede kwaliteit van data wordt mede bereikt door datavalidaties waarbij de data gecontroleerd wordt op volledigheid, correctheid en onderlinge consistentie. Dit kan uitgevoerd worden met zowel geprogrammeerde automatische checks als met handmatige controles. De statistische analyse dient vooraf beschreven te worden in het onderzoeksprotocol of in een statistisch analyseplan (SAP).

¹⁰ [Data stewardship handbook \(HANDS\) | Health-RI](#)



9.2 Data verzamelen

9.2.1 HERGEBRUIK VAN BESTAANDE DATA

Een eerste stap bij de dataverzameling is het nagaan of de benodigde data al aanwezig zijn in openbare data-archieven of in patiëntendossiers die in het kader van de zorg zijn verkregen. Bij hergebruik van data moet het doel van het hergebruik overeenkomen met het doel waarvoor de onderzoeksdeelnemer toestemming heeft gegeven. Controleer bij hergebruik van bestaande data altijd of er bij de onderzoeksdeelnemer toestemming is gevraagd of dat toestemming (opnieuw) gevraagd moet worden, of dat er mogelijk een uitzondering geldt.

9.2.2 VERZAMELEN VAN NIEUWE DATA

De dataverzameling mag alleen onderzoeksgegevens bevatten die in het onderzoeksprotocol zijn vastgelegd (dataminimalisatie). Het wordt geadviseerd om data vast te leggen in een gevalideerd Electronic Data Capture (EDC) systeem, zover dat mogelijk is. In een EDC-systeem wordt data ingevoerd door onderzoekers via het eCRF of direct door onderzoeksdeelnemers via elektronisch verstuurd vragenlijsten.

Verzameling van onderzoeksdata onder de reikwijdte van de WMO, dient vastgelegd te worden in een gevalideerd EDC-systeem met:

- Een audit trail die wijzigingen in de data automatisch vastlegt (wie, wat, wanneer), waarbij oorspronkelijk ingevoerde gegevens niet worden gewist.
- Een audit trail die bij veranderen van gegevens ook de reden van wijziging documenteert (verplicht volgens ICH-GCP en ISO 14155).
- Mogelijkheden om toegangsminimalisatie toe te passen: door middel van beveiligde toegang wordt inzage in de gegevens door onbevoegden voorkomen en met persoonlijke accounts wordt de toegang per persoon beperkt tot dat wat nodig is.
- Regelmatige en adequate back-ups.
- Beveiliging van de blinding.
- Bij voorkeur een ISO 27001 of NEN 7511 certificering.

De verrichter stelt bij aanvang van het onderzoek een (e)CRF (indien van toepassing ook het randomisatiesysteem) beschikbaar dat aantoonbaar getest is en geeft daarbij instructies hoe deze gebruikt moet worden. Samen met de hoofdonderzoeker (in geval van multicenter onderzoek de lokale hoofdonderzoeker) is de verrichter ervoor verantwoordelijk dat de data compleet, correct, consistent en aantoonbaar betrouwbaar worden verzameld. De (lokale) hoofdonderzoeker is ervoor verantwoordelijk dat onderzoeksdata in het (e)CRF in overeenstemming is met de brondocumenten; eventuele discrepanties moeten zijn verklaard. De (lokale) hoofdonderzoeker (of een gedelegeerde) dient ieder compleet ingevuld (e)CRF voor iedere onderzoeksdeelnemer te controleren en dient dit in het (e)CRF te registreren. Onderzoeksdata dienen tijdig gerapporteerd te worden aan de verrichter zodat deze ook tijdig beschikbaar is voor statistische analyse.

Er dient, waar mogelijk, gebruik gemaakt te worden van standaarden bij het verzamelen van de data. Deze moeten aansluiten bij de gebruikte standaarden uit het betreffende onderzoeksveld.

Denk aan vastlegging van diagnose volgens ICD-10, aan laboratorium bepalingen volgens protocol of LOINC, aan andere standaarden voor medische terminologie zoals SNOMED CT, MedDRA, CDISC of het gebruik van gevalideerde vragenlijsten. Leg vast in het DMP welke standaarden gebruikt zijn.

9.3 Privacy

Data voor WMO-plichtig onderzoek zijn bijna nooit anoniem, het is zelden met zekerheid te zeggen dat niemand is te her-identificeren in een dataset. Om de privacy van onderzoeksdeelnemers te waarborgen, heeft ieder umc een informatiebeveiligingsbeleid waaraan voldaan moet worden, met faciliteiten om het beleid te kunnen uitvoeren. De betreffende Functionaris voor de Gegevensbescherming (FG) van het umc kan hierover adviseren. In het kader van de verantwoordingsplicht moet al het WMO-plichtig onderzoek geregistreerd worden in het verwerkingsregister dat ieder umc heeft opgesteld. Daarnaast stemt de verrichter in een vroeg stadium per project af welke technische en organisatorische maatregelen getroffen dienen te worden voor de bescherming van persoonsgegevens (privacy-by-design). Indien er sprake is van een verhoogd privacy-risico is de verrichter verplicht een Data Protection Impact Assessment (DPIA) op te stellen, waarbij de risico's rond de privacy van onderzoeksdeelnemers worden geanalyseerd en maatregelen ter vermindering van de risico's worden beschreven. Denk hierbij aan het gebruik van two-factor-authentication (2FA), toegangsbeperking, logging en monitoring, wachtwoordbeleid en het versleutelen van mobiele apparaten of data-uitwisseling met derden (bijv. via SURFfilesender). Leg afspraken over verstrekking van persoons- en/of onderzoeksgegevens of lichaamsmateriaal aan een externe partij vast in een overeenkomst. Indien nodig moeten hierbij juristen of de FG betrokken worden. Pseudonimisatie is ook een maatregel die wordt ingezet ter bescherming van persoonsgegevens. Hierbij worden direct identificeerbare gegevens (naam, adres, patiëntnummer, geboortedatum) niet in het (e)CRF ingevuld, maar wordt gebruik gemaakt van een (betekenisloze) code. Dit pseudoniem vormt samen met de identificerende gegevens een identificatielijst (sleutelbestand). Pseudonimiseren geeft hierdoor de mogelijkheid om terug te gaan naar de persoon. De lokale hoofdonderzoeker is ervoor verantwoordelijk dat de verrichter enkel gepseudonimiseerde data ontvangt, waarbij de identificatielijst op de onderzoekslocatie en apart van de gepseudonimiseerde data wordt bewaard. Pseudonimisatie kan ook door een onafhankelijke derde partij uitgevoerd worden.

9.4 Documentatie rondom data

Er dient documentatie te zijn van alle onderzoekstappen en bewerkingen die zijn doorlopen om van de ruwe data tot de analysedata en resultaten te komen. De bewerkingen in het laboratorium dienen vastgelegd te worden in een (elektronisch) labjournaal. De opschoning van data en de statistische analyses moeten worden gedocumenteerd, zodat deze reproduceerbaar zijn; bijv. de syntax die gebruikt is voor de opschoning en analyse en de gebruikte software met versienummer. De dataverzameling en de dataset moeten voorzien zijn van metadatering, denk hierbij aan een goede beschrijving hoe de dataverzameling is opgezet, goed beschreven scripts/syntaxis, een codeboek bij de dataset (data dictionary), duidelijk versiebeheer en contactgegevens.

9.5 Dataopslag tijdens het onderzoek

Tijdens alle stappen van het onderzoek moeten de data veilig zijn opgeslagen. Ieder umc heeft hiervoor eigen procedures en faciliteiten.

9.6 Afsluiten van de dataverzameling

Nadat alle verzamelde eCRF-data compleet en schoon zijn verklaard, moet de data in het EDC-systeem gelocked worden. Externe data buiten het eCRF kunnen gelocked worden door het volledig intrekken van schrijfrechten van iedereen die toegang heeft tot de data. De verrichter geeft opdracht voor het locken van de data en ziet erop toe dat dit wordt gedocumenteerd. Na het locken van de data behoudt de lokale hoofdonderzoeker leesrechten tot de ingevoerde data en ontvangt daarvan een export.

9.7 Data publiceren en archiveren

De onderliggende (ruwe) data, inclusief bijbehorende documentatie, dienen voor nieuw onderzoek beschikbaar gesteld te worden, tenzij er concrete afspraken bestaan om dit niet te doen ('as open as possible, as closed as necessary'). De data moeten worden gedeponereerd in een duurzaam data-archief of repository, waarbij de dataset citeerbaar en vindbaar is. Data worden bij voorkeur beschikbaar gesteld vóór publicatie van het wetenschappelijk artikel, zodat men in het artikel naar de dataset kan verwijzen.

Het is de verantwoordelijkheid van de verrichter om in een vroeg stadium de procedures en afspraken voor het beschikbaar stellen van data in het DMP vast te leggen. Deze kunnen betrekking hebben op de zeggenschap over de data, het kiezen van een licentie, het opstellen van de gebruiksvoorwaarden, het waarborgen van de privacy, de rol van een eventuele Data Access Committee en het zorgen voor geïnformeerde toestemming van de onderzoeksdeelnemers voor het delen van de verzamelde data. Het langetermijnbeheer van de data dient belegd te worden bij een afdelingshoofd.

Hoofdstuk 10. Beheer en Archivering

Dit hoofdstuk beschrijft beheer en archivering van essentiële documenten en gegevens, tezamen het onderzoeksdossier. Beheer verwijst naar het opslaan en actueel houden van essentiële documenten en gegevens tijdens de opzet en uitvoering van een onderzoek. Archivering verwijst naar veilige opslag nadat het onderzoek is afgerond. Het onderzoeksdossier dient als informatiebron voor onderzoeksmedewerkers tijdens de uitvoering van het onderzoek en ondersteunt toekomstig hergebruik van de gegevens na afronding van het onderzoek. Daarnaast zorgt het ervoor dat de opzet en uitvoering van het onderzoek toetsbaar is voor toezichthoudende instanties. SOPs voor het goed en uniform uitvoeren van beheer en archivering moeten per umc beschikbaar zijn.

10.1 Onderzoeksdossier

ICH-GCP hoofdstuk 8 en ISO 14155 annex E voor respectievelijk geneesmiddelen- en medische hulpmiddelen onderzoek, bieden een overzicht van essentiële documenten die gedurende de opzet en uitvoering en na het afronden van het onderzoek beheerd en gearcheveerd moeten worden. Er wordt onderscheid gemaakt tussen het onderzoeksdossier dat als Trial Master File (TMF)/Sponsor File door de verrichter van het onderzoek beheerd en gearcheveerd moet worden en het onderzoeksdossier dat door de hoofdonderzoekers van de deelnemende centra op locatie als (Investigator) Site File (ISF) beheerd en gearcheveerd moet worden. Voor overig WMO-plichtig onderzoek dient men deze overzichten als leidraad te gebruiken. Indien er vanwege de aard van het onderzoek minder documenten beheerd en gearcheveerd worden, moet de verrichter daarover verantwoording af kunnen leggen. Indien documenten elders bewaard worden, dient hiernaar in de betreffende TMF/ISF verwezen te worden.

De inhoud van het onderzoeksdossier is voor (bevoegde) derden duidelijk, zonder dat aanvullende uitleg nodig is van de verrichter of uitvoerder. Het dossier voldoet aan de volgende eisen¹¹:

- Accuraat en compleet: Het dossier geeft de volledige geobserveerde realiteit weer en de inhoud is niet gemanipuleerd. Wijzigingen in de inhoud van het dossier zijn traceerbaar door o.a. versiebeheer en autorisatie van documenten.
- Leesbaar en duurzaam: Het dossier wordt zodanig opgeslagen en bewaard dat alle documenten en gegevens volledig leesbaar blijven gedurende de volledige bewaartermijn.
- Origineel: Het dossier bevat originele documenten (zie ook 10.1.2).
- Op afroep beschikbaar: Het onderzoeksdossier is voor bevoegde personen (bijv. auditoren, inspectie) toegankelijk en snel beschikbaar, nadat hun bevoegdheid geverifieerd is.

¹¹ [Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file \(europa.eu\)](#)



10.1.1 DIGITALISERING

Een onderzoeksdossier kan bestaan uit papieren documenten, digitale documenten of een combinatie daarvan. Een digitaal dossier voldoet aan dezelfde eisen als een papieren dossier, gedurende de gehele bewaarperiode. Wijzigingen aan het dossier kunnen uitsluitend gedaan worden door geautoriseerde personen en worden vastgelegd met een audit trail.

10.1.2 VERVANGEN VAN PAPIEREN DOCUMENTEN

ICH-GCP en ISO 14155 staan toe dat (papieren) originele documenten worden vervangen door een (digitale) gecertificeerde kopie. Dit vereist dat deze kopie is gevalideerd en geautoriseerd volgens een beschreven proces. Eenvoudigweg inscannen is niet voldoende. Er is geen eenduidige richtlijn die vaststelt wanneer een kopie voldoende gevalideerd is om geaccepteerd te worden als gecertificeerde kopie door toezichthoudende instanties. De NFU adviseert daarom om het papieren origineel van documenten met een ‘natte handtekening’ of andere handgeschreven informatie niet te vernietigen.

Het is wel toegestaan om een werkkopie te maken voor het TMF/ISF van papieren originelen die elders bewaard worden, zolang duidelijk is dat het een kopie betreft en er een verwijzing wordt gemaakt naar de locatie van het origineel.

10.2 Beheer

Tijdens de opzet en uitvoering van het onderzoek moet het onderzoeksdossier vindbaar en toegankelijk zijn voor daartoe bevoegde onderzoeksmedewerkers en toezichthoudende instanties. Denk aan door de verrichter aangestelde monitors, auditoren en inspecteurs. Het onderzoeksdossier bevat tenminste die documenten, waarmee de uitvoering van het onderzoek en de kwaliteit van de gegevens geverifieerd kunnen worden. Hierbij wordt zorgvuldig omgegaan met informatie die herleidbaar is naar personen, zodat die alleen toegankelijk is voor personen die hier toegang toe mogen hebben. Direct identificerende gegevens van onderzoeksdeelnemers (bijv. de identificatielijst/sleutelbestand en de door de onderzoeksdeelnemers getekende toestemmingsformulieren) mogen geen onderdeel zijn van de gepseudonimiseerde onderzoeksgegevens. De TMF als dossier van de verrichter bevat enkel niet-direct-identificerende (gepseudonimiseerde) gegevens van onderzoeksdeelnemers en de ISF als dossier van de uitvoerder bevat ook identificerende gegevens. Indien de TMF en ISF gecombineerd worden bij een monocenteronderzoek dienen de identificeerbare gegevens apart opgeslagen te worden. Dit geldt zowel tijdens het onderzoek als bij archivering na afloop van het onderzoek.

10.3 Opslaglocatie

Opslaglocaties van zowel fysieke als digitale documenten en gegevens zijn beschermd. Dit houdt in dat de verrichter en lokale hoofdonderzoekers ervoor zorgen dat alleen bevoegde personen toegang hebben en dat wijzigingen worden vastgelegd. Het umc moet zorgdragen voor naleving van de archiveringsverplichting en het beschikbaar stellen van een adequate infrastructuur voor beheer en archivering. De verrichter en de deelnemende onderzoeksinstelling houden een

register bij van de locatie(s) waar het onderzoeksdossier gedurende en na de looptijd van het onderzoek is opgeslagen.

10.4 Archivering

Het onderzoeksdossier wordt na afronding van het onderzoek, voor de duur van de vooraf vastgestelde bewaartermijn, bewaard voor verificatiedoeleinden (bijv. in het kader van inspecties).

10.4.1 BEWAARtermIJNEN

De verrichter maakt schriftelijke afspraken met de lokale onderzoeker over de bewaartermijn van het onderzoeksdossier. De bewaartermijn moet worden vermeld in het protocol en in de informatie voor onderzoeksdeelnemers. Als het dossier langer bewaard worden dan de wettelijk voorgeschreven minimale bewaartermijn, moet dit in het protocol onderbouwd worden. De CCMO heeft uitgebreide informatie over de bewaartermijnen op haar website gepubliceerd. Voor onderzoek dat onder de reikwijdte van de CTR, MDR of IVDR valt, is de bewaartermijn van het onderzoeksdossier in de wet vastgelegd. De WMO schrijft geen vaste bewaartermijn voor. De CCMO geeft aan 15 jaar aanvaardbaar te vinden voor WMO-plichtig onderzoek dat niet onder de CTR, MDR of IVDR valt. De NFU beveelt aan deze termijn te hanteren tenzij er een noodzaak is hiervan af te wijken.

Een onderzoeksdeelnemer kan gedurende het onderzoek de gegeven toestemming voor gebruik van zijn/haar persoonsgegevens intrekken. Dit geldt voor het onderzoek en/of voor het bewaren en het gebruik van onderzoeksgegevens voor toekomstig onderzoek. De onderzoeksgegevens die zijn verzameld tot het moment van intrekking van de toestemming, blijven onderdeel van de te analyseren dataset om methodologische vertekening te voorkomen en worden derhalve ook bewaard in het kader van kwaliteitsborging van het onderzoek.

Wanneer de vooraf vastgestelde bewaartermijn is verstreken, vindt in opdracht van de verrichter vernietiging plaats. Documenten met direct identificerende gegevens worden onherstelbaar verwijderd, zodat deze niet meer te raadplegen zijn. Ten behoeve van data delen (hergebruik), mag de verrichter de geanonimiseerde bevroren dataset (inclusief beschrijvende documentatie), die in het kader van het onderzoek verzameld is, voor een langere periode bewaren (zie H9 Datamanagement voor meer informatie over hergebruik).

Bijlagen

Bijlage 1

Minimale dataset

Bijlage 2

NFU Richtlijn voor het risico-gestuurd monitoren van WMO-plichtig onderzoek

Bijlage 3

Verantwoordelijkheden omtrent de DSMB bij onderzoekergeïnitieerd onderzoek

Bijlage 1: Minimale dataset

Deze minimale dataset is een leidraad voor het opstellen van de umc-specifieke dataset.

Categorie	Hoofdinformatie	Subinformatie	
Algemeen	Umc onderzoeksnummer		
	Titel/acroniem		
	Verrichter		
	Afdeling		
	Mono-/Multicenter		
	Wel/niet WMO-plichtig		
	Risicoclassificatie NFU		
	Soort onderzoek	Geneesmiddelen, incl. fase	
		Medische hulpmiddelen, incl. klasse	
		Overig	
		(gepland) Aantal deelnemers	
		(gepland) Aantal deelnemers in umc	
		ABR-nummer/CTIS-nummer	
		Hoofdonderzoeker umc	
		Email hoofdonderzoeker umc	
		Status onderzoek	
		Financiering	
		Wel/geen contract aanwezig	
		Type onderzoeksdeelnemers	Patiënten
			Vrijwilligers
		Minderjarigen/wilsonbekwamen	
	WMO-proefpersonenverzekering		
AVG	Verwerker gegevens		
	Wel/geen (bestand met) gegevens, medische informatie of materiaal van personen verzamelen, bewerken of beheren		
	Anoniem of gecodeerd		
	Wel/geen biobank		
	Wel/geen informed consent		
Goedkeuringen	METC nummer		
	Datum goedkeuring METC		
	Datum goedkeuring RvB		
Datamanagement	Wel/geen gevalideerd eCRF/EDC-systeem	Specificeer	
	Opslaglocatie eCRF/EDC-systeem		
	Hoe worden persoonsgegevens en/of medische data (op papier) beveiligd	Specificeer	
	Bewaartermijn data		
Monitoring	Wel/geen monitoring geregeld		
	Wie/welke partij voert monitoring uit		

Tabel 2: Basisgegevens minimale dataset

Bijlage 2: NFU Richtlijn voor het risico-gestuurd monitoren van WMO-plichtig onderzoek

Onderwerp	Verwaarloosbaar risico = Minimaal monitoren		Matig risico = Matig intensief monitoren	Hoog risico = Intensief monitoren
	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen-, Medische hulpmiddelen- en Voedingsmiddelen- onderzoek		
Monitor frequentie	<p>Monocenter onderzoek: Minimaal¹ één on-site visite gedurende het onderzoek².</p> <p>Multicenter onderzoek: Minimaal één on-site visite in het coördinerend centrum³ gedurende het onderzoek + één keer remote⁴ monitoren per deelnemend centrum gedurende het onderzoek².</p> <p>Naar aanleiding van bevindingen kunnen ook on-site visites bij de andere deelnemende centra uitgevoerd worden.</p>	Per deelnemend centrum jaarlijks minimaal ¹ één visite waarvan minimaal twee on-site visites per deelnemend centrum gedurende het onderzoek ² .	Per deelnemend centrum jaarlijks minimaal ¹ twee visites, waarvan jaarlijks in ieder geval één on-site visite ² .	Per deelnemend centrum jaarlijks minimaal ¹ twee visites, waarvan jaarlijks in ieder geval één on-site visite ² .
Inclusiestroom	Inclusiesnelheid en uitval percentage, ongeacht de risicoclassificatie uitvragen.			
Trial Master File / Investigator Site File	Controle op juistheid en volledigheid van essentiële documenten (bij on-site gemonitorde centra of centra waarbij de files (deels) digitaal beschikbaar zijn).			
Toestemmingsformulier / informed consent formulier (ICF) aanwezigheid ⁵	Controle op aanwezigheid van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers of zoveel mogelijk ICFs ten tijde van de on-site visite.	Controle op aanwezigheid van minimaal 10%, (bij voorkeur 100%) van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum.	Controle op aanwezigheid van minimaal 25%, (bij voorkeur 100%) van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum.	Controle op aanwezigheid van minimaal 50% (bij voorkeur 100%) van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum.
Informed consent (IC) proces en verificatie op uitvoer ⁵	Navragen IC proces (kan ook via remote ⁴ monitoren). Verificatie van het volledige IC proces van minimaal twee (bij voorkeur meer) van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum) ⁶ .	Navragen IC proces. Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum ⁶ .	Navragen IC proces. Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum ⁶ .	Navragen IC proces. Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum ⁶ .

* geïncludeerde onderzoeksdeelnemers = Informed Consent getekend.

- 1 Het is belangrijk om te bepalen of het (minimale) aantal beschreven monitorvisites voldoende is om bepaalde trends te ontdekken of dat het aantal verhoogd dient te worden. De inschatting hiervan kan het beste door de (getrainde) monitor gedaan worden, die kan inschatten wat er voor een specifiek onderzoek nodig is.
- 2 Afhankelijk van de inclusiesnelheid, duur van het onderzoek, het aantal onderzoeksdeelnemers en eerder geobserveerde deviaties kan een deelnemend centrum frequenter of minder frequent gemonitord worden en kan het percentage van de te monitoren onderwerpen gewijzigd worden.
- 3 Indien er in het coördinerende centrum geen onderzoeksdeelnemers worden geïncludeerd, wordt enkel de uitvoer van de verrichtertaken door de monitor geverifieerd.
- 4 Monitoren van deelnemende centra bij overig WMO-plichtig onderzoek met verwaarloosbaar risico kan remote of on-site uitgevoerd worden. Keuze voor remote of on-site is afhankelijk van meerdere factoren en is mogelijk per instelling verschillend. Ga het umc-specifieke beleid na of aanvullende eisen van toepassing zijn.
- 5 Indien toestemmingsformulieren worden gemist of wanneer fouten worden geïdentificeerd in het informed consent proces, wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid, ongeacht de mate van intensiteit van het monitoren. Voor het beschreven percentage geldt, dat de monitor ernaar streeft dit aan te houden; het kan zijn dat op het moment van de visite het percentage niet mogelijk is, omdat de inclusie nog niet behaald is. Daarom geldt bij deze percentages de toevoeging 'indien mogelijk'.
- 6 Als het informed consent proces wel/niet als risicovol is meegewogen mag van dit percentage worden afgeweken, respectievelijk uitbreiding of verlaging.

Onderwerp	Verwaarloosbaar risico = Minimaal monitoren		Matig risico = Matig intensief monitoren	Hoog risico = Intensief monitoren
	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen-, Medische hulpmiddelen- en Voedingsmiddelen- onderzoek		
In-/exclusie criteria ⁷	Verificatie van minimaal twee (bij voorkeur meer) van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum).	Verificatie van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum.	Verificatie van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum.	Verificatie van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum.
Source Data Review en Source Data Verification ⁸	Verificatie van minimaal twee geïncludeerde* (bij voorkeur meer) onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum). (Op basis van gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek) ⁹ .	Verificatie van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum. (Op basis van gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek) ⁹ .	Verificatie van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum. (Op basis van gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek) ⁹ .	Verificatie van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per deelnemend centrum. (Op basis van gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek) ⁹ .
SAEs ¹⁰	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV/SDR wordt uitgevoerd, worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs (per on-site gemonitord centrum). Daarnaast controle van alle gerapporteerde SAEs op het moment van de on-site visite.	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV/SDR wordt uitgevoerd, worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs. Daarnaast controle van 10% van de gerapporteerde SAEs op het moment van de on-site visite, waarbij eventuele SUSARs/DDs altijd worden geverifieerd.	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV/SDR wordt uitgevoerd, worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs. Daarnaast controle van 25% van de gerapporteerde SAEs op het moment van de on-site visite, waarbij eventuele SUSARs/DDs altijd worden geverifieerd.	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV/SDR wordt uitgevoerd, worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs. Daarnaast controle van 50% van de gerapporteerde SAEs op het moment van de on-site visite, waarbij eventuele SUSARs/DDs altijd worden geverifieerd.
Onderzoeksproduct ¹¹	Niet van toepassing.	Controleer product accountability ¹² van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies zij mee krijgen (indien van toepassing).	Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies zij mee krijgen (indien van toepassing).	Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies zij mee krijgen (indien van toepassing).

* geïncludeerde onderzoeksdeelnemers = Informed Consent getekend.

⁷ Indien foutief geïncludeerde onderzoeksdeelnemers in het onderzoek zijn opgenomen (het schenden van in- en exclusiecriteria in relatie tot veiligheid is hier vooral van belang), wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid, ongeacht de mate van intensiteit van het monitoren.

⁸ Source data verification (SDV) is vergelijking van brongegevens met (e)CRF gegevens. Source data review (SDR) is een beoordeling van brondocumentatie om de kwaliteit van de bron te controleren, compliance van protocollen te controleren en kritieke processen te waarborgen (bron: TransCelerate) en beoordeling of voor verzamelde data een bron aanwezig is (medische status).

⁹ Het streven is om tijdens de on-site visite zoveel mogelijk te controleren en daarmee rekening te houden door middel van de planning van de on-site visite. Dit betekent ook dat het niet altijd haalbaar is om alle gewenste data te controleren, bijvoorbeeld omdat nog niet alle onderzoeksdeelnemers het primair eindpunt hebben behaald of er nog geen SAEs zijn opgetreden. Houdt hier rekening mee bij het opstellen van het onderzoek-specifieke monitorplan.

¹⁰ Indien de rapportage en/of geëigende melding van ernstig ongewenste voorvallen onvolledig of incorrect is, wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid, ongeacht de mate van intensiteit van monitoren. Indien deze onregelmatigheden SUSARs betreffen, dient de steekproef uitgebreid te worden naar 100%.

¹¹ Product accountability kan gecontroleerd worden op niveau van de onderzoeksdeelnemers, op afdelings- en/of apotheekniveau (opslag van producten, vervaldatum, binnenkomst apotheek, uitgifte apotheek/uitgifte aan de onderzoeksdeelnemer, doseringen, teruggave/vernietiging etc.), afhankelijk van product en risico van het onderzoek.

¹² Voor low-intervention clinical trials hoeft geen aparte product accountability bijgehouden te worden, enkel product compliance op het niveau van de onderzoeksdeelnemer moet gecontroleerd worden.

Onderwerp	Verwaarloosbaar risico = Minimaal monitoren		Matig risico = Matig intensief monitoren	Hoog risico = Intensief monitoren
	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen-, Medische hulpmiddelen- en Voedingsmiddelen- onderzoek		
Onderzoeks-procedures (bijv. randomisatie, deblinding, datamanagement en privacy)	Controleer of instructies voor uitvoer van onderzoeksprocedures aanwezig zijn en of onderzoeksmedewerkers getraind zijn in het uitvoeren van onderzoeksprocedures.			
Apparatuur	Verifieer of gebruikte apparatuur, mits deze een functie hebben bij het bepalen van het primair eindpunt, opgenomen zijn in een kwaliteitsborgingssysteem/programma.			
Ondersteunende afdelingen waaronder Laboratorium & Apotheek ¹³	Controleer of er schriftelijke afspraken zijn gemaakt, indien van toepassing. Indien de apotheek bijv. het onderzoeksproduct zelf moet bereiden en uitgegeven, betrokken is bij de randomisatie, betrokken is bij deblinding etc., dan verificatie van de procedures (bijv. training, manuals, voorraadbeheer, bereiding, temperatuur en dergelijke) passend bij het risico van het onderzoek. Indien een laboratorium onderdeel is van het primair eindpunt dan verificatie van de laboratorium procedures (bijv. training, manuals, opslag, temperatuur en dergelijke) behalve als de bepaling wordt uitgevoerd door een geaccrediteerd laboratorium en deze niet afwijkt van de standaard routine bepalingen.			

¹³ Let op: controleren van schriftelijke afspraken geldt ook voor andere betrokken ondersteunende afdelingen. In geval van een externe apotheek of centraal laboratorium en deze partijen zijn onderdeel van het vendormanagementprogramma, dan zullen zij niet afzonderlijk gemonitord worden.

Bijlage 3: **Verantwoordelijkheden omtrent de DSMB bij onderzoekergeïnitieerd onderzoek**

In onderstaande tabel staan de verantwoordelijkheden van diverse partijen in het geval van het instellen van een DSMB bij onderzoekergeïnitieerd onderzoek (zie Tabel 3).

Actie	Medisch Afdelingshoofd (gedelegeerd van RvB)*	Hoofd-onderzoeker	DSMB leden	Onafhankelijke tweede statisticus
Instellen DSMB	A	R	C	I
Periodieke rapportage aan DSMB	I	A	I/C	R
DSMB besluitvorming	I	I	A/R	I
Interim advies over het onderzoek naar verrichter via de hoofdonderzoeker	I	I	A/R	I
Opvolging advies DSMB, of melding van niet opvolgen	A	R	I	I

Tabel 3: Verantwoordelijkheden in geval van onderzoekergeïnitieerd onderzoek

- R: Responsible: degene die de taak uitvoert.
- A: Accountable: degene die uiteindelijk aansprakelijk is ('eindverantwoordelijk' is).
- C: Consulted: degene die geraadpleegd wordt over de taak.
- I: Informed: degene die geïnformeerd wordt.

* Of andere leidinggevende verantwoordelijke, afhankelijk van de organisatievorm in een umc.

Colofon

Deze richtlijn is uitgegeven door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU).
Voor meer informatie kunt u terecht bij de NFU via nfu@nfu.nl.

Met bijdragen van:

NFU werkgroep Kwaliteitsborging:

- Dr. Dannie van den Brink, Senior Research Consultant (Radboudumc),
- Dr. Jacqueline van Dalen, Senior Clinical Research Associate (clinical monitoring center, Amsterdam UMC),
- Marian Janson, Adviseur Kwaliteit van Onderzoek (LUMC),
- Dr. Liesbeth Knaepen, Manager General Research Compliance (MUMC+/CTCM).
- Denise Maily, MSc, Senior Research Consultant, Service Desk Clinical Research Office (UMCG)
- Eugenie Ram, Stafadviseur Onderzoek (UMC Utrecht),
- Engelen Septer-Bijleveld, BSc, Senior Project Manager (Julius Clinical),
- Drs. Petra Westveer, Beleidsadviseur Onderzoek (Erasmus MC).

Review en input:

- NFU Platform Klinisch Onderzoek,
- NFU werkgroep Datamanagement,
- Afdeling Juridische Zaken UMC Utrecht.

Dit is de vierde versie van de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek. We willen alle voormalige auteurs, co-auteurs en oud-werkgroepleden bedanken voor hun bijdragen aan de vorige versies.

Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden onderzoek, update september 2023

Redactie

Leden NFU werkgroep Kwaliteitsborging

Beeldmateriaal

- CTCM B.V.
- Erasmus MC
- NFU

NFU Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra

Bezoekadres

Oudlaan 4
3515 GA Utrecht

Postadres

Postbus 9696
3506 GR Utrecht

T +31 30 273 98 80

nfu@nfu.nl

www.nfu.nl

NFU-23.01358