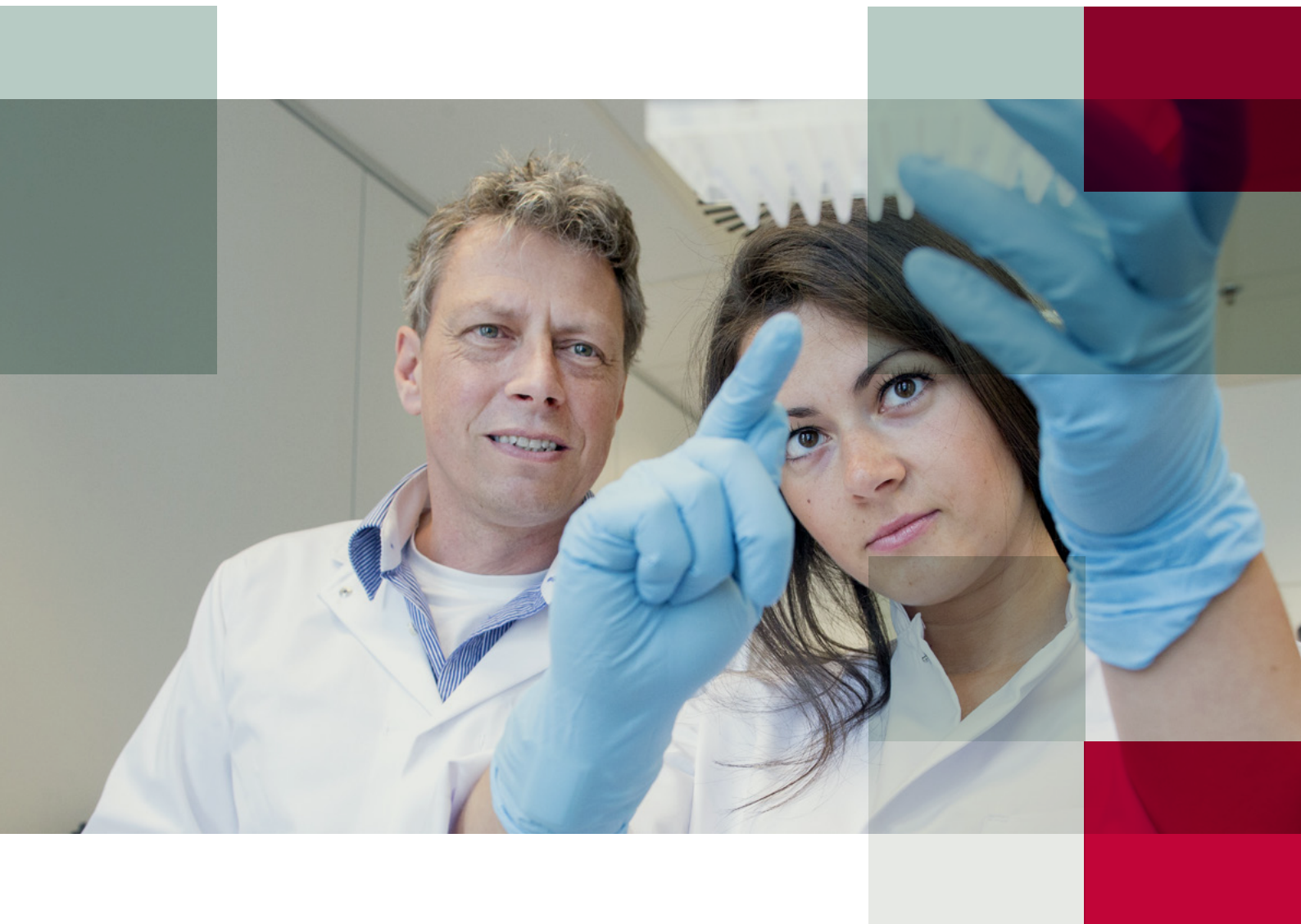




NEDERLANDSE FEDERATIE VAN  
UNIVERSITAIR MEDISCHE CENTRA



# **Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019**

maart 2019

## Voorwoord

Mede dankzij hun wereldwijd toonaangevende biomedisch- en gezondheidszorgonderzoek kunnen de Nederlandse universitair medische centra (umc's) de hoogst mogelijke kwaliteit van zorg leveren op basis van de nieuwste inzichten. Mensgebonden onderzoek is daarbij van groot belang om de patiëntenzorg te optimaliseren en om te blijven innoveren op het gebied van preventie, behandeling en nazorg.

Om mensgebonden onderzoek uit te voeren op een wijze die zowel de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer als de kwaliteit van het onderzoek garandeert, is in 2010 de richtlijn 'Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek' opgesteld door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Wijzigingen in wet- en regelgeving maakten het noodzakelijk de in 2012 voor het laatst gereviseerde richtlijn te actualiseren.

De voorliggende herziene NFU-richtlijn definieert de minimale eisen waaraan het mensgebonden onderzoek in de umc's moet voldoen. De richtlijn richt zich primair op de kwaliteitsborging van al het door onderzoekers geïnitieerde medisch-wetenschappelijk onderzoek dat onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) valt. De richtlijn draagt ook bij aan duidelijke kwaliteitsafspraken bij onderzoeksamenwerking tussen umc's, bij samenwerking in de regio en daarbuiten. Het werken aan *Sustainable Health* middels onderzoek en innovatie doen we immers met elkaar.

*Prof. dr. Willy Spaan*

Voorzitter NFU

# Inhoud

<b>Voorwoord</b>	<b>2</b>
<b>Wijzigingen t.o.v. vorige versies</b>	<b>5</b>
<b>Afkortingen en Begrippen</b>	<b>6</b>
<b>1. Inleiding</b>	<b>10</b>
1.1 Kwaliteitsborging binnen mensgebonden onderzoek	10
1.1.1 Opdrachtformulering	
1.1.2 Reikwijdte	
1.1.3 Werkgroep Kwaliteitsborging	
1.2 Research Code	12
1.3 Kwaliteitsborging in het onderzoeksproces	12
<b>2. Scholing</b>	<b>14</b>
2.1 Scholing voor onderzoekspersoneel	14
2.2 Scholing voor monitors en auditors	15
<b>3. Kwaliteitssysteem</b>	<b>16</b>
3.1 Kwaliteitsmanagementsysteem	16
3.2 Registratiesysteem	16
3.3 Centrale ondersteuning	17
<b>4. Risico &amp; Onderzoek</b>	<b>18</b>
4.1 Risicomanagement	18
4.2 Risicoclassificatie	18
<b>5. Monitoring</b>	<b>21</b>
5.1 Monitoring binnen umc's	21
5.2 Vormen van monitoring	21
5.2.1 On-site Monitoring	
5.2.2 Centralized Monitoring	
5.3 Opvolgen van monitoring bevindingen	22
<b>6. Auditing</b>	<b>24</b>
6.1 Proces	24
6.2 Auditvormen	24
6.3 Opvolgen van audit bevindingen	24

<b>7. Contracten, overeenkomsten en aansprakelijkheid</b>	<b>25</b>
7.1 Contracten en overeenkomsten	25
7.2 Aansprakelijkheid	26
<b>8. Data and Safety Monitoring Board</b>	<b>27</b>
8.1 Samenstelling	27
8.2 Charter	27
8.3 Advies	28
8.4 Rapportage	29
8.5 Voor welk onderzoek	29
<b>9. Datamanagement</b>	<b>30</b>
9.1 Voorbereiding van de dataverzameling	30
9.1.1 Datamangementplan	
9.1.2 Datavalidatie- en statistisch analyse	
9.2 Data verzamelen	30
9.2.1 Hergebruik van bestaande data	
9.2.2 Verzamelen van nieuwe data	
9.3 Privacy	32
9.4 Documentatie rondom data	32
9.5 Data opslag tijdens het onderzoek	32
9.6 Afsluiten van de dataverzameling	32
9.7 Data publiceren en archiveren	33
<b>10. Beheer en Archivering</b>	<b>34</b>
10.1 Begrippen	34
10.1.1 Beheer	
10.1.2 Archivering	
10.2 Onderzoeksdossier	34
10.3 Bewaartermijnen	35
10.4 Digitalisering	36
10.4.1 Vervangen van papieren documenten	
10.4.2 Opslaglocatie	
<b>Literatuurlijst</b>	<b>37</b>
<b>Bijlage 1: Minimale Datasets</b>	<b>39</b>
<b>Bijlage 2: Hulplijst Risicoclassificatie</b>	<b>40</b>
<b>Bijlage 3: Richtlijn NFU voor reguliere monitoring visites in relatie tot het     ingeschatte risico van het onderzoek</b>	<b>42</b>
<b>Bijlage 4: Verantwoordelijkheden omtrent de DSMB bij onderzoekergeïnitieerd onderzoek</b>	<b>45</b>
<b>Colofon</b>	<b>46</b>

## Wijzigingen t.o.v. vorige versies

### **Versie 2.0 t.o.v. eerste uitgave**

Aangescherpt advies m.b.t. Risicoclassificatie (categorie 'minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico' vervallen; H5), Monitoring (meerledig doel, m.b.t. onderzoeksdeelnemer en data; H6), DSMB (bij al het hoog risico onderzoek een DSMB in te stellen met uitzondering van fase I geneesmiddelen trials; H7) en Registratie (gebruik maken van gevalideerd systeem; H9). Er zijn geen wijzigingen op het gebied van Scholing (H4), Auditing (H8), Archivering (H10) en Research codes (H11).

### **Versie 2019 t.o.v. versie 2.0**

Update naar aanleiding van gewijzigde wet- en regelgeving (WMO, ICH-GCP, AVG) en bevindingen naar aanleiding van IGJ inspecties. Versie 2019 is alleen elektronisch beschikbaar. Inhoudelijke wijzigingen: Scholing: training voor monitors en audits toegevoegd (H2); Kwaliteitssysteem: nieuw hoofdstuk en samenvoeging met vorige H9 'Rapportage aan de Opdrachtgever' (H3); Risicomanagement en risicoclassificatie: risicomanagement toegevoegd en risicoclassificatie uitgebreid met meer wegingsfactoren (H4); Monitoring: meer ruimte voor risk-based monitoring waaronder centralized monitoring (H5); Auditing: meer aandacht voor opvolgen auditbevindingen (H6); Contracten, overeenkomsten en aansprakelijkheid: nieuw hoofdstuk (H7); DSMB: uitgebreidere informatie m.b.t. opzet en uitvoer (H8); Datamanagement: nieuw hoofdstuk (H9); Beheer en Archivering: actualisatie m.b.t. bewaartermijnen (H10).

## Afkortingen en Begrippen

Afkorting	Begrip	Betekenis
AE	Adverse Event	Elk ongewenst medisch voorval bij een patiënt of onderzoeksdeelnemer aan wie een farmaceutisch product is toegediend dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met deze behandeling. Een adverse event (AE) kan daarom zijn elk ongunstig en onbedoeld verschijnsel (waaronder ook abnormale laboratoriumwaarden), elk symptoom dat/elke ziekte die in tijdsverband gebracht wordt met het gebruik van een (onderzoeks)product, al dan niet verband houdend met het (onderzoeks)product <sup>1</sup> .
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, omvat naast wet- en regelgeving ook kennis over ondersteunende afdelingen om het onderzoek uit te kunnen voeren.
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, middels 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.
DMP	Datamanagement plan	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.

<sup>1</sup> Zie <https://www.profess.nl/Demo-sopz/sop-z/documents/Referenties/ICH%20GCP%20Richtsnoer.pdf>

Afkorting	Begrip	Betekenis
(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 dat ingevoerd is via eCRF's of elektronische vragenlijsten.
-	For cause audit	Een audit om een specifieke kwaliteitsstoring of procesafwijking te onderzoeken en/of om zich voor te bereiden op een wettelijke inspectie.
-	Gecertificeerde kopie	Een kopie (afkomstig van elk 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 <i>good data stewardship</i> 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 <sup>4</sup> .
ICF	Informed Consent Form	Toestemmingsformulier voor onderzoeksdeelnemers voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.
ICH-GCP	Richtlijn Good Clinical Practice van de International Council on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical for Human Use.	GCP is een internationale ethische- en wetenschappelijke kwaliteitsnorm voor het ontwerpen, uitvoeren, opnemen en rapporteren van medische testen 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.
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd	Toezichthouder op de veiligheid en kwaliteit van de zorg.
ISF	Investigator Site File	Onderzoeksdossier dat door de onderzoekers van de deelnemende centra op locatie beheerd en gearchiveerd moet worden.

Afkorting	Begrip	Betekenis
METC	Medisch Ethische Toetsings Commissie	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.
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra	De NFU vertegenwoordigt de acht samenwerkende umc's in Nederland, als belangenbehartiger en als werkgever van ruim 65.000 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 en verantwoordelijke.
-	Proces audit	Een audit waarbij de risico's van een proces worden geïdentificeerd.
RvB	Raad van Bestuur	In deze richtlijn de RvB van een universitair medisch centrum.
-	Root-cause analysis	Analyse gericht op achterhalen van (diepliggende) oorzaken.
SADE	Serious Adverse Device Effect	Ernstige bijwerking van een medisch hulpmiddel <sup>2</sup> .
SAE	Serious Adverse Event	Elk ongewenst medisch voorval dat bij ongeacht welke dosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ de dood tot gevolg heeft,</li> <li>▪ levensbedreigend is,</li> <li>▪ ziekenhuisopname of verlenging van opname noodzakelijk maakt,</li> <li>▪ tot blijvende of ernstige invaliditeit/ arbeidsongeschiktheid leidt,</li> </ul> Of <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ een aangeboren afwijking/ geboortefwijking is<sup>4</sup>.</li> </ul>
SDR	Source Document Review	Vergelijking van brongegevens met (e)CRF gegevens.
SDV	Source Document Verification	Een boordeling van de brondocumentatie om de kwaliteit van de bron te controleren, compliance van protocollen te controleren en kritieke processen te waarborgen en of voor verzamelde data een bron aanwezig is (medische status).
SOP	Standard Operating Procedure	Schriftelijke werkinstructie waarin uitgebreid wordt beschreven hoe een bepaalde handeling uitgevoerd dient te worden, met als doel uniformiteit te creëren in de uitvoering van de handeling en daardoor in het eindresultaat ervan.

<sup>2</sup> Zie <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/tijdens-en-na-het-onderzoek/saes-susars-en-sades>



Afkorting	Begrip	Betekenis
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	Onverwachte ernstige bijwerking van een geneesmiddel.
-	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 gearhiveerd moet worden.
umc	universitair medisch centrum	Academisch Ziekenhuis met als kerntaken zorg, onderzoek en onderwijs/opleiding. Tevens als faculteit verbonden aan een universiteit.
USADE	Unanticipated Serious Adverse Device Effect	Onverwachte ernstige bijwerking van een medisch hulpmiddel.
-	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).
VSNU	Vereniging van Universiteiten	Orgaan waarin de 14 Nederlandse universiteiten samenwerken aan o.a. gezamenlijke ambities omtrent wetenschappelijk onderwijs en onderzoek.
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport	Bij geneesmiddelen onderzoek kan het Ministerie van VWS, net zoals de CCMO, optreden als bevoegde instantie (2e toetsende instantie, naast de METC of de CCMO).
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.

## 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 (te toetsen door de Medisch Ethische Toetsings Commissie (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). In de zomer van 2011 heeft de NFU dezelfde werkgroep de opdracht gegeven om een evaluatie uit te voeren en mogelijke wijzigingen te verwerken in een nieuwe versie van het advies, resulterend in het advies Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek 2.0. In 2018 heeft O&O aan de werkgroep Kwaliteitsborging de opdracht gegeven om versie 2.0 te reviseren aan hand van de veranderde wet- en regelgeving van de laatste jaren, daarbij tevens rekening houdend met de bevindingen en aanbevelingen uit de inspecties die in de verschillende umc's hebben plaatsgevonden. Dit heeft geresulteerd in de huidige richtlijn.

De huidige 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.

Deze richtlijn sluit aan bij aanbevelingen van de IGJ, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Richtlijn *Good Clinical Practice* van de *International Council on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical for Human Use* (ICH-GCP). De



revisie t.o.v. versie 2.0 komt vooral voort uit wijzigingen in wet- en regelgeving, waaronder de gewijzigde WMO, het ICH-GCP Addendum R2, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) en bevindingen n.a.v. inspecties door de IGJ.

#### 1.1.2 REIKWIJDTE

Het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is in Nederland wettelijk geregeld in de WMO<sup>3</sup>. 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 doorverwijzen naar 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. geneesmiddelen onderzoek, medische hulpmiddelen onderzoek, onderzoek naar chirurgische ingrepen, experimentele therapieën, diagnostisch onderzoeken en onderzoek naar voedingssupplementen. 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 huidige richtlijn is tot stand gekomen middels een structurele en inhoudelijke revisie van de brochure Kwaliteitsborging Mensgebonden onderzoek 2.0 door de NFU werkgroep Kwaliteitsborging (zie Colofon). Deze werkgroep bestaat uit evenredig verdeelde vertegenwoordigers van de acht Nederlandse umc's en een vertegenwoordiger van Julius Clinical. Voor de opdracht tot herziening is Prof. dr. Paul Smits (Radboudumc) in zijn rol als portefeuillehouder klinisch onderzoek binnen de NFU eindverantwoordelijk. Drs. Fenna Mahler (Radboudumc) is benoemd als voorzitter van de werkgroep m.b.t. de herziening. Valéry Hawinkels-Hellwig, MSc (MUMC+/CTCM) heeft als projectmanager de werkgroep ondersteund om de hernieuwde richtlijn te realiseren voor de door O&O vastgestelde deadline van 31 maart 2019. In de toekomst zal de NFU alert blijven op relevante wijzigingen in wet- en regelgeving en deze online richtlijn laagdrempelig en frequent actualiseren.

---

<sup>3</sup> Zie <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/wet-en-regelgeving-voor-medisch-wetenschappelijk-onderzoek/wetten/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 Vereniging van Universiteiten (VSNU) en NFU. In deze code is vastgesteld dat een instelling dient te zorgen voor een werkomgeving waarbinnen goede onderzoekspraktijken worden bevorderd en gewaarborgd<sup>4</sup>. De umc's hebben daarnaast specifieke principes van integriteit en goed gedrag verwoord in een *Research Code*. De *Research Code* moet voor zowel onderzoekers, als interne en externe partijen transparant maken welke uitgangspunten als fundamenteel worden gezien. De umc's hebben ieder een eigen *Research Code* waarin bovenstaande uitgangspunten zijn vastgelegd.

## 1.3 KWALITEITSBORGING IN HET ONDERZOEKSPROCES

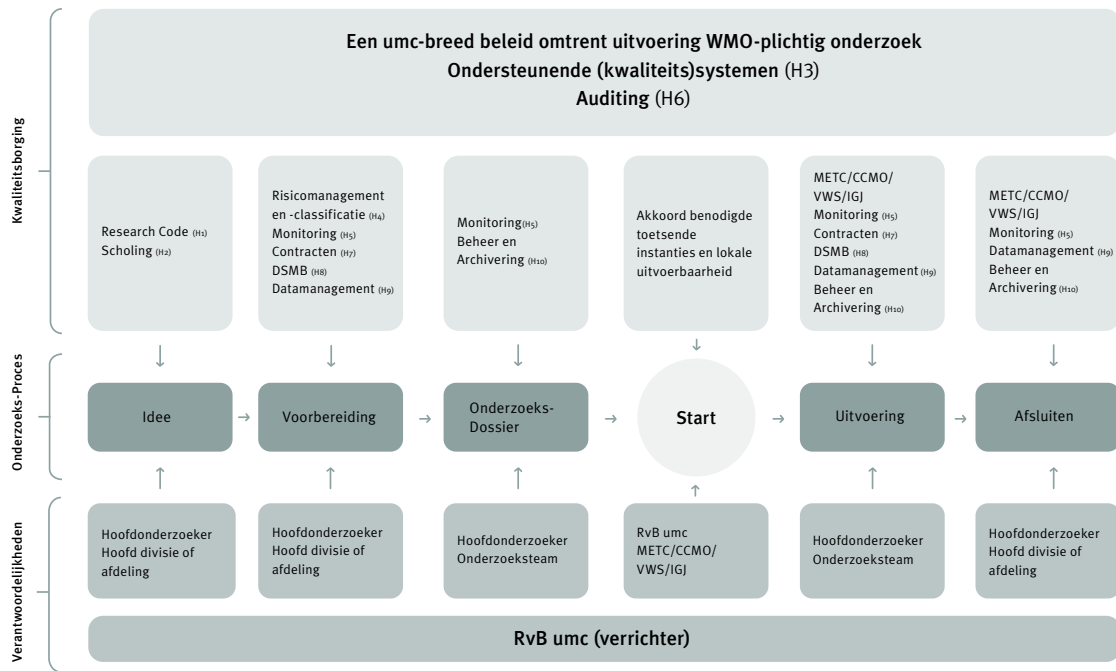
De RvB van elk umc is verantwoordelijk voor het implementeren en onderhouden van systemen en procedures voor kwaliteitsborging, waardoor kwaliteit voor alle stadia van het onderzoeksproces kan worden beheerst. Dit is om te waarborgen dat het onderzoek wordt voorbereid, uitgevoerd en afgerond in overeenstemming met het protocol, WMO/GCP/ISO14155 en de andere relevante (inter-) nationale wettelijke vereisten. Veiligheid van de onderzoeksdeelnemers en data-kwaliteit 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.

---

<sup>4</sup> Zie [https://vsnu.nl/nl\\_NL/wetenschappelijke\\_integriteit.html](https://vsnu.nl/nl_NL/wetenschappelijke_integriteit.html)

Figuur 1: Schematische weergave Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek.



## 2. Scholing

Kwaliteit van onderzoek is in belangrijke mate afhankelijk van de deskundigheid van de onderzoekers en overig personeel in onderzoeksteams en de beschikbare faciliteiten. Scholing draagt hier in belangrijke mate aan bij. Het noodzakelijke niveau van scholing hangt af van de rol die de onderzoeks-teamleden hebben en de handelingen die zij uitvoeren. Elk teamlid moet door opleiding, training en ervaring gekwalificeerd zijn om zijn of haar respectievelijke taak/taken uit te voeren. Het betreft zowel wet- en regelgeving, als protocol en onderzoek specifieke training.

### 2.1 SCHOLING VOOR ONDERZOEKSPERSONEEL

De RvB's stellen de verplichting dat **alle** klinisch onderzoekers die een WMO-plichtig onderzoek opzetten en/of uitvoeren en/of afronden BROK<sup>®</sup>-gecertificeerd zijn, of dat zullen zijn binnen 6 maanden na aanvang van het onderzoek.

Ten aanzien van de verplichting is het volgende van toepassing<sup>5</sup>:

- De verplichting betreft alle onderzoekers die onderzoekshandelingen bij onderzoeksdeelnemers uitvoeren.
- De verplichting geldt niet alleen voor de *Principal Investigator* (PI)/hoofdonderzoeker of de onderzoeker die de METC-aanvraag indient, maar voor alle betrokken onderzoekers, inclusief afdelingshoofden.
- De verplichting geldt ook voor onderzoekers die zelf geen direct contact met onderzoeksdeelnemers hebben, bv. een onderzoeker die het protocol schrijft of de METC-aanvraag indient.
- De verplichting geldt voor zowel artsen als niet-artsen (bv. apothekers, psychologen, bewegingswetenschappers).

Voor medewerkers die een coördinerende rol hebben bij het uitvoeren van onderzoek zoals researchcoördinatoren en - verpleegkundigen volstaat een WMO/GCP training, bij voorkeur inclusief het landelijke GCP examen.

Voor onderzoekspersoneel dat een beperkte of een enkele specifieke taak of handeling in een onderzoek uitvoert, zoals onderzoeksdeelnemers rekruteren, metingen verrichten, samples verwerken, data invoeren, verwerken of analyseren, volstaat een gerichte WMO/GCP training op de voor hen relevante onderwerpen.

Wetenschappelijke stagiaires die, en onderzoekspersoneel dat minder dan 6 maanden op een onderzoek werkt, werken altijd onder supervisie en volgen gerichte WMO/GCP training op de voor hen relevante onderwerpen.

---

<sup>5</sup> Opleidings- en examenreglement (OER) voor de Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK<sup>®</sup>), januari 2019. Zie <https://www.nfu.nl/wetenschap/kwaliteitsborging/basiscursus/certificering-en-hercertificering>

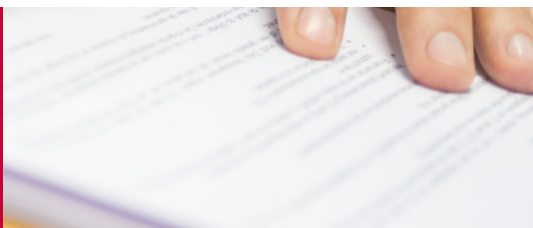


## 2.2 SCHOLING VOOR MONITORS EN AUDITORS

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 toetsmatrix voor basis monitor van de DCRF<sup>6</sup>. Scholing van auditors dient door de umc's zelf bepaald te worden. Dit is afhankelijk van het audit systeem dat het umc hanteert.

---

<sup>6</sup> Zie [https://dcrfonline.nl/wp-content/uploads/sites/12/2016/11/NVFG-Toetsmatrix-Competentiegebieden-basis-CRA-final\\_24Oct2016.pdf](https://dcrfonline.nl/wp-content/uploads/sites/12/2016/11/NVFG-Toetsmatrix-Competentiegebieden-basis-CRA-final_24Oct2016.pdf)



### 3. Kwaliteitssysteem

De RvB van elk umc is verantwoordelijk voor het implementeren en onderhouden van systemen en procedures voor kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing. Een essentieel onderdeel hiervoor is het hebben van een umc-breed kwaliteitssysteem voor mensgebonden onderzoek. Dit dient te waarborgen dat het onderzoek wordt voorbereid, uitgevoerd en afgerond in overeenstemming met het protocol, WMO/GCP/ISO14155 en andere relevante (inter)nationale wettelijke vereisten. Hierbij staan veiligheid van de onderzoeksdeelnemer en data-kwaliteit centraal.

Een umc-breed kwaliteitssysteem biedt advies en ondersteuning aan onderzoekers en omvat ten minste: een kwaliteitsmanagementsysteem, registratiesysteem en centrale ondersteuning, bv. helpdesk met gekwalificeerd personeel, monitoring en auditing (zie ook 3.3). Een umc-breed kwaliteitssysteem dient te voldoen aan het PDCA-cyclus model. De PDCA-cyclus is een model om de continue verbetering en vernieuwing in een organisatie te sturen.

#### 3.1 KWALITEITSMANAGEMENTSYSTEEM

Het kwaliteitsmanagement systeem dient een elektronisch systeem te zijn waarin het onderzoeksproces van ontwerp tot rapport beschreven wordt. Beschrijving en ondersteuning van dit onderzoekproces vindt o.a. plaats door middel van SOPs. De SOPs zijn gekoppeld aan direct te gebruiken instructies, formulieren, checklijsten en sjablonen. Onderdeel van het kwaliteitsmanagementsysteem is dat verantwoordelijkheden en de rol van de diverse (in- en externe) partijen betrokken bij onderzoek beschreven staan. Daarnaast worden ook specifieke afspraken opgenomen die binnen een umc zijn beschreven.

Het elektronisch systeem dient minimaal de volgende componenten te bevatten:

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

#### 3.2 REGISTRATIESYSTEEM

Om zijn eindverantwoordelijkheid te kunnen nemen met betrekking tot onderzoek dat binnen zijn instelling plaatsvindt, heeft de RvB toegang nodig tot sturingsinformatie. Deze informatie wordt verzameld in de registratiecomponent van het overstijgende umc-kwaliteitssysteem. Deze registratie kan, bij voorkeur, plaatsvinden in een centraal systeem in plaats van in diverse decentrale systemen.

Ieder umc stelt zelf de minimale dataset ten behoeve van verplichte registratie van onderzoeksprojecten samen. Deze minimale dataset dient in een SOP/procedure gedocumenteerd te staan. In Bijlage 1 staan een tweetal tabellen met minimale datasets weergegeven, die als leidraad gebruikt kunnen worden voor het opstellen van de umc-specifieke dataset.





### 3.3 CENTRALE ONDERSTEUNING

Centrale ondersteuning omvat onder meer een auditprogramma, een centraal monitoringbeleid, *vendor management*, methodologische, statistische ondersteuning en ondersteuning op het gebied van datamanagement. De concrete invulling van deze ondersteuning wordt ingevuld door ieder umc afzonderlijk.

## 4. Risico & Onderzoek

In onderstaande paragrafen worden de aandachtsgebieden met betrekking tot risico's binnen WMO-plichtig mensgebonden onderzoek beschreven.

### 4.1 RISICOMANAGEMENT

Risicomanagement is als verantwoordelijkheid van de verrichter toegevoegd aan hoofdstuk 5 van de ICH-GCP en is onderdeel van het eerste artikel betreffende kwaliteitsmanagementsystemen. Hoe omgegaan wordt met risicomanagement en de implementatie van ICH-GCP R2 kan per umc verschillen.

Klinisch onderzoek kent twee aandachtsgebieden met betrekking tot risico's en risicomanagement:

- De ethische aspecten met betrekking tot de rechten, de veiligheid en het welzijn van de deelnemers aan het onderzoek. Hieronder vallen onder andere de veiligheidsaspecten, het recht op zelfbesluit en privacy rechten.
- De kwaliteit en integriteit van de onderzoeksgegevens. Hieronder vallen onder andere de data verzameling en verwerking.

Risico-identificatie ten behoeve van risicomanagement dient bij voorkeur al plaats te vinden tijdens het schrijven van het protocol door een multidisciplinair team bestaande uit een behandelend arts, onderzoeker, methodoloog/statisticus, monitor etc. Bij voorkeur tijdens een overleg dient dit multidisciplinaire team die processen en gegevens te identificeren die noodzakelijk zijn om de bescherming van onderzoeksdeelnemers en de betrouwbaarheid van onderzoeksresultaten te waarborgen. Er dient gekeken te worden naar risico's op systeem niveau (bv. SOPs, geautomatiseerde systemen, personeel, logistieke aspecten, privacy) en op klinisch onderzoeksniveau (bv. ontwerp van het protocol, onderzoekspopulatie, gegevensverzameling, IC-proces, bijwerkingen). Tot slot, dient er ook gekeken te worden naar risico's op site niveau (bv. ervaring onderzoeksteam, grootte en samenstelling onderzoeksteam).

De conclusie van dit advies dient schriftelijk vastgelegd te worden en periodiek geëvalueerd te worden om vast te stellen of er veranderingen in de (potentiële) risico's zijn opgetreden. Deze periodieke review dient gedocumenteerd te worden.

### 4.2 RISICOCLASSIFICATIE

Risico's omtrent de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer binnen WMO-plichtig onderzoek zijn niet altijd te vermijden, maar moeten wel te rechtvaardigen zijn met de meerwaarde van de kennis die uit het onderzoek voortkomt. De mate van het risico staat los van de rechtvaardiging van de uitvoer van het onderzoek zelf. Deze beide afwegingen zijn aan de onderzoeker. De METC/bevoegde instantie(s) toetsen onafhankelijk de rechtvaardiging van de uitvoer van het onderzoek, onder andere aan de hand van de inschattingen van de onderzoeker.

Bij het identificeren van risico's gaat het om de **toegevoegde risico's** die onderzoeksdeelnemers lopen, bovenop de bestaande risico's die met het ondergaan van de standaardbehandeling samenhangen. Een vergelijking met de standaardbehandeling, die de onderzoeksdeelnemer ook buiten onderzoeksverband zou ondergaan, is dan ook altijd belangrijk. Bijvoorbeeld: een arts bepaalt dat bij een patiënt een orthopedische operatie geïndiceerd is. Deze patiënt wordt gevraagd deel te nemen aan onderzoek waarbij tijdens de operatie een kleine hoeveelheid beenmerg wordt afgenomen. Het risico van dit onderzoek betreft dan niet de risico's van de operatie, maar het toegevoegde risico van de beenmergpunctie.

Voor het schatten van de risico's van onderzoekshandelingen zijn een aantal aspecten van belang. Ten eerste moet de aard van de risico's breed worden opgevat. Om de toegevoegde risico's omtrent de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer binnen het onderzoek te classificeren, behoren onderstaande aspecten en kenmerken te worden meegenomen:

- Lichamelijk (schade aan het lichaam)
- Psychologisch (bv. angst of stress)
- Sociaal (problemen in participatie aan het dagelijks leven)
- Maatschappelijk (bv. stigmatisering, maatschappelijk draagvlak)
- Privacy (risico op schending AVG)
- Financieel (bv. risico's op verlies van inkomen vanwege deelname aan onderzoek)
- Publicitair (bv. negatieve publiciteit)
- Kenmerken van de onderzoeksopzet
- Kenmerken van het onderzoeksproduct/interventie
- Kenmerken onderzoekspopulatie

Ten tweede kunnen er grote verschillen zijn in de kennis die beschikbaar is omtrent de risico's van een handeling, interventie of geneesmiddel. Sommige geneesmiddelen zijn al gedurende een langere periode op de markt en worden bij grote groepen mensen voorgeschreven. De kennis over de risico's van deze middelen is in dat geval aanzienlijk. Andere stoffen bevinden zich aan het begin van het ontwikkelingsproces naar een geregistreerd geneesmiddel. De kennis over de reacties van het menselijk lichaam op deze stoffen is nog gering. Hetzelfde geldt voor de kwaliteit van een onderzoeksproduct, bijvoorbeeld in voedingsmiddelen onderzoek of medische hulpmiddelen onderzoek. Bij het classificeren van risico's is het belangrijk om deze aspecten goed voor ogen te houden.

Ter ondersteuning van het bepalen van een risicoclassificatie, is de 'Hulplijst Risicoclassificatie' (Bijlage 2) samengesteld, waarin relevante kenmerken, aspecten en factoren voor het indelen van onderzoek in risicocategorieën op een rij zijn gezet. De Hulplijst Risicoclassificatie kan umc-specifiek gemaakt worden. De hulplijst risicoclassificatie is niet zonder reden een hulplijst genoemd. Het doel is onderzoekers te helpen bij het onderbouwen van de risicoschatting. In sommige gevallen kunnen bepaalde aspecten weggelaten worden of is het aangewezen dat een aspect juist heel zwaar weegt. Een voorbeeld is de kwetsbaarheid van de groep onderzoeksdeelnemers. Neem voor elk geïdentificeerd toegevoegd risico telkens Tabel 1 ter

hand. De mate waarin een onderzoeksdeelnemer een toegevoegd risico loopt, hangt af van de kans dat schade optreedt, afgezet tegen de ernst van de optredende schade.

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

Aan de hand van bovenstaande tabel en de 'Hulprijst Risicoclassificatie' dient de onderzoeker de toegevoegde risico's breed te inventariseren en uiteindelijk te komen tot een inschatting in één overall risico classificatie in één van de volgende categorieën:

- Verwaarloosbaar risico
- Matig risico
- Hoog risico

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

## 5. Monitoring

Monitoring is onderdeel van een breder kwaliteitssysteem en 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/de op dat moment goedgekeurde protocol/amendement(en), met ICH-GCP en met de relevante wettelijke vereisten.

Voor al het WMO-plichtig onderzoek dient de intensiteit van monitoring afgestemd te worden op de mate van risico (zie Bijlage 3). Ongeacht de risicoclassificatie van het onderzoek dienen monitor activiteiten uitgevoerd te worden door gekwalificeerde monitors (zie H2 Scholing), die een onafhankelijke rol hebben ten opzichte van het onderzoek.

Het is belangrijk dat de monitor onafhankelijk is van het onderzoek, omdat de monitor objectief de juiste uitvoering en bijbehorende documentatie van het onderzoek moet kunnen controleren.

### 5.1 MONITORING BINNEN UMC'S

De NFU stelt monitoring verplicht voor al het onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt. Monitoring is de verantwoordelijkheid van de verrichter. De verrichter is ervoor verantwoordelijk dat, al dan niet samen met de monitor, een onderzoek-specifiek Monitoring Plan opgesteld wordt en contracteert een gekwalificeerde monitor of monitororganisatie. Monitoring dient uitgevoerd te worden op basis van een SOP Monitoring en het onderzoek-specifieke Monitoring Plan. Frequentie en intensiteit van de monitoring is afhankelijk van de risico-inschatting van het onderzoek (zie H4 Risico & Onderzoek). In Bijlage 3 staan richtlijnen met wat er tijdens monitoring visites gecontroleerd wordt per risicoklasse weergegeven.

### 5.2 VORMEN VAN MONITORING

Met het begrip monitoring wordt meestal de klassieke on-site monitoring bedoeld. De laatste jaren is echter duidelijk geworden dat het monitoren doelmatiger kan door ook andere vormen van monitoring in te zetten. *Centralized monitoring*, waaronder *remote monitoring* en *statistical monitoring*, kan een gedegen keuze zijn. In het onderzoek-specifieke Monitoring Plan wordt op basis van risicoclassificatie, risicomangement plan, onderzoeksopzet, ervaring onderzoeksteam, logistiek en onderzoeksmiddelen een vorm van monitoring gekozen en verantwoord.

#### 5.2.1 ON-SITE MONITORING

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

Er bestaan verschillende types van on-site visites:

- **Initiatie visite:** Voordat een onderzoekslocatie begint met includeren dient er een initiatie visite uitgevoerd te worden, waarin protocol en onderzoeksprocedures worden uitgelegd. Er wordt gecontroleerd of alle essentiële documentatie aanwezig is. Daarnaast wordt de

A close-up photograph of a document with the word "monitoring" printed in a blue, sans-serif font. The document is slightly out of focus, and the background is a soft, light blue. The image is framed by a dark red border on the left and right sides.

logistiek van het onderzoek doorlopen en worden taken en bevoegdheden besproken en bijbehorende kwalificaties geverifieerd. Dit wordt vastgelegd in een monitoring rapport. De visite kan ook worden vervangen door een (centrale) kick-off meeting voor de start van het onderzoek.

- **Monitoring visite:** De monitoring visites zijn regulier geplande on-site monitoring visites, waarin handelingen en activiteiten worden uitgevoerd om de kwaliteit en veiligheid te controleren. Zie Bijlage 3 voor frequentie en inhoud van de monitoring.
- **Close Out visite:** De *close out* visite vindt plaats als op de onderzoekslocatie de laatste onderzoeksdeelnemer de laatste onderzoekshandeling heeft ondergaan. De *close out* visite kan ook gecombineerd worden met de laatste on-site monitoring visite. Tijdens de *close-out* visite wordt gecontroleerd of de gegevensverzameling compleet is, of alle essentiële documenten aanwezig zijn en/of alle actiepunten/bevindingen opgelost zijn. Daarnaast wordt de onderzoekslocatie geïnformeerd over archivering op lange termijn, mogelijke inspecties en andere verwachtingen. Het is ook mogelijk om een *remote close out* visite uit te voeren. Dit kan door middel van een checklijst die gestuurd wordt aan de onderzoekslocatie, waarin ook gewezen wordt op bovenstaande zaken en waarop de onderzoeker van de onderzoekslocatie tekent ter bevestiging.

### 5.2.2 CENTRALIZED MONITORING

Centralized monitoring kan niet volledig de on-site monitoring vervangen i.v.m. controle van getekende toestemmingsformulieren, verificatie van bestaande onderzoeksdeelnemers, verificatie van brondocumentatie etc.

Er bestaan verschillende types van centralized monitoring:

- **Remote Monitoring:** de monitor benadert het onderzoeksteam van een onderzoekslocatie telefonisch of via een (elektronisch) Case Report Form ((e)CRF) met het verzoek om gecodeerde informatie naar de monitor te sturen voor verificatie. Dit kunnen screenings logs zijn, checklijsten maar in geen geval documenten waarop persoonsgegevens vermeld staan.
- **Statistical Monitoring:** verzamelde data van alle deelnemende onderzoekslocaties zoals vooraf bepaald in het onderzoek-specifieke Monitoring Plan worden bekeken. De analyse kan zich richten op trends, missende data, outliers en/of inliers. Na deze controle kan de monitor gerichter monitoren en onderzoekslocaties bezoeken, die meer aandacht nodig hebben of waar verificatie van brondocumentatie noodzakelijk is. Voor statistical monitoring is tijdige invoer van data in een (e)CRF een voorwaarde.

### 5.3 OPVOLGEN VAN MONITORING BEVINDINGEN

De bevindingen van de monitoring visite worden vastgelegd in een monitoring rapport en opgestuurd naar de verrichter. De hoofdonderzoeker van het centrum waar de monitorvisite heeft plaatsgevonden ontvangt in ieder geval de actiepunten. In de bevindingen kan onderscheid gemaakt worden tussen milde/matige/kritische bevindingen. Afhankelijk van de aard en ernst van de bevindingen zijn correcties nodig of maatregelen ter verbetering. Indien gerapporteerde actiepunten/bevindingen niet of niet volledig worden afgehandeld, neemt de monitor contact

op met de betreffende hoofdonderzoeker. Wanneer dit niet tot het gewenste resultaat leidt, dan vindt escalatie plaats volgens een vastgesteld escalatieplan, dat onderdeel is van het onderzoek-specifieke Monitoring Plan en/of het umc-brede beleid.

## 6. Auditing

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 verrichter.

### 6.1 PROCES

Bij auditing wordt 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 activiteiten en documenten die betrekking hebben op een WMO-plichtig onderzoek en is onafhankelijk en gescheiden van het routinematig monitoren. Binnen auditing wordt nagegaan of de activiteiten worden uitgevoerd en de gegevens worden vastgelegd, geanalyseerd, gerapporteerd en gearchiveerd in overeenstemming met het protocol, SOPs en relevante wettelijke vereisten.

Een audit dient te worden uitgevoerd door een getrainde (zie H2 Scholing), onafhankelijke auditor. Onafhankelijk wil zeggen dat de auditor geen betrokkenheid heeft bij het onderzoek. De frequentie van de audits dient zodanig te zijn dat een adequate weerspiegeling wordt verkregen van de naleving van het onderzoeksbeleid. Ieder umc zal zelf invulling geven aan de wijze waarop de audits en het auditprogramma worden vorm gegeven.

### 6.2 AUDITVORMEN

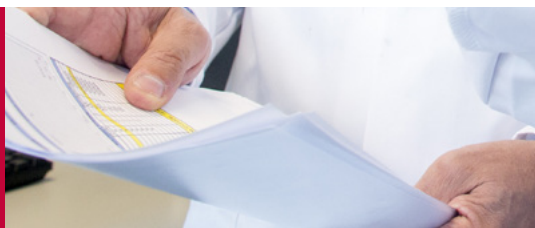
Een auditprogramma kan opgebouwd worden uit verschillende auditvormen. Audits kunnen worden uitgevoerd op onderzoeksniveau, maar ook op breder of smaller niveau. Voorbeelden hiervan zijn afdelings-/divisie audits, routine audits, *for cause audits*, proces audits, *tracer audits* en *vendor audits* (zie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

### 6.3 OPVOLGEN VAN AUDIT BEVINDINGEN

De uitkomsten van een audit worden teruggekoppeld aan de betrokkenen en de verrichter. Dit kan middels een audit rapport of een lijst met bevindingen. De verrichter is verantwoordelijk voor een adequate en tijdige opvolging van de bevindingen. 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<sup>7</sup> (zie Afkortingen en Begrippen). Wanneer dit niet tot het gewenste resultaat leidt, vindt escalatie plaats volgens een umc-specifiek escalatieplan dat onderdeel is van het umc-brede beleid.

Jaarlijks wordt de RvB geïnformeerd over de voortgang van het auditprogramma. Indien nodig wordt de RvB versneld geïnformeerd. Tevens wordt dan vastgesteld of er audit bevindingen zijn die kunnen leiden tot umc-brede verbeteringen of aanpassing van bestaand beleid.

<sup>7</sup> Zie ICH-GCP 5.20.1: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf)





## 7. Contracten, overeenkomsten en aansprakelijkheid

Bij het uitvoeren van WMO-plichtig onderzoek moeten contracten en overeenkomsten opgesteld te worden, 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 EN OVEREENKOMSTEN

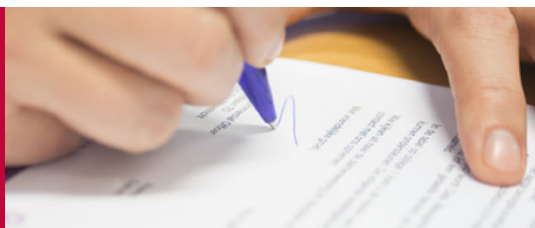
Wanneer de verrichter externe partijen nodig heeft voor de uitvoer van het onderzoek, dan moeten er contracten en/of overeenkomsten opgesteld worden. Onder een contract wordt verstaan een schriftelijk vastgelegde overeenkomst. Een overeenkomst is een afspraak waarbij partijen zich tot iets verbinden.

Externe partijen, ook wel 'derde partijen' genoemd, zijn partijen die geen deel uitmaken van de juridische entiteit van de verrichter. Bijvoorbeeld, externe bedrijven of organisaties die worden ingehuurd om onderzoekshandelingen uit te voeren, dan wel anderszins werk te doen voor het onderzoek, zoals een ander deelnemend ziekenhuis of umc (bijvoorbeeld in het geval van een multicenter onderzoek), centraal laboratorium, MRI centrum, datamanagement-diensten, DSMB leden. Deze derde partijen moeten een heldere opdracht-overeenkomst krijgen.

Wanneer een derde partij onderzoeksgegevens ter inzage krijgt, om ze te analyseren, op te slaan of met hun eigen gegevens te combineren, dan zijn daar vaak aparte overeenkomsten voor nodig, o.a. in verband met het borgen van de privacy van de gegevens van onderzoeksdeelnemers. Dit kan in de vorm van een aparte overeenkomst, zoals een *Data Processing Agreement*, *Data Transfer Agreement* of *Data Sharing Agreement*, maar kan ook in een *Clinical Trial Agreement*, consortium agreement of mantelovereenkomst als een standaardbijlage zijn geregeld.

Met ondersteunende afdelingen/divisies binnen het umc is het van groot belang om goede schriftelijke afspraken te maken over de te leveren diensten en/of services en onder welke voorwaarden. Zowel de ondersteunende dienst als de aanvrager/onderzoeker dienen het eens te zijn met deze afspraken. Deze schriftelijke afspraken zijn een soort informele contracten, juridisch gesproken volstaat zelfs een email met afspraken waarop de ontvanger een schriftelijk akkoord geeft.

Contracten moeten minimaal de taken, eventuele financiële compensatie, contractduur, aansprakelijkheid, eigendom van de eventuele resultaten en risico's dekken. Het contract wordt aan umc-zijde niet door een individuele werknemer gesloten, maar door het umc als organisatie. Contracten kunnen verschillend opgezet worden, dit ligt aan het werk dat de contractpartijen willen (laten) uitvoeren. Soms is een *Clinical Trial Agreement*, inter-umc contract, consortium-overeenkomst of paraplucontract (*Master Service Agreements* met *work orders*) een passende oplossing, bijvoorbeeld in samenwerking met ziekenhuizen/umc's/industriepartners. Andere vormen van contracten zijn o.a.: *consultancy* contracten, DSMB contracten, *vendor* contracten. De



contractpartijen overleggen welk soort contract er gebruikt gaat worden. Vaak zijn er landelijke *templates* aanwezig, denk hierbij aan site contracten en *vendor* contracten<sup>8</sup>.

Bij het opzetten en reviewen van contracten zijn 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. Let op dat (mondelinge en of schriftelijke) toezeggingen ook rechtsgeldig zijn.

## **7.2 AANSPRAKELIJKHEID**

Zoals hierboven aangegeven dient de aansprakelijkheid contractueel vastgelegd te zijn. Daarnaast heeft ieder umc een aansprakelijkheidsverzekering voor zijn medewerkers afgesloten. Hier kan aanspraak op gemaakt worden indien afspraken zijn gemaakt op naam van het umc.

---

<sup>8</sup> Zie <https://dcrfonline.nl/werkgroepen/clinical-trial-agreement/>

## 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.

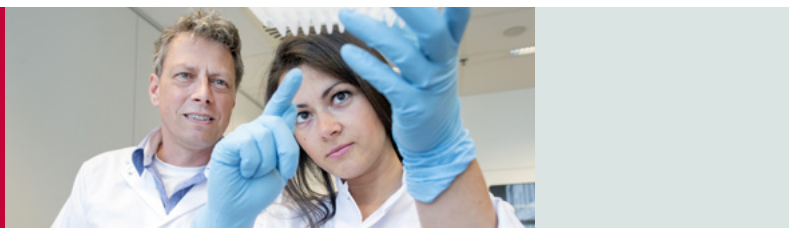
Klinisch onderzoek heeft vaak een looptijd van jaren en in die tijd komt een groeiende stroom van (uitkomst)gegevens beschikbaar. Het kan van groot belang zijn dat tussentijds resultaten met betrekking tot veiligheid en effectiviteit worden geëvalueerd. Er kunnen zich veiligheidsproblemen aftekenen, die voorzetting 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. De DSMB wordt bij voorkeur ondersteund door een tweede, eveneens onafhankelijke statisticus. Dit maakt het onder andere mogelijk dat direct betrokkenen bij het onderzoek volledig geblindeerd blijven bij de tussentijdse analyses in een (dubbel-)blind onderzoek. Deze tweede statisticus is geen lid van de DSMB en ook geen lid van het onderzoeksteam, maar voert de data analyses voor de DSMB uit. 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

De samenstelling, procedures en werkwijze van de DSMB dient de verrichter vooraf aan de start van het onderzoek in een apart document - een zogenaamde *charter* – gedetailleerd te beschrijven en als onderdeel van het onderzoeksdossier ter beoordeling voor te leggen aan de medisch ethische toetsingscommissie. In een DSMB *charter* dienen minimaal de volgende zaken aan bod te komen: titel en verrichter van het onderzoek, inclusief NL-nummer; 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 rapportage<sup>9</sup>. Uiteraard dienen ook de principes beschreven te worden waarop besluitvorming van de DSMB is gebaseerd, inclusief eventuele statistische stopregels.

### 8.3 ADVIES

De DSMB brengt advies uit aan de verrichter, 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. In het geval van onderzoekergeïnitieerd onderzoek wordt het advies praktisch gezien vaak aan de hoofdonderzoeker gegeven. Echter, als er een ingrijpend advies is, wordt dit niet alleen aan de hoofdonderzoeker medegedeeld, maar ook aan diens afdelingshoofd en wordt tevens de verantwoordelijke RvB geïnformeerd. Voorbeelden van ingrijpende adviezen zijn: het onderzoek voortijdig stoppen vanwege veiligheidsproblemen of om reden van overtuigende effectiviteit, of vanwege veiligheid een subgroep uitsluiten of een arm uit een multi-arm onderzoek stoppen. De verrichter is verantwoordelijk de oordelende medisch ethische toetsingscommissie en de bevoegde instantie of de IGJ op de hoogte te stellen in een dergelijk geval.

Het betreft steeds een advies van de DSMB; het is aan de verrichter het 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. Indien de verrichter zijn taken gedelegeerd heeft, dient ook de RvB ermee in te stemmen, of op zijn minst geïnformeerd te zijn. Ook dient dit dan aan de oordelende medisch ethische toetsingscommissie en, afhankelijk van het type onderzoek, aan de bevoegde instantie of de IGJ te worden medegedeeld, die nog steeds een eigenstandig afwijkend besluit kunnen nemen.

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)AE's) 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 (bv. stoppen van een onderzoeks-arm, uitsluiten van een subgroep).
- Stoppen van het onderzoek vanwege duidelijke schade.

---

<sup>9</sup> Zie <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/publicaties/formulieren/2005/01/01/standaardonderzoeksdossier-k5-model-dsmb-charter>

- Stoppen met het onderzoek vanwege duidelijke effectiviteit.
- Stoppen van het onderzoek vanwege gebleken futiliteit.
- Stoppen van het onderzoek omdat het afmaken ervan onuitvoerbaar is.

#### **8.4 RAPPORTAGE**

Het is de verantwoordelijkheid van de verrichter 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. Daarom worden deze tussentijdse rapportages bij voorkeur verzorgd door een tweede statisticus, die dus geen onderdeel uitmaakt van onderzoeksteam en de DSMB. De onafhankelijkheid van deze tweede statisticus is des te belangrijker bij (dubbel-)blind onderzoek, waarbij blinding van alle direct betrokkenen onderzoekers gehandhaafd moet blijven.

#### **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 I geneesmiddelen onderzoek (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 4 voor een overzicht van verantwoordelijkheden omtrent de DSMB in het geval van onderzoekergeïnitieerd onderzoek.

## 9. Datamanagement

Onderzoeksdata vormen een essentieel deel van een onderzoeksproject. De data moeten dan ook op integrale, 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 tijdens het onderzoek 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 wetgeving, de ICH-GCP richtlijn, het NFU Handbook for Adequate Natural Datastewardship (HANDS 2.0) en toonaangevende subsidiegevers<sup>10</sup>.

### 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. Een DMP moet minimaal beschrijven welke data tijdens het onderzoek wordt verzameld, hoe data tijdens het onderzoek opgeslagen en beheerd wordt, en hoe data na afloop van het onderzoek wordt 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. De meeste umc's hebben hiervoor SOPs opgesteld. 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.

### 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 is in openbare data-archieven (zie HANDS 2.0 hoofdstuk 4.a Data re-use) of in patiëntendossiers die

<sup>10</sup> Zie <https://data4lifesciences.nl/hands2/data-stewardship/>



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. Wordt data voor andere doeleinden gebruikt dan moet de onderzoeksdeelnemer daarvoor opnieuw toestemming geven. Wanneer de data geanonimiseerd zijn, is er geen toestemming nodig, maar is koppeling op persoonsniveau met andere datasets niet toegestaan.

#### 9.2.2 VERZAMELEN VAN NIEUWE DATA

De dataverzameling mag alleen onderzoeksgegevens bevatten die in het onderzoeksprotocol zijn vastgelegd (data-minimalisatie). Traditioneel werden data door de onderzoekers in het papieren CRF verzameld. Tegenwoordig is het meer gangbaar, en wordt in deze richtlijn dan ook geadviseerd, data vast te leggen in een *Electronic Data Capture* (EDC) systeem. In een EDC-systeem wordt data ingevoerd door onderzoekers via het eCRF of direct door onderzoeksdeelnemers via elektronisch verstuurd vragenlijsten.

Onderzoeksdata die onder de reikwijdte van de WMO vallen, dienen vastgelegd te worden in een 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 richtlijnen).
- Mogelijkheden om toegangsminimalisatie toe te passen: d.m.v. 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 beschikbaar 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 wordt 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 dient elk compleet ingevuld (e)CRF voor elke 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 in het betreffende onderzoeksveld. Bij het definiëren van de dataset dient, waar mogelijk, gebruik gemaakt te worden van standaard data definities uit het betreffende onderzoeksveld. Denk aan vastlegging van diagnose volgens ICD-10, aan laboratorium bepalingen volgens protocol of LOINC, of het gebruik van gevalideerde vragenlijsten. Leg vast welke standaarden gebruikt zijn.

### 9.3 PRIVACY

Data voor WMO-plichtig onderzoek is bijna nooit anoniem, het is zelden met zekerheid te zeggen dat niemand is te re-identificeren in een dataset. Om de privacy van onderzoeksdeelnemers te waarborgen, heeft elk umc een informatiebeveiligingsbeleid waaraan voldaan moet worden met faciliteiten om het beleid te kunnen uitvoeren. De betreffende Functionaris Gegevensbescherming van het umc kan hierover adviseren. In het kader van de verantwoordingsplicht moet al het WMO-plichtig onderzoek geregistreerd worden in het verwerkingsregister dat elk 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 versleutelen van mobiele apparaten of data uitwisseling met derden (bv. via *SURF filesender*). Pseudonimisatie is ook een maatregel die kan worden ingezet ter bescherming van persoonsgegevens. Hierbij worden direct identificeerbare gegevens (naam, adres, patiëntnummer, geboortedatum) niet in het (e)CRF ingevuld, maar enkel 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 alleen 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; bijvoorbeeld 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, een codeboek bij de dataset (*data dictionary*) en contactgegevens. Meer informatie over datadocumentatie en standaardisatie is te vinden in HANDS 2.0 hoofdstuk 5. Documentation and standardisation.

### 9.5 DATA OPSLAG TIJDENS HET ONDERZOEK

Tijdens alle stappen van het onderzoek moet de data veilig zijn opgeslagen. Elk instituut heeft hiervoor eigen procedures en faciliteiten.

### 9.6 AFSLUITEN VAN DE DATAVERZAMELING

Nadat alle verzamelde eCRF data compleet en schoon is verklaard, kan de data in het EDC-systeem gelocked worden. Externe data buiten het eCRF kan *geloocked* 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.

#### **9.7 DATA PUBLICEREN EN ARCHIVEREN**

De onderliggende (ruwe) data inclusief bijbehorende documentatie dient voor nieuw onderzoek beschikbaar gesteld te worden, tenzij er concrete afspraken bestaan om dit niet te doen. De data moeten dusdanig worden gedeponereerd in een duurzaam data-archief of *repository* waarbij de dataset citeerbaar en vindbaar is. Data wordt bij voorkeur beschikbaar gesteld vóór publicatie van het wetenschappelijk artikel, zodat men in het artikel naar de dataset kan verwijzen. Voor Archivering van onderzoeksdata en onderzoeksdocumenten, zie H10 Beheer en archivering.

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 lange termijn beheer van de data dient belegd te worden bij een afdelingshoofd of datasteward. Meer informatie over archivering en delen van data is te vinden in HANDS 2.0 hoofdstuk 7: Archiving data en hoofdstuk 8: Sharing data.

## 10. Beheer en Archivering

Dit hoofdstuk beschrijft beheer en archivering van essentiële documenten en gegevens in het kader van WMO-plichtig onderzoek, tezamen het onderzoeksdoossier. Beheer verwijst naar het opslaan en bijgewerkt houden van essentiële documenten en gegevens tijdens de opzet en uitvoer van een onderzoek. Archivering verwijst naar veilige opslag nadat het onderzoek is afgerond. SOPs voor het goed en uniform uitvoeren van beheer en archivering moeten per umc beschikbaar zijn.

### 10.1 BEGRIPPEN

#### 10.1.1 BEHEER

Tijdens de voorbereiding en uitvoer van WMO-plichtig onderzoek moet het onderzoeksdoossier vindbaar en toegankelijk zijn voor daartoe bevoegde onderzoeksmedewerkers en toezichthoudende instanties. Denk aan door de verrichter aangestelde monitors, auditoren en inspecteurs. Het onderzoeksdoossier 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. Direct herleidbare gegevens (bv. de identificatielijst (sleutelbestand) en de door de onderzoeksdeelnemers getekende toestemmingsformulieren) worden apart opgeslagen van de gepseudonimiseerde gegevens.

#### 10.1.2 ARCHIVERING

Het onderzoeksdoossier wordt na afronding van het onderzoek, voor de duur van de vooraf vastgestelde bewaartermijn, bewaard voor verificatiedoeleinden (bv. in het kader van inspecties). Hierbij moeten direct herleidbare gegevens apart worden opgeslagen van de gecodeerde gegevens.

### 10.2 ONDERZOEKSDOSSIER

ICH-GCPE6 R2 hoofdstuk 8 en ISO14155 annex E voor respectievelijk geneesmiddelen- en medische hulpmiddelen onderzoek, bieden een overzicht van essentiële documenten die gedurende het voorbereiden, uitvoeren en na het afsluiten van het onderzoek beheerd en gearcheveerd moeten worden. Er wordt onderscheid gemaakt tussen het onderzoeksdoossier dat als *Trial Master File (TMF)/ Sponsor File* door de verrichter van het onderzoek beheerd en gearcheveerd moet worden en het onderzoeksdoossier dat door de lokale 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 (ICH-GCP E6 R2 hoofdstuk 8 en ISO14155 annex E)<sup>7</sup>. 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. Het dossier voldoet aan de volgende eisen (conform het ALCOA-principe voor bewijs van data-kwaliteit en integriteit):

- **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 houdbaar:** 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. Volgens ICH-GCP E6 R2 is het toegestaan om een origineel document te vervangen door een kopie indien voldaan is aan de vereisten van gecertificeerde kopieën (zie ook kopie digitalisering).
- **Op afroep beschikbaar:** Het onderzoeksdossier is voor bevoegde personen (bv. auditoren, inspectie) toegankelijk en snel beschikbaar, nadat hun bevoegdheid geverifieerd is.

### 10.3 BEWAARtermijnen

De verrichter maakt schriftelijke afspraken met de lokale onderzoeker over de bewaartermijn van het onderzoeksdossier. De voor medisch-wetenschappelijk onderzoek van toepassing zijnde wet- en regelgeving geeft geen eenduidig antwoord op de vraag hoe lang onderzoeksgegevens moeten worden bewaard. De NFU beveelt de umc's aan de door de CCMO geadviseerde minimale bewaartermijnen te hanteren: 30 jaar voor *advanced therapeutic medicinal products* (geneesmiddelen met producten als genetherapeutica, celtherapeutica en weefselmanipulatie-producten), 25 jaar voor geneesmiddelen onderzoek en 15 jaar voor overige WMO-plichtige onderzoeken<sup>11</sup>. Deze bewaarperiode gaat in na de laatste onderzoekshandeling bij de laatste onderzoeksdeelnemer.

Bij beheer en archivering van een onderzoeksdossier wordt rekening gehouden met de AVG. Onderzoeksdeelnemers zijn in de informatiebrief over het onderzoek geïnformeerd over het gebruik van hun (persoons)gegevens, de bewaartermijn en welke personen inzage hebben. Zij geven hiervoor schriftelijke toestemming door het ondertekenen van het toestemmingsformulier.

Wanneer onderzoeksgegevens langer worden bewaard dan de geadviseerde bewaartermijn voor dat type onderzoek, dan heeft de verrichter van het onderzoek hier vooraf een voldoende gespecificeerde doelomschrijving aan gekoppeld. Tenzij de onderzoeksdata volledig anoniem bewaard worden, is de onderzoeksdeelnemer hier vooraf over geïnformeerd en heeft hij/zij hier schriftelijke toestemming voor gegeven.

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

<sup>11</sup> Zie <https://www.ccmo.nl/actueel/nieuws/2018/11/19/vragen-en-antwoorden-over-de-gegevenssectie-in-de-pif>. In regelgeving die na totstandkoming van dit document van kracht wordt kunnen mogelijk andere bewaartermijnen verplicht gesteld worden.

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. Herleidbare documenten en onderzoeksgegevens worden onherstelbaar verwijderd, zodat deze niet meer te raadplegen zijn. Ten behoeve van data delen, 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 data delen).

#### 10.4 DIGITALISERING

Een onderzoeksdossier kan bestaan uit papieren (bron)documenten, digitale (bron)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*.

##### 10.4.1 VERVANGEN VAN PAPIEREN DOCUMENTEN

De verrichter is verantwoordelijk voor beheer van de papieren essentiële documenten en kan deze niet vernietigen tenzij (gedurende of na het onderzoek) gecertificeerde kopieën in een elektronisch dossier geplaatst zijn (zie Afkortingen en Begrippen). Dit is afhankelijk van de juridische verplichtingen en eisen van toezichhoudende instanties aan het elektronisch onderzoeksdossier van de verrichter, zodanig dat inspecteurs originele papieren documenten niet hoeven op te vragen<sup>12</sup>. De verrichter zal hierbij de interne processen en kwaliteitscontroles volgen.

##### 10.4.2 OPSLAGLOCATIE

Opslaglocaties van zowel fysieke als digitale documenten en gegevens zijn beschermd. Dit houdt in dat verrichter en lokale hoofdonderzoekers ervoor zorgen dat alleen bevoegde personen toegang hebben en 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 onderzoeksinstituten houden een register bij van de locatie(s) waar het onderzoeksdossier gedurende en na de looptijd van het onderzoek is opgeslagen.

---

<sup>12</sup> Zie [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic_en.pdf)

## Literatuurlijst

1. <https://www.profess.nl/Demo-sopz/sop-z/documents/Referenties/ICH%20GCP%20Richtsnoer.pdf>
2. <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/tijdens-en-na-het-onderzoek/saes-susars-en-sades>
3. <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/wet-en-regelgeving-voor-medisch-wetenschappelijk-onderzoek/wetten/wet-medisch-wetenschappelijk-onderzoek-met-mensen-wmo>
4. [https://vsnu.nl/nl\\_NL/wetenschappelijke\\_integriteit.html](https://vsnu.nl/nl_NL/wetenschappelijke_integriteit.html)
5. <https://www.nfu.nl/wetenschap/kwaliteitsborging/basiscursus/certificering-en-hercertificering>
6. [https://dcrfonline.nl/wp-content/uploads/sites/12/2016/11/NVFG-Toetsmatrix-Competentiegebieden-basis-CRA-final\\_24Oct2016.pdf](https://dcrfonline.nl/wp-content/uploads/sites/12/2016/11/NVFG-Toetsmatrix-Competentiegebieden-basis-CRA-final_24Oct2016.pdf)
7. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf)
8. <https://dcrfonline.nl/werkgroepen/clinical-trial-agreement/>
9. <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/publicaties/formulieren/2005/01/01/standaardonderzoeksdossier-k5-model-dsmb-charter>
10. <https://data4lifesciences.nl/hands2/data-stewardship/>
11. <https://www.ccmo.nl/actueel/nieuws/2018/11/19/vragen-en-antwoorden-over-de-gegevenssectie-in-de-pif>
12. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic_en.pdf)

## **Bijlagen**

### **Bijlage 1**

**Minimale Datasets**

### **Bijlage 2**

**Hulplijst Risicoclassificatie**

### **Bijlage 3**

**Richtlijn NFU voor reguliere monitoring visites in relatie tot het ingeschatte risico van het onderzoek**

### **Bijlage 4**

**Verantwoordelijkheden omtrent de DSMB bij onderzoekergeïnitieerd onderzoek**

## Bijlage 1: Minimale Datasets

Deze minimale datasets zijn 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 in umc
		NL-nummer
		Hoofdonderzoeker umc
		Email hoofdonderzoeker umc
	Status onderzoek	
Goedkeuringen	METC nummer	
	Datum goedkeuring METC	
Datamanagement	eCRF/EDC-systeem	
	Opslag locatie eCRF/EDC-systeem	
Monitoring	Wel/geen monitoring geregeld	
		Wie/welke partij doet de monitoring

Tabel 2: Basisgegevens minimale dataset

Categorie	Hoofdinformatie	Subinformatie
Algemeen	Financiering	
	Wel/geen contract aanwezig	
	Type onderzoeksdeelnemers	Patiënten
		Vrijwilligers
		Minderjarigen/wilsonbekwame
AVG	WMO verzekering	
	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	Indien nee waarom niet
Goedkeuringen	Datum goedkeuring BI	
	Datum goedkeuring RvB	
Datamanagement	Hoe worden persoonsgegevens en/of medische data (op papier) beveiligd	Specificeer
	Wel/geen gevalideerd eCRF/EDC-systeem	Specificeer
	Bewaartermijn data	

Tabel 3: Aanvullende optionele gegevens minimale dataset

## Bijlage 2: Hulplijst Risicoclassificatie

De mate waarin een onderzoeksdeelnemer extra risico loopt, hangt af van de kans dat schade optreedt, van de ernst van de optredende schade, van de behandelbaarheid en omkeerbaarheid van de schade, of juist van de onzekerheid over deze zaken. Daarbij gaat het uitdrukkelijk niet alleen om mogelijke lichamelijke risico's zoals pijn of ongemak. Onderzoeksdeelnemers kunnen immers ook psychologisch (angst, stress) of sociaal risico (privacy, stigmatisering, verzekerbareid) lopen. De kans op schade kan klein zijn, matig of groot. Optredende schade kan licht, matig of ernstig blijken. Het kan ook zijn dat de kans op schade en de mate van ernst ervan voor onderzoeksdeelnemers verschillend is en voor sommige groepen (ernstig zieken, acuut zieken, ouderen, kinderen, psychiatrische patiënten, verlaafden) of in sommige situaties (multicenter, multidisciplinariteit, polyfarmacie, onervaren onderzoeksteam) hoger uitvallen dan voor andere. Onzekerheid is zelf ook een risicofactor. Als er nog niet veel bekend is over een zorginnovatie en er mogelijk nog onbekende risico's aan kleven of als het beloop van optredende schade niet goed valt te voorspellen, dan neemt de veiligheid voor de onderzoeksdeelnemer af.

Neem voor elk geïdentificeerd **toegevoegd risico** (t.o.v. de standaardbehandeling) omtrent de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer telkens Tabel 1 ter hand. De hulplijst risicoclassificatie is niet zonder reden een hulplijst genoemd. Het doel is onderzoekers te helpen bij het onderbouwen van de risicoschatting. Soms kunnen bepaalde aspecten weggelaten worden en het is ook mogelijk dat een aspect juist heel zwaar weegt. Een voorbeeld is de kwetsbaarheid van de groep onderzoeksdeelnemers.

### FREQUENTIE EN SCHADE

- Hoe groot is de kans op schade?

### RISICO VAN ONDERZOEKSOPZET EN UITVOER

- Hoe complex is het onderzoeksprotocol (haalbaarheid van de uitvoering van het onderzoek, mono- of multicenter, aantal te includeren onderzoeksdeelnemers)?
- Is er een methodoloog/statisticus betrokken geweest tijdens de ontwikkeling van het protocol (protocolopzet, eindpunten goed gedefinieerd, sample size berekening etc.)?
- Hoe complex is het therapeutisch gebied?
- Kans op het optreden van protocol *deviations/violations*?
- Hoe wordt de data verzameld en geanalyseerd ((e)CRF, ontwerp, privacy, validatie, export etc.)?
- Hoe ervaren en betrokken zijn de betrokken onderzoekers, deelnemende sites en andere vendors?
- Faciliteiten van de deelnemende onderzoekslocaties, apotheken en laboratoria.
- De technische hulpmiddelen die worden gebruikt in het onderzoek.

### RISICO VAN ONDERZOEKSPRODUCT OF INTERVENTIE / HANDELING

- Hoeveelheid kennis en ervaring met de interventie, het geneesmiddel, voedingsmiddel of medisch hulpmiddel bij mensen?
- Fase van geneesmiddelen onderzoek.
- Eerdere toepassing van de interventie (bij mensen).
- Klasse van het medisch hulpmiddel.
- CE markering en gebruik al dan niet binnen beoogd gebruik.
- Toxiciteit van interventie.
- Bekende risico's.
- Meer of ernstigere bijwerkingen t.o.v. standaard zorg (of t.o.v. geen deelname).
- Lichamelijke belasting (pijn, ongemak, bijwerkingen).
- Psychische belasting (angst, stress).
- Kans op het optreden van onbekende risico's, bv. bij vroege fase geneesmiddelen onderzoek.
- Ernst van mogelijke nadelige effecten.



- Voorspelbaarheid van nadelig effect.
- Mogelijkheden om ongewenste effecten van de interventie te beheersen.
- Reversibiliteit van de mogelijke nadelige effecten.

#### **RISICO'S ONDERZOEKSPOPULATIE**

- Kwetsbaarheid (kinderen, wilsonbekwamen, acuut zieken, verslaafden, comateuze patiënten etc.).
- Uitwerking van de bijwerkingen en risico's bij de te onderzoeken populatie t.o.v. gezonde personen.

#### **SOCIALE EN MAATSCHAPPELIJKE RISICO'S**

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

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: Risicomatrix (Zie H4 Risico & Onderzoek)

Aan de hand van bovenstaande kenmerken en aspecten dient de onderzoeker de toegevoegde risico's breed te inventariseren en uiteindelijk te komen tot een inschatting in één overall risico classificatie in een van de volgende categorieën:

- Verwaarloosbaar risico.
- Matig risico.
- Hoog risico.

### Bijlage 3: Richtlijn NFU voor reguliere monitoring visites in relatie tot het ingeschatte risico van het onderzoek

Actie	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
	Verwaarloosbaar risico: Overig WMO-plichting onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen, Medische hulpmiddelen en voeding onderzoek	WMO-plichtig onderzoek	WMO-plichtig onderzoek
Monitoring frequentie	Monocenter onderzoek: minimaal 1 on-site visite. Multicenter onderzoek: minimaal 2 on-site visites in het coördinerend centrum. Afhankelijk van de inclusie snelheid, duur van het onderzoek, aantal onderzoeksdeelnemers en eerder geobserveerde deviaties kunnen er meer visites (evt. in meerdere centra) gepland worden.	1 of meer visites per jaar per centrum (waarvan in ieder geval 1 on-site visite); afhankelijk van de inclusie snelheid, duur van het onderzoek, aantal onderzoeksdeelnemers en eerder geobserveerde deviaties.	2 of meer visites per jaar per centrum (waarvan in ieder geval 1 on-site visite); afhankelijk van de inclusie snelheid, duur van het onderzoek, aantal onderzoeksdeelnemers en eerder geobserveerde deviaties.	3 of meer visites per jaar per centrum (waarvan in ieder geval 2 on-site visites); afhankelijk van de inclusie snelheid, duur van het onderzoek, aantal onderzoeksdeelnemers en eerder geobserveerde deviaties.
Inclusiestroom <sup>1</sup>	Inclusiesnelheid en uitval percentage			
Trial Master File / Investigator Site File	Aanwezigheid en verificatie van vereiste documenten.	Aanwezigheid en volledigheid		
Informed consent (IC) aanwezigheid <sup>2</sup>	Controle op aanwezigheid van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum), indien mogelijk.	Controle op aanwezigheid van minimaal 25% (indien mogelijk 100%) van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.	Controle op aanwezigheid van minimaal 50% (indien mogelijk 100%) van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.	100% controle op aanwezigheid, indien mogelijk.
Informed consent proces en verificatie op uitvoer	Navragen informed consent proces  Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 5% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum), indien mogelijk.	Navragen informed consent proces  Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.	Navragen informed consent proces  Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.	Navragen informed consent proces  Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.

<sup>1</sup> Het monitoren van de inclusiestroom dient ongeacht de risicoclassificatie bij al het onderzoek plaats te vinden. Een te lage inclusiesnelheid kan een succesvolle voltooiing van het onderzoek bedreigen.

<sup>2</sup> Indien toestemmingsformulieren worden gemist of wanneer fouten worden geïdentificeerd in het IC proces wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid ongeacht de mate van intensiteit van monitoring.

	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
Actie	Verwaarloosbaar risico: Overig WMO-plichtig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen, Medische hulpmiddelen en voeding onderzoek	WMO-plichtig onderzoek	WMO-plichtig onderzoek
In-/exclusie criteria <sup>3</sup>	Verificatie van minimaal 5% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum), indien mogelijk.	Verificatie van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.	Verificatie van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.	Verificatie van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.
Source Data Review en Source Data Verification <sup>4</sup>	Verificatie van minimaal 2 geïncludeerde onderzoeksdeelnemers (SDV en SDR), indien mogelijk.	Verificatie van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.	Verificatie van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.	Verificatie van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum, indien mogelijk.
SAEs/SADEs/SUSARs/ USADEs <sup>5</sup>	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV/SDR wordt uitgevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle van 5% van de gerapporteerde SAEs.	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV wordt uitgevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle van 10% van de gerapporteerde SAEs/SADEs/SUSARs/ USADEs.	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV wordt uitgevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle van 25% van de gerapporteerde SAEs/SADEs/SUSARs / USADEs.	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV wordt uitgevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle van 50% van de gerapporteerde SAEs/SADEs/SUSARs/USADEs.
Onderzoeksproduct <sup>6</sup>	Niet van toepassing	Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen.	Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen.	Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen.
Onderzoeksprocedures (bv. randomisatie, deblinding, datamanagement en privacy).	Controleer of instructies voor uitvoer van onderzoeksprocedures aanwezig zijn en of onderzoeks personeel getraind is in het uitvoeren van onderzoeksprocedures.			
Onderzoeksdata	Controleer of onderzoeksdata verzameld wordt in een gevalideerde database.			

<sup>3</sup> Indien fout-geïncludeerde onderzoeksdeelnemers in het onderzoek zijn opgenomen (het schenden van exclusiecriteria in relatie tot veiligheid is hier vooral van belang) wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid ongeacht de mate van intensiteit van monitoring.

<sup>4</sup> 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 of voor verzamelde data een bron aanwezig is (medische status).

<sup>5</sup> Indien de rapportage en/of geëigende melding van ernstige bijwerkingen of ernstig ongewenste voorvallen onvolledig of incorrect is, wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid ongeacht de mate van intensiteit van monitoring. Indien deze onregelmatigheden SUSARs of USADEs betreffen dient de steekproef uitgebreid te worden naar 100%.

<sup>6</sup> Product accountability controleren op onderzoeksdeelnemer, afdeling en/of apotheek niveau. (opslag van producten, vervaldatum, binnenkomst aantal apotheek, uitgifte apotheek/uitgifte aan onderzoeksdeelnemer, doseringen, teruggave/vernietiging etc.)

Actie	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
	Verwaarloosbaar risico: Overig WMO-plichting onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen, Medische hulpmiddelen en voeding onderzoek	WMO-plichtig onderzoek	WMO-plichtig onderzoek
Apparatuur	Verifieer of gebruikte apparatuur mits deze een functie hebben bij het bepalen van het primair eindpunt opgenomen zijn in het kwaliteitsborgings-systeem/programma.			
Lab & Apotheek	Controleer of laboratorium gecertificeerd is.	Controleer of laboratorium/apotheek gecertificeerd zijn.	Controleer of laboratorium/apotheek gecertificeerd zijn.	Controleer of laboratorium/apotheek gecertificeerd zijn.

Tabel 4: Monitoring in relatie tot risico van het onderzoek

## Bijlage 4: Verantwoordelijkheden omtrent de DSMB bij onderzoekergeïnitieerd onderzoek

In onderstaande tabel staan de verantwoordelijkheden van diverse partijen in het geval van het gebruiken van een DSMB bij onderzoekergeïnitieerd onderzoek (zie Tabel 5).

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 5: 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](mailto:nfu@nfu.nl).

Met bijdragen van:

### **NFU WERKGROEP KWALITEITSBORGING:**

- Denise Mailly, MSc, Project Manager, Service Desk Clinical Research Office (UMCG)
- Drs. Selma Camic, Manager Quality, Control & Support, Clinical Research Unit, locatie AMC (Amsterdam UMC)
- Janine Stolwijk, MSc, Manager Clinical Research Bureau, locatie VUmc (Amsterdam UMC)
- Ir. Hanneke den Breeijen, Adviseur onderzoek (Erasmus MC)
- Marian Janson, Adviseur Good Research Practice (LUMC)
- Eugenie Ram, Kwaliteitsmanager onderzoek (UMC Utrecht)
- Drs. Fenna Mahler, Voorzitter werkgroep Kwaliteitsborging (m.b.t herziening richtlijn) en Sr. Consultant Research Policy, Quality & Support (Radboudumc) / Dr. Dannie van den Brink, Sr. Consultant Research Policy, Quality & Support (Radboudumc)
- Dr. Liesbeth Knaepen, Chief Operational Officer (MUMC+/CTCM) / Drs. Marlie Leerssen-Nillesen, Manager Quality Control Unit (MUMC+/CTCM) / Valéry Hawinkels-Hellwig, MSc, Projectmanager NFU Richtlijn Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek en Quality Assurance Manager (MUMC+/CTCM)
- Engeliën Septer-Bijleveld, BSc, Senior project manager (Julius Clinical)

### **(Co)AUTEURS (NIET-WERKGROEP LEDEN):**

- Ir. Olga Eriks, Consultant Data Management, Informatie Management Onderzoek (UMCG)
- Ir. Jan Lucas van der Ploeg, Consultant Data Management, Informatie Management Onderzoek (UMCG)
- Prof. dr. Rob de Haan, afdelingshoofd Clinical Research Unit, locatie AMC (Amsterdam UMC)
- Rudy Scholte, MSc, Hoofd Datamanagement Clinical Research Unit, locatie AMC (Amsterdam UMC)
- Dr. Ineke van der Veen, Coördinator researchdatamanagement, Sectie Advanced Data Management (LUMC)
- Prof. dr. Kit Roes, Hoogleraar Clinical Trial Methodologie (UMC Utrecht)
- Dr. Paula Jansen, Stafadviseur Onderzoek (UMC Utrecht)
- Irene Jonkers, MSc, Kwaliteitscoördinator onderzoek (UMC Utrecht)
- Drs. Marjan Draaijer, Kwaliteitscoördinator onderzoek (UMC Utrecht)
- Shanta Kalaykhan, Kwaliteitscoördinator onderzoek (UMC Utrecht)
- Dr. ir. Joanna in 't Hout, Universitair Docent Department for Health Evidence (Radboudumc)
- Dr. Marten Onnink, Sr. Consultant Research Policy, Quality & Support (Radboudumc)
- Dr. mr. Martijn Bakker, Teamleider juridische zaken (Radboudumc)
- Christel Jacquot, MSc, Risk Counselor / Clinical Research Monitor (MUMC+/CTCM)
- Dr. Arno Skrabanja, Quality Consultant (MUMC+/CTCM)
- Jeroen Sijstermans, BBA, Manager Contract and Budget Management Unit (MUMC+/CTCM)

Redactie

Leden NFU werkgroep Kwaliteitsborging.

Eindredactie

Valéry Hawinkels-Hellwig, MSc, Projectmanager NFU Richtlijn Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek en Quality Assurance Manager (MUMC+/CTCM).

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](mailto:nfu@nfu.nl)

[www.nfu.nl](http://www.nfu.nl)

maart 2019

---

NFU-19.1360