



## **Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2.0**

Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra



## Voorwoord

Voor de universitair medische centra (umc's) is onderzoek met proefpersonen een belangrijke bron voor het verkrijgen van kennis. Kennis die ten goede komt aan de patiëntenzorg. Mensgebonden onderzoek kan echter risico's voor proefpersonen met zich meebrengen. De umc's doen er alles aan om eventuele nadelen te minimaliseren. Dergelijke risico's moeten bovendien te allen tijde opwegen tegen de te verwachten meerwaarde van de vergaarde kennis. 'Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek 2.0' is een belangrijk instrument voor het bewaken van deze voorwaarden voor verantwoord onderzoek met proefpersonen.

Deze brochure is een aanscherping van de brochure die de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) in 2010 heeft uitgebracht over hetzelfde onderwerp. Tijdens een bijeenkomst met deskundigen in het voorjaar van 2011 is een aantal aanbevelingen geformuleerd die de werkgroep in deze uitgave heeft verwerkt. Er is meer nadruk gelegd op het feit dat kwaliteitsborging de gehele organisatie van het onderzoek betreft en zich niet beperkt tot monitoring. Ook zijn verantwoordelijkheden, met name voor registratie en monitoring, nauwkeuriger beschreven. Tijdens deze bijeenkomst kwam naar voren dat de indeling van kwetsbare patiënten over de risicocategorieën en de automatische opschaling heroverwogen moest worden. Het advies van de werkgroep is op dit punt dan ook vereenvoudigd.

Ook deze tweede versie van het advies richt zich op kwaliteitsborging van de uitvoering van Wet mensgebonden Onderzoek (WMO)- plichtig onderzoek waarvoor de raad van bestuur van een umc opdrachtgever is. De werkgroep benadrukt dat de adviezen en aanbevelingen voor het WMO-onderzoek ook gebruikt kunnen worden voor overig medisch-wetenschappelijke onderzoek met proefpersonen.

Met deze aanscherping beoogt de NFU het risico van mensgebonden onderzoek te minimaliseren. In de komende tijd zal de NFU kritisch blijven kijken naar de uitwerking van dit advies. Waar nodig zal het advies verder aangescherpt worden. Dat is tevens de reden dat deze brochure niet in papiervorm zal worden uitgebracht, maar voor iedereen bereikbaar is op de website van de NFU.

Drs. G.J.H.C.M. Peeters  
voorzitter NFU

prof.dr. W. Stalman  
voorzitter werkgroep Klinisch Onderzoek



## Inhoudsopgave

	Voorwoord	2
	Samenvatting en aanbevelingen	4
1	Inleiding: Achtergrond en opdrachtformulering	7
2	Reikwijdte	10
3	Schematische weergave kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek	11
4	Scholing	12
	Risicoclassificatie als instrument voor optimale kwaliteitsbewaking	13
6	Monitoring	17
7	Data and Safety Monitoring Board	20
8	Auditing	21
9	Rapportage aan de opdrachtgever	22
10	Archivering	23
11	Research codes	25
12	Implementatie	26
13	Bijlagen (1-3)	27
	Afkortingen en begrippen	33
	Colofon	34



## Samenvatting en aanbevelingen

De werkgroep kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek heeft zich andermaal gebogen over de kwaliteitsbewaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen in Umc's. De werkgroep heeft haar eigen advies uit 2010 aan de bestuurscommissie O&O van de NFU over een systeem van kwaliteitsborging geëvalueerd. De resultaten heeft zij verwerkt in de tweede uitgave van dit advies.

De werkgroep is niet afgeweken van het standpunt dat twee componenten van medisch wetenschappelijk onderzoek in een dergelijk systeem bewaakt moeten worden: de veiligheid van proefpersonen en de kwaliteit van de wetenschappelijke resultaten.

Het advies beperkt zich tot onderzoek dat valt onder de reikwijdte van de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), hierna aangeduid als mensgebonden onderzoek. De WMO gaat over onderzoek waarbij een proefpersoon aan een handeling wordt onderworpen of een gedragswijze krijgt opgelegd. Voorbeelden van onderzoek die niet onder de WMO vallen zijn onderzoek met anonieme patiëntgegevens en onderzoek met lichaamsmateriaal uit een biobank. De werkgroep benadrukt dat de adviezen en aanbevelingen voor WMO onderzoek ook gebruikt kunnen worden voor overig medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen.

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

De werkgroep heeft geen wijzingen aangebracht in haar eerdere adviezen aan de NFU bestuurscommissie O&O om maatregelen te nemen voor kwaliteitsborging in umc's op het gebied van scholing, auditing, archivering en research codes. Voor maatregelen op het gebied van risicoclassificatie, monitoring, Data Safety Monitoring Board (DSMB) en registratie heeft zij haar adviezen aangescherpt.

### Scholing

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

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

### Indeling van onderzoek naar risico

De werkgroep blijft bij haar standpunt om het mensgebonden onderzoek te onderscheiden naar risico en zo aan te sluiten bij de internationale trend om gebruik te maken van 'risk-based approaches' bij het management van medisch wetenschappelijk onderzoek. Schaarse middelen en menskracht kunnen zo beter verdeeld worden over laag-risico en hoog-risico onderzoek. In de



eerste versie van het advies werden vier risicocategorieën onderscheiden op basis van de ernst van de schade en de grootte van de kans op schade. De werkgroep heeft besloten om een vereenvoudiging aan te brengen in de classificering door de categorie minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico te laten vervallen. Deze categorie was opgenomen omdat 'verwaarloosbaar risico' in de WMO een drempelbegrip is voor onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen (als de proefpersoon geen kans heeft op enig direct klinisch voordeel) en de onderzoekers zich bewust moesten zijn van het overschrijden van die drempel. Bij nadere beschouwing is de werkgroep echter van mening dat dit doel voldoende is afgedekt door de extra aandacht die gevraagd wordt voor kwetsbare groepen bij het indelen van het onderzoek naar risico.

Dit leidt tot het voorstel voor de volgende drie risico categorieën:

- verwaarloosbaar risico;
- matig risico;
- hoog risico.

De onderzoeker maakt een schatting van het risico en de METC toetst de risicoclassificatie van een onderzoek.

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

#### Monitoring

Monitoring is een essentieel instrument voor de kwaliteitsborging in mensgebonden onderzoek. De werkgroep wil in dit advies benadrukken dat de doelen van monitoring meerledig zijn: Het dient om te controleren of de rechten en het welzijn van de proefpersonen 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 GCP en met de relevante wettelijke vereisten. Monitoring kan dus helpen om procedurele fouten die kunnen leiden tot onveiligheid voor de proefpersoon (bijvoorbeeld onvolledige rapportage van ernstige bijwerkingen) op tijd te signaleren en kan bijdragen aan het detecteren van vertekening van onderzoeksresultaten. Monitoring is de verantwoordelijkheid van de verrichter. Bij de uitvoering wordt dit meestal uitbesteed aan de hoofdonderzoeker of in geval van multicenter onderzoek aan de coördinerende onderzoeker. De werkgroep handhaaft haar advies om voor al het WMO plichtig onderzoek het niveau van monitoring af te stemmen op de mate van risico (tabel 2). Ongeacht de risicoclassificatie van het onderzoek dienen monitor activiteiten uitgevoerd te worden door gekwalificeerde monitors, die een onafhankelijke rol hebben ten opzichte van het onderzoek en bij voorkeur een onafhankelijke rol hebben ten opzichte van de onderzoeksgroep. Monitoractiviteiten moeten worden ondersteund en gestuurd door SOP's (Standard Operating Procedure). Bevindingen worden in een vast format gerapporteerd aan de hoofdonderzoeker en/of coördinerend onderzoeker en indien nodig aan de RvB.

#### Data and Safety Monitoring Board

Een Data and Safety Monitoring Board (DSMB) kan een belangrijke aanvullende waarborg bieden op veiligheid voor mensgebonden onderzoek. Een DSMB is een onafhankelijke commissie die de accumulerende gegevens van één of meer onderzoeken regelmatig evalueert en advies uitbrengt aan de hoofdonderzoeker over de voortzetting van het onderzoek. Het al dan niet instellen van een DSMB wordt voornamelijk ingegeven door veiligheidsaspecten in het betreffende onderzoek. De METC toetst of een DSMB is ingesteld waar nodig. Indien de RvB opdrachtgever/verrichter is, is het haar verantwoordelijkheid om een DSMB in te stellen. De werkgroep adviseert om in ieder geval bij alle hoog risico studies een DSMB in te stellen met uitzondering van fase I geneesmiddelen trials.



#### Auditing

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

#### Registratie

De werkgroep legt in deze tweede versie van het advies meer accent op een goede registratie van al het mensgebonden onderzoek dat plaatsvindt in de umc's ten behoeve van optimale transparantie en beschikbare management informatie.(bijlage 1). Zij adviseert om gebruik te maken van een gevalideerd systeem van registratie dat in staat is om actuele informatie continue te leveren van zowel lopend als afgerond onderzoek.

#### Archivering met digitalisering

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

#### Research codes

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



## 1. Inleiding: achtergrond en opdrachtformulering

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

Om de kwaliteit van mensgebonden onderzoek in de umc's te borgen heeft de NFU bestuurscommissie 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. De umc's kwamen hiermee tegemoet gekomen aan een wens van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). 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. In grote lijnen heeft de werkgroep haar advies uit 2010 gehandhaafd. Op de terreinen risicoclassificatie, monitoring en registratie heeft zij gemeend haar advies aan te scherpen. Het voorliggend advies Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek 2.0 is hiervan het resultaat.

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

De tweede component is de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek. Wetenschappelijke kwaliteit heeft betrekking op het ontwerp van het onderzoek, op de wijze van uitvoering, op de analyse van de resultaten en op de rapportage. Op elk van deze onderdelen heeft de hoofdonderzoeker een grote verantwoordelijkheid. Begeleiding van dit traject in de verschillende fasen is essentieel en kan een taak zijn van diverse partijen. Zoals een wetenschapscommissie of een onderzoek ondersteunende afdeling. Daarnaast is toetsing van de wetenschappelijke kwaliteit van een voorgenomen onderzoek ook vast onderdeel van de beoordeling door de METC. Goede wetenschappelijke kwaliteit is een noodzakelijke voorwaarde voor het betrekken van proefpersonen bij onderzoek. De wetenschap heeft daarnaast baat bij een kwaliteitsborging die de voortgang van onderzoek niet onnodig vertraagt. Het is van groot belang dat de organisatie van kwaliteitsborging zoveel mogelijk gestroomlijnd wordt, zodat onderzoekers er bij de uitvoering van werk hun voordeel mee kunnen doen.

Voor het garanderen van een goede praktijkvoering zijn grofweg drie zaken van belang: regels, infrastructuur en cultuur. Wetgeving, richtlijnen en goede praktijken binnen Umc's bieden al jaren een solide basis voor veiligheid en kwaliteit. Dit advies biedt richtlijnen en afspraken ten behoeve van het kwaliteitsbeleid die voor een groot deel praktijk zijn in de umc's. Elk umc zal moeten bekijken welke van de richtlijnen een aanpassing van de werkwijze vereisen. Transparantie en onderlinge afstemming zijn noodzakelijk bij het vormgeven van de noodzakelijke infrastructuur voor kwaliteitsbewaking. Tot slot is een cultuur waarin kwaliteit en integriteit de norm zijn essentieel voor



het realiseren van een goede praktijk. Die moet ertoe bijdragen dat kwaliteitseisen geen papieren werkelijkheid vormen, maar sturend zijn voor het dagelijks handelen.

In dit advies 2.0 presenteert de werkgroep haar aanbevelingen aan de bestuurscommissie O&O van de NFU. De aanbevelingen van dit advies sluiten aan bij de aanbevelingen van de IGZ, CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek) en VWA (Voedsel- en Waren Autoriteit) die zijn voortgekomen uit de beoordeling van de PROPATRIA-studie. De werkgroep geeft in dit advies concreet weer hoe de kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek in umc's vorm moet krijgen. Kwaliteit krijgt vorm in de praktijk en niet op papier en is persoonsgebonden en afhankelijk van de wetenschappelijke vraagstelling. Het is aan de umc's om de voorwaarden voor een goede praktijk te scheppen.

#### Samenstelling van de werkgroep

De voorzitter van de werkgroep is prof. dr. Wim Stalman (decaan VUmc, tevens lid van de bestuurscommissie O&O). Zijn voorzitterschap is bij de eerste versie van het advies ondersteund door dr. Mariëtte Oosterwegel en bij de tweede versie door dr. Esther van Tienhoven (beiden van het Onderzoeksbureau UMC Utrecht). Dr. Carolien Bouma (coördinator inhoudelijke zaken NFU) heeft gedurende het gehele traject de voorzitter ondersteund. Vanuit de umc's hebben de volgende vertegenwoordigers zitting genomen in de werkgroep:

- Dr. Ton de Craen, epidemioloog afdeling Ouderengeneeskunde, LUMC
- Dr. Gemma Voss, directeur Clinical Trial Center Maastricht, UMC Maastricht
- Prof. dr. Rob de Haan, hoogleraar klinische epidemiologie, AMC
- Prof.dr. Teun van Gelder, internist, Erasmus MC
- Dr. Stephen Peuchen, hoofd afdeling onderzoek, UMCG
- Drs. Wally van der Voet, secretaris METC, VUmc
- Mr. Anke Janssen, stafjurist Instituut Ondersteuning Patiëntenzorg, VUmc
- Dr. Ghislaine van Thiel, staflid afdeling medische ethiek, UMC Utrecht
- Dr. Frans Huysmans, voorzitter CMO regio Arnhem-Nijmegen (METC), internist-nefroloog, UMC St Radboud, (alleen tweede versie van het advies)
- Prof.dr. Kit Roes, hoogleraar biostatistiek, UMC Utrecht (alleen tweede versie van het advies)

#### Doelstelling

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

#### Resultaat

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

- Welk advies geeft de werkgroep aan de NFU om adequate scholing van onderzoekers en medewerkers bij WMO plichtig onderzoek te garanderen?
- Welke maatregelen kan de NFU volgens de werkgroep nemen om een systeem van kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek te introduceren dat recht doet aan de risico's en het belang van het onderzoek?
- Welke richtlijnen adviseert de werkgroep ten aanzien van monitoring van mensgebonden studies?
- Welke overkoepelende afspraken adviseert de werkgroep de NFU te maken over de registratie van mensgebonden onderzoeken: waarom, wat en hoe?
- Is het wenselijk een NFU brede integriteitscode uit te geven?





- Welke andere knelpunten moeten worden opgelost om mensgebonden onderzoek in de verschillende umc's te stimuleren en kwaliteit te borgen?



## 2. Reikwijdte

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

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

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

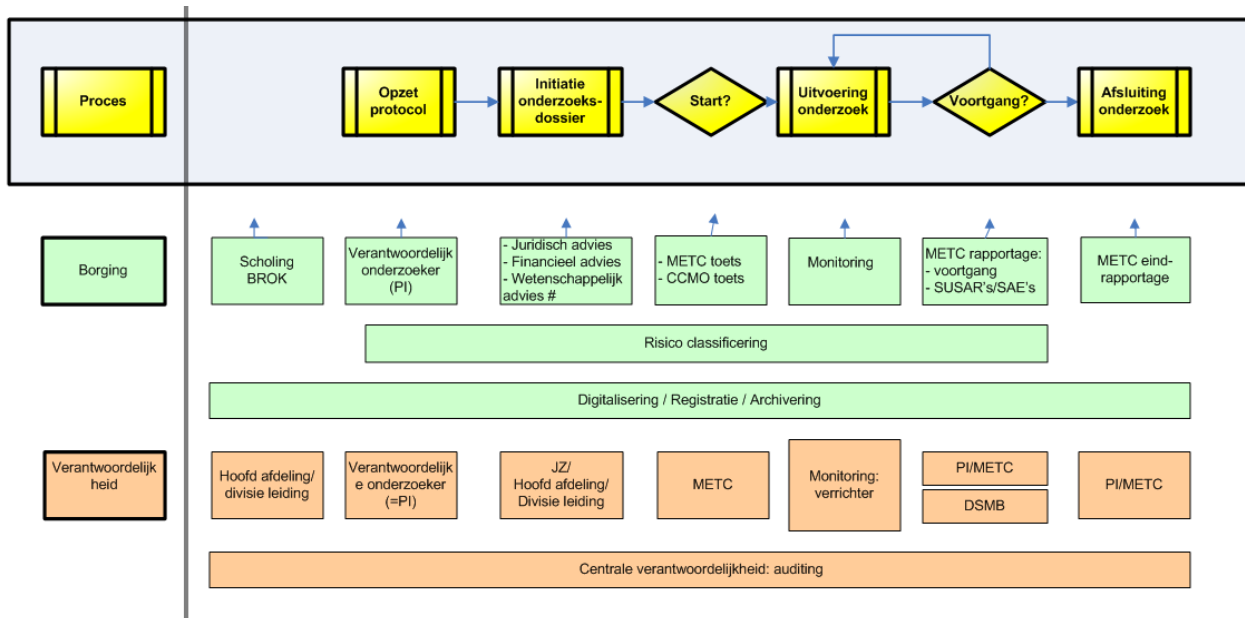
Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Laatstelijk gewijzigd bij Stb. 2008, 271).

### 3. Schematische weergave kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek

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

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

Figuur 1: Schematische weergave kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek.





## 4. Scholing

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

De werkgroep adviseert de NFU het volgende:

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

## 5. Risicoclassificatie als instrument voor optimale kwaliteitsbewaking

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

De Europese richtlijn oogste waardering, maar óók de kritiek dat het al het geneesmiddelenonderzoek over één kam scheert<sup>2</sup>. Voor onderzoek met laag of geen risico geldt hetzelfde regime van voorzorgen als voor het hoog risico onderzoek. Een ander kritiekpunt is, dat de complexiteit van regelgeving heeft geleid tot een aanzienlijke kostenverhoging van mensgebonden onderzoek, en dat de complexiteit een remmende werking heeft op het doen van relevant academisch, onderzoeker geïnitieerd onderzoek<sup>3</sup>. Ook is er vooralsnog geen overtuigend bewijs beschikbaar dat het complexe palet van goedkeuringsprocedures, (logistieke) processen en wetgeving gericht op de bescherming van proefpersonen daadwerkelijk haar doel heeft bereikt<sup>4</sup>.

In het onderhavige advies stelt de werkgroep voor om in het kader van kwaliteitsbewaking en -bevordering het mensgebonden onderzoek te onderscheiden naar risico. Hiermee sluit de werkgroep aan bij de aanbevelingen van de European Science Foundation (ESF) om een risk-based approach te hanteren bij het management van mensgebonden onderzoek. Ook de FDA stelt in een conceptrichtlijn uit 2011 een risk-based approach voor. De FDA verlaat daarmee de huidige monitoring praktijk, waarin 4 tot 8 wekelijkse on-site monitoring van alle data als 'gouden standaard' voor al het klinisch onderzoek wordt beschouwd. Als belangrijkste doel van het differentiëren van onderzoek naar risico ziet de werkgroep het realiseren van een doelmatig systeem van monitoring dat een adequate waarborg biedt van de patientveiligheid en van de kwaliteit van mensgebonden onderzoek.

---

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

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

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

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

4 US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations – A risk-based approach to monitoring. August 2011.

Zie [http://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/geldigheidsdatum\\_30-11-2009](http://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/geldigheidsdatum_30-11-2009).



### Risicocategorieën

De werkgroep vindt het van belang om aan te sluiten bij gezaghebbende begrippenkaders. Bovendien moet het risicoclassificatie systeem passen binnen het Nederlandse kader van wet- en regelgeving. Helaas is er geen (inter-)nationale consensus over de beste indeling voor risicoclassificatie.

De werkgroep stelt voor om de risico-indeling te baseren op het toegevoegde risico ten opzichte van de standaardbehandeling. Het risico dat voor de classificatie relevant is, is dus het risico dat het onderzoek toevoegt aan de bestaande risico's voor de proefpersoon. Een vergelijking met de standaardbehandeling, die de proefpersoon ook buiten studieverband zou ondergaan, is dan ook altijd belangrijk. Bijvoorbeeld: een arts bepaalt dat bij een patiënt een orthopedische operatie geïndiceerd is. Deze patiënt wordt gevraagd deel te nemen aan onderzoek waarbij tijdens de operatie een kleine hoeveelheid beenmerg wordt afgenomen. Het risico van dit onderzoek betreft dan niet de risico's van de operatie, maar het toegevoegde risico van de beenmergpunctie.

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

De belangrijkste en eerste factor bij risicoclassificatie is het toegevoegde risico van onderzoekshandelingen voor de veiligheid van de proefpersoon. Daarna moet worden nagegaan of er andere risico's zijn die het onderzoek in een hogere risicoklasse brengen. Een onderzoeker, METC of RvB kan vanuit maatschappelijke overwegingen besluiten om een (bepaald type) onderzoek in een hogere risicoklasse te plaatsen. Rekening houdend met deze uitgangspunten heeft de werkgroep in haar eerste advies vier risicocategorieën onderscheiden. De werkgroep heeft in deze tweede versie besloten om een vereenvoudiging aan te brengen in de classificering door de categorie 'minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico' te laten vervallen.

Deze categorie was opgenomen omdat 'verwaarloosbaar risico' in de WMO een drempelbegrip is voor onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen (als de proefpersoon geen kans heeft op enig direct klinisch voordeel). De risico indeling was zo geformuleerd dat onderzoekers zich bewust zijn van het overschrijden van die drempel. Bij nadere beschouwing is de werkgroep echter van mening dat dit doel voldoende is afgedekt door de extra aandacht die gevraagd wordt voor kenmerken van de onderzoekspopulatie, zoals ernstig zieken, kwetsbare ouderen en jonge kinderen, bij het indelen van het onderzoek naar risico. Dit maakt de categorie 'minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico' in feite overbodig.

Dit leidt tot het volgende voorstel voor categorieën van risico:

- verwaarloosbaar risico;
- matig risico;
- hoog risico.



Voor een aantal klinische studies zal meteen duidelijk zijn, dat ze in de laagste- of juist hoogste risico categorie horen. Er is echter ook een grijs gebied tussen de categorieën. Soms is er sprake van meerdere onzekere factoren die het schatten van het risico van een studie compliceren. De risicobepaling is echter geen doel op zich: het is een middel om tot de juiste inzet van mensen en middelen te komen, waaronder adequate monitoring. Bij twijfel of grote verschillen van inzicht kunnen onderzoekers de monitoring op punten aanpassen.

Ter ondersteuning van het denken over risico, heeft de werkgroep de volgende 'Hulplijst risicoclassificatie' samengesteld, waarin relevante factoren voor het indelen van onderzoek in risicocategorieën op een rij zijn gezet.

#### Hulplijst risico classificatie

##### *Frequentie/schade*

- Hoe groot is de kans op schade?

##### *Risico van de onderzoekshandeling of geneesmiddel*

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

##### *Kenmerken onderzoekspopulatie*

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

##### *Maatschappelijke risico's*

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

##### *Risico's samenhangend met onderzoeksopzet en –uitvoering*

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

Ter verheldering van de voorgestelde risico indeling zijn de geschatte kans op schade en de geschatte mate van ernst van die schade gangbare factoren van betekenis. (zie tabel 1).



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

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 patiëntengroep.

#### Verzekering

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

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





## 6. Monitoring

Monitoring is een essentieel instrument voor de kwaliteitsborging in mensgebonden onderzoek. Het doel van monitoring is meerledig (ICH-GCP richtlijn (2005/28 EG)). Het dient om te controleren of de rechten en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd, zoals controle op de aanwezigheid van informed consent verklaringen en op de gehanteerde in- en exclusiecriteria. Het dient tevens om te controleren of de gegevens uit het onderzoek die worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in de brondocumenten. Het derde doel is om te controleren of de uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het/de op dat moment goedgekeurde protocol/amendement(en), met GCP en met de relevante wettelijke vereisten. Monitoring is de verantwoordelijkheid van de verrichter, waarbij de organisatie meestal wordt uitbesteed aan de hoofdonderzoeker (Principal Investigator, PI) of in geval van multicenter onderzoek aan de coördinerende onderzoeker. Met het begrip monitoring wordt meestal de klassieke on-site monitoring bedoeld waarbij een monitor de betreffende onderzoekslocaties bezoekt en de correctheid van uitvoering van het onderzoek en de daarbij behorende documentatie controleert. Deze on-site monitoring moet onderdeel zijn van een breder kwaliteitssysteem, met onder andere aandacht voor methodologische en statistische ondersteuning, professioneel datamanagement, supervisie door een ervaren stuurgroep en, indien nodig, toezicht door een kundige en onafhankelijke Data and Safety Monitoring Board (DSMB, zie hoofdstuk 7).

### Monitoring in relatie tot risicoclassificatie

De WMO stelt conform de ICH-GCP richtlijn (2005/28 EG), on-site monitoring verplicht bij geneesmiddelenonderzoek. Voor niet-geneesmiddelen onderzoek, maar wel WMO plichtig onderzoek is monitoring niet wettelijk verplicht. De werkgroep acht dit echter een moeilijk verdedigbaar onderscheid. Bij al het WMO plichtig onderzoek gaat het tenslotte om de veiligheid van de proefpersoon, de betrouwbaarheid van de data en de compliance aan de wettelijke vereisten. De werkgroep handhaaft tevens haar eerdere advies om de intensiteit van de monitoring af te stemmen op de mate van risico om zo doelmatig mogelijk te werken. Neemt de kans op schade voor de proefpersoon toe dan mag hij/zij verwachten dat de onderzoeker meer maatregelen neemt om de risico's te monitoren. In tabel 2 geeft de werkgroep handvaten om dit vorm te geven. Ook de FDA en de EMA<sup>1</sup> hebben zich recent voor deze risk- based approach benadering uitgesproken. De consequentie van de keuze voor monitoring naar risico is dat een geneesmiddelenstudie met laag risico, niet meer aan dezelfde (hoge) eisen van monitoring hoeft te voldoen als hoogrisico onderzoek. Daar staat tegenover dat voor een interventiestudie zonder geneesmiddelen of een hoog risico observationele studie, monitoring moet worden geregeld terwijl dat niet wettelijk verplicht is. De werkgroep acht dit echter noodzakelijk met een beroep op de bescherming van de veiligheid van de proefpersoon. Daarom dient elk onderzoeksprotocol dat onder de WMO valt en ter toetsing aan een toetsingscommissie wordt aangeboden een monitorplan te bevatten.

---

<sup>1</sup> *US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations – A risk-based approach to monitoring. August 2011*  
*European medicines agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. August 2011*

Tabel 2

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

	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring	Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
Monitor frequentie	1 visite per jaar per centrum	2-3 visites/jaar per centrum, afhankelijk van inclusiesnelheid en eerder geobserveerde deviaties	3 of meer visites/jaar per centrum, afhankelijk van inclusiesnelheid en eerder geobserveerde deviaties
Patiëntenstroom <sup>1</sup>	Inclusiesnelheid en uitval percentage	Inclusiesnelheid en uitval percentage	Inclusiesnelheid en uitval percentage
Trial Master File / Investigator File	Aanwezigheid en volledigheid van het onderzoeksdossier	Aanwezigheid en volledigheid van het onderzoeksdossier	Aanwezigheid en volledigheid van het onderzoeksdossier
Informed consent	1-10%	25%	100%
In-/exclusie criteria	Eerste 3 deelnemers per centra, daarna 1-10% <sup>2</sup>	Eerste 10 deelnemers per centra, daarna 25% <sup>2</sup>	100%
Source Data Verification	1-10% (Op basis van tevoren gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)	25% (Op basis van tevoren gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)	100% (Op basis van tevoren gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)
SAEs en (in geval van geneesmiddel) SUSAR's <sup>3</sup>	1-10% van de proefpersonen op eventueel gemiste SAE's + verificatie geëigende meldingsprocedures	25% van de proefpersonen op eventueel gemiste SAE's + verificatie geëigende meldingsprocedures <sup>3</sup>	100% van de proefpersonen op eventueel gemiste SAE's + verificatie geëigende meldingsprocedures

<sup>1</sup> Het monitoren van de patiëntenstroom dient ongeacht de risicoclassificatie bij al het onderzoek plaats te vinden. Een te lage inclusiesnelheid kan het goed voltooien van onderzoek bedreigen.

<sup>2</sup> Indien er fout-geïncludeerde deelnemers in de studie zijn opgenomen (het schenden van exclusiecriteria in relatie tot veiligheid is hier vooral van belang), dienen alle dossiers van dat specifieke centrum gecontroleerd te worden, ongeacht de mate van intensiteit van monitoring.

<sup>3</sup> Indien de rapportage en/of geëigende melding van ernstige bijwerkingen (SUSAR) of ernstig ongewenste voorvallen (SAE) onvolledig of incorrect is, dienen alle dossiers van dat specifieke centrum gecontroleerd te worden, ongeacht de mate van intensiteit van monitoring.

Studiemedicatie of onderzoeksproduct	Controleer welke instructies deelnemers meekrijgen	Controleer welke instructies deelnemers meekrijgen. Controleer overzichten van ontvangst, uitgifte, retour, opslag, vervaldatum en tijdig bestellen van studiemedicatie of onderzoeksproduct en eventueel aanwezigheid noodenveloppe voor blinding	Controleer welke instructies deelnemers meekrijgen. Controleer overzichten van ontvangst, uitgifte, retour, opslag, vervaldatum en tijdig bestellen van studiemedicatie of onderzoeksproduct en eventueel aanwezigheid noodenveloppe voor blinding
Studieprocedures, apparatuur en faciliteiten	Controleer of instructies voor uitvoer van studieprocedures aanwezig zijn	Controleer of instructies voor uitvoer van studieprocedures aanwezig zijn Controleer, zo nodig, apparatuur en faciliteiten	Controleer of instructies voor uitvoer van studieprocedures aanwezig zijn Controleer altijd apparatuur en faciliteiten
Lab & apotheek (indien van toepassing)	Ga na of laboratorium/apotheek GLP/GMP gecertificeerd zijn	Ga na of laboratorium/apotheek GLP/GMP gecertificeerd zijn	Ga na of laboratorium/apotheek GLP/GMP gecertificeerd zijn
Biologische monsters	Controleer verzameling, labeling en opslag	Controleer verzameling, labeling en opslag	Controleer verzameling, labeling en opslag

### Monitors en procedures

Ongeacht de risicoclassificatie van het onderzoek dienen monitor activiteiten uitgevoerd te worden door gekwalificeerde monitors. Met gekwalificeerd wordt bedoeld dat een training is gevolgd met betrekking tot relevante wet- en regelgeving en specifieke monitoraspecten. De commissie adviseert om de monitoring van een onderzoek met verwaarloosbaar risico te laten uitvoeren door monitors die niet betrokken zijn bij het onderzoek zelf. De monitors kunnen eventueel wel deel uit maken van dezelfde onderzoeksgroep. Bij studies met een matig of hoog risico wordt de monitoring uitgevoerd door een monitor die volledig onafhankelijk is ten opzichte van de onderzoeksgroep. Het is aan de verrichter om te bepalen of dit een externe monitor moet zijn. Monitoractiviteiten dienen gebaseerd te zijn op SOP's. Bevindingen worden in een vast format gerapporteerd aan de hoofdonderzoeker en indien bij multicenter onderzoek ook aan de coördinerende onderzoeker door de monitors in hun eigen, onafhankelijke documentensysteem gearhiveerd. Indien de monitor in een studie substantiële en/of frequent optredende omissies constateert, dient dit tevens gemeld te worden aan de verantwoordelijken binnen het instituut. Hierbij kan men denken aan het afdelingshoofd, divisieleiding en de RvB van het organiserend centrum/instituut.



## 7. Data and Safety Monitoring Board

Een Data and Safety Monitoring Board (DSMB) kan een belangrijke aanvullende waarborg op veiligheid bieden voor mensgebonden onderzoek. Een DSMB is een groep van deskundigen die de groeiende stroom van gegevens uit een lopende klinische trial op gezette tijden bestudeert om vervolgens advies te geven aan de hoofdonderzoeker over het al dan niet voorzetten of aanpassen van de studie. Het instellen van een DSMB wordt voornamelijk ingegeven door veiligheidsaspecten in het betreffende onderzoek (zie ook de EMA richtlijn betreffende DSMB's (EMA/CHMP/EWP/5872/03))<sup>1</sup>. De aandacht gaat daarbij primair uit naar het garanderen van de veiligheid van patiënten, en naar het bewaken van de inclusie en kwaliteit van de uitvoering van het onderzoek. Het gaat hierbij om de extra risico's die proefpersonen lopen bovenop de risico's die met het ondergaan van de standaardbehandeling samenhangen. Naast risicoaspecten spelen ook andere criteria mee die bepalend zijn voor het instellen van een DSMB, zoals de totale omvang, de snelheid van rekrutering en de looptijd van het onderzoek en de kwaliteit van de uitvoering van het onderzoek.

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

Wanneer een veiligheidscommissie wordt ingesteld dient de samenstelling en charter van deze commissie onderdeel uit te maken van het onderzoeksdossier en te worden beoordeeld door de toetsende commissie. Deze kan ook vragen om de instelling van een veiligheidscommissie wanneer zij dit aangewezen acht. Soms wordt de DSMB gevraagd een uitspraak te doen over eerder stopzetten van de trial bij superieure effectiviteit of juist futiliteit. De leden van de DSMB moeten onafhankelijk zijn, dus zonder enig concurrerend belang voor één van de interventies. Zeker bij hoog risico studies dienen niet alle DSMB leden te komen uit hetzelfde UMC als de hoofdonderzoeker. De onafhankelijkheid is dan niet volledig te garanderen. In iedere DSMB moet een clinicus zitting hebben met voldoende kennis op het specifieke terrein, en iemand met een statistische/epidemiologische achtergrond.

---

<sup>1</sup> <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>. Op de website van de CCMO is een template te vinden voor de DSMB charter.



## 8. Auditing

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

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



## 9. Rapportage aan de opdrachtgever

Onderzoekers houden een archief bij van hun onderzoek. Daarnaast heeft elk umc een gevalideerd systeem<sup>1</sup> van registratie en archivering van onderzoeksgegevens en documenten. In het kader van kwaliteitsbewaking moet de opdrachtgever/verrichter, de RvB, actuele management informatie tot haar beschikking hebben over de omvang, de kwaliteit en de veiligheid van lopende studies en afgeronde studies overeenkomstig de bepaalde bewaartermijn. Deze informatie moet geschikt zijn om waar nodig beleid aan te passen en indien gewenst verantwoording af te leggen, bijvoorbeeld aan de IGZ of aan de samenleving als geheel.

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

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

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

---

<sup>1</sup> Een systeem bij voorkeur gevalideerd c.q. gecertificeerd op basis van heersende normen (b.v. NEN 2082) en compliant met wet- en regelgeving (b.v. Archiefwet)



## 10. Archivering

De werkgroep heeft gekeken naar de eisen voor archivering van documenten en gegevens in het kader van door de onderzoeker geïnitieerd mens- gebonden onderzoek en digitalisering van fysieke documenten en gegevens.

Onderzocht is wat de wet- en regelgeving bepalen over archivering van documenten en gegevens door de onderzoeker, de monitor en de RvB als verrichter/opdrachtgever. De volgende vragen hebben daarbij als leidraad gediend:

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

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

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

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

### Veiligheid en belang van de proefpersoon.

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

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

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

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

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



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

- Verwaarloosbaar risico: minimaal 5 jaar.
- Matig en hoog risico: minimaal 20 jaar.

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

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

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

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

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

#### Digitalisering en vervanging van origineel

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

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

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



## 11. Research codes

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

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

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

Wetenschappelijk integer handelen betekent dat men in een mensgebonden studie vasthoudt aan principes en richtlijnen van ethisch en maatschappelijk verantwoord onderzoek. Veel Umc's hebben ervoor gekozen deze principes expliciet te verwoorden in een code. De code moet voor onderzoekers en externe partijen transparant maken welke uitgangspunten als fundamenteel worden gezien. Echter, een kenmerk van principes en richtlijnen is dat het algemeen geformuleerde regels zijn, die in specifieke situaties geïnterpreteerd en concreet gemaakt moeten worden.

### Kwaliteitsborging als onderdeel van een code Wetenschappelijke integriteit

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

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



## 12. Implementatie

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

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

### Evaluatie

De werkgroep heeft zoals afgesproken een jaar na het uitkomen van de eerste brochure in 2010, de voorgestelde maatregelen geëvalueerd of ze voldoen aan het beoogde doel en de verwachtingen en of zij werkzaam zijn voor alle betrokken partijen. Dit heeft geresulteerd in voorliggende uitgave.

### Financiën

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

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



## 13. Bijlagen

### Bijlage 1 - registratie en administratie onderzoek

#### 1 *Algemene gegevens*

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

#### 2 *Goedkeuring*

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

#### 3 *Gegevens voor kwaliteitsmanagement*

- Risicoclassificering
- Geneesmiddelenstudie
- Fase I/II/III/IV
- Monitoring wordt uitgevoerd door
- Volume Monitoring
- DSMB (indien van toepassing)
- Geplande looptijd
- Gezonde proefpersonen en/of patiënten?
- Aantal te includeren proefpersonen
- Jaarlijkse voortgangsrapportage per dossier
- Auditrapportages (indien beschikbaar)

#### 4 *Financiën, geldstroom en inbedding*

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

## Bijlage 2 - overzicht wet- en regelgeving bewaarplicht onderzoeker

Wet-/regelgeving	Onderzoek	Documenten	Bewaartermijn	Verantwoordelijke
Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, Directive 001/20 EG en Directive 2005/28/EU	Geneesmiddelen onderzoek	Essentiële documenten <sup>11</sup>	Ten minste 5 jaar na einde klinische proef	Opdrachtgever (RvB) en onderzoeker
Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en Directive 2001/83/EG	Geneesmiddelen onderzoek ten behoeve van verkrijgen van vergunning voor het in de handel brengen	a) Identificatiecodes b) Patiëntgegevens c) Protocol, standaardwerkvoorschrift en, alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures, onderzoeks dossier, statussen voor alle proefpersonen, eindrapport, indien beschikbaar, audit-certificaat/certificaten d) Eindrapport	a) 15 Jaar b) Conform landelijke regelgeving c) Zolang product in de handel is d) 5 Jaar nadat het geneesmiddel niet meer in de handel is	a) Onderzoeker b) RvB UMC c) Opdrachtgever (RvB) / eigenaar van de gegevens d) Opdrachtgever / eigenaar van de gegevens
Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst	Onderzoek met patiëntgegevens uit medisch dossier	Medisch dossier	15 Jaar	RvB UMC
Archiefwet en de selectielijsten zoals vastgesteld in de diverse Ministeriele Regelingen	a) Onderzoek met patiëntgegevens uit medisch dossier b) Geneesmiddelen onderzoek	a) Medisch dossier b) Patiëntgegevens welke het resultaat zijn van een onderzoek met geneesmiddelen	a) 5 <sup>2</sup> -20 <sup>3</sup> -115 <sup>4</sup> Jaar b) 20 jaar	a) RvB UMC b) RvB UMC
Wet bescherming persoons- gegevens	Onderzoek met persoonsgegevens	Persoonsgegevens	Niet langer bewaren dan noodzakelijk is voor de doeleinden waarvoor zij zijn verzameld of	RvB UMC

<sup>1</sup> De beschrijving van deze documenten is opgenomen in Recommendation on the content of the trial master file and archiving, July 2006. De beschrijving komt overeen met Hoofdstuk 8 van de ICH-GCP richtlijn.

<sup>2</sup> 5 jaar na de laatste behandeling in het kader van de Wet bijzondere opnemings psychiatrische ziekenhuizen of overlijden van de patiënt.

<sup>3</sup> 20 jaar na laatste behandeling of het overlijden van de patiënt.

<sup>4</sup> Geldt alleen voor zogenaamd kerndocumenten: ontslagbrief, operatieverslag, anaesthesieverslag, PA verslag, eerste hulp verslag en bescheiden houdende gegevens over calamiteiten.

			worden gebruikt	
ICH Good Clinical Practice richtlijn	Geneesmiddelenonderzoek	a) Essentiële resp. opdrachtgever- specifieke documenten <sup>1</sup> b) Opdrachtgever specifieke essentiële documenten	Ten minste 2 jaar a) Na de laatste toewijzing van een handelsvergunning en tot er geen lopende/geplande aanvragen meer zijn (4.9.5 en 5.5.11), b) Na stopzetten studie door opdrachtgever (5.5.8)	a) Onderzoeker resp. eigenaar van de gegevens (onderzoeker dan wel opdrachtgever) b) Opdrachtgever (RvB UMC)
Code Goed Gedrag	Onderzoek met gegevens waarop het beroepsgeheim van toepassing is, niet zijnde onderzoek dat onder de WMO valt	a) Anonieme gegevens b) Al dan niet gecodeerde, indirect identificerende gegevens c) Direct identificerende gegevens	a) Geen termijn b) Zolang redelijkerwijs voorzienbaar is dat zij voor het onderzoek kunnen worden gebruikt/'in de regel' vijf jaar c) Zolang redelijkerwijs voorzienbaar is dat zij voor het onderzoek kunnen worden gebruikt	a) Onderzoeker b) Onderzoeker c) Onderzoeker

<sup>1</sup> Nader omschreven in Hoofdstuk 8 van de ICH-GCP richtlijn.



### Bijlage 3 - lijst van te archiveren documenten

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

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

Curriculum vitae, # certificaat ICH-GCP, certificaat BROK*, en/of andere relevante documenten om de kwalificaties van onderzoekers en subonderzoekers aan te tonen	Curriculum vitae, # certificaat GCP, certificaat BROK*, en/of andere relevante documenten om de kwalificaties van nieuwe onderzoekers en subonderzoekers aan te tonen	
Normaalwaarden/ referentie-intervallen voor medische/laboratorium/technische procedures en/of bepalingen zoals beschreven in het protocol	Bijgewerkte versie(s) van normaalwaarden/ referentieintervallen voor medische/laboratorium/technische procedures en/of bepalingen zoals beschreven in het protocol	
Medische/laboratorium/technische procedures en/of bepalingen - Certificatie of - Accreditatie of - Vastgestelde interne kwaliteitsbeheersing en/of externe kwaliteitsbeoordeling of - Andere validatie (waar vereist)	Nieuwe versies van medische/laboratorium/technische procedures en/of bepalingen - Certificatie of - Accreditatie of - Vastgestelde interne kwaliteitsbeheersing en/of externe kwaliteitsbeoordeling of - Andere validatie (waar vereist)	
# Voorbeelden van etiketten voor de verpakking van het onderzoeksproduct		
# Instructies voor het hanteren van het/de onderzoeksproduct(en) en onderzoeksmaterialen		
# Vrachtbrieven voor onderzoeksproduct(en) en onderzoeksmateriaal	# Documentatie van verzending van het/de onderzoeksproduct(en) en onderzoeksmateriaal	
# Analysecertificaten van verzonden onderzoeks- product(en)	# Analysecertificaat/ - certificaten voor nieuwe batches van de onderzoeksproduct(en)	
Procedures voor het verbreken van de code bij geblindeerde onderzoeken		Randomisatiecode en documentatie betreffende verbreking van de onderzoekscodes
Master randomisatielijst		
Monitoring plan*		
Rapportage van monitorbezoek voor aanvang van het onderzoek	Rapporten van monitorbezoeken	Afsluitend monitorrapport van het onderzoek
Rapportage van de aanvang van het onderzoek		
	Relevante contacten behalve bezoeken aan de onderzoekslocatie - Brieven - Vergadernotities - Telefoonnotities	
	Getekende toestemmingsverklaringen	
	Brondocumenten	O.a. originele data van afgesloten project: vragenlijsten, analoge tapes, lab uitslagen en logboeken*



	# Ingevulde, getekende en van een datum voorziene case report forms (CRF's)	
	# Documentatie van correcties in het CRF	
	Melding door onderzoeker aan METC * van SAE's en de bijbehorende rapporten	
	Melding door onderzoeker aan de bevoegde autoriteit(en) en METC van SUSAR's en van andere veiligheidsinformatie	
	Melding van veiligheidsinformatie door de opdrachtgever aan de onderzoekers?	
	Interim- of jaarlijkse rapporten aan de METC en autoriteit(en)	
	Screeninglijst van proefpersonen voor het onderzoek	
	Codelijst proefpersoonidentificatie	Gecompleteerde codelijst proefpersoonidentificatie
	Inclusielijst proefpersonen	
	# Verantwoording onderzoeksproducten op de onderzoekslocatie	# Verantwoording onderzoeksproducten op de onderzoekslocatie
	Handtekeningenlijst	
	Lijst van bewaarde monsters van lichaamsvloeistoffen of weefsels	
		Auditcertificaat
		Definitief rapport van de onderzoeker aan de METC en # aan de bevoegde autoriteit(en)
		# Documentatie betreffende de vernietiging van het onderzoeksproduct
		Onderzoeksrapport

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

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

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





### **Afkortingen en begrippen**

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



#### Colofon

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

#### Met bijdragen van

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

#### Redactie

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

#### Eindredactie

Dr. Carolien Bouma, NFU  
Martine Piekhaar, NFU

#### Fotografie

Vincent Boon

#### Opmaak en druk

Drukkerij Badoux bv, Houten

#### Meer informatie

Voor meer informatie kunt u terecht bij de NFU, Mw. dr. C.J. Bouma, [nfu@nfu.nl](mailto:nfu@nfu.nl)

oktober 2012 - NFU-12.6053

-----